

Visie

Van de redactie

Editorial

Infectieziekten: een kwestie van gewicht?!

Dr. R.J.A. Diepersloot

Artikelen

Pro-inflammatoire cytokinen in diabetes mellitus: relatie met gevoeligheid voor infectie

M.G. Netea, R.J.L. Stuyt, B-J. Kullberg, C.J. Tack, J.W.M. van der Meer

Luchtweginfecties bij patiënten met diabetes mellitus

R.J.A. Diepersloot, K.P. Bouter

Urineweginfecties bij vrouwen met diabetes mellitus

S.E. Geerlings, R. Meiland, A.I.M. Hoepelman

Een patiënt met een diabetische voet is een 'immuungecompromitteerde patiënt'

M.H. Nabuurs-Franssen, K. Bakker, N.C. Schaper

Nieuwe malariamiddelen: behandeling en chemoprophylaxe van malaria anno 2002

P.A. Kager

Rubrieken

Ingezonden

In memoriam

Personalia

Promoties

Agenda

Index tiende jaargang

1

Advertentie

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

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

Eindredactie

Mw. G. Brouwer
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 brouwer@zuidencomm.nl

Oplage

800 exemplaren, 4 x per jaar

Abonnementen

€ 35,- per jaar voor niet-leden van de NVMM,
Europa € 42,50 per jaar, losse nummers € 10,20.
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., 2003
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, 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 gedeponeerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

ISSN 0929-0176

Visie	2
Van de redactie	3
Editorial	4
Infectieziekten: een kwestie van gewicht?!	
<i>Dr. R.J.A. Diepersloot</i>	
Artikelen	
Pro-inflammatoire cytokinen in diabetes mellitus: relatie met gevoeligheid voor infectie	5
<i>M.G. Netea, R.J.L. Stuyt, B-J. Kullberg, C.J. Tack, J.W.M. van der Meer</i>	
Luchtweginfecties bij patiënten met diabetes mellitus	8
<i>R.J.A. Diepersloot, K.P. Bouter</i>	
Urineweginfecties bij vrouwen met diabetes mellitus	12
<i>S.E. Geerlings, R. Meiland, A.I.M. Hoepelman</i>	
Een patiënt met een diabetische voet is een ‘immuungecompromitteerde patiënt’	17
<i>M.H. Nabuurs-Franssen, K. Bakker, N.C. Schaper</i>	
Nieuwe malariamiddelen: behandeling en chemoprophylaxe van malaria anno 2002	22
<i>P.A. Kager</i>	
Rubrieken	27
Ingezonden	27
In memoriam	29
Personalia	30
Promoties	30
Agenda	31
Index tiende jaargang	33

Are we prepared?

Eind 2001 werd in deze rubriek aandacht gevraagd voor herkenning van bijzondere infectieziekten in relatie tot bioterrorisme.¹ Door de weliswaar kleine maar reële dreiging van een bioterroristische daad, moeten de medisch-microbiologische laboratoria erop voorbereid zijn het oorzakelijk agens snel te detecteren ('laboratory preparedness'). Ook vanuit het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport werd op dat belang gewezen.²

De arts-microbioloog van Nederland werden eind oktober 2001 al benaderd met een schrijven van J.E. Degener en M.F. Peeters vanuit het 'outbreak'-managementteam (OMT), over dit onderwerp met daarbij een overzicht van de laboratoriumdiagnostiek van aandoeningen door *Bacillus anthracis* met aanbevolen literatuur en websites. Collega W.P.J. Severin heeft zich ingespannen de LCI-protocollen te actualiseren voor wat betreft bioterroriserelevante infectieziekten.

De literatuur heeft bol gestaan over bioterrorisme. Tijdens veel congressen en symposia werd dit onderwerp besproken. Anthrax heeft de meeste aandacht gekregen. Complete afleveringen van tijdschriften werden eraan gewijd.³ Recent werd nogmaals gewezen op het feit dat microbiologische laboratoria, verbonden aan algemene ziekenhuizen, van groot belang zijn bij eerste herkenning van bijzondere infecties.⁴ Men kan het allemaal wat overdreven vinden, een beetje té Amerikaans - dat vinden wij ook wel - maar een toets op de 'laboratory preparedness' is wel op zijn plaats. Per slot van rekening zijn de klinische verschijnselen van anthrax-inhalatie dermate weinig specifiek dat het laboratorium waarschijnlijk als eerste met de diagnose zal komen.

Wij dachten dat een jaar voorbereiding voldoende zou zijn en stuurden in november 2002 in SKMM-verband (die ons overigens ook om een dergelijke rondzending had verzocht) vier *Bacillus*-stammen naar 77 aan de SKMM deelnemende laboratoria. De rondzending heette 2002-I-10 Grampositieve staven en bevatte A: *Bacillus cereus*, B: *Bacillus licheniformis*, C: *Bacillus anthracis* en D: *Bacillus mycoides*. De *Bacillus anthracis* was een, natuurlijk voorkomende, niet-toxineproducerende stam en kon dus gewoon per post worden verstuurd.

Van 72 laboratoria hebben wij een reactie ontvangen. Wat naar onze mening een gemakkelijk rondzending leek te worden, liet een pover resultaat zien: slechts 14 procent (10/72) van de laboratoria bleek in staat (of heeft zich ingespannen om) alle stammen juist te determineren en maar 49 procent (35/72) was in staat *Bacillus anthracis* te herkennen. Eén laboratorium stelde vast dat het een niet-toxineproducerende stam betrof. Hoewel de vraagstelling bij de rondzending determinatie (op speciesniveau) was, bleek dat veel laboratoria isolaten van *Bacillus sp.* vrijwel vanzelfsprekend als contaminanten beschouwen en niet verder determineren dan op genusniveau. Het ligt niet in onze bedoeling nu de rondzending verder te gaan bespreken, maar een aantal ouderwetse technieken die determinatie van *Bacillus sp.* mogelijk maken, is in een aantal van onze laboratoria blijkbaar teloor gegaan.

Aan onze eerdere uitspraak dat het laboratorium (bedoeld was het microbiologisch laboratorium) waarschijnlijk als eerste met de diagnose anthrax zal komen, beginnen wij nu wel wat te betwijfelen, om van enige 'laboratory preparedness' maar te zwijgen. Onze rondzending heeft er wel voor gezorgd dat menig laboratorium haar laboratoriumvoorschrift voor determinatie van *Bacillus*-soorten aan het schrijven of aan het herzien is. Wij hopen en denken dat het uit een volgende rondzending zal blijken.

Dr. M.F. Peeters, arts-microbioloog, voorzitter Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

**B.M.W. Diederik, agio medische microbiologie,
Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, St. Elisabeth Ziekenhuis, Postbus 747, 5000 AS Tilburg**

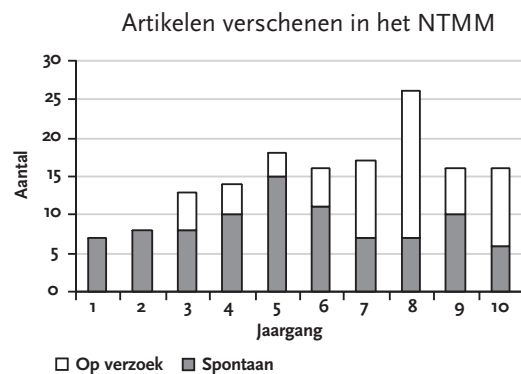
Literatuur

1. Peeters MF. Bioterrorisme en medische microbiologie. Ned Tijdschr Med Microbiol 2001;9:98.
2. Kingma JH, Wijngaarden JK van. Infectieziekten als wapen; waakzaamheid geboden. Ned Tijdschr Geneeskd 2001;145:2364-5.
3. Bioterrorism-related anthrax. Emerg Infect Dis 2002;8(10):1013-184.
4. Snyder JW. Role of the Hospital-Based Microbiology Laboratory in Preparation for and Response to a Bioterrorism Event. J Clin Microbiol 2003;41:1-4.

NTMM boven Jan

Jan Kaan is teruggetreden als hoofdredacteur van het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie. Gedurende zeven jaren heeft hij zich met verve van deze taak gekweten. Kaan blijft lid van de redactie. Bij zijn aantreden in 1996 kenmerkte hij het tijdschrift als een vakblad voor de generalist. Dat is het ook gebleven, maar niet zonder slag of stoot. Hoe houd je het blad aantrekkelijk voor aanbieders van manuscripten, voor leveranciers van informatie, voor adverteerders en, om wie het met name gaat, voor lezers? Als hoofdredacteur zag hij 123 voor publicatie geaccepteerde manuscripten langskomen. Zelf schreef hij twaalf redactionele bijdragen, waarvan acht gewijd aan zijn visie over het uitgeven van het tijdschrift.

In tien jaar tijd is de oplage gegroeid van vijfhonderd exemplaren naar achthonderd nu. Een grote toename in aantal vond plaats in 1999, toen besloten werd het bestand van abonnees op het tijdschrift, uit te breiden met de leden van de Vereniging voor Infectieziekten. Aan het eind van eveneens 1999 werd overgestapt van uitgeverij Elsevier Bedrijfsinformatie naar Van Zuiden Communications, nog steeds de huidige uitgever en de vierde op rij in zeven jaar tijd. De teruglopende advertentie-inkomsten, het opkomen van elektronisch dataverkeer en de mindere aanvoer van spontaan aangeleverde manuscripten (zie figuur) noopten de redactie in 2000 zich te beraden over de toekomst van het blad. Belangrijk daarbij waren de wensen van de lezers, die in 2001 voor de tweede keer met behulp van een enquête (eerste in 1994) werden geïnventariseerd. De koers die de redactie tot dan toe volgde, behoeft geen grote bijstelling. De vertrouwde uitvoering in gedrukte vorm bleef bij de lezers favoriet. Inmiddels verschijnt het NTMM ook in PDF-formaat op de website van de vereniging. Het is aan Jan Kaan en het bestuur van de NVMM te danken dat een goede oplossing werd gevonden voor de nijpend geworden financiering van het blad, zonder de leden extra te hoeven belasten en met behoud van redactionele autonomie.



Op de laatste redactievergadering zijn oude ideeën opgepoetst, zoals het stimuleren van casuïstische bijdragen (bijvoorbeeld vanuit de werkgroepen Oost en West en vanuit de vakinhoudelijke werkgroepen) en van korte samenvattingen van dissertaties. Themanummers over onderwerpen als kwaliteit, automatisering, laboratoriummanagement en nieuwe diagnostische mogelijkheden zijn in voorbereiding. U ziet de gang zit er goed in. Met de elfde jaargang begint de tweede decade van het NTMM. Waar het tijdschrift over tien jaar staat, valt in de huidige casinomaatschappij met geen mogelijkheid te voorspellen.

Rest mij namens de redactie allen te danken die op welke wijze dan ook het afgelopen jaar, in het zicht of in de schaduw, een bijdrage hebben geleverd aan de totstandkoming van de tiende jaargang. Bijzondere erkentelijkheid gaat uit naar Jan Kaan. Voor het tijdschrift waren het zeven fantastische jaren.

Alphons M. Horrevorts, afdeling voor Medische Microbiologie en Infectieziekten, tevens Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen

Infectieziekten: een kwestie van gewicht?!

De geleidelijk om zich heen grijpende epidemie van obesitas werpt ook voor de medische microbiologie schaduwen vooruit in de vorm van haar uiterste consequentie: diabetes mellitus. Op dit moment telt ons land al meer dan 400.000 patiënten met diabetes mellitus en mede door de ouderwordende 'baby boomers' zal dit aantal de komende jaren met meer dan 20 tot 40.000 per jaar toenemen. Binnen onze gezondheidszorg zijn patiënten met diabetes verreweg de belangrijkste groep immuungecompromitteerde patiënten.

Infecties kunnen niet alleen bijdragen aan invaliderende complicaties als de diabetische voet, maar ook leiden tot een snelle dood ten gevolge van banale streptokokken- c.q. stafylokokkeninfecties of tot bizarre, niet zelden verminkende infecties als mucormycosis of maligne otitis externa. Voor patiënten met diabetes mellitus zijn infectieziekten ook in 2003 nog steeds een belangrijke doodsoorzaak.

Het is dan ook opmerkelijk dat dit onderwerp in de achter ons liggende twintig jaar, zowel binnen onze eigen gelederen als binnen de interne geneeskunde, zo weinig aandacht heeft gekregen. Zelfs binnen de Nederlandse Vereniging voor Diabetes Onderzoek was er nauwelijks belangstelling voor het onderwerp immuniteit en afweer.

Het accent dat gelegd werd op optimale metabole controle en de daarvan uitgaande boodschap dat - mits goed ingesteld - een patiënt met diabetes mellitus net zo gezond zou zijn als ieder ander, heeft daaraan zeker bijgedragen. Een andere belemmerende factor is ongetwijfeld het standpunt van veel endocrinologen dat met infectieziekten samenhangende morbiditeit en mortaliteit niet zozeer gerelateerd is aan diabetes zelf als wel aan de daarmee verbonden complicaties als nefropathie, neuropathie en atherosclerose.

Het is dan ook verheugend dat in het nu voorliggende nummer van het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie een aantal jonge collega's uit de interne geneeskunde publiceert over eigen onderzoek; temeer daar zij zich opnieuw de vraag stellen of stoornissen in de afweer inherent verbonden zijn met diabetes mellitus.

Antwoorden op deze vraag zouden ook voor de microbioloog in de dagelijkse praktijk consequenties kunnen hebben, bijvoorbeeld met betrekking tot het beleid bij asymptomatische bacteriurie. Het onderwerp verdient dat jonge artsen-microbioloog vanuit hun eigen expertise in de toekomst een bijdrage aan de discussie leveren.

Rob J.A. Diepersloot, medisch-microbioloog, Medisch Microbiologisch Laboratorium, Diakonessenhuis, Bosboomstraat 1, 3582 KE Utrecht

Pro-inflammatoire cytokinen bij diabetes mellitus: relatie met gevoeligheid voor infectie

M.G. NETEA, R.J.L. STUYT, B.-J. KULLBERG, C.J. TACK, J.W.M. VAN DER MEER

Bij diabetes zijn verschillende defecten in de gastheerweerstand beschreven die een rol kunnen spelen in het verhoogde risico van infectieuze complicaties. Voorbeelden daarvan zijn een verminderde chemotactische activiteit van granulocyten en monocyten, een abnormale adherentie van fagocyten en een gestoorde capaciteit tot fagocytose, en het intracellulair doden van micro-organismen. Al deze afweermechanismen worden gestimuleerd door pro-inflammatoire cytokinen, mediators geproduceerd door leukocyten tijdens het ontstekingsproces.

De productie van pro-inflammatoire cytokinen, zoals tumor necrosis factor- α , interleukine-1 β , interleukine-12 en interferon- γ , is een cruciale gebeurtenis in de normale immuunrespons. Bij patiënten met diabetes mellitus (DM) bestaat een complexe disregulatie van de synthese van pro-inflammatoire cytokinen. Terwijl in het beginstadium van DM type 1 een verhoogde pro-inflammatoire cytokinenproductie een cruciaal onderdeel is van het auto-immuunproces leidend tot insulitis en celdestructie, wordt het late stadium van DM type 1 en type 2 gekenmerkt door een verminderde cytokinenproductiecapaciteit. Deze remming van cytokinenproductie zou kunnen bijdragen aan de gevoeligheid voor infecties bij patiënten met matig ingestelde diabetes. Uit de meeste onderzoeken lijkt naar voren te komen dat een optimale diabetesregulatie (meestal met insuline) de beschreven afwijkingen kan normaliseren.

Trefwoorden: cytokinen, diabetes mellitus

Inleiding

Diabetes mellitus (DM) is één van de grote gezondheidsproblemen in de westerse maatschappij. De door diabetes veroorzaakte morbiditeit neemt toe en de complicaties van DM type 2 brengen een toenemende ziektelast met zich mee. Hoewel infectieuze complicaties relatief weinig frequent zijn, zijn er specifieke infecties die juist bij diabetes voorkomen en een aantal infecties die vaker voorkomen.¹ Bij diabetes zijn verschillende defecten in de gastheerweerstand beschreven die een rol kunnen spelen, waaronder een verminderde chemotactische activiteit van granulocyten en monocyten,^{2,3} een abnormale adherentie van fagocyten,⁴ een gestoorde capaciteit tot fagocytose en het intracellulair doden van micro-organismen.⁵ Al deze afweermechanismen worden gestimuleerd door pro-inflammatoire cytokinen, mediators geproduceerd door leukocyten tijdens het ontstekingsproces. Gespeculeerd wordt dat ten minste een deel van de defecten in de gastheerweerstand bij patiënten met diabetes het resultaat is van verstoringen in de cytokinenproductie.

Pro-inflammatoire cytokinen en gastheerweerstand

Cytokinen zijn kleine (8-26 kilodalton), niet-structurele, actieve moleculen die vooral worden gesynthetiseerd door cellen van het afweersysteem. Er zijn vele families van cytokinen beschreven, maar gebaseerd op hun functies kunnen ze grofweg worden onderverdeeld in pro- en anti-inflammatoire cytokinen, groeifactoren en interferonen. Circulerende concentraties van pro-inflammatoire cytokinen zijn bij gezonde individuen laag of niet detecteerbaar, maar hun afgifte wordt

sterk gestimuleerd wanneer pathogene micro-organismen de gastheer binnendringen.

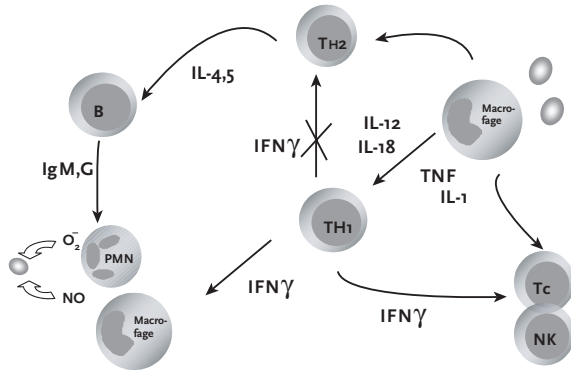
Dit overzicht is gericht op de rol van pro-inflammatoire cytokinen in de gastheerweerstand en ontsteking.

De voornaamste pro-inflammatoire cytokinen die worden geproduceerd tijdens een infectie zijn: tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukine-1 α (IL-1 α) en -1 β (IL-1 β), interferon- γ (IFN- γ), IL-12 en IL-18. Enerzijds vormen deze cytokinen signalen die de verschillende componenten van de gastheerweerstand waarschuwen, met aantrekking en activatie van fagocyten en lymfocyten, verhoogde expressie van cellulaire receptoren voor pathogene micro-organismen en hun producten, en stimulatie van de bactericidemechanismen. Deze mechanismen zijn er op gericht om binnendringende micro-organismen te elimineren (Figuur 1).⁶⁻⁸ Het cytokinenetwerk coördineert de verschillende componenten van het immuunsysteem, waarmee het belangrijkste informatiesysteem voor de immuunrespons tot stand komt. Anderzijds draagt een overmatige cytokinenproductie bij tot de immunopathologie van ziekten als reumatoïde artritis, de ziekte van Crohn en DM type 1.^{9,10}

Recent ontstane DM type 1 en pro-inflammatoire cytokinen

Wanneer er wordt gesproken over het cytokinenprofiel bij patiënten met diabetes moet onderscheid worden gemaakt tussen DM type 1 en type 2. Ook is het belangrijk onderscheid te maken tussen recent ontstane en lang bestaande DM. Bovendien zijn de auto-immuunmechanismen bij DM type 1

Figuur 1. Wanneer een intracellulaire pathogeen de gastheer binnendringt, worden macrofagen geactiveerd om TNF, IL-1, IL-12 en IL-18 af te scheiden. IL-12 en IL-18 activeren op hun beurt T-cellen en NK-cellen om IFN- γ te produceren. IFN- γ induceert samen met IL-12 de differentiatie van CD4+-cellen in het Th1-fenotype, gekarakteriseerd door productie van IFN- γ , IL-2 en lymphotoxine- α (LT- α). Daarnaast is IFN- γ in staat de differentiatie van CD4+-cellen in het Th2-fenotype te remmen, dat zou leiden tot synthese van IL-4, IL-5 en IL-10, sterke remmers van de Th1-typecytokinen. IFN- γ activeert ook de microbicide activiteit van de macrofaag door productie van TNF, reactieve zuurstof- en stikstofintermediären, en verhoogde MHC-expressie. Naast de werking op macrofagen is activatie van neutrofiële granulocyten een additioneel mechanisme waardoor IFN- γ beschermt tegen infectie.



alleen actief in de eerste maanden tot jaren na de diagnose, zolang de auto-immuunstimulus (de β -cel in de pancreas) nog aanwezig is; het auto-immuunproces dooft uit als resultaat van de totale destructie van de eilandjes van Langerhans. De ontdekking dat IL-1 de insulinesecretie door β -cellen van het pancreas kan verminderen en in hoge concentraties zelfs toxisch is voor β -cellen,¹¹ heeft geleid tot de hypothese dat een verstoring van de IL-1-productie een cruciale stap is in de pathogenese van DM type 1.¹² De IL-1-genfamilie bestaat uit IL-1 α , IL-1 β en IL-1-receptorantagonist (IL-1Ra). Terwijl IL-1 α en IL-1 β pro-inflammatoire cytokinen zijn die het afweersysteem activeren, antagoniseert IL-1Ra hun werking door binding en blokkade van de IL-1-receptoren op de cellen. De cytokines van de IL-1-familie worden geproduceerd door een groot scala aan cellen, waarvan mononucleaire fagocyten, granulocyten en vaatendothelcellen de belangrijkste zijn. Inderdaad hebben wij en anderen aangetoond dat niet alleen de IL-1 β -productie van de bloedcellen van patiënten met recent ontstane DM type 1 is verhoogd, maar ook dat de verhouding tussen IL-1 β en de natuurlijke antagonist IL-1Ra significant hoger is bij patiënten met DM type 1, vergeleken met controlepersonen.^{10,13} Dit aspect is van speciaal belang omdat is gebleken dat verstoring in het evenwicht tussen pro- en anti-inflammatoire cytokinen in het algemeen, en van IL-1 en IL-1Ra in het bijzonder, betrokken is bij de ontstaanswijze van ziekten als reumatoïde artritis,¹⁴ chronische inflammatoire darmziekten¹⁵ en Lyme artritis.¹⁶ Daarnaast is een verhoogde capaciteit van cytokinenproductie ook beschreven in eerstegraads familieleden van patiënten met DM type 1 met een hoog risico op DM.^{17,18}

Naast IL-1 spelen ook de pro-inflammatoire cytokinen TNF, IL-12 en IFN- γ een rol bij de destructie van β -cellen, voornamelijk door versterking van de toxische effecten van IL-1.¹⁹ Verschillende onderzoeken hebben een verhoogde productie van TNF, IL-12 en IFN- γ aangetoond bij patiënten met recent ontstane DM type 1 vergeleken met gezonde controlepersonen en patiënten met DM type 2.^{13,20-22}

Pro-inflammatoire cytokinen in late stadia van DM

Een ander patroon wordt gezien bij patiënten bij wie de diagnose DM type 1 al langer geleden is gesteld. Naarmate de

diabetes langer bestaat, wordt de cytokinenproductie minder, leidend tot lagere spiegels van IL-1^{23,24}, TNF²⁵ en IL-2²³ dan bij gezonde vrijwilligers. Omdat pro-inflammatoire cytokinen worden beschouwd als een cruciale schakel in het initiëren van een effectieve gastheerweerstand, is de hypothese dat de verminderde cytokinenproductie verantwoordelijk is voor de verhoogde gevoeligheid voor infecties bij patiënten met DM.²⁶

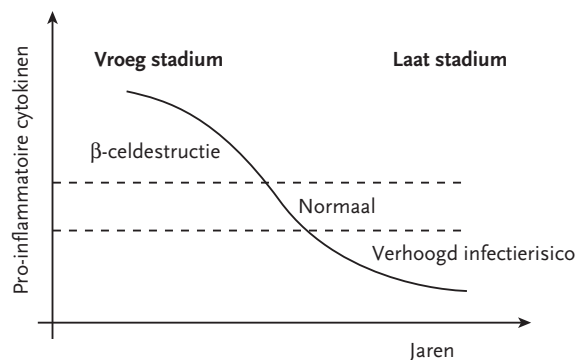
De mechanismen leidend tot gestoorde cytokinenproductie in de late stadia van diabetes zijn niet goed begrepen. Mogelijk spelen genetische invloeden een rol, omdat DM type 1 geassocieerd is met bepaalde HLA-haplotypen zoals DR3 en DR4. Echter, het onderzoek van het 'linkage disequilibrium' tussen de TNF-polymorfismen en het HLA-systeem hebben laten zien dat de HLA-haplotypen geassocieerd met auto-immuundiabetes ook gepaard gaan met de neiging naar een verhoogde, en niet verlaagde productie van pro-inflammatoire cytokinen.²⁷

Een andere mogelijkheid om de verlaagde productie van cytokinen in de late stadia van diabetes te verklaren betreft het hyperglykemische milieu-interieur dat bij deze patiënten aanwezig is. Een belangrijke rol van glucose als modulator van immuunfuncties is aangetoond in vroegere onderzoeken, die een toegenomen fagocytose en motiliteit van leukocyten laten zien na gelijktijdige toediening van glucose en insuline.³ Daarentegen vermindert een aanzienlijke hyperglykemie (boven 25 mmol/l) zowel de fagocytose als de leukocytenmotiliteit.^{3,5} Tevens verhoogt glucose de expressie van adhesiemoleculen zoals E-selectine, intracellulair adhesiemolecuul-1 (ICAM-1) en vasculair celadhesiemolecuul-1 (VCAM-1) op endotheliale cellen²⁸ en vergroot het de binding van leukocyten aan endotheel.²⁹ Alle hierboven beschreven afweerfuncties, inclusief fagocytose, leukocytenmigratie en adhesie, worden gereguleerd door pro-inflammatoire cytokinen. Het is daarom verleidelijk te speculeren dat de hoge glucoseconcentraties deze functies beïnvloeden door initiële modulatie van cytokinesynthese. Inderdaad heeft glucose een onderdrukkend effect op de IL-2 en IL-6-productie.³⁰ Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de verminderde cytokinenproductie bij patiënten met lang bestaande diabetes. In andere onderzoeken konden deze resultaten niet worden gereproduceerd en zijn zelfs stimulerende effecten van hyperglykemie op de TNF-synthese beschreven.^{31,32} Daarnaast kan de verhoogde vorming van 'advanced glycation end-products' bij diabetespatiënten ook leiden tot stimulatie, eerder dan remming, van cytokinenproductie.³³ Andere verklaringen zullen daarom nader moeten worden onderzocht om de verminderde cytokinesynthese bij langdurig bestaande diabetes te verklaren.

Conclusies

De productie van pro-inflammatoire cytokinen is een cruciale gebeurtenis in de normale immuunrespons. Bij patiënten met DM bestaat een complexe disregulatie van de synthese van pro-inflammatoire cytokinen. Terwijl in het beginstadium van DM type 1 een verhoogde pro-inflammatoire cytokinenproductie een cruciaal onderdeel is van het auto-immuunproces leidend tot insulitis en celdestructie, wordt het late stadium van de ziekte gekenmerkt door een verminderde capaciteit tot cytokinenproductie (Figuur 2). Deze remming van cytokinenproductie zou kunnen bijdragen aan de gevoeligheid voor infecties van patiënten met matig ingestelde diabetes. Over DM type 2 is in dit kader veel minder bekend.

Figuur 2. Cytokineproductiecapaciteit tijdens het verloop van auto-immuun DM type 1. In het beginstadium van de ziekte draagt een toegenomen pro-inflammatoire cytokineproductie bij aan de pathogenese. Wanneer de β -cellen progressief worden vernietigd en geëlimineerd, dooft het auto-immuunproces uit en wordt de pro-inflammatoire cytokineproductie in het late stadium van de ziekte minder. Dit zou gepaard kunnen gaan met een verhoogde gevoeligheid voor infectieuze complicaties. Het patroon van cytokineproductie bij patiënten met DM type 2 lijkt op dat van patiënten met DM type 1- in het late stadium van de ziekte.



Uit de meeste onderzoeken blijkt dat een optimale diabetesregulatie (meestal met insuline) de beschreven afwijkingen kan normaliseren.

Summary

The increased risk for certain infectious complications in patients with diabetes mellitus (DM) has been attributed to various defects in the function of the immune response, such as a defective chemotactic activity of granulocytes and monocytes, an abnormal adherence and a distorted phagocytic activity of phagocytes, as well as an impaired intracellular killing of micro-organisms. All these mechanisms are stimulated by pro-inflammatory cytokines, small mediators synthesised by the cells of the immune system during the inflammatory reaction. The production of pro-inflammatory cytokines such as tumour necrosis factor- α , interleukin-1 β , interleukin-12 and interferon- γ is crucial for the proper activation of the host defence. A complex dysregulation in the cytokine network has been described in patients with DM. In patients with newly diagnosed DM, an increased production of pro-inflammatory cytokines plays an important role in the auto-immune process, resulting in insulinitis and β -cell destruction. In contrast, cells from patients with long-standing diabetes type 1 or type 2 have a defective release of pro-inflammatory cytokines upon challenge with microbial stimuli. It has been hypothesised that the impairment in the production of pro-inflammatory cytokines in these patients could have a significant contribution in their increased susceptibility for infection. It also appears that improvement of the metabolic control of diabetes could restore at least in part these abnormalities.

M.G. Netea*, R.J. L. Stuyt, B.J. Kullberg, C.J. Tack,

J.W.M. van der Meer,

Universitair Medisch Centrum St Radboud en Nijmeegs Universitair Centrum voor Infectieziekten, afdeling Algemeen Interne Geneeskunde (541), Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel. (024) 361 88 19, fax (024) 354 17 34, * correspondentie.

Literatuur

- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1906-12.
- Mowat AG, Baum J. Chemotaxis of PMN's from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971;284:621-6.
- Baciu I, Derevenco V, Vitebski V, Ilea V, Grosu M. Influenta insulinei si a glucozei asupra functiei fagocitare si mobilitatii leucocitelor. *Stud Cercet Endocrinol* 1967;18:121-9

- Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974;23:9-15.
- Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JH. Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1978;27:889-94.
- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-147.
- Beutler BE. Tumor necrosis factors. The molecules and their emerging roles in medicine. New York: Raven Press, 1992.
- Gallin JI, Farber JM, Holland SM, Nutman TB. Interferon-gamma in the management of infectious diseases. *Ann Int Med* 1995;123:216-22.
- Feldmann M, Taylor P, Paleolog E, Brennan FM, Maini RN. Anti-TNF-alpha therapy is useful in rheumatoid arthritis and Crohn's disease: analysis of the mechanisms of action predicts utility in other diseases. *Transplant Proc* 1998;30:4126-7.
- Mandrup-Poulsen T, Pociot F, Molvig J, Shapiro L, Nilsson P, Emdal T, et al. Monokine antagonism is reduced in patients with IDDM. *Diabetes* 1994;43:1242-7.
- Mandrup-Poulsen T, Bendtzen K, Nerup J, Dinarello CA, Svenson M, Neilsenet JH. Affinity purified interleukin-1 is cytotoxic to isolated islets of Langerhans. *Diabetologia* 1986;29:63-7.
- Mandrup-Poulsen T, Zumsteg U, Reimers J, Pociot F, Morch L, et al. Involvement of interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonist in pancreatic beta-cell destruction in insulin-dependent diabetes mellitus. *Cytokine* 1993;5:185-91.
- Netea MG, Hancu N, Blok WL, Grigorescu Sido P, Popa L, Popa V, et al. Interleukin-1 β , tumour necrosis factor- α and interleukin-1 receptor antagonist in newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus: comparison to long-standing diabetes and healthy individuals. *Cytokine* 1997;9:284-7.
- Chomarat P, Vannier E, Dechanet J, et al. Balance of IL-1 receptor antagonist and IL-1b in rheumatoid synovium and its regulation by IL-4 and IL-10. *J Immunol* 1995;154:1432-9.
- Casini-Raggi V, Kam L, Chong YJT, Fiocchi C, Pizarro TT, Cominelli F. Mucosal imbalance of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease: a novel mechanism in chronic intestinal inflammation. *J Immunol* 1995;154:2434-40.
- Miller LC, Lynch EA, Isa S, Logan JW, Dinarello CA, Steere AC. Balance of synovial fluid IL-1b and IL-1 receptor antagonist and recovery from Lyme arthritis. *Lancet* 1993;341:146-8.
- Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, Lo SSS, Hawa M, Viberti GC, et al. Elevated levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia* 1996;39:9-9.
- Szelachowska M, Kretowski A, Kinalska I. Increased in vitro interleukin-12 production by peripheral blood in high-risk IDDM first degree relatives. *Horm Metab Res* 1997;29:168-71.
- Mandrup-Poulsen T, Bendtzen K, Dinarello CA, Nerup J. Human tumor necrosis factor potentiates human interleukin-1-mediated rat pancreatic beta-cell cytotoxicity. *J Immunol* 1987;123:4077-83.
- Kulseng B, Skjak-Braek G, Folling I, Espevik T. TNF production from peripheral blood mononuclear cells in diabetic patients after stimulation with alginate and lipopolysaccharide. *Scand J Immunol* 1996;43:335-40.
- Ciampolillo A, Guastamacchia E, Caragiulo L, Lollino G, De Robertis O, Lattanzi V, et al. In vitro secretion of interleukin-1beta and interferon-gamma by peripheral blood lymphomononuclear cells in diabetic patients. *Diab Res Clin Pract* 1993;21:87-93.
- Kallmann JA, Huther M, Tubes M, Feldkamp J, Gries FA, Lampeter EF, et al. Systemic bias of cytokine production toward cell-mediated immune regulation in IDDM and toward humoral immunity in Graves' disease. *Diabetes* 1997;46:237-43.
- Luger A, Graf H, Schwarz HP, Stummvoll HK, Luger TA. Decreased serum interleukin-1 activity and monocyte interleukin-1 production in patients with fatal sepsis. *Crit Care Med* 1986;14:458-61.
- Sahdev I, Port F, Herry A. Macrophage-released interleukin-1 in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1992;81:935-6.
- Ohno Y, Aoki N, Nishimura A. In vitro production of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1072-7.
- Geerlings SE, Brouwer EC, Kessel KCPM van, Gaastra W, Stolk RP, Hoepelman AIM. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2000;30:995-1001.
- Jacob CO, Fronek Z, Lewis GD, Koo M, Hansen JA, McDevitt HO. Heritable major histocompatibility complex class II-associated differences in production of tumor necrosis factor alpha: relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:1233-7.
- Morigi M, Angioletti S, Imberti B, Donadelli R, Micheletti G, Figliuzzi M, et al. Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a Nf-kB-dependent fashion. *J Clin Invest* 1998;101:1905-15.
- Kim JA, Berliner JA, Natarajan RD, Nadler JL. Evidence that glucose increases monocyte binding to human aortic endothelial cells. *Diabetes* 1994;43:1103-7.
- Reinhold D, Ansorge S, Schleicher ED. Elevated glucose levels stimulate transforming growth factor- β 1, suppress interleukin IL-2, IL-6 and IL-10 production and DNA synthesis in peripheral blood mononuclear cells. *Horm Metab Res* 1996;28:267-70.
- Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Mumano F. Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes* 1996;45:954-9.
- Hancu N, Netea MG, Baciu I. High glucose concentrations increase the tumor necrosis factor-alpha production capacity by human peripheral blood mononuclear cells. *Rom J Physiol* 1998;34:325-30.
- Vlassara H, Brownlee M, Manogue KR, Dinarello CA, Pasagian A. Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. *Science* 1988;240:1546-8.

Luchtweginfecties bij patiënten met diabetes mellitus

R.J.A. DIEPERSLOOT, K.P. BOUTER

Vóór de introductie van insuline waren luchtweginfecties, naast het diabetisch coma, voor patiënten met diabetes mellitus de belangrijkste doodsoorzaak. Ook nu nog zijn respiratoire infecties een belangrijke bron van morbiditeit en mortaliteit. Belangrijkste oorzaken hiervoor zijn een verminderde afweer, verstoringen in het metabole evenwicht en co-morbiditeit in de vorm van cardiovasculaire aandoeningen, nierinsufficiëntie en polyneuropathie. Onderscheid moet worden gemaakt in infecties waarbij niet zozeer de incidentie als wel de morbiditeit en mortaliteit zijn verhoogd, en ziektebeelden die in een verhoogde mate of soms zelfs vrijwel uitsluitend bij patiënten met diabetes mellitus worden waargenomen. Vertegenwoordigers van de eerste categorie zijn bijvoorbeeld infecties met *S. pneumoniae* en influenza. In de tweede groep vinden wij tuberculose, aspiratiepneumonieën, meliodosis, maligne otitis externa en rhinocerebrale mucormycose.

Patiënten met diabetes mellitus dienen jaarlijks tegen influenza te worden gevaccineerd en komen in aanmerking voor vaccinatie tegen pneumokokken. Vergoeding van deze laatste vaccinatie laat op zich wachten.

Trefwoorden: diabetes mellitus, influenza, *S. pneumoniae*, tuberculosis

Inleiding

Leonard Thompson, de eerste patiënt die met insuline werd behandeld, overleed in 1935 aan de gevolgen van een stafylokokkenpneumonie, die door zijn behandelaars geduid werd als een complicatie van influenza. Tot aan het begin van de vorige eeuw waren infectieziekten en met name tuberculose, naast het diabetisch coma voor patiënten met diabetes mellitus, de belangrijkste doodsoorzaak.¹ De komst van insuline heeft hun prognose echter aanzienlijk verbeterd. Desalniettemin leven ook nu nog vele clinici alsook artsen-microbioloog met de perceptie dat diabetespatiënten bijzondere risico's lopen voor en bij het doormaken van infectieziekten.

Dit concept is zeker niet onomstreden. Een aantal gerenommeerde internisten-diabetoloog betoogt dat diabetespatiënten in algemene zin geen verhoogd infectierisico hebben.² Ook voor patiënten met diabetes mellitus geldt dat cardiovasculaire aandoeningen de belangrijkste doodsoorzaak vormen.³⁻⁶ Uit onderzoeken naar de mortaliteit komt verder naar voren dat de mortaliteit voor alle belangrijke doodsoorzaken en in alle leeftijdscategorieën, hoger ligt voor patiënten met diabetes mellitus dan voor de rest van de bevolking. De meeste aandacht gaat vanzelfsprekend uit naar de cardiovasculaire mortaliteit. Niet alle onderzoeken vermelden de mortaliteit ten gevolge van longontsteking en influenza apart, maar brengen die onder bij de overige natuurlijke doodsoorzaken.^{3,5} Tierny *et al.* vermelden een toename van de mortaliteit ten gevolge van longontsteking en influenza van 70 tot 80 procent. Deze doodsoorzaak komt daarmee in dit onderzoek op de vijfde plaats.⁶ Franse onderzoekers vermelden voor luchtweginfecties een vergelijkbare toename in de mortaliteit. In hun onderzoek zijn, na cardiovasculaire aandoeningen, luchtweginfecties in alle leeftijdscategorieën de belangrijkste doodsoorzaak.⁴

Afweerstoornissen

Degenen die betogen dat diabetespatiënten geen verhoogd infectierisico hebben, voeren als argument voor een hogere mortaliteit doorgaans aan dat deze secundair is aan andere aan diabetes gerelateerde risicofactoren, zoals cardiovasculaire aandoeningen en nierfunctiestoornissen.^{7,8} Hoewel deze risicofactoren zeker zullen bijdragen aan een hogere mortaliteit, zijn er sterke aanwijzingen dat ook een verminderde afweer een rol kan spelen. Een aantal onderzoeken toont aan dat de chemotaxie van granulocyten bij diabetespatiënten is verstoord. Deze afweerfunctie verbetert weliswaar bij verbeterde metabole controle maar herstelt ook bij normoglykemie niet volledig.⁹ Ook de fagocytose is bij slecht gereguleerde patiënten verstoord.¹⁰ Een betere metabole controle herstelt deze functie slechts partieel.¹¹ Bagdade *et al.* toonden tevens aan dat het defect niet volledig is toe te schrijven aan een disfunctie van de leukocyt zelf. Serum van hyperglykemische patiënten verminderde de fagocytose van leukocyten verkregen van controlepersonen. Verder verbeterde serum van deze controlepersonen de functie van de leukocyten van diabetespatiënten.¹¹

Nolan *et al.* toonden een verminderde intracellulaire afdoening aan van bacteriën bij slecht gereguleerde patiënten.¹² Deze bevindingen werden later bevestigd door Rayfield *et al.*, die in hun onderzoek met *S. aureus* en *C. albicans* een relatie vonden met de metabole controle.¹³

Community acquired pneumonia (CAP)

Hoewel er weinig twijfel bestaat aan een hogere mortaliteit ten gevolge van CAP bij patiënten met diabetes mellitus, blijft het omstreden of de incidentie van CAP hoger ligt. Ook in recente onderzoeken komt diabetes mellitus in het ene onderzoek wel¹⁴ en in een volgende onderzoek niet als een risicofactor naar voren.¹⁵ Gezien de tegenstrijdige onder-

zoeksgegevens moeten we er van uitgaan dat een verhoogde incidentie van CAP in algemene zin niet is aangetoond. Onderscheid moet worden gemaakt in pathogenen waar een verhoogde incidentie wel is aangetoond en pathogenen die vooral zijn geassocieerd met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. In de eerste categorie vinden we pathogenen als *S. aureus*, *M. tuberculosis*, Enterobacteriaceae (bij aspiratiepneumoniën) en een aantal bijzondere ziektebeelden als mucormycosis en melioidosis.

De tweede categorie wordt vooral gevormd door influenza, *S. pneumoniae* en *L. pneumophila*.

Staphylococcus aureus

De relatie tussen antecedente, oppervlakkige stafylokokkeninfecties en het optreden van een stafylokokkenpneumonie is fraai gedocumenteerd in het klassieke onderzoek van Goslings.¹⁶ Patiënten met diabetes mellitus hebben een verhoogd risico voor het doormaken van dergelijke huid- en wondinfecties, met name indien zij slecht zijn gereguleerd dan wel lijden aan een diabetische voet.¹⁷ Afgezien van een hogere incidentie van oppervlakkige stafylokokkeninfecties zijn diabeten vaker drager van *S. aureus* in de neus. Dragerschap van *S. aureus* is geassocieerd met een slechte metabole controle en recente ziekenhuisopname.¹⁸

Met name voor *S. aureus* zijn afweerstoornissen, fagocytose en intracellulaire afdoding in het bijzonder goed gedocumenteerd. Bij patiënten met diabetes mellitus vormen ze de belangrijkste argumenten voor een verhoogd risico voor het doormaken van een stafylokokkenpneumonie.¹⁹

Streptococcus pneumoniae

Zoals reeds is gememoreerd, is een hogere incidentie van pneumokokkeninfecties niet definitief bewezen. Diabetes mellitus als onderliggende aandoening gaat echter wel gepaard met een grotere kans op het ontwikkelen van een bacteriëmie en een slechtere prognose bij het doormaken van invasieve infecties.²⁰

Onderzoeken naar de risicofactoren bij patiënten met een pneumokokkenbacteriëmie geven voor diabetes mellitus uiteenlopende percentages van 10 tot 20 procent.^{21,22} Deze percentages worden vooral beïnvloed door de hoge aantallen alcoholisten in de eerste onderzoeksgroep en een hogere gemiddelde leeftijd in de laatste onderzoeksgroep. Van Amping *et al.* tekenen daarbij aan dat de diagnose diabetes mellitus bij één van de vijf patiënten niet eerder bekend was en pas bij of gedurende de opname werd gesteld.

Legionella pneumophila

Infecties met *L. pneumophila* gaan bij patiënten met diabetes mellitus gepaard met een verhoogde morbiditeit; een verminderde cellulaire afweer is waarschijnlijk de belangrijkste oorzaak. Diabetes is zowel voor het ontwikkelen van een CAP als voor een in het ziekenhuis ontstane *Legionella*-pneumonie een belangrijke risicofactor.²³ De mortaliteit van gehospitaliseerde patiënten is ook hoger bij diabetes als onderliggend lijden. El-Ebiary berekent in zijn onderzoek een relatief risico van 4,3 voor overlijden bij aanwezigheid van diabetes mellitus.²⁴

Influenza

Niet alle onderzoeken naar oversterfte specificeren naar onderliggende aandoening, alle onderzoeken die dat wel doen vermelden diabetes als een van de belangrijkste risicofactoren.²⁵⁻²⁷ In het onderzoek van Housworth en Langmuir

wordt berekend dat gedurende een influenza-epidemie de sterfte onder diabetespatiënten met 5 tot 12 procent toeneemt.²⁶ Het relatieve overlijdensrisico ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten werd door Barker en Mullooly in hun onderzoek uit 1982 berekend op 39, indien sprake was van één risicofactor (waaronder diabetes). In dit onderzoek wordt fraai geïllustreerd dat bij combinatie van risicofactoren het risico niet cumulatief maar exponentieel stijgt, waarbij de combinatie cardiovasculair lijden met diabetes dan wel COPD, het grootste risico met zich brengt. Overigens berekenen anderen veel lagere relatieve risico's voor patiënten met diabetes mellitus. Cameron *et al.* komen over een periode van 13 jaar tot een relatief risico van 2,0 voor overlijden tijdens influenza-epidemiën.⁵³

Nederlands onderzoek dat zich baseerde op ziekenhuisopnames gedurende wel en niet-epidemische jaren laat een relatief risico van 5,7 tot 6,2 voor hospitalisatie zien. Overlijden ten gevolge van diabetische keto-acidose en longontsteking gedurende de ziekenhuisopname was daarbij in epidemische jaren significant hoger dan in niet-epidemische jaren (respectievelijk 25 versus 14 procent, $p < 0,05$).²⁸ Ook anderen kwamen tot een mortaliteit van 25 procent bij keto-acidose gedurende een influenza-epidemie.²⁹

Mycobacterium tuberculosis

Voor de komst van insuline was tuberculose met het acidotisch coma bij diabetespatiënten de belangrijkste doodsoorzaak.¹ Zelfs na de introductie van insuline was de incidentie van pulmonale tuberculose onder diabetespatiënten ongeveer drie keer hoger dan onder bij mensen zonder diabetes.³⁰ In de periode tussen 1920 en 1970 is de mortaliteit ten gevolge van tuberculose onder patiënten met diabetes mellitus echter aanzienlijk gedaald. Publicaties over de associatie tussen tuberculose en diabetes zijn daarmee schaars geworden.

Een Engels onderzoek uit 1957 onder bijna 2.000 patiënten die zich voor het eerst met diabetes presenteerden en bij wie protocollair een thoraxfoto werd gemaakt, liet bij 18,2 procent afwijkingen zien passend bij tuberculose. Bij een grote controlegroep (circa 60.000 patiënten) was het percentage 4,9.³¹ In ontwikkelingslanden lopen patiënten door een combinatie van minder goede metabole controle en hogere expositie, nog steeds een zeer hoge kans op het ontwikkelen van een pulmonale tuberculose. Zo wordt tuberculose bij patiënten met diabetes mellitus in Nieuw Guinea elf keer vaker gediagnosticeerd dan bij gezonde leeftijdsgenoten.⁶²

De klinische presentatie van tuberculose kan bij diabetespatiënten anders zijn dan bij patiënten zonder diabetes. Zo zijn bij patiënten met diabetes mellitus vaker de onderste longkwabben aangedaan (29 procent versus 4,5 procent) en wordt het verloop vaker gecompliceerd door pleuritis.^{63,64}

De behandeling van tuberculose is bij diabetespatiënten niet anders dan bij patiënten zonder diabetes. Wel dient extra aandacht te worden besteed aan de toxische effecten van INH, met name bij die patiënten die reeds een klinisch manifeste polyneuropathie hebben. Tevens dient rekening te worden gehouden met een grotere kans op recidief, ook bij een volledig doorlopen behandeling van negen maanden met tuberculostatica.

Aspiratiepneumonie

Terpenning *et al.* vinden in hun onderzoek onder 220 ouderen met een intact gebit een odds-ratio van 3,5 voor aspiratiepneumonie bij diabetespatiënten.³⁴ In een onder-

zoek onder 378 patiënten die in het verleden reeds een CVA doormaakten (op zich reeds een belangrijke risicofactor) bleek 33 procent van de patiënten met een acute (aspiratie)pneumonie diabetes mellitus te hebben, tegen slechts 9,3 procent van de patiënten die een dergelijke complicatie niet ontwikkelden ($p=0,005$).³⁵ Aspiratie gedurende de slaap komt ook frequent bij gezonde personen voor, maar de hoestreflex en de reinigende werking van trilhaarepitheel voorkomt erger. Patiënten met diabetes mellitus kunnen door een autonome neuropathie een verminderde slik- en hoestreflex hebben. Belangrijker nog is een gestoorde maagontleding, zoals die bij 20 tot 25 procent van de diabetespatiënten wordt aangetroffen en die predisponeert tot reflux en aspiratie. Een andere risicofactor is de hoge prevalentie van periodontitis bij patiënten met diabetes mellitus. Bij patiënten met diabetes mellitus zijn een aantal omstandigheden voor het ontwikkelen van een periodontitis buitengewoon gunstig. Gedacht moet worden aan de microangiopathie en een hoog glucosegehalte in het speeksel.³⁷

Bijzondere verwekkers

Pseudomonas species

Hoewel een enkele keer ook andere Gramnegatieve staven of *S. aureus* worden geïsoleerd, is *P. aeruginosa* verreweg de belangrijkste verwekker van maligne otitis externa (MOE). Dit ziektebeeld is in hoge mate geassocieerd met diabetes mellitus; 90 procent van de na 1968 gerapporteerde patiënten had diabetes mellitus als onderliggende aandoening.³⁸ Zwemmen, het dragen van een gehoorapparaat, het spoelen van de gehoorgang en voorafgaande antibiotische therapie zijn belangrijke risicofactoren.³⁸ Bij inadequate therapie zal ongeveer 30 procent een Bell's palsy ontwikkelen, bij 25 procent zijn ook een of meerdere andere hersenzenuwen aangedaan. Meer ernstige complicaties worden gezien in de vorm van osteomyelitis van de hersenbasis, meningitis en trombose van veneuze sinussen.³⁸ De mortaliteit van MOE bedraagt in historische onderzoeken circa 20 procent en is sterk gecorreleerd aan de aanwezigheid van de eerder vermelde complicaties. Recidieven treden bij 10 tot 30 procent van de patiënten op en worden doorgaans veroorzaakt door een persisterende osteomyelitis van de schedelbasis.³⁸

Melioidosis, een ziektebeeld veroorzaakt door *Burkholderia pseudomallei* is endemisch in grote delen van Zuidoost-Azië en Australië. In het noorden van Australië is melioidosis de belangrijkste oorzaak van fataal verlopende CAP. De mortaliteit bedraagt circa 20 procent, maar kan oplopen tot 80 procent indien de patiënt zich presenteert met verschijnselen van shock. Mortaliteit is gerelateerd aan de aanwezigheid van risicofactoren. De belangrijkste factor in deze is diabetes mellitus; 40 tot 50 procent van de klinische patiënten is diabetespatiënt.

Gebaseerd op het idee dat het risico voor diabetespatiënten zijn oorsprong vindt in een gestoorde functie van granulocyten, werd door de groep van Currie een zestal patiënten met septische shock behandeld met G-CSF. Hoewel op basis van een dergelijk klein aantal geen conclusies kunnen worden getrokken, zijn de eerste resultaten veelbelovend; alle zes patiënten overleefden, tegen een historische mortaliteit van circa 80 procent bij patiënten in een vergelijkbare klinische conditie.³⁹

Mucormycose

Rhinocerebrale mucormycosis (RCM) wordt veroorzaakt door schimmels uit de genera *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor* en

Absidia. Het betreft een zeldzame aandoening die zich vooral, doch niet uitsluitend, voordoet bij patiënten met diabetes mellitus.⁴⁰ De meeste van hen zijn slecht gereguleerd en/of hebben op het moment van klinische presentatie een ketoacidose. Opvallend is dat ook bij patiënten zonder diabetes nogal eens sprake is van een metabole acidose.⁴¹ Met name de combinatie van hyperglykemie en acidose zou gunstig zijn voor de groei van *Rhizopus oryzae*. De oorzaak hiervan zou liggen in de door de acidose verminderde binding van ijzer aan transferrine; de verhoging van de concentratie van vrij ijzer zou de groei van de schimmel bevorderen.⁴² De infectie begint met een invasie van het slijmvlies van neus of verhemelte. Vervolgens ontwikkelt zich een proptosis, zwelling van het aangezicht en necrose van het verhemelte en/of het neusslijmvlies. De mortaliteit is bij uitgestelde behandeling circa 60 procent. Direct chirurgisch ingrijpen in combinatie met (liposomale) amfotericine B en herstel van de metabole regulatie doet de mortaliteit dalen tot onder de 20 procent.

Discussie

Resumerend denken wij toch te mogen concluderen dat bij patiënten met diabetes mellitus sprake is van een verhoogde morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van luchtweginfecties. De mate waarin hiervan sprake is blijft onderwerp van discussie en is voor sommige infecties (bijvoorbeeld pneumokokkeninfecties) mogelijk minder dramatisch als wel eens wordt verondersteld. Voor de arts-microbioloog en de behandelaar ligt de omvang van het probleem vooral verscholen in de aantallen. Er zijn in Nederland inmiddels meer dan 400.000 diabetespatiënten en hun aantal zal de komende 20 jaar met nog eens circa 200.000 toenemen. In omvang zijn zij daarmee ongetwijfeld de grootste groep immuungecompromiteerde patiënten. Daarnaast moet men bij de individuele patiënt bedacht zijn op de aanwezigheid van andere risicofactoren, zoals cardiovasculaire aandoeningen, COPD en nierfunctiestoornissen. Immers, bij combinatie van risicofactoren nemen morbiditeit en mortaliteit niet cumulatief maar exponentieel toe, zodat bij sommige infecties (*Legionella*, influenza) relatieve risico's van in de honderden worden bereikt. De behandeling van luchtweginfecties is bij patiënten met diabetes mellitus niet wezenlijk anders dan bij gezonden. Het toevoegen van G-CSF bij patiënten met levensbedreigende infecties zou in de naaste toekomst mogelijk waardevol blijken. De eerste berichten over G-CSF bij melioidosis staan niet op zichzelf, ook bij de behandeling van de diabetische voet zijn eerder hoopgevende resultaten gemeld.

De belangrijkste winst is ongetwijfeld te behalen door vaccinatie tegen de belangrijkste pathogenen.

Hoewel patiënten met diabetes mellitus type 1 een verminderde humorale immunerespons hebben na influenzavaccinatie, blijft het percentage patiënten dat beschermende antilichaamtiters opbouwt voldoende hoog om vaccinatie na te streven. De antilichaamproductie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is vergelijkbaar met die van gezonde leeftijdgenoten.⁴³ Omdat de antilichaamproductie bij pneumokokkenvaccinatie T-cel-onafhankelijk verloopt, is de respons bij diabetespatiënten vergelijkbaar met die van gezonde controlepersonen. Inmiddels worden in een groot aantal westerse landen patiënten met diabetes mellitus tegen pneumokokken gevaccineerd. In Nederland is het wachten, ondanks een gunstige kosteneffectiviteitanalyse, nog steeds op een positief advies van de Gezondheidsraad.

Summary

Prior to the introduction of insulin, respiratory infections, tuberculosis in particular and diabetic coma were the major causes of mortality in patients with diabetes mellitus. Even now, these patients remain vulnerable to respiratory pathogens, due to a combination of impaired immune response, metabolic dysregulation and comorbidity as cardiovascular diseases, renal insufficiency and polyneuropathy. One should make a distinction between infections that occur with a normal incidence but an increased morbidity/mortality on the one hand, and infections that occur more frequently and in some instances almost exclusively in patients with diabetes mellitus on the other hand. The first category is represented by pneumococcal and influenza infections. The second category is represented by aspiration pneumonia, tuberculosis, melioidosis and rare clinical syndromes like malignant otitis externa and rhinocerebral mucormycosis.

Patients with diabetes mellitus should receive annual vaccination against influenza and are eligible for vaccination against *S. pneumoniae*. Reimbursement for the latter vaccination is still pending in the Netherlands.

Keywords: diabetes, influenza, *S. pneumoniae*, tuberculosis

R.J.A. Diepersloot, arts-microbioloog, laboratorium voor Medische Microbiologie, Diakonessenhuis, Bosboomstraat 1, 3582 KE Utrecht
tel. (030) 256 65 18, fax (030) 2566695, e-mail: Rdiepersloot@Diakhuis.nl

K.P. Bouter, internist-endocrinoloog, Medisch Centrum Jeroen Bosch, Lokatie WAZ, afdeling Interne, Deutersestraat 2, 5223 GV 's-Hertogenbosch, tel. (073) 699 86 70, fax (073) 699 22 57, e-mail: SDR@worldonline.nl

Literatuur

- Fitz R. The problem of pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 1930;180:192-200.
- Larkin JG, Frier BM, Ireland JT. Diabetes mellitus and infection. *Postgrad Med J* 1985;61:233-7.
- Brun E, Nelson RG, Bennett PH, Imperatore G, Zoppini G, Verlato G, et al. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000;23:1119-23.
- Vauzelle-Kervroedan F, Delcourt C, Forhan A, Jougle E, Hatton F, Papoz L. Analysis of mortality in French diabetic patients from death certificates: A comparative study. *Diabetes Metab* 1999;25:404-11.
- Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. Cause-specific mortality in a population with diabetes. The South Tees Diabetes Mortality Study. *Diabetes Care* 2002;25:43-8.
- Tiery EF, Geiss LS, Engelgau MM, Thompson TJ, Schaubert D, Shiveley LA, et al. Population-based estimates of mortality associated with diabetes: use of a death certificate check box in North Dakota. *Am J Public Health* 2001;91:84-92.
- Smitherman KO, Peacock JE. Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. *Med Clin North America* 1995;79:53-77.
- Hak E. Effectiveness and implementation of influenza vaccination: a non-experimental approach [thesis]. Utrecht State University 2001.
- Mowat AG, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971;284:612-27.
- Bybee JD, Rogers DE. The phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes obtained from patients with diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1964;64:1-8.
- Bagdade J, Nielson K, Bulger R. Reversible abnormalities in phagocytic function in poorly controlled diabetic patients. *Am J Med Sci* 1972;263:451-6.
- Nolan CMM, Beaty HN, Bagdade J. Impaired granulocyte bactericidal function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1978;27:889-94.
- Rayfield EJ, Ault MJ, Kensch GT, Brothers MJ, Nechemias C, Smith H. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med* 1982;72:439-50.
- Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzalez CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 1999;13:349-55.
- Farr BM, Bartlett CLR, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. *Respir Med* 2000;94:954-63.
- Goslings WRO, Mulder J, Djajadiningrat J, Masurel N. Staphylococcal pneumonia in influenza. *Lancet* 1957;2:428-30.
- Chandler PT, Chandler SD. Pathogenic carrier rate in diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 1977;273:259-66.
- Lipsky BA, Pecoraro RE, Chen MS, Koepsell TD. Factors affecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatients. *Diabetes Care* 1987;10:483-6.
- Diepersloot RJA, Bouter KP, Hoekstra JBL. Influenza infection and diabetes mellitus. Case for annual vaccination. *Diabetes Care* 1990;13:876-82.
- Watanakunakorn C, Greifstein A, Stroh K, et al. Pneumococcal bacteremia in three community teaching hospitals from 1980-1989. *Chest* 1993;103:1152-6.
- Mirzanejad Y, Roman S, Talbot J, Nicolle L. Pneumococcal bacteremia in two tertiary care hospitals in Winnipeg, Canada. *Chest* 1996;109:173-8.
- Ampting JMA van, Bouter KP, Diepersloot RJA, Overbeek BP, Netten P, Erkelens DW. Pneumococcal bacteraemia: incidence, outcome and predisposing factors. *Eur J Intern Med* 1998;9:145-50.
- England AC, Fraser DW. Sporadic and epidemic nosocomial legionellosis in the United States. Epidemiologic features. *Am J Med* 1981;70:707-11.
- El-Ebiary M, Sarmiento X, Torres A, Nogue S, Mesalles E, Bodi A, et al. Prognostic factors of severe *Legionella pneumoniae* requiring admission to ICU. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;156:1467-72.
- Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics. *Arch Intern Med* 1982;142:85-9.
- Housworth J, Langmuir AD. Excess mortality from epidemic influenza, 1957-1966. *Am J Epidemiol* 1974;100:40-8.
- Cameron AS, Roder DM, Esterman AJ, Moore BW. Mortality from influenza and allied infections in South Australia during 1968-1981. *Med J Aust* 1985;142:14-7.
- Bouter KP, Diepersloot RJA, Romunde LKJ van, Uitslager R, Masurel N, Hoekstra JBL, et al. Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia and death: A hospital Register survey of 1976-1979 in The Netherlands. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;12:61-8.
- Watkins PJ, Soler NG, Fitzgerald MG, Maling JM. Diabetic acidosis during the influenza epidemic. *BMJ* 1970;4:89-91.
- Root HF. The association of diabetes and tuberculosis. *N Engl J Med* 1934;210:1-13.
- Mori MA, Leonardson G, Welty TK. The benefits of isoniazid chemoprophylaxis and risk factors for TB among Oglala Sioux Indians. *Arch Intern Med* 1992;152:547-50.
- Patel MS, Phillips CB, Cabaron Y. Frequent hospital admissions for bacterial infections among aboriginal people with diabetes in central Australia. *Med J Aust* 1991;155:218-22.
- Marais RM. Diabetes mellitus in black and coloured tuberculosis patients. *S Afr Med J* 1980;57:483-7.
- Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kinder Kerr C, Dominguez L, Loesche WJ. Aspiration pneumonia: Dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:557-63.
- Ding R, Logemann JA. Pneumonia in stroke patients: a retrospective study. *Dysphagia* 2000;15:51-7.
- Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1996;1:1-36.
- Oliver RC, Tervonen T. Diabetes - a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol* 1994;65(suppl 5):530-8.
- Rubin J, Yu VL. Malignant external otitis: Insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Am J Med* 1988;85:391-8.
- Currie BJ, Fisher DA, Howard DM, Burrow JNC, Lo D, Selva Nayagam S, et al. Endemic melioidosis in tropical northern Australia: A 10-year prospective study and review of the literature. *Clin Inf Dis* 2000;31:981-6.
- Blitzer A, Lawson W. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope* 1980;90:635-46.
- Meyer RD, Armstrong D. Mucormycosis-changing status. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1973;4:421-51.
- Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, et al. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: Transferrin and iron availability. *Diabetes* 1982;31:1109-14.
- Diepersloot RJA, Bouter KP, Beyer WEP, Hoekstra JBL, Masurel N. Humoral immune response and delayed type hypersensitivity to influenza vaccine in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987;30:397-401.

Urineweginfecties bij vrouwen met diabetes mellitus

S.E. GEERLINGS, R. MEILAND, A.I.M. HOEPELMAN

Vrouwen met diabetes mellitus (DM) hebben vaker asymptomatische bacteriurie (ASB) en urineweginfecties (UWI's) dan vrouwen zonder DM. Wat de oorzaak van de verhoogde prevalentie betreft, lijkt er geen verschil in de virulentie van het veroorzakende micro-organisme te bestaan. Er zijn echter wel enkele verschillen in de gastheer die de verhoogde prevalentie zouden kunnen verklaren. *Escherichia coli* met type-1-fimbriae hechten beter aan uro-epitheelcellen van vrouwen met DM dan aan uro-epitheelcellen van vrouwen zonder DM. Vrouwen met DM en ASB hebben lagere concentraties van cytokines en leukocyten in de urine dan vrouwen zonder DM en met ASB.

In-vitro-studies laten zien dat *E. coli* beter groeien in urine met glucose. Deze risicofactor wordt echter niet in de epidemiologische studies bevestigd.

Er bestaat geen consensus over het wel of niet behandelen van asymptomatische infecties bij deze groep patiënten. Wij menen dat een UWI bij diabetespatiënten als een gecompliceerde UWI moet worden behandeld. Momenteel wordt er veelbelovend onderzoek verricht naar de werking van een vaccin tegen UWI's.

Trefwoorden: urineweginfecties, diabetes mellitus, virulentiefactoren

Inleiding

Diabetes mellitus (DM) is de meest voorkomende endocriene ziekte en het aantal patiënten stijgt gestaag. Geschat wordt dat in 2025 de prevalentie van DM in Nederland 2,7 procent zal zijn en wereldwijd zelfs 5,4 procent.¹ Patiënten met DM hebben een verhoogde kans op infecties en over het algemeen verlopen deze infecties ernstiger dan bij patiënten zonder DM.² De meest voorkomende infectiefocus is de urinewegen.³ Aangezien wij recent een artikel over hetzelfde onderwerp in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde hebben gepubliceerd,⁴ hebben wij ervoor gekozen om in dit artikel uitgebreid de pathogenese, en in een zeer beknopte vorm de epidemiologie en risicofactoren, diagnostiek, kliniek en behandeling van urineweginfecties bij vrouwen met DM, te bespreken.

Pathogenese Algemeen

Bijna alle urineweginfecties (UWI's) ontstaan via de opstijgende route. Afhankelijk van de hoeveelheid en de virulentie van de uropathogenen enerzijds en de afweer van de gastheer anderzijds, vinden achtereenvolgens de stappen van kolonisatie van het periurethrale weefsel en blaas, en de opstijging naar de nieren plaats. Het belangrijkste afweermecanisme is de mictie. Daardoor predisponeren obstructie, stasis en reflux van de urine tot een urineweginfectie.⁵

De verhoogde prevalentie van asymptomatische bacteriurie (ASB) en UWI's bij vrouwen met DM kan het gevolg zijn van een verschil in het veroorzakende uropathogeen, of in de afweer van de gastheer. De uropathogenen van DM-patiënten zijn dezelfde als bij patiënten met een gecompliceerde UWI. *Escherichia coli* komt het meest voor, maar ook worden onder andere *Klebsiella*, *Proteus*, en *Enterobacter spp.* geïsoleerd.⁶⁻⁸

Virulentiefactoren

Het meest voorkomende uropathogeen is *E. coli*. Verschillende virulentiefactoren van de *E. coli* zijn beschreven.⁹ Adherentie van het micro-organisme aan de uro-epitheliale cel is de belangrijkste stap in de pathogenese van UWI's. Daardoor zijn de adherentieorganellen (fimbriae) de belangrijkste. Type-1-fimbriae, S-fimbriae en het afimbriae adhesine (AFA) zijn het meest prevalent in cystitisisolaten en P-fimbriae in pyelonefritisisolaten.⁹ De adherentie van P-fimbriae wordt gemedieerd via het adhesine PapG, die drie verschillende vormen kan hebben, namelijk: PapG-I, PapG-II (of PapG_{IA2}), en PapG-III (of prsG_{J96}).¹⁰ De receptoren voor type-1-fimbriae en P-fimbriae zijn verschillend. Type-1-fimbriae binden aan glycoproteïne-receptoren (uroplakine 1A), die aanwezig zijn op de uro-epitheliale cellen in de blaas,¹¹ terwijl P-fimbriae hechten aan het Gal α 1 \rightarrow 4Gal β -disaccharide van glycolipidreceptoren die met name op de uro-epitheliale cellen van de nier aanwezig zijn.¹² Andere virulentiefactoren zijn het aerobactine (waardoor het voor de *E. coli* mogelijk is om te groeien in een omgeving waar beperkt ijzer is), de cytotoxische necrotiserende factor (CNF) en het hemolysine (beide zijn cytotoxisch).^{9,13}

Johnson en Stamm hebben laten zien dat de *E. coli* van patiënten met urosepsis, die immuungecompromitteerd waren of afwijkingen aan de tractus urogenitalis hadden, minder virulentiefactoren hadden dan *E. coli* geïsoleerd uit niet-immuungecompromitteerde patiënten.¹⁴ Recent bleek dat urosepsisolaten afkomstig van niet-immuungecompromitteerde patiënten vaker de genen PapG-II (PapG_{IA2}) hadden, terwijl urosepsisolaten afkomstig van immuungecompromitteerde patiënten (inclusief DM-patiënten) meer een mengsel waren van *E. coli* met genen voor PapG-II (PapG_{IA2}), PapG-III (prsG_{J96}), alsook PAP-negatieve isolaten.¹⁵ Omdat DM-patiënten als immuungecompromitteerd kunnen wor-

den beschouwd, hebben wij onderzocht of vrouwen met DM en ASB *E. coli* met hetzelfde aantal virulentiefactoren hebben als patiënten zonder DM. Met behulp van de *polymerase chain reaction* (PCR) werden de verschillende virulentiefactoren bepaald (zie boven) van *E. coli*, geïsoleerd uit de urine van vrouwen met DM en ASB. De fenotypische expressie van type-1-fimbriae was gedefinieerd als het aanwezig zijn van mannosegevoelige hemagglutinatie (MSHA), terwijl die van P-fimbriae, S-fimbriae en AFA werd gemeten als het aanwezig zijn van mannoseresistente hemagglutinatie (MRHA).^{9,16} Type-1-fimbriae bleken de hoogste prevalentie te hebben (86 procent genotypisch en 59 procent fenotypisch). S-, P- en AFA-coderende genen waren aanwezig in respectievelijk 30, 20 en 5 procent van de *E. coli*-isolaten; slechts 19 procent van deze stammen had een fenotypische expressie (MRHA) van deze adherentie-organellen. De prevalentiecijfers van de verschillende virulentiefactoren waren vergelijkbaar als bij *E. coli* geïsoleerd uit de urine van vrouwen met ASB en zonder DM.¹⁷ Er lijkt dus geen verschil te bestaan in het veroorzakende uropathogeen tussen vrouwen met DM en zonder DM.

Correlatie virulentiefactoren en kliniek

Dierexperimenteel is aangetoond dat type-1-fimbriae nier schade veroorzaken.¹⁸ Dit vormt een goede verklaring voor de door ons gevonden correlatie tussen een snellere achteruitgang in de nierfunctie van vrouwen met DM type 1 en ASB enerzijds en de expressie van type-1-fimbriae in de veroorzakende *E. coli* anderzijds.¹⁷ Vrouwen met DM type 1 hadden vaker de fenotypische expressie van type-1-fimbriae in de *E. coli* uit hun urine dan vrouwen met DM type 2 (78 versus 55 procent, $p=0,09$).¹⁷ In een grote epidemiologische studie onder schoolmeisjes met een follow-up van vijf jaar werd al eerder aangetoond dat de meisjes met ASB een (subklinische) verslechtering van hun nierfunctie hadden, vergeleken bij meisjes zonder ASB.¹⁹ Ook wij vonden in onze epidemiologische studie van vrouwen met DM met een follow-up van slechts 18 maanden, dat vrouwen met DM type 1 en ASB een trend hadden tot een snellere achteruitgang van de nierfunctie dan vrouwen met DM type 1 zonder ASB.²⁰ Bovenstaande resultaten suggereren dat een snellere achteruitgang van de nierfunctie gedeeltelijk het gevolg is van het aanwezig zijn van *E. coli* met type-1-fimbriae. Normale routine-urinekweken maken geen onderscheid en kunnen invloed hebben op de expressie van de verschillende virulentiefactoren. Recent is een nieuwe techniek beschreven die het mogelijk maakt *E. coli* uit verse urine te determineren, met behulp van een PCR waarmee kan worden berekend welk percentage van de *E. coli* type-1-fimbriae tot expressie brengt.²¹ Wanneer blijkt dat de uitkomst van deze PCR-techniek voorspelt welke patiënt een snellere achteruitgang van de nierfunctie krijgt, kan deze techniek in de toekomst eventueel worden gebruikt om te bekijken welke patiënt met ASB wel en welke niet moet worden behandeld. Wanneer de follow-up van ons cohort van vrouwen met DM in 2004 compleet is, zullen wij dit gaan onderzoeken.

Gastheer

Wat de afweer betreft zijn er verschillende mechanismen gesuggereerd die de verhoogde prevalentie van bacteriurie bij diabetespatiënten zouden kunnen verklaren: 1) de aanwezigheid van glucosurie, 2) defecten in de functie van leukocyten en 3) een verhoogde adherentie van micro-organismen aan het uro-epitheel.

Wat betreft de glucosurie hebben wij aangetoond dat de aanwezigheid van glucose (in vergelijkbare concentraties als bij patiënten met glucosurie) de groei van alle *E. coli*-stammen in urine bevorderde.²² Deze *in-vitro*-resultaten konden echter niet worden bevestigd in de epidemiologische studies, waar glucosurie geen risicofactor voor het hebben van ASB of het krijgen van een UWI, bleek te zijn.^{6,23} Dit kan het gevolg zijn van het verschil van de *in-vitro*-situatie (groei gedurende zes uur) en de *in-vivo*-situatie (mictie iedere vier tot zes uur). Waarschijnlijk groeien de *E. coli* in de aanwezigheid van glucose wel sneller maar hebben zij niet genoeg tijd om te hechten aan het uro-epitheel en worden daarom uitgeplast, waardoor er geen ASB of UWI ontstaat. Glucosurie lijkt *in vivo* geen belangrijke rol te spelen in de pathogenese van bacteriurie bij vrouwen met DM.

Studies naar de functie van granulocyten van diabetespatiënten laten tegenstrijdige resultaten zien.^{24,25} Het blijft ook de vraag wat de klinische relevantie van deze subtiele *in-vitro*-verschillen is. Te meer omdat bacteriurie niet vaker bij patiënten met een granulocytopenie voorkomt.²⁶ Ook wij vonden geen verschil in de granulocytenfuncties tussen vrouwen met en zonder bacteriurie.²⁵ Mogelijk speelt een verandering in de productie van cytokines een belangrijkere rol. Interleukine-6 (IL-6) en interleukine-8 (IL-8) worden bij patiënten met bacteriurie lokaal in de urinewegen geproduceerd.^{27,28} Wij vonden lagere IL-6- en IL-8-concentraties in de urine van vrouwen met DM en ASB, vergeleken met die van vrouwen zonder DM en met ASB. Bovendien waren de lagere IL-6- en IL-8-concentraties gecorreleerd aan een lager aantal leukocyten in de urine.²⁹ Deze lagere aantallen (en dus niet de disfunctie van) leukocyten kunnen mede de oorzaak zijn van de verhoogde prevalentie van bacteriurie bij vrouwen met DM.²⁹

De functie van IL-8 in de pathogenese van UWI's is uitgebreid onderzocht. IL-8 is een chemokine en heeft een sterke chemotactische werking. Bij mensen is aangetoond dat na een infectie met uropathogenen de inductie van IL-8 is gecorreleerd aan het verschijnen van leukocyten in de urine.³⁰ In dierstudies is aangetoond dat IL-8-receptor knock-out(KO)-muizen niet in staat zijn om bacteriën uit de urinewegen te klaren, waardoor zij een ernstige UWI ontwikkelen.³¹ Bij kinderen met recidiverende pyelonefritiden speelt bovengenoemd fenomeen zeer waarschijnlijk een rol. Deze kinderen hebben een afwijkende IL-8-receptorexpressie op hun neutrofiële granulocyten, vergeleken bij de neutrofiële granulocyten van gezonde controlepersonen.³¹ Bovengenoemde studies maken duidelijk dat het aanwezig zijn van goed functionerende IL-8- en neutrofiële granulocyten essentieel is voor het klaren van bacteriën uit de urinewegen. Hultgren *et al.* hebben bij muizen aangetoond dat de meeste uropathogenen met behulp van type-1-fimbriae hechten aan blaascellen en deze cellen zelfs kunnen binnendringen. Tijdens deze invasie wordt IL-6 geproduceerd, wat uiteindelijk leidt tot exfoliatie van geïnfecteerde blaascellen en zodanig als een deel van de immuunrespons kan worden gezien.^{32,33} Wij hypothetiseren dat vrouwen met DM, met hun afgezwakte cytokinerespons, de micro-organismen de mogelijkheid geven om te ontsnappen aan de immuunrespons, waardoor zij aanwezig kunnen blijven in de urinewegen en mogelijk het epitheel kunnen binnendringen en daar een bacterieel reservoir vormen. Een aanwijzing hiervoor is dat genotypisch identieke *E. coli* na twee tot vier maanden uit de urine bij vrouwen met DM kunnen worden gekweekt.³⁴ Het lijkt er dus op dat de lokaal verlaagde cytokine-/chemokinerespons,

gecorrleerd aan de verlaagde leukocytenaantallen in de urine, een belangrijke rol spelen in de pathogenese van bacteriurie bij vrouwen met DM.

De adherentie van micro-organismen aan het uro-epitheel is de belangrijkste stap in de pathogenese van UWI's. Verschillende studies suggereren dat de genetische achtergrond van een patiënt hierbij een rol speelt. Dit is het gevolg van de overeenkomst van uro-epitheliale celreceptoren en bloedgroepantigenen. Sommige mensen scheiden in hun urine of speeksel geen bloedgroepantigenen uit. Deze non-secretors hebben een verhoogde kans om recidiverende UWI's te ontwikkelen.³⁵ Svanborg *et al.* hebben aangetoond dat non-secretors twee unieke glycoproteïne-receptoren voor *E. coli* tot expressie brengen op hun uro-epitheliale cellen die niet werden gezien op uro-epitheliale cellen van secretors.³⁶ Ook in epidemiologische studies zijn associaties tussen een zekere genetische achtergrond en een verhoogde prevalentie van bacteriurie waargenomen.^{37,38}

Eerdere studies hebben aangetoond dat *E. coli* beter hechten aan vaginaal- en uro-epitheelcellen van vrouwen met recidiverende UWI's dan aan deze cellen van vrouwen zonder recidiverende UWI's.^{39,40} Wij hebben dit fenomeen bij diabetespatiënten onderzocht en vonden een verhoogde adherentie van *E. coli* met type-1-fimbriae aan uro-epitheliale cellen van vrouwen met DM, vergeleken bij de cellen van vrouwen zonder DM.⁴¹ Omdat wij eerder hebben aangetoond dat type-1-fimbriae genotypisch en fenotypisch aanwezig waren in respectievelijk 86 en 59 procent van de *E. coli*, afkomstig uit de urine van vrouwen met DM en ASB,¹⁷ menen wij dat deze verhoogde adherentie zeker kan bijdragen aan de verhoogde prevalentie van bacteriurie bij deze groep patiënten. Verder onderzoek moet duidelijk maken of diabetespatiënten een andere receptor voor type-1-fimbriae hebben.

Epidemiologie en risicofactoren

In bijna alle studies wordt wel bij vrouwen en niet bij mannen met DM een verhoogde prevalentie van zowel ASB als symptomatische UWI's beschreven, in vergelijking met controlepersonen zonder DM.^{7,42} In een multicenterstudie van 636 vrouwen met DM vonden wij een prevalentie van ASB van 26 procent (21 procent bij DM type 1 en 29 procent bij DM type 2) en van 6 procent bij 153 vrouwen zonder DM.⁶ Veel verschillende risicofactoren voor het hebben van ASB zijn beschreven.⁷ Na een aparte analyse van vrouwen met DM type 1 en type 2 vonden wij dat bij vrouwen met DM type 1, met een langere duur van de diabetes of met de complicaties perifere neuropathie of macroalbuminurie, vaker ASB voorkwam. Bij de vrouwen met DM type 2 waren leeftijd, aanwezigheid van de complicatie macro-albuminurie en symptomatische UWI in het jaar voor de studie, risicofactoren voor het hebben van ASB.⁶

Tijdens de follow-up van anderhalf jaar ontstond bij 20 procent van de vrouwen met DM (14 procent bij type 1 en 23 procent bij type 2) een symptomatische UWI.²³ Bij vrouwen met DM waren risicofactoren voor het krijgen van een symptomatische UWI dezelfde als bij vrouwen zonder DM. Voor vrouwen met DM type 1 was het hebben van geslachtsgemeenschap de belangrijkste risicofactor, voor vrouwen met DM type 2 was dit de aanwezigheid van ASB.^{23,43,44} Van de vrouwen met DM type 2 en ASB kreeg 34 procent een UWI, voor de vrouwen zonder ASB was dit 19 procent.²⁰

Diagnostiek

De microbiologische diagnostiek van UWI's bij vrouwen met DM is tot op heden niet anders dan bij vrouwen zonder DM. In de richtlijn van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO wordt ook geen specifiek advies voor de diagnostiek van UWI's bij vrouwen met DM gegeven.⁴⁵

De meest accurate test voor de diagnose bacteriurie is de urinekeek. Andere diagnostische testen zijn de dipstick-leukocytenerasetest, de nitrietreductietest en het urinesediment. Een grote variatie in sensitiviteit (27 tot -84 procent) en specificiteit (60 tot -94 procent) van bovenstaande testen is bij verschillende populaties beschreven. Over het algemeen heeft een positief urinesediment de hoogste sensitiviteit (92 procent, maar een specificiteit van 60 procent) en de combinatie van een negatieve leukocytenerase- en nitriettest de hoogste specificiteit (94 procent, maar een sensitiviteit onder 30 procent).⁴⁶

Klinische presentatie

Symptomen van een lage UWI (cystitis) zijn dysurie, pollakiurie, strangurie, hematurie en pijn onder in de buik. Van een hoge UWI (pyelonefritis) zijn de symptomen pijn in de flanken en koorts.⁵ Een pyelonefritis kan resulteren in vele complicaties, zoals bacteriëmie, nierabces, emfysemateuze of xanthogranulomateuze pyelonefritis en papilnecrose. Diabetespatiënten hebben een verhoogde kans op deze complicaties. Ook worden sommige complicaties (bijvoorbeeld emfysemateuze pyelonefritis) alleen bij diabetespatiënten gezien.^{7,8}

Behandeling

Er bestaat geen consensus over het wel of niet behandelen van ASB bij diabetespatiënten.⁴⁷ De belangrijkste vraag is of ASB bij diabetespatiënten tot een versnelde achteruitgang van de nierfunctie leidt. Bij een follow-up van 18 maanden werd een trend (niet significant) gevonden tot een snellere achteruitgang van de nierfunctie bij vrouwen met DM type 1 en ASB, vergeleken bij vrouwen met DM type 1 en geen ASB.²⁰ Deze groep diabetespatiënten wordt momenteel langer vervolgd. Wanneer er inderdaad een significante achteruitgang van de nierfunctie bij deze vrouwen optreedt, zal vervolgens moeten worden onderzocht of behandeling of preventie van ASB dit kan voorkomen.

Wij, en anderen, menen dat een UWI bij een diabetespatiënt moet worden beschouwd en behandeld als een gecompliceerde UWI,⁴⁸ hoewel er nog geen goede studies zijn verricht die dit bevestigen. Daardoor moet een UWI gedurende 10 tot 14 dagen worden behandeld met antibiotica die hoge weefselconcentraties geven (zoals amoxicilline-clavulaanzuur, trimethoprim/sulfametoxazol, of een van de fluorquinolonen).^{7,8}

Vaccinatie

Momenteel worden er interessante studies verricht naar de werking van een vaccin tegen UWI's. Dit vaccin bestaat uit het FimH-adhesine, het bovenste gedeelte van type-1-fimbriae dat verantwoordelijk is voor de hechting van *E. coli* aan het blaasepitheel. Vaccinatie resulteert in de productie van antilichamen tegen FimH in bloed en urine. Deze antilichamen moeten de patiënt tegen binnendringende *E. coli* beschermen en uiteindelijk UWI's voorkomen.⁴⁹ Aangezien ook bij diabetespatiënten een toename van antibioticaresistentie is beschreven,⁵⁰ is het van het grootste belang om de

werking van dit vaccin ook bij deze groep patiënten te onderzoeken. Wij hebben *in vitro* aangetoond dat de hechting van *E. coli* met type-1-fimbriae aan uro-epitheliale cellen van vrouwen met DM worden geremd na toevoeging van dit vaccin.⁵¹

Een andere ontwikkeling op dit gebied is Urovac, een vaccin dat als vaginale zetpil wordt toegediend en bestaat uit dode bacteriën van tien verschillende humane uropathogene isolaten. In een fase-II-studie bij vrouwen met recidiverende UWI's hadden de gevaccineerde vrouwen een significant vergroot interval tussen de UWI's, in vergelijking met vrouwen in de placebogroep. De immunologische respons was wisselend.⁵²

Conclusies

Vrouwen met DM hebben vaker ASB en UWI's dan vrouwen zonder DM. Verschillende risicofactoren zijn beschreven. Wat de oorzaak van de verhoogde prevalentie betreft, lijkt er geen verschil in de virulentie van het uropathogeen te bestaan, maar zijn er wel verschillen in de gastheer beschreven die dit zouden kunnen verklaren. Over het algemeen wordt geadviseerd om bij deze groep patiënten een UWI als een gecompliceerde UWI te behandelen. Echter, over de vraag of ASB wel of niet moet worden behandeld, bestaat geen consensus.

Summary

Women with diabetes mellitus (DM) have more often asymptomatic bacteriuria (ASB) and symptomatic urinary tract infections (UTIs), than women without DM. Different risk factors have been identified. Studying the aetiology of the increased prevalence, no difference in virulence of the causative micro-organism seems to exist. However, there are some differences in the host that can explain the increased prevalence. Type 1 fimbriated *Escherichia coli* adhere better to uroepithelial cells of women with DM, compared to the cells of women without DM. Women with DM and ASB have lower urinary cytokine and leukocyte concentrations compared to women without DM and with ASB.

In vitro studies have shown that *E. coli* grow better in urine with glucose. However, this risk factor has not been confirmed in the epidemiological studies.

No consensus exists whether asymptomatic infections should be treated in diabetic patients. We mean that a UTI in a diabetic patient should be treated as a complicated UTI. At this moment a promising candidate vaccine against UTIs is being studied.

Keywords: Urinary tract infections, asymptomatic bacteriuria, diabetes mellitus, *Escherichia coli*, virulence factors, risk factors, vaccination

Dr. S.E. Geerlings, internist, afdeling Interne Geneeskunde, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

Drs. R. Meiland, arts-onderzoeker, Zorgeenheid Acute Geneeskunde en Infectieziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Prof. dr. A.I.M. Hoepelman, internist-infectioloog, Zorgeenheid Acute Geneeskunde en Infectieziekten en Eijkman-Winkler Instituut Laboratorium voor Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, huispost F 02.126, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel. (030)-250 62 28, fax (030)-252 37 41, e-mail: I.M.Hoepelman@digd.azu.nl

Dankbetuiging:

De in dit artikel genoemde onderzoeken werden mede mogelijk gemaakt door een subsidie van het Diabetes Fonds Nederland (nr. 95.123) en Stichting 'De Drie Lichten'.

Literatuur

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
2. Deresinski S. Infections in the diabetic patient: Strategies for the clinician. *Infectious Disease Reports* 1995;1:1-12.
3. Carton JA, Maradona JA, Nuno FJ, Fernandez-Alvarez R, Perez-Gonzalez F, et al. Diabetes mellitus and bacteraemia: A comparative study between diabetic and non-diabetic patients. *Eur J Med* 1992;1:281-7.
4. Geerlings SE, Meiland R, Hoepelman IM. Urineweginfecties bij vrouwen met diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1832-6.
5. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors). New York: Churchill Livingstone, 1995:662-90.
6. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJL, et al. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:744-9.
7. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:735-50.
8. Hoepelman IM. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4:113-6.
9. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:80-128.
10. Johnson JR. PapG alleles among *Escherichia coli* strains causing urosepsis: Associations with other bacterial characteristics and host compromise. *Inf Immun* 1998;66:4568-71.
11. Zhou G, Mo WJ, Sebbel P, et al. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from *in vitro* FimH binding. *J Cell Sci* 2001;114:4095-103.
12. Hedlund M, Duan RD, Nilsson A, Svensson M, Karpman D, Svanborg C. Fimbriae, transmembrane signaling, and cell activation. *J Infect Dis* 2001;183(suppl 1):S47-50.
13. Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:513-29.
14. Johnson JR, Roberts PL, Stamm WE. P fimbriae and other virulence factors in *Escherichia coli* urosepsis: Association with patients' characteristics. *J Infect Dis* 1987;156:225-9.
15. Otto G, Magnusson M, Svensson M, Braconier J, Svanborg C. Pap genotype and P fimbrial expression in *Escherichia coli* causing bacteremic and nonbacteremic febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:1523-31.
16. Hagberg L, Jodal U, Korhonen TK, Lidin Janson G, Lindberg U, Svanborg Eden C. Adhesion, hemagglutination, and virulence of *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Infect Immun* 1981;31:564-70.
17. Geerlings SE, Brouwer EC, Gaastra W, Stolk RP, Diepersloot RJA, Hoepelman AIM. Virulence factors of *Escherichia coli* isolated from urine of diabetic women with asymptomatic bacteriuria: correlation with clinical characteristics. *Antonie van Leeuwenhoek* 2001;80:119-27.
18. Mizunoe Y, Matsumoto T, Sakumoto M, et al. Renal scarring by mannose-sensitive adhesin of *Escherichia coli* type 1 pili. *Nephron* 1997;77:412-6.
19. Davison JM, Spratt MS, Selkon JB. The effect of covert bacteriuria in schoolgirls on renal function at 18 years and during pregnancy. *Lancet* 1984;ii:651-5.
20. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJL, et al. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001;161:1421-7.
21. Lim JK, Gunther NW, Zhao H, Johnson DE, Keay SK, Mobley HLT. *In vivo* phase variation of *Escherichia coli* type 1 fimbrial genes in women with urinary tract infection. *Infect Immun* 1998;66:3303-10.
22. Geerlings SE, Brouwer EC, Gaastra W, Verhoef J, Hoepelman AIM. Effect of glucose and pH on uropathogenic and non-uropathogenic *Escherichia coli*: studies with urine from diabetic and non-diabetic individuals. *J Med Microbiol* 1999;48: 535-9.
23. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJL, Netten PM, Collet JT, Hoepelman AIM. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23:1737-41.
24. Delamare M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff M-C, Allanic H, Genetet B. Impaired leukocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29-34.
25. Balasoiu D, Kessel KC van, Kats-Renaud HJ van, Collet ThJ, Hoepelman AI. Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. *Diabetes Care* 1997;20:392-5.
26. Wang QN, Qiu ZD. Infection in acute leukemia: an analysis of 433 episodes. *Rev Infect Dis* 1989;11:5163-20.
27. Svanborg C, Agace W, Hedges S, Lindstedt R, Svensson ML. Bacterial adherence and mucosal cytokine production. *Ann N Y Acad Sci* 1994;730:162-81.
28. Benson M, Jodal U, Agace W, et al. Interleukin (IL)-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 1996;174:1080-4.
29. Geerlings SE, Brouwer EC, Kessel KCPM van, Gaastra W, Stolk RP, Hoepelman AIM. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2000;30:995-1001.

30. Agace W, Hedges SR, Ceska M, Svanborg C. Interleukin-8 and the neutrophil response to mucosal Gram-negative infection. *J Clin Invest* 1993;92:780-5.
31. Frendúsz B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Svanborg C. Interleukin-8 receptor deficiency confers susceptibility to acute pyelonephritis. *J Infect Dis* 2001;183(suppl 1):S56-60.
32. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun* 2001;69:4572-9.
33. Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, Hultgren SJ. Bad bugs and beleaguered bladders: Interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:8829-35.
34. Geerlings SE, Brouwer EC, Gaastra W, Hoepelman AIM. Is a second urine necessary for the diagnosis of asymptomatic bacteriuria? *Clin Infect Dis* 2000;31:E3-4.
35. Lomberg H, Cedergren B, Leffler H, Nilsson B, Carlstrom AS, Svanborg Eden C. Influence of blood group on the availability of receptors for attachment of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1986;51:919-26.
36. Stapleton A, Nudelman E, Clausen H, Hakomori S, Stamm WE. Binding of uropathogenic *Escherichia coli* R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histo- blood group secretor status. *J Clin Invest* 1992;90: 965-72.
37. Stamm WE, Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999;28:723-5.
38. Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GKM, Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 1995;21:316-22.
39. Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of in vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1981;304:1062-6.
40. Svanborg Eden C, Jodal U. Attachment of *Escherichia coli* to urinary sediment epithelial cells from urinary tract infection-prone and healthy children. *Infect Immun* 1979;26:837-40.
41. Geerlings SE, Meiland R, Lith EC van, Brouwer EC, Gaastra W, Hoepelman AIM. Adherence of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cells: more in diabetic women than in controls. *Diabetes Care* 2002;25(8):1405-09.
42. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Primary care: Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1906-12.
43. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335: 468-74.
44. Gillenwater JY, Harrison RB, Kunin CM. Natural history of bacteriuria in schoolgirls. A long-term case-control study. *N Engl J Med* 1979;301:396-9.
45. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO: Herziening consensus Urineweginfecties. Utrecht: CBO, 1999.
46. Zaman Z, Borremans A, Verhaegen J, Verbist L, Blanckaert N. Disappointing dipstick screening for urinary tract infection in hospital inpatients. *J Clin Pathol* 1998;51:471-2.
47. Zhanel GG, Harding GKM, Guay DRP. Asymptomatic bacteriuria. Which patients should be treated? *Arch Intern Med* 1990;150:1389-96.
48. Ronald AR, Harding GKM. Complicated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:583-91.
49. Langermann S, Möllby R, Burlein JE, et al. Vaccination with FimH adhesin protects cynomolgus monkeys from colonization and infection by uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 2000;181:774-8.
50. Bonadio M, Meini M, Gigli C, Longo B, Vigna A. Urinary Tract Infection in Diabetic Patients. *Urol Int* 1999;63:215-9.
51. Meiland R, Geerlings SE, Brouwer EC, Coenjaerts FEJ, Langermann S, Hoepelman AIM. Adherence of *Escherichia coli* to uroepithelial cells of women with diabetes mellitus (DM) can be inhibited by vaccine-induced anti-FimCH antiserum [abstract]. 41th Interscience Congress on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2001:L1349.
52. Uehling DT, Hopkins WJ, Balish E, Xing Y, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: Phase II clinical trial. *J Urol* 1997;157:2049-52.

Een patiënt met een diabetische voet is een 'immuungecompromitteerde patiënt'

M.H. NABUURS-FRANSSSEN, K. BAKKER, N.C. SCHAPER

Een diabetisch ulcus van de voet is een van de meest gevreesde complicaties van diabetes mellitus. Diabetische ulcera worden helaas vaak te laat gediagnosticeerd en inadequaet behandeld, genezen langzaam en kunnen gepaard gaan met infecties, gangreen, verlies van kwaliteit van leven en langdurige ziekenhuisopname met eventueel een amputatie van de voet of been. Voetulcera ontstaan door een interactie van huid, subcutaan weefsel, spieren, botten, gewrichten, bloedvaten en zenuwen. Bovendien is er sprake van een gestoorde wondgenezing waardoor deze patiënten kunnen worden gezien als een 'immuungecompromitteerde patiënt'. Bijkomende infecties zijn een grote bedreiging voor voet of been, omdat zij kunnen leiden tot amputaties. De arts-microbioloog is daarom onmisbaar in de multidisciplinaire behandeling. In dit artikel wordt uitgebreid ingegaan op de pathogenetische factoren die leiden tot het ontstaan van een ulcus en op de gestoorde wondgenezing van het geïnfecteerde voetulcus bij deze immuungecompromitteerde patiënt.

Trefwoorden: diabetes mellitus, polyneuropathie, voetulcus

Inleiding

Onder een diabetische voet wordt volgens de 'International Consensus on the Diabetic Foot',¹ verstaan: infection, ulceration and/or destruction of deep tissues associated with neurological abnormalities and various degrees of peripheral vascular disease in the lower limb. Men schat dat 5,2 procent van de wereldbevolking lijdt aan diabetes mellitus. In Nederland zijn dat ongeveer 300.000 tot 400.000 mensen en met het ouder worden van onze bevolking, zal dit aantal nog verder stijgen.

Eén van de meest gevreesde en bedreigende complicaties voor een patiënt met diabetes is een amputatie van teen, voet, onder- of bovenbeen. Een amputatie wordt in 80 tot 90 procent van de gevallen voorafgegaan door een voetulcus. Men schat dat 25 procent van alle mensen met diabetes mellitus een voetprobleem ontwikkelt en dat één op de 15 patiënten ooit een amputatie zal ondergaan. Hoewel per jaar slechts ongeveer vier procent van alle diabetespatiënten een voetulcus heeft, maken de kosten, besteed aan de diabetische voet, 12 tot 15 procent uit van het totale budget voor diabeteszorg.¹ Daarnaast hebben voetulcera een negatief effect op de kwaliteit van leven, onder andere door problemen met de mobiliteit, verlies van werk, afname van sociale activiteiten en door de co-morbiditeit die bij deze patiënten aanwezig is.² In dit artikel wordt uitgegaan van de ulcusclassificatie zoals opgesteld door de Nederlandse Diabetes Federatie in 1999 (zie Tabel 1). Volgens deze indeling is een oppervlakkig ulcus een defect niet dieper dan de subcutis³. Deze voetulcera ontstaan meestal door een combinatie van factoren. De trias van neuropathie, voetdeformiteit en klein voettrauma komt bij 60 procent van de patiënten voor.⁴ Het grootste deel van de voetulcera is neuropathisch of neuro-ischemisch van aard, slechts 10 tot 15 procent zijn zuiver ischemisch. Alhoewel de vasculaire component een cruciale rol speelt in het ontstaan en de behandeling van de diabetische voet, zal in dit artikel niet dieper worden ingegaan op het vasculair onderzoek en

Tabel 1. Ulcusclassificatie volgens NDF-CBO

- | |
|----------------------------|
| • Oppervlakkig |
| - Diep |
| • Niet geïnfecteerd |
| - Geïnfecteerd |
| • Basislijden |
| - Neuropathisch |
| - Neuropathisch/ischemisch |
| - Ischemisch |
| • Lokalisatie |
| • Oorzaak/luxerend moment |

de inbreng van de vaatchirurg. Amputaties van de onderste extremiteiten zijn vooral noodzakelijk bij patiënten met ischemische ulcera en bij patiënten met niet te genezen ernstige infecties. Essentieel is het consult van een vaatchirurg voordat tot amputatie wordt besloten.¹ Amputaties van de onderste extremiteiten gaan gepaard met een verlies aan mobiliteit, een grote kans op een reamputatie en een hoge mortaliteit (73 procent binnen vijf jaar).⁵

Onvoldoende voorlichting aan de patiënt en inadequate kennis over de gecompliceerdheid van de pathogenese bij de behandelaars leidt tot een onnodig hoog aantal amputaties in Nederland en daarbuiten. In dit artikel wordt uitvoerig ingegaan op de pathogenetische factoren en de gestoorde wondgenezing bij patiënten met diabetes mellitus en een voetulcus. Onvoldoende wordt beseft dat een patiënt met

een diabetische voet een 'immuungecompromitteerde patiënt' is. Tijdige herkenning en erkenning, goede preventie en gericht therapeutisch handelen kan het aantal amputaties met 50 procent terugdringen.⁶ Bovendien komt de *International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)* volgend jaar met nieuwe richtlijnen voor de wondbehandeling en behandeling van geïnfecteerde voetulcera, waardoor de zorg voor deze patiënten wereldwijd kan worden verbeterd.

Pathogenese

Polyneuropathie

Distale symmetrische polyneuropathie is een belangrijke factor in de pathogenese van het ontstaan van een voetulcus. Het geleidelijke verlies van de zenuwfunctie beïnvloedt bijna alle onderdelen van de voet, zoals huid, bindweefsel, botstructuren en bloedvaten. Distale polyneuropathie uit zich door een langzaam progressieve uitval van zowel het sensible als motorische zenuwstelsel. Klinische neuropathie kan worden gedefinieerd als 'aanwezigheid van klachten en/of symptomen ten gevolge van beschadiging van het perifere zenuwstelsel bij mensen met diabetes, nadat andere oorzaken zijn uitgesloten'.⁷ Subklinische neuropathie kenmerkt zich door de afwezigheid van klachten of symptomen en kan worden opgespoord door elektrofysiologisch of (semi)kwantitatieve sensorische testen.⁸ Onderzoeken wijzen erop dat ten minste 50 procent van de oudere patiënten met diabetes klinisch tekenen heeft van sensorische neuropathie. In het dagelijks leven staan onze voeten voortdurend bloot aan kleine en grote traumata. Verlies van beschermende sensibele, waardoor de traumata niet of onvoldoende worden waargenomen, is de belangrijkste oorzaak van het ontstaan van voetulcera. Sensorische neuropathie uit zich ook in vermindering van de pijn-, temperatuur- en tastzin.⁸ Door de autonome neuropathie ontstaat enerzijds een verminderde zweetsecretie met als gevolg een droge huid en fissuren, en anderzijds een verandering in de bloedstroomregulatie. Hierdoor blijven de arterioveneuze shunts open en zetten de venen uit, waardoor een oedemateuze, warme voet kan ontstaan.⁷ Motorische neuropathie veroorzaakt verminderde spierkracht en spieratrofie in de onderste extremiteit waardoor standsafwijkingen, zoals de typische klauwstand of hamertenen,⁹ kunnen ontstaan. Los van de neuropathie kan er door glycosylering van spier-, pees- en kapselwitte een 'limited joint mobility' ontstaan. Als gevolg hiervan of van de standsafwijkingen en coördinatiestoornissen kunnen aan de voeten plaatsen met verhoogde druk en schuifkrachten optreden. Op de plaats van grote, langdurige of vaak optredende druk- of schuifkrachten ontstaat vervolgens callus, en uiteindelijk raakt de huid zodanig overbelast dat een ulcus ontstaat. De afwijkende voetvorm, tezamen met de beperkte beweeglijkheid geeft ook een abnormale belasting van het voetskelet, de kapsels en de ligamenten. Door het ontbreken van terugkoppelingsmechanismen via pijnzin en proprioceptie kan hierop niet adequaat worden gereageerd. Daarnaast bestaat er veelal een door de diabetes mellitus veroorzaakte, verminderde kwaliteit van het botweefsel in het voetskelet. Door (overmatige) tractie op de kapsels en ligamenten kan aldus een avulsiefractuur optreden. Bij een klein aantal mensen met diabetes mellitus en polyneuropathie ontstaat een neuro-osteo-arthropathie van de voet (Charcotvoet). Deze aandoening gaat gepaard met een steriele ontsteking van de voet en

botdestructie. Patiënten met een Charcotvoet kunnen na een klein trauma plotseling last krijgen van een gezwollen, warme, licht pijnlijke voet, waarbij röntgenologisch vaak een of meer fracturen kunnen worden aangetoond. Onbehandeld leidt deze aandoening tot een ernstig deformatie. Het onderscheid tussen een Charcotvoet en een bacteriële infectie van de voet is vaak moeilijk. De anamnese, ontstekingsparameters in het bloed (niet verhoogd bij Charcot), röntgenfoto van de voet, de snelle respons op bedrust en een botscan kunnen helpen bij de diagnostiek.

Perifeer vaatlijden

Obstructieve (arteriosclerotische) vaatafwijkingen in de grote arteriën komt bij diabetespatiënten vier keer zo vaak voor als bij niet-diabetespatiënten.¹⁰ Histologisch is er geen verschil tussen de atherosclerotische laesies in de benen van diabetespatiënten en niet-diabetespatiënten, maar bij patiënten met diabetes zijn de arteriosclerotische veranderingen ernstiger en treden vroeger op dan bij patiënten zonder diabetes.¹¹ Bovendien is de distributie van perifeer vaatlijden bij diabetespatiënten anders; proximale bloedvaten (aorta-iliacaal) blijven relatief gespaard, met meer uitgebreide laesies in de onderbenen (distale tibiale en peroneale arteriën).¹⁰ McDaniel toonde aan dat patiënten met claudicatio intermittens en diabetes een 21 procent hoger risico hadden op het ondergaan van een grote amputatie aan de onderste extremiteiten, terwijl dit slechts in drie procent van de gevallen voorkwam bij patiënten zonder diabetes met claudicatio intermittens.¹²

Klassieke risicofactoren voor perifeer vaatlijden in de totale populatie zijn de toegenomen leeftijd, roken, diabetes en waarschijnlijk hypertensie.¹¹ Daarnaast wordt gesuggereerd dat perifeer vaatlijden is geassocieerd met een atherogeen lipidenprofiel, wat gekenmerkt wordt door verhoogde triglyceriden, verlaagd HDL-cholesterol en een verhoogd 'small-dense'-LDL-cholesterol.^{11,13,14}

Naast de reeds beschreven klassieke risicofactoren zijn er recent nieuwe risicofactoren naar voren gekomen, zoals hyperhomocysteinemie, de aanwezigheid van ontstekingsmarkers en insulineresistentie.¹⁰ Er is ook een verband aangetoond tussen patiënten met een hoog homocysteïnegehalte in het bloed en nefropathie, waardoor er mogelijk een verband kan worden gelegd tussen het hebben van diabetische nefropathie en (proximaal) perifeer vaatlijden.¹⁵ Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat circulerende ontstekingsmediatoren de ontwikkeling van coronariaalijden kunnen beïnvloeden.¹⁶ Dit zelfde patroon werd beschreven bij patiënten met perifeer vaatlijden en verhoogde acute fase-eiwitten (CRP), aantal leukocyten en cytokines (TNF- α en interleukine-6).^{17,18} Sommige auteurs wijzen erop dat insulineresistentie mede verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de fundamentele afwijkingen die bij perifeer vaatlijden worden gevonden.¹⁰

Diabetische micro-angiopathie

Micro-angiopathie is géén belangrijke pathogene factor bij het ontstaan van diabetische voetulcera. Wel kunnen stoornissen in de microcirculatie mogelijk bijdragen aan een gestoorde wondgenezing. Hierbij is het belangrijk om een onderscheid te maken tussen diabetes mellitus type 1 en type 2 en dient men rekening te houden met de aanwezigheid van diabetische complicaties, zoals neuropathie en nefropathie.

Bij patiënten met een ongecompliceerde diabetes mellitus type 1 is de totale huiddoorbloeding, de capillaire druk en de capillaire permeabiliteit van water toegenomen.^{19,20} Bovendien is de arteriolaire vasoconstrictie in de voet bij staan gestoord. Deze afwijkingen zouden kunnen leiden tot een toegenomen zwelling van de voet bij afhangen, hetgeen kan leiden tot weefseloedeem en verminderde toevoer van zuurstof en nutriënten.²¹ Bij een (ongecompliceerde) diabetes mellitus type 2 is er sprake van een ander beeld. Basale huiddoorbloeding, capillaire druk, capillaire permeabiliteit van water en 'foot swelling rate' zijn onveranderd.²² De maximale vasodilatatoire capaciteit van de microcirculatie van de huid is echter sterk afgenomen.²³ Polyneuropathie is bij zowel diabetes mellitus type 1 als type 2 verantwoordelijk voor een toegenomen doorstroming van de arterioveneuze (AV) shunts en een gestoorde vasodilatatoire respons op verschillende prikkels. Dit verklaart waarom bij neuropathische patiënten met een infectie, rubor, dolor en calor vaak afwezig zijn. Bij diabetes mellitus type 1 gaat de toegenomen doorstroming van de AV-shunt gepaard met een parallele toename van de 'capillary bloodflow'.²⁴ Bij patiënten met diabetes type 2 gaat neuropathie gepaard met een 'capillary steal syndrome', hetgeen wil zeggen dat de capillaire doorbloeding is verminderd, zoals recent is aangetoond door de Maastrichtse groep.²⁵ Verder onderzoek is nodig om te bepalen of dit 'capillary steal syndrome' bijdraagt aan gestoorde wondgenezing bij diabetische (neuropathische) voetulcera.

Gestoorde wondgenezing

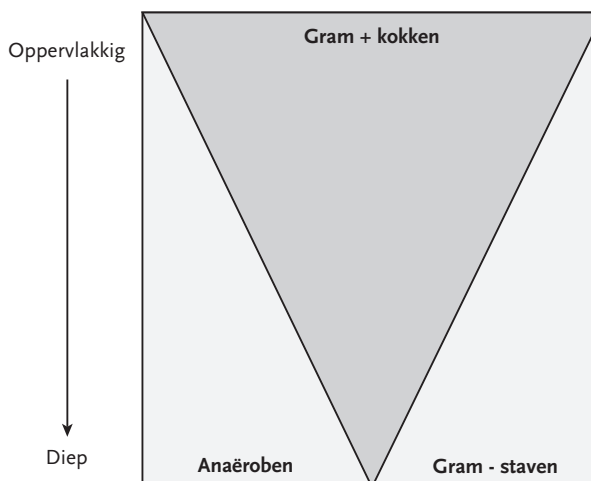
Verschuillende onderzoeken geven aan dat er bij diabetespatiënten een intrinsiek defect in de wondgenezing aanwezig is, naast stoornissen in doorbloeding, biomechanica en afweer.

De leukocytenfunctie is verminderd bij mensen met diabetes en slechte metabole controle. Dit resulteert in onvoldoende chemotaxis, fagocytose en intracellulaire 'killing'.²⁶ Toegenomen shunting van glucose door de 'polyol pathway' is mogelijk verantwoordelijk voor verminderde intracellulaire 'killing'. Bovendien blijkt dat tijdige infiltratie van leukocyten, een belangrijke factor in de wondgenezing, in experimentele dierstudies achterblijft.²⁷ Onlangs toonde Goova *et al.* aan dat blokkade van de AGE-receptor in genetisch gemanipuleerde muizen met diabetes, de ontwikkeling van een ontstekingsinfiltraat doet versnellen en dat dit leidt tot herstel van gestoorde wondgenezing. Dit zou kunnen betekenen dat de AGE-receptor een belangrijke rol speelt in de gestoorde wondgenezing en mogelijke bacteriële afweer bij diabetes.²⁸ Een andere observatie is dat de proliferatiecapaciteit van fibroblasten, verkregen uit zowel gezonde huid als uit huid ter plaatse van het ulcus, van patiënten met diabetes mellitus is verminderd.²⁹ Het mechanisme van deze verminderde fibroblastenproliferatie is onduidelijk, mogelijk vindt er een verminderde cellulaire respons plaats op één of meer groeifactoren.²⁹ Ten slotte leidt glycosylering van het huidcollageen en mogelijk ook van andere matrixcomponenten waarschijnlijk tot stoornissen in de afbraak van de matrix.³⁰ Hoewel het onderwerp wondgenezing bij mensen met diabetes tot nu toe weinig aandacht heeft gekregen, zal de groeiende belangstelling voor toepassing van therapeutische matrixproducten, Granulocyte-Colony-Stimulating-Factor (GCSF), groeifactoren en langs biotechnologische weg geproduceerde huidproducten, hopelijk verder onderzoek op dit gebied stimuleren.³¹

Infectie

Infectie is één van de belangrijkste oorzaken van amputaties van de onderste extremiteit. Helaas is er geen gouden standaard voor de diagnose van een ontstoken diabetische voet. Anamnese en fysisch-diagnostisch onderzoek kunnen zelfs bij een uitgebreide diepe ontsteking met veel weefselverval nauwelijks afwijkend zijn.¹ In de CBO-richtlijn 'Diabetische voet'³ (1998) worden twee soorten infectie onderscheiden. Een oppervlakkig voetulcus met infectie is elk huiddefect dat niet verder gaat dan de subcutis, met een ontsteking van de huid.³ Een diep voetulcus met infectie is elk huiddefect dat dieper gaat dan de subcutis en gepaard gaat met lokale of algemene infectieverschijnselen.³ Bij het vaststellen van een diep ulcus is het van groot belang om de uitgebreidheid van de infectie in het weefsel vast te stellen, aangezien dit een voorspellende waarde heeft voor genezing of amputatie.³² Vaak echter is het ulcus bedekt met callus of necrotisch materiaal, hetgeen beoordeling moeilijk maakt. Débridement moet reeds bij het eerste bezoek worden uitgevoerd, tenzij er sprake is van een niet-geïnfecteerd ulcus met tekenen van ernstige ischemie. Een oppervlakkige ontsteking wordt meestal veroorzaakt door Gram-positieve micro-organismen, in het bijzonder door *Staphylococcus aureus* of β -hemolytische streptokokken.³ Een diepe voetinfectie toont vaak gemengde flora van Gram-positieve en Gram-negatieve (an)aërobe micro-organismen (Figuur 1).^{3,33} Een kweek, genomen van het oppervlakte van de wond, is van zeer beperkte waarde aangezien er meestal sprake is van kolonisatie met verschillende micro-organismen. Om een goede (microbiologische) diagnose te stellen moet materiaal worden verkregen van pus, of beter nog, van de basis van het ulcus dat wordt verkregen door curettement na débridement. Dit materiaal dient direct naar het microbiologisch laboratorium te worden gebracht en er dient contact te zijn tussen de clinicus en de arts-microbioloog over de verzameling en de verwerking van het materiaal. Hoewel deze richtlijnen voor zichzelf spreken, is implementatie helaas niet eenvoudig. Zo bleek in een analyse van het AZM dat bij een grote groep patiënten het materiaal niet adequaat was afgenomen, waardoor er geen zinvolle informatie kon worden geleverd (F. van Tiel, ongepubliceerde data). Algemene tekenen van een infectie, zoals een verhoogd aantal leukocyten, verhoogde bezinking of temperatuursverhoging zijn veelvuldig afwezig (50 procent) bij diepe infecties.³⁴

Figuur 1. Verwekkers van een geïnfecteerd diabetisch voetulcus



Ontstekingen in de diabetische voet gedragen zich agressief. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de specifieke anatomie van de voet, de verminderde leukocytenfunctie, de neuropathie, de macro- en micro-angiopathie en oedeem.¹ De infectie neigt tot snelle verspreiding in de verschillende loges van de voet (compartimenten). Het uitzetten van spierweefsel in deze compartimenten kan een stijging van de hydrostatische druk veroorzaken die hoger is dan de capillaire druk. Dit leidt tot een gestoorde microcirculatie met als gevolg necrose van de spier, hetgeen op zijn beurt weer leidt tot het ontstaan van een vicieuze cirkel van oedeem, trombose van de microcirculatie, verdere necrose en progressieve infectie. Het vinden van een compartimentele druk boven 25 mmHg kan een indicatie zijn voor een chirurgische decompressie, maar klinisch onderzoek hiernaar is schaars.³⁵

Niet alleen de wekedelenontsteking, maar ook osteomyelitis, kan een diagnostisch probleem vormen. Het bij het sonderen contact krijgen met bot vóór débridement is suggestief voor een osteomyelitis. Een röntgenfoto van ieder geïnfecteerd ulcus dient te worden vervaardigd. Er dient te worden opgemerkt dat het veelal een aantal weken duurt voordat radiologische veranderingen zichtbaar worden. Een 'normale' röntgenfoto sluit een osteomyelitis derhalve nooit uit. Het is nuttig bij negatieve röntgenbevindingen en klinische verdenking, de röntgenfoto na twee tot vier weken te herhalen. De specificiteit van de röntgenfoto is helaas laag, omdat botafwijkingen (zoals bij een acute Charcot-/neuro-osteo-arthropathie) ook kunnen worden veroorzaakt door neuropathie. Botscans hebben een grotere gevoeligheid, maar helaas is de specificiteit hierbij ook laag. Een MRI in deskundige handen is tegenwoordig het onderzoek met de grootste diagnostische opbrengst.^{1,33} Een meer definitieve diagnose kan worden verkregen met behulp van een botbiopsie met microbiologische en histologische evaluatie. Maar zoals gezegd, goede informatie in de literatuur over de voor- en nadelen van een botbiopt voor de diagnose osteomyelitis bij een patiënt met diabetes mellitus, is schaars.

Behandeling

De behandeling van ulcera bestaat uit débridement van de wond, optimale instelling van de bloedglucoseconcentratie en lokale ontlasting van het ulcus. Maatregelen moeten worden genomen voor drukontlasting van de wond en voor bescherming tegen uitwendige traumata. Bij een plantair neuropathisch ulcus is gipstherapie ons inziens de therapie van keuze. Indien er sprake is van ernstige ischemie dient, nadat de infectie onder controle is, een revascularisatieprocedure te geschieden. Bij een oppervlakkig geïnfecteerd ulcus kunnen orale antibiotica worden voorgeschreven. Bij een diep geïnfecteerd ulcus is ziekenhuisopname met een chirurgisch débridement van de wond, waarbij al het necrotisch materiaal wordt verwijderd, meestal de hoeksteen van de behandeling. Vervolgens kunnen antibiotica eerst intraveneus en daarna oraal worden toegediend. Raymakers *et al.* toonden aan dat de penetratie van een antibioticum (ceftazidime) in de verschillende weefsel van de voet, goed correleert met de kwaliteit en doorbloeding van dit weefsel. Echter, zelfs bij ernstige ischemie werden 'adequate weefselconcentraties' van ceftazidime gevonden.³⁶ Volgens de richtlijnen van de NDF-CBO, september 1998,³ is het antibioticabeleid als volgt: bij een oppervlakkig ulcus kan als initiële blinde therapie worden gekozen voor flucloxacilline met clindamycine als eventueel tweede keuze. Als de verwekkers zijn geïdentifi-

ceerd, dient aanpassing van de therapie te geschieden. Voor een brede therapie in de vorm van orale toediening van cefalosporinen of amoxicilline/clavulaanzuur is geen plaats. Bij een diep ulcus moet na afname van materiaal voor bacteriologisch onderzoek direct worden gestart met intraveneuze toediening van antibiotica. Uitgangspunt bij elke 'blind ingestelde therapie' is een brede adequate dekking tegen met name *Staphylococcus aureus*, β -hemolytische streptokokken, *Enterobacteriaceae* en anaërobe bacteriën. Dit kan door een tweede- of derdegeneratiecefalosporine, in combinatie met clindamycine of metronidazol, of door amoxicilline/clavulaanzuur. De plaats voor anti-*Pseudomonas*-middelen in de initiële blinde therapie bij ernstige infecties staat ter discussie. Aminoglycosiden dienen daarom alleen te worden toegepast indien er bij hemodynamische instabiliteit een vermoeden van sepsis bestaat. Aminoglycosiden penetreren waarschijnlijk slechts in het geïnfecteerde weefsel van de diabetische voet.³ Bij potentieel levensbedreigende infecties of infecties met op korte termijn een grote kans op verlies van een deel van de extremiteit, zal men bij het antibiotisch spectrum ook dekking tegen *Pseudomonas*-stammen willen opnemen. Gelegenheid voor het bijstellen van de therapie doet zich in deze situaties vaak niet meer voor. Een keuze kan worden gemaakt tussen imipenem-cilastatine, piperacilline-tazobactam of ceftazidime. Dit laatste middel dient te worden gecombineerd met clindamycine voor een effectieve behandeling van Gram-positieve en anaërobe bacteriën. Bij de hemodynamisch instabiele patiënt wordt (kortdurend) een aminoglycoside toegevoegd. Het gebruik van meer dan twee middelen dient - vanwege het grote risico op bijwerkingen en de kosten - tot een minimum te worden beperkt. Na adequate chirurgische therapie waarbij het necrotisch weefsel is verwijderd en drainage is bereikt, behoeft de duur van de antibiotische therapie als regel niet langer dan zeven tot tien dagen (maximaal 14) te zijn. In geval van een diepe infectie adviseert de CBO-richtlijn³ intraveneuze therapie. Hoewel in toenemende mate middelen ter beschikking komen met een zeer hoge biologische beschikbaarheid bij oraal gebruik, zijn gegevens over het gebruik bij ernstige voetinfecties zeer beperkt. Om deze reden adviseren wij orale therapie te overwegen enige dagen na opname, als de patiënt in een adequate klinische toestand is. De chinolonen zijn in dit geval een aantrekkelijke keuze door hun goede biologische beschikbaarheid, de goede penetratie in bot en beperkte bijwerkingen bij langdurig gebruik. Indien oraal toegediend geeft clindamycine ook een goede penetratie in bot, en beperkte bijwerkingen. Indien er sprake is van osteomyelitis moet men deze na de intraveneuze behandeling oraal continueren; bij acute osteomyelitis zes weken, bij chronische osteomyelitis drie tot zes maanden tot soms een jaar.

Conclusie

Een diabetisch voetulcus is de resultante van een complex proces. De aandoening wordt vaak veel te laat gediagnosticeerd en inadequaat behandeld. De gestoorde wondgenezing en de verminderde leukocytenfunctie maken diabetespatiënten met een voetulcus tot een immuungecompromitteerde patiënt. Door beter inzicht, tijdige, gerichte en multidisciplinaire samenwerking door alle betrokkenen, kunnen ulcera en amputaties worden voorkomen. Gezien de veel voorkomende en de snel verspreidende infecties die het onderbeen ernstig kunnen bedreigen, is de rol van de arts-microbioloog in dit team, ons inziens, onmisbaar.

Summary

Foot ulcers are one of the major complications of diabetes. Very often there's a long delay in recognition of the problem and initiation of therapy. These ulcers have a poor tendency to heal, which may result in long-term hospital treatment and/or amputation. The foot in diabetic patients is the cross-road of several pathological processes, in which almost all components of the lower extremity are involved: skin, subcutaneous tissue, muscles, bones, joints, blood vessels and nerves. Furthermore, wound healing is impaired and the diabetic foot patient can be seen as an 'immune-compromised' host, very vulnerable to concurrent infection, which may lead to amputation of foot or leg. Therefore, the medical microbiologist is an essential member of the multidisciplinary foot care team to treat these patients. In this article the pathogenesis of the major abnormalities in the foot are described, with special attention to the impaired wound healing and to the infected diabetic foot ulcers.

M.H. Nabuurs-Franssen, N.C. Schaper, Academisch Ziekenhuis Maastricht, afdeling Interne Geneeskunde en Endocrinologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, tel. (043) 387 70 19, fax (043) 387 50 06, e-mail: m.nabuurs-franssen@intmed.unimaas.nl

K. Bakker, internist, Heemstede

Literatuur

1. Apelqvist J, et al (editors). International Consensus on the Diabetic Foot. Maastricht, 1999.
2. Nabuurs-Franssen MH, Berg R van de, Redekop W, Bakker K, Schaper NC. Medical consumption and quality of life of diabetic foot patients in comparison to a background population. *Diabetologia* 2000;43(suppl 1):A224.
3. Ballegooye E van, Everdingen JJ van. CBO guidelines on diagnosis, treatment, and prevention of complication in diabetes mellitus: retinopathy, foot ulcers, nephropathy and cardiovascular diseases. Dutch Institute for Quality Assurance. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(9):413-8.
4. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, Da M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999;22(1):157-62.
5. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med* 1993;233(6):485-91.
6. Bakker K, Dooren J. A specialized outpatient foot clinic for diabetic patients decreases the number of amputations and is cost saving. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;128(11):565-9.
7. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998;15(6):508-14.
8. Ziegler D. Diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1996;13(suppl 1):S34-8.
9. Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Caputo GM. New developments in the biomechanics of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16(suppl 1):S6-10.
10. Schaper NC, Nabuurs-Franssen MH, Huijberts MSP. Peripheral vascular disease and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16(suppl 1):S11-5.
11. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19(Suppl A, Si-xviii):S1-250.
12. McDaniel MD, Cronenwett JL. Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 1989;3(3):273-7.
13. Vigna GB, Fellin R. Dyslipidemia in peripheral vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1996;7(4):254-9.
14. Schaper NC. Early atherogenesis in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13:S23-5.
15. Smulders YM, Rakic M, Slaats EH, Treskes M, Sijbrands EJ, Odekerken DA, et al. Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1999;22(1):125-32.
16. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
17. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97(5):425-8.
18. Blann AD, McCollum CN. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in atherosclerosis: no clear relationship with levels of tumor necrosis factor. *Inflammation* 1998;22(5):483-91.
19. Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Bouhouch E, Slaaf DW, Schaper NC. Peripheral macro- and microcirculation in short-term insulin-dependent diabetes mellitus: the role of prostaglandins in early haemodynamic changes. *Eur J Clin Invest* 1993;23(10):662-7.
20. Flynn MD, Tooke JE. Diabetic neuropathy and the microcirculation. *Diabet Med* 1995;12(4):298-301.
21. Rayman G, Williams SA, Gamble J, Tooke JE. A study of factors governing fluid filtration in the diabetic foot. *Eur J Clin Invest* 1994;24(12):830-6.
22. Jaap AJ, Shore AC, Gamble J, Gartside IB, Tooke JE. Capillary filtration coefficient in type II (non-insulin-dependent) diabetes. *J Diabetes Complications* 1994;8(2):111-6.
23. Jaap AJ, Hammersley MS, Shore AC, Tooke JE. Reduced microvascular hyperaemia in subjects at risk of developing type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994;37(2):214-6.
24. Netten PM, Wollersheim H, Thien T, Lutterman JA. Skin microcirculation of the foot in diabetic neuropathy. *Clin Sci (Lond)* 1996;91(5):559-65.
25. Nabuurs-Franssen MH, Houben AJ, Tooke JE, Schaper NC. The effect of polyneuropathy of the foot microcirculation in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002;45:1164-71.
26. Mowat A, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971;284(12):621-7.
27. Fahey TJ 3rd, Sady A, Jones WG 2nd, Barber A, Smoller B, Shires GT. Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. *J Surg Res* 1991;50(4):308-13.
28. Goova MT, Li J, Kislinger T, Qu W, Lu Y, Bucciarelli LG, et al. Blockade of receptor for advanced glycation end-products restores effective wound healing in diabetic mice. *Am J Pathol* 2001;159(2):513-25.
29. Loots MAM, Kenter SB, Au AL, Galen WJM van, Middelkoop E, Bos JD, et al. Fibroblast derived from chronic diabetic ulcers differ in their response to stimulation with AGF, IGF-1, bFGF and PDGF-AB compared to controls. *Europ J Cell Biol. In press* 2002.
30. Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, Bailie KE, Lyons TJ, McCance DR, et al. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1993;91(6):2463-9.
31. Edmonds M, Bates M, Doxford M, Gough A, Foster A. New treatments in ulcer healing and wound infection. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16(suppl 1):S51-4.
32. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21(5):855-9.
33. Lipsky BA, Berendt AR. Principles and practice of antibiotic therapy of diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16(suppl 1):S42-6.
34. Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *J Diabetes Complications* 1999;13(5-6):254-63.
35. Rauwerda JA. Foot debridement: anatomic knowledge is mandatory. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16(suppl 1):S23-6.
36. Raymakers JTFJ, Houben AJ, Heyden JJ van der, Tordoir JHM, Kitslaar PJEHM, Schaper NC. The effect of diabetes and severe ischemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabet Med* 2001;18(3):229-34

Nieuwe malariamiddelen: behandeling en chemoprophylaxe van malaria

P.A. KAGER

Van drie in Nederland verkrijgbare nieuwe malariamiddelen, namelijk atovaquon-proguanil, artemether-lumefantrine en artemotil, worden werkingsmechanisme, farmacologische gegevens en resultaten uit het klinisch onderzoek kort besproken. Vervolgens worden een voorlopige plaatsbepaling, het therapieschema (zoals thans gehanteerd in het AMC) en een globaal advies betreffende malariaprofylaxe gepresenteerd.

Trefwoorden: artemisininepreparaten, malaria

Inleiding

Van drie nieuwe malariamiddelen, namelijk atovaquon-proguanil (Malarone[®]), artemether-lumefantrine (Riamet[®]) en artemotil (Artecef[®]), worden werkingsmechanisme, farmacologische gegevens, klinisch onderzoek en plaatsbepaling kort besproken. Artemether, artemotil en lumefantrine zijn nieuw in Nederland. Proguanil (Paludrine[®]) en atovaquon (Welvon[®]) zijn respectievelijk geregistreerd voor de chemoprophylaxe van malaria en de behandeling van pneumocystose.

Atovaquon-proguanil

Malarone[®]: tabletten met 250 mg atovaquon en 100 mg proguanil.

Proguanil is een bekend en veilig middel; ernstige bijwerkingen (trombocytopenie, pancytopenie) zijn uiterst zeldzaam. Reversibele haaruitval en afteuze laesies zijn bekende bijwerkingen.^{1,2} Proguanil wordt ook zonder voedsel snel geresorbeerd en omgezet in de actieve metaboliet cycloguanil; de plasma-eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) is ongeveer 20 uur.

Atovaquon is een hydroxynaphthoquinonpreparaat.³

Werkingsmechanisme

Atovaquon beïnvloedt de pyrimidinesynthese door remming van mitochondriaal elektrontransport.³ Proguanil remt dihydrofolaatreductase.¹

Farmacologie

De biologische beschikbaarheid van atovaquon is variabel; de absorptie verbetert door inname met een vetrijke maaltijd. De $T_{1/2}$ bedraagt 70 uur. Het wordt voor meer dan 90 procent onveranderd in de ontlasting uitgescheiden.

Klinisch onderzoek

Monotherapie met atovaquon gaf snel aanleiding tot resistentie;^{3,4} combinatie met proguanil voorkwam dit.⁴ De combinatie bleek effectief (98 tot 100 procent genezing) bij infecties met *P. falciparum*,^{5,6} *P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae*.⁵

Bijwerkingen

Braken en anafylaxie leiden soms (tot zes procent) tot staken van de behandeling.^{5,6} In vergelijkend onderzoek worden hoofdpijn, buikpijn, verminderde eetlust, misselijkheid, diarree en hoest in beide groepen even vaak gemeld.⁵ Bij drie tot vijf procent van de patiënten komt een voorbijgaande verhoging van leverenzymactiviteit voor.⁵

Interactie

Metoclopramide en rifampicine leiden tot lagere spiegels van atovaquon.

Zwangerschap en borstvoeding

Wegens gebrek aan gegevens wordt gebruik van atovaquon-proguanil tijdens zwangerschap en borstvoeding ontraden. Proefdierstudies hebben geen teratogene effecten aangetoond.

Indicatie

Atovaquon-proguanil is geregistreerd voor de behandeling van niet-gecompliceerde *P. falciparum*-infecties bij personen met een gewicht van 11 kg en meer.

Plaatsbepaling (Tabel 1)

Atovaquon-proguanil is een effectief malariamiddel. Braken vormt soms een probleem en bij de acuut zieke patiënt die geen voedsel verdraagt, kan de werking door slechte absorptie traag op gang komen. Atovaquon-proguanil is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Chemoprophylaxe

In twee onderzoeken bij reizigers werd atovaquon-proguanil vergeleken met respectievelijk chloroquine-proguanil (1.083 reizigers)⁷ en mefloquine (976 reizigers).⁸ Atovaquon-proguanil werd goed verdragen en toonde minder gastro-intestinale bijwerkingen dan chloroquine-proguanil⁷ en minder neuropsychiatrische bijwerkingen dan mefloquine.⁸ De onderzoeken waren niet gericht op meting van effectiviteit, waarvoor grotere aantallen deelnemers zijn vereist.⁷ Omdat deze onderzoeken volwassenen betroffen die niet langer dan vier weken reisden, is het middel in Nederland geregistreerd voor volwassenen (personen boven 40 kg) voor een reis tot vier weken. In de VS en Denemarken is er geen restrictie in duur en is Malarone[®]-profylaxe ook voor kinderen geregistreerd. Een onderzoek gedurende twaalf weken bij kinderen en volwassenen in endemische landen toonde veiligheid en effectiviteit.^{7,8}

Plaatsbepaling (Tabel 2)

Een voordeel van atovaquon-proguanil is de causaal profylactische werking voor *P. falciparum* (de werking op de leverfase). Hierdoor kan men zeven dagen na het verlaten van het endemische gebied met de profylaxe stoppen, in plaats van na vier weken. Een nadeel is de prijs, ongeveer € 3,00 per tablet.

Artemisinine en derivaten

Artemether en artemotil zijn artemisininederivaten.

Artemisinine, een sesquiterpeenlacton-endoperoxide, wordt gewonnen uit de eenjarige plant *Artemisia annua*. Artemisini-

Tabel 1. Huidige adviezen voor de behandeling van malaria in het AMC*

INFECTIE	CRITERIA	THERAPIE-ADVIES (IN VOLGORDE VAN VOORKEUR)	DOSIS, DUUR
<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> en <i>P. malariae</i>		Chloroquine	25 mg/kg totale kuur 3d, bijvoorbeeld: 1 ^e dosis 10 mg/kg, na 24u 10 mg/kg, na 48u 5 mg/kg Bij <i>P. vivax</i> - en <i>P. ovale</i> -infectie gevolgd door primaquine base 15 mg, 1 dd, 14d, voor Zuidoost-Azië: 22 ½ mg, 1 dd, 21d
<i>P. falciparum</i> §			
Niet ernstig	Parasitemie-index# < 2% Geen delingsvormen Geen complicaties§	1. Atovaquon-proguanil (250+100 mg) of (geen voorkeur) 2. Artemether-lumefantrine (20+120 mg) 3. Halofantrine 4. Kinine plus doxycycline of clindamycine 5. Mefloquine	11-20 kg: 1 t 1 dd, 3d 21-30 kg: 2 t 1 dd, 3d 31-40 kg: 3 t 1 dd, 3d ≥ 40 kg: 4 t 1 dd, 3d < 15 kg: 1 t op o, 8, 24, 36, 48 en 60u 15-25 kg: 2 t idem 25-35 kg: 3 t idem ≥ 35 kg: 4 t idem 8 mg/kg 3x met 6u-interval (≥ 40 kg 3x 500 mg), herhalen na 1 week 10 mg/kg (max. 600 mg): 3 dd, 7 d 200 mg: dag 1, daarna 100 mg dd 6d, 10 mg/kg: 2 dd, 7d 15 mg/kg, na 8-24 u 10 mg/kg
Matig ernstig	Parasitemie-index# 2-5% Geen delingsvormen Geen complicaties§	1. Artemotil i.m. 2. Kinine i.v.	4,8 mg/kg, na 6u 1,6 mg/kg (evt. ook na 24, 48 en 72u) 30 mg/kg/24u (max. 1800 mg/24u) Na verbetering: artemotil en kinine staken, orale therapie als boven
Ernstig	Parasitemie-index# ≥ 5% Parasitemie-index < 5% en Een complicatie§	1. Kinine i.v.	20 mg/kg in 4u (max. 1800 mg), gevolgd door: kinine i.v. 30 mg/kg/2 u (max. 1800 mg/24u) monotherapie, zo nodig: 7 d Bij verbetering, na enkele dagen: kinine staken, orale therapie als boven

* Patiënten met *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*-infectie en niet ernstige *P. falciparum*-infectie kunnen in principe met orale middelen poliklinisch worden behandeld, afhankelijk van mate van ziek zijn, braken, thuissituatie, bereikbaarheid van ziekenhuis.

§ *P. falciparum*-infectie uit Midden-Amerika/Cariben, Noord-Afrika, Nabije- en Midden-Oosten (niet ernstig): chloroquinekuur, als boven.

Parasitemie-index: percentage erythrocyten geïnfecteerd met asexuele parasieten.

§ Complicaties: onder andere cerebrale verschijnselen, shock, respiratoire problemen, Hb < 3 mmol/l, acidose, creatinine > 265 μmol/l, glucose < 2,2 mmol/l, DIC (1)

NB: niet ernstig zieke patiënt die braakt: met parenterale therapie behandelen, als matig ernstig zieke; bij ernstig zieke patiënt: bloedtransfusie, eventueel wisseltransfusie overwegen.

ne is slecht oplosbaar in water en olie, en alleen geschikt voor orale toediening. Artemether en artemotil (vroeger arte-ether) zijn in olie oplosbare derivaten, artesunaat is in water oplosbaar. Artemisinine wordt omgezet in onwerkzame metaboliëten, en de derivaten in dihydro-artemisinine, dat de krachtigste antimalaria-activiteit toont van alle artemisininepreparaten. Dihydro-artemisinine is in tabletvorm beschikbaar; het lost niet op in water en olie. De derivaten zijn effectiever dan artemisinine zelf. In vele Aziatische en Afrikaanse landen zijn artemisininepreparaten geregistreerd; de kwaliteit van de verkochte preparaten is niet altijd gegarandeerd.⁹

Werkingsmechanisme

De endoperoxidegroep reageert met het heemijzer in de parasiet, waardoor vrije radicalen en elektrofiële intermediairen vrijkomen en membraanschade optreedt met alkylering van eiwitten.¹⁰

Farmacologie

Na orale toediening worden artemisininepreparaten, ook artemether, snel maar niet volledig geresorbeerd. Piekspiegels worden na ongeveer twee uur bereikt, T_{1/2} is ongeveer twee uur. Dihydro-artemisinine heeft een korte T_{1/2} van 45 minuten. Omzetting geschiedt door het cytochroom P450-enzymcomplex.¹¹ Na intramusculaire toediening van artemether en artemotil treedt vanuit het depot geleidelijke opname in de bloedbaan op, de piekspiegel wordt na drie tot twaalf uur bereikt; T_{1/2} wordt bepaald door de trage opname uit het spierdepot en varieert van één tot enkele dagen. Deze is wellicht het langst voor artemotil.¹¹ Gegevens over bloedspiegels van artemether na intramusculaire toediening zijn nog beperkt maar zijn inter- en intra-individueel variabel.¹² Bij vijf van 26 kinderen met cerebrale malaria ontstond geen werkzame spiegel.¹³ Dergelijke gegevens zijn voor artemotil

Tabel 2. Globaal advies betreffende malariaprofylaxe*

THERAPIE-ADVIES	
<ul style="list-style-type: none"> • Voorkom muggenbeten: slaap onder een klamboe, bij voorkeur met insecticide bewerkte; gebruik insectenwerende middelen; draag 's avonds buiten een lange broek en kleding met lange mouw; gebruik airco en fan waar deze aanwezig zijn. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Bij verblijf tot en met twee nachten in een malaria-gebied volstaan antimuggenmaatregelen, behalve in Afrika vanaf de Sahara tot aan de Republiek Zuid-Afrika, in Papoea (Irian Jaya) en in Papoea Nieuw Guinea. In deze gebieden dient ook altijd chemoproylaxe te worden toegepast. 	
<ul style="list-style-type: none"> • In Midden-Amerika, Hispaniola, het Nabije- en Midden-Oosten, Azië tot en met India, en op Sumatra: proguanil of chloroquine; elders: bij reis tot en met 14 dagen, volgorde van keuze:[‡] atovaquon-proguanil, mefloquine, doxycycline, chloroquine plus proguanil, eventueel primaquine; bij langere reisduur: mefloquine, atovaquon-proguanil (maximaal tot vier weken), doxycycline, chloroquine plus proguanil, eventueel primaquine. 	
DOSERING EN DUUR	
Chloroquine [#] , 300 mg	Dag van vertrek + volgende dag, daarna wekelijks Kinderen: 5 mg/kg
Proguanil [#] , 200 mg	Dagelijks vanaf dag van vertrek Kinderen: 3 mg/kg
Atovaquon-proguanil [§] , 1 t à 250+100 mg	Dagelijks In Nederland alleen volwassenen, elders ook kinderen: < 11 kg niet; 11-20 kg ¼ t; 21-30 kg ½ t; 31-40 kg ¾ t; > 40 1t
Mefloquine [#] , 250 mg	Wekelijks (begin drie weken voor reis) Kinderen (ouder dan drie maand): 5 mg/kg
Doxycycline [#] , 100 mg	Dagelijks vanaf dag van vertrek Kinderen (8 tot 15 jaar): 2 mg/kg
Primaquine [‡] , 30 mg/kg (base)	Dagelijks (0,5 mg/kg)

* Het advies dient te zijn aangepast aan de reiziger en de reis. Voor een advies op maat raadpleeg GGD, reizigersadviescentrum, Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (www.lcr.nl).

‡ Atovaquon-proguanil, mefloquine, doxycycline en waarschijnlijk ook primaquine zijn alle effectieve profylactica, wellicht gelijkwaardig. Het profiel aan bijwerkingen is verschillend maar de frequentie van ervaren bijwerkingen is ongeveer gelijk. De keuze voor een bepaald middel wordt bepaald door de medische geschiedenis en het geneesmiddelen-gebruik van de reiziger, door financiën (atovaquon-proguanil is duur bij langer gebruik), door voorkeur voor dagelijks dan wel wekelijks gebruik en door perceptie van (te verwachten) bijwerkingen en therapietrouw.

[#] Chloroquine, proguanil, mefloquine en doxycycline: gebruik tot en met vier weken na vertrek uit endemisch gebied.

[§] Atovaquon-proguanil: gebruik tot en met zeven dagen na vertrek uit malariagebied.

[‡] Primaquine: gebruik tot en met vijf dagen na vertrek uit malariagebied.

niet bekend, maar voorzichtigheid lijkt geboden. Bij dagelijkse toediening van artemisininepreparaten worden de topspiegels en de 'area under the curve' (AUC) geleidelijk lager, respectievelijk kleiner, echter niet die van dihydroartemisinine. Hiervoor ontbreekt vooralsnog een goede verklaring.¹¹

Klinische werking

Artemisininepreparaten zijn de krachtigste en snelst werkzame antimalariamiddelen waarover wij beschikken. Zij reduceren de parasietenmassa per 48-uurs levenscyclus met een factor 10.000; vergelijk tetracycline factor 10, en kinine 1000.¹⁴ Artemisininepreparaten werken vanaf de jonge ringvorm tot de rijpe trofozoïet en hebben ook een zekere gametocytocide werking.^{10,14} *In vivo* is nog geen resistentie aangetoond. Ook *P. vivax* is goed gevoelig voor artemisinine (niet de leverstadia) en er is geen reden aan te nemen dat *P. ovale* en *P. malariae* dit niet zijn.

Toxiciteit en bijwerkingen

In klinisch onderzoek tonen artemisininepreparaten weinig toxiciteit en bijwerkingen.¹⁵ In proefdieren (ratten, honden, apen) bleken artemotil en artemether neurotoxisch na intramusculaire toediening van hoge doseringen gedurende lange tijd.¹⁶ In water oplosbare, *per os* toegediende preparaten bleken veel veiliger dan in olie oplosbare en intramusculair toegediende preparaten. Verder bleek neurotoxiciteit gerelateerd aan langdurige blootstelling, ofwel vanuit het intramusculaire depot ofwel door continue orale opname.^{17,18} Klinisch onderzoek heeft geen aanwijzingen voor neurotoxiciteit gegeven,¹⁹ ook niet na herhaalde behandelingen.²⁰

Artemotil en artemether in hoge dosis intramusculair gegeven aan honden en ratten, verlengden het QTc-interval¹⁶, maar klinisch onderzoek toonde dit niet.^{15,21,22} De enige uit klinisch onderzoek bekende toxiciteit betreft een tijdelijke vermindering van reticulocyten, terwijl incidenteel overgevoeligheidsreacties (urticaria) en zwartwaterkoorts zijn gemeld.^{15,21,23}

Interacties

Middelen die invloed hebben op het cytochroom P450-systeem, met name op CYP3A4, beïnvloeden de spiegels van de artemisininepreparaten. Macroliden, imidazolpreparaten, HIV-protaseremmers en cimetidine remmen CYP3A4 en geven hogere spiegels aan artemisinine en derivaten, maar geven lagere dihydro-artemisininespiegels terwijl inductie van CYP3A4 het omgekeerde bewerkstelligt. Grapefruitsap remt CYP3A4 in de darm en verhoogt de biologische beschikbaarheid van artemether maar verandert de kinetiek van dihydro-artemisinine niet.²⁴

Zwangerschap en borstvoeding

In proefdieren is artemisinine embryotoxisch gebleken en niet teratogeen. Nog beperkte gegevens, inmiddels van meer dan 200 zwangerschappen bij de mens, wijzen op veiligheid en effectiviteit van artemisininepreparaten, met name artesunaat.²⁵

Artemotil

Artecef[®]: ampullen à 1 ml met 50 mg/ml en à 1 ml met 150 mg/ml.

Artemotil is de ethylether van dihydro-artemisinine.

Werkingsmechanisme, farmacologie, toxiciteit en interacties

Als boven vermeld.

Klinisch onderzoek

Artemotil bleek even effectief als artemether bij 125 kinderen met ernstige maar niet-cerebrale malaria en als kinine bij 193 kinderen met cerebrale malaria. Voor de Nederlandse autoriteiten zijn er te weinig volwassenen (143) met ernstige mala-

ria behandeld om het middel voor hen te registreren. In laboratoriumonderzoek bleek artemotil werkzaam tegen parasieten, resistent tegen chloroquine, amodiaquine, mefloquine, halofantrine, pyrimethamine en cycloguanil (productdossier Artemotil®, Artecef b.v., Maarssen).²⁶

Bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen zijn niet waargenomen. Gemeld zijn: pijn op de injectieplaats, asthenie, duizeligheid, hoofdpijn, vermindering van eetlust, misselijkheid, diarree, koorts, hoesten, bovenste luchtweginfectie, pneumonie, jeuk en spierpijn. Verlenging van het QTc-interval is incidenteel gemeld bij een bestaand abnormaal ECG (hoge U-golven, oud infarct). De relatie met de medicatie, dan wel met de ziekte is voor de meeste bijwerkingen onduidelijk, evenals de frequentie van voorkomen.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor artemotil en sesamololie, het oplosmiddel.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt ontraden vanwege gebrek aan klinische gegevens.

Dosering

Eerste dosis: 4,8 mg/kg, intramusculair in twee gelijke delen in beide bovenbenen. Hierna 1,6 mg/kg na 6, 24, 48 en 72 uur. Artemotil is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van kinderen tot en met 16 jaar met ernstige malaria.

Plaatsbepaling

Artemotil is gemakkelijker toe te dienen dan intraveneuze kinine en kent minder bijwerkingen. Bij goede bloedspiegels geeft het een snellere parasietenklaring dan kinine, maar er is geen garantie dat adequate bloedspiegels snel na intramusculaire toediening worden bereikt. Bij zeer zieke patiënten verdient intraveneus toegediende kinine vooralsnog de voorkeur. Bij patiënten met niet-ernstige malaria die braken, is artemotil een goed alternatief voor kinine (zie Tabel 1). Het is alleen voor kinderen tot 16 jaar geregistreerd. Volwassenen dienen zich schriftelijk met toepassing akkoord te verklaren.

Artemether-lumefantrine

Riamet®: tabletten met 20 mg artemether en 120 mg lumefantrine.

Artemether is de methylether van dihydro-artemisinine.

Lumefantrine, vroeger benflumetol geheten, werd in China ontwikkeld en werd daar in 1987 geregistreerd. Lumefantrine is slecht oplosbaar in water en olie. Wat betreft structuur, physicochemische eigenschappen en werking is het een arylaminoalcoholverbinding; zoals kinine, mefloquine en halofantrine.

Werkingsmechanisme

Lumefantrine bindt zich aan hemine en verhindert polymerisatie van dit toxische product tot het inerte malariapigment.

Farmacologie

Lumefantrine is een sterk lipofiele stof met variabele, en slechte biologische beschikbaarheid. Piekplasmaconcentraties worden zes tot acht uur na inname bereikt. Vet voedsel verhoogt de absorptie.²⁷ Lumefantrine wordt door CYP3A4 gedebutyleerd tot desbutyllumefantrine, een *in vitro* vijf tot tien maal krachtiger antiparasitair middel dan lumefantrine zelf. Dit laatste is niet in *in-vivo* onderzoek gedocumenteerd. De T_{1/2} bedraagt twee tot drie dagen bij gezonde vrijwilligers en vier tot zes dagen bij patiënten met *P. falciparum*-infectie. Het wordt via gal en ontlasting uitgescheiden.

Klinisch onderzoek

Artemether-lumefantrine is effectief voor de behandeling van *P. falciparum*-infectie, ook met multiresistente parasieten. Bij gebruik van zes doses over drie tot vijf dagen was de effectiviteit meer dan 95 procent.²⁸ Het middel is niet beoordeeld voor de effectiviteit tegen andere plasmodia; het is effectief tegen bloedstadia van *P. vivax*, niet tegen hypnozoieten.²⁸

Bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen zijn niet gemeld. Bijwerkingen zijn: hoofdpijn, duizeligheid, buikpijn, (alle meer dan 10 procent), misselijkheid en braken (meer dan één procent). Asymptomatische verlenging van de QTc-tijd deed zich voor, maar systematisch onderzoek toonde geen significante veranderingen in de elektrocardiografische intervallen en toonde geen relatie tussen plasmaconcentraties en QTc-verlenging.^{22,28} Sinds de registratie in oktober 1998 zijn wereldwijd meer dan één miljoen patiënten behandeld. Symptomatische verlenging van het QTc-interval is niet gemeld (schriftelijke mededeling Novartis).

Contra-indicaties

De 1B-tekst (3 juli 2002) meldt als contra-indicaties:

- overgevoeligheid voor een van de middelen of de hulpstoffen;
- gecompliceerde malaria;
- gebruik van middelen die het enzym CYP3A4 remmen;
- gebruik van middelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd (flecainide, metoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine), omdat lumefantrine CYP2D6 in *in-vitro*-onderzoek bleek te remmen;
- familiegeschiedenis van plotselinge dood, congenitale verlenging van het QTc-interval of conditie die het QTc-interval kan verlengen;
- gebruik van middelen die het QTc-interval verlengen;
- anamnese van symptomatische aritmie, klinisch relevante bradycardie of congestief hartfalen met verminderde ejectiefraction van de linkerventrikel;
- verstoring van elektrolytenbalans, zoals hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

Gelijktijdig gebruik van grapefruitsap wordt ontraden.

Zwangerschap en borstvoeding

Vanwege gebrek aan gegevens over het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding, wordt het gebruik ontraden.

Dosering

Artemether-lumefantrine is in Nederland geregistreerd voor patiënten vanaf 12 jaar en 35 kg. Een kuur bestaat uit zes doses van vier tabletten, te nemen op tijdstip 0, 8, 24, 36, 48 en 60 uur. In endemische landen is het middel ook voor kinderen geregistreerd.

Plaatsbepaling

Artemether-lumefantrine is een effectief malariamiddel. Artemether wordt ondanks de ziekte ook op de nuchtere maag voldoende opgenomen en zorgt voor een snelle daling van het aantal parasieten. Wanneer de patiënt verbetert en geneigd zal zijn meer te eten, zal ook de lumefantrine beter worden opgenomen, waarmee het restant aan parasieten wordt geklaard. Op theoretische gronden is deze combinatie met name bij zieke patiënten aantrekkelijk. De 1B-tekst noemt nogal veel cardiale contra-indicaties, maar beoordeling van een ECG is alleen op indicatie vereist (bij halofantrine altijd). Artemether-lumefantrine is nog niet in het GVS opgenomen.

Beschouwing

De nieuwe middelen atovaquon-proguanil en artemether-lumefantrine zijn effectieve middelen voor de behandeling van niet ernstige *P. falciparum*-infecties, ook voor infecties door geneesmiddelresistente parasieten. De middelen worden in het algemeen goed verdragen. De korte behandelingsduur en het eenvoudige doseringschema zijn voordelen. De reeds langer beschikbare middelen kennen meer bijwerkingen (mefloquine, kinine), een ingewikkelder of langer doseringsschema (halofantrine, kinine), of dienen te worden voorafgegaan door beoordeling van een ECG vanwege de kans op ernstige geleidingsvertraging (halofantrine). Met name voor kortere reizen biedt atovaquon-proguanil voor de profylaxe voordelen; het middel is effectief, kent weinig bijwerkingen, moet dagelijks worden ingenomen en kan zeven dagen na verlaten van het endemische gebied worden gestaakt. Het belangrijkste nadeel is de hoge prijs. Artemotil is het eerst parenterale middel na kinine en is helaas alleen geschikt voor intramusculaire toediening. Bij ernstig zieke patiënten (shock) is snelle opname uit het spierdepot niet gegarandeerd, reden waarom ik vooralsnog de voorkeur geef aan intraveneus toegediende kinine in die omstandigheden. Artemotil is een aanwinst bij de minder zieke patiënt (Tabel 1) en bij de patiënt die braakt. Er is behoefte aan een intraveneus toe te dienen artemisinin-preparaat van betrouwbare kwaliteit.

Summary

Recently, three new antimalarials were registered in the Netherlands: atovaquone-proguanil, artemether-lumefantrine and artemotil. Mechanism of action, pharmacological data and results from clinical research are briefly discussed. The treatment schedule as practised in the AMC and a broad advise on malaria prophylaxis are presented.

Key words: artemisinin, chemotherapy, malaria, prophylaxis

Prof. dr. P.A. Kager, internist, Academisch Medisch Centrum, afdeling Infectieziekten, tropische geneeskunde en AIDS, huispost F4-217, Postbus 22700, 1100 DE Amsterdam, tel. (020)-566 43 80

Literatuur

- Gilles HM, Warrell DA. Bruce-Chwatt's Essential Malariology. 3rd ed. London: Edward Arnold, 1993.
- Eriksson B, Björkman A, Keisu M. How safe is proguanil? A post-marketing investigation of side-effects. Scand J Infect Dis 1991;23:489-93.
- Hudson AT. Atovaquone - A novel broad-spectrum anti-infective drug. Parasitol Today 1993;9:66-8.
- Looareesuwan S, Viravan C, Webster HK, Kyle DE, Hutchinson DBA, Canfield CJ. Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. Am J Trop Med Hyg 1996;54:62-6.
- Kremsner PG, Looareesuwan S, Chulay JD. Atovaquone and proguanil hydrochloride for treatment of malaria. J Travel Med 1999;6 (suppl):S18-20.
- Bouchaud O, Monlun E, Muanza K, et al. Atovaquone plus proguanil versus halofantrine for the treatment of imported acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune adults: a randomized comparative trial. Am J Trop Med Hyg 2000;63:274-9.
- Høgh B, Clarke PD, Camus D, et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. Lancet 2000;356:1888-94.
- Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, et al. Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travellers: results from a randomized, double-blind study. Clin Infect Dis 2001;33:1015-21.
- Rozendaal J. Fake artesunate in Southeast Asia. Lancet 2001;357:1948.
- Meshnick SR, Yang Y-Z, Lima V, Kuypers F, Kamchonwongpaisan S, Yuthavong Y. Iron-dependent free radical generation from the antimalarial agent artemisinin (qinghaosu). Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1108-14.
- Giao PT, Vries PJ de. Pharmacokinetic interactions of antimalarial agents. Drug Interactions 2001;40:343-73.
- Teja-Isavadharm P, Nosten F, Kyle DE, et al. Comparative bioavailability of oral, rectal, and intramuscular artemether in healthy subjects: use of simultaneous measurement by high performance liquid chromatography and bioassay. Br J Clin Pharmacol 1996;42:599-604.
- Murphy SA, Mberu E, Muhia D, et al. The disposition of intramuscular artemether in children with cerebral malaria; a preliminary study. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997;91:331-4.
- White NJ. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1413-22.
- Price R, Vugt M van, Nosten F, et al. Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivative. Am J Trop Med Hyg 1999;60:547-55.
- Brewer TG, Grate SJ, Peggins JO, et al. Fatal neurotoxicity of arteether and artemether. Am J Trop Med Hyg 1994;51:251-9.
- Nontprasert A, Pukrittayakamee S, Nosten-Bertrand M, Vanijanonta S, White NJ. Studies of the neurotoxicity of oral artemisinin derivatives in mice. Am J Trop Med Hyg 2000;62:409-12.
- Nontprasert A, Pukrittayakamee S, Prakongpan S, Supanaranond W, Looareesuwan S, White NJ. Assessment of the neurotoxicity of oral dihydroartemisinin in mice. Trans R Soc Trop Med Hyg 2002;96:99-102.
- Vugt M van, Angus BM, Price RN, et al. A case-control auditory evaluation of patients treated with artemisinin derivatives for multi-drug resistant *Plasmodium falciparum* malaria. Am J Trop Med Hyg 2000;62:65-9.
- Kissinger E, Hien TT, Hung NT, et al. Clinical and neurophysiological study of the effects of multiple doses of artemisinin on brain-stem function in Vietnamese patients. Am J Trop Med Hyg 2000;63:48-56.
- Hien TT, Day NPJ, Phu NH, et al. A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. N Engl J Med 1996;335:76-83.
- Vugt M van, Ezzet F, Nosten F, et al. No evidence of cardiotoxicity during antimalarial treatment with artemether-lumefantrine. Am J Trop Med Hyg 1999;61:964-7.
- Leonardi E, Gilvary G, White NJ, Nosten F. Severe allergic reactions to oral artesunate: a report of two cases. Trans R Soc Trop Med Hyg 2001;95:182-3.
- Agtrmael MA van, Gupta V, Wösten TH van der, Rutten J-P B, Boxtel CJ van. Grapefruit juice increases the bioavailability of artemether. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:405-510.
- McGready R, Cho T, Samuel, Villegas L, Brockman A, Vugt M van, et al. Randomized comparison of quinine-clindamycin versus artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. Trans R Soc Trop Med Hyg 2001;95:651-6.
- Moyou-Somo R, Tietche F, Ondoa M, et al. Clinical trial of β -arteether versus quinine for the treatment of cerebral malaria in children in Younde, Cameroon. Am J Trop Med Hyg 2001;64:229-32.
- White NJ, Vugt M van, Ezzet F. The clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. Clin Pharmacokinet 1999;37:105-25.
- Lefèvre G, Looareesuwan S, Treeprasertsuk S, et al. A clinical and pharmacokinetic trial of six doses of artemether-lumefantrine for multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. Am J Trop Med Hyg 2001;64:247-56.

Reactie op artikel 'Moleculaire detectie en *M. tuberculosis*'

G. DE VRIES

In het artikel 'De meerwaarde van moleculaire detectie van *M. tuberculosis* bij conventionele diagnostiek van (extra)pulmonale infecties' geven Mulder et al een overzicht van een indrukwekkende serie microscopie-, kweek- en PCR-bepalingen in hun laboratorium. Zij vergelijken onder andere de PCR-bepaling met de tuberculosekweek en vonden in 110 gevallen een discrepantie, waarbij 82 maal een monster met positieve PCR bij negatieve kweek werd gevonden en in 28 gevallen werd de kweek positief voor *M. tuberculosis*, terwijl de directe PCR negatief was. In onderstaande tabel is de tabel uit het artikel geresumeerd, waarbij het onderscheid tussen positieve en negatieve microscopie en respiratoir en non-respiratoir materiaal is losgelaten.

Tabel 1. Vergelijking kweek en PCR voor diagnostiek van *M. tuberculosis* in 7.320 monsters

	KWEEK POSITIEF	KWEEK NEGATIEF	
PCR positief	182	82*	264
PCR negatief	28	7.028	7.056
Totaal	210	7.110	7.320

* (50 x ZN-negatief en 32 x ZN-positief)

In het artikel wordt uitgebreid ingegaan op de 28 negatieve reacties van de PCR bij een positieve kweek. Dit is zeker relevant voor de plaatsbepaling van de PCR. Voor de clinicus zijn de 82 positieve reacties bij negatieve kweek ook van belang. De schrijvers concluderen dat zonder PCR 50 monsters onterecht als negatief zouden zijn beoordeeld, immers de ZN en kweek waren beiden negatief, terwijl de PCR van het directe materiaal positief was. Indien een positieve kweek en/of PCR-uitslag als gouden standaard voor positiviteit wordt beschouwd, zoals de schrijvers voorstellen, dan wordt in 17 procent (50/292) van de gevallen de diagnose tuberculose gemist als er geen PCR op direct materiaal uitgevoerd wordt. Een aanzienlijk percentage!

De studie is echter een 'cross-sectional' studie van laboratoriumresultaten waarbij geen uitspraak gedaan kan worden over de waarde voor de diagnostiek, omdat de relatie met de kliniek ontbreekt. In de discussie geven Mulder et al deze beperking ook aan, omdat kweken soms werden afgenomen van patiënten onder behandeling met tuberculostatika. Dit kan echter een aanzienlijk deel zijn, omdat bij tuberculose tijdens behandeling en aan het einde van de behandeling regelmatig kweken worden ingezet om de besmettelijkheid en respons op de behandeling te beoordelen. Daarnaast wordt ook bij controle, bij verdenking op een recidief tuberculose of bij een patiënt met fibrotische afwijkingen, vaak materiaal ingezet om activiteit uit te sluiten. Een positieve PCR bij een negatief blijvende kweek is mijns inziens onvoldoende reden om de diagnose recidief tuberculose te stellen. Het gaat immers om dood materiaal. Gezien deze methodologische problemen van de studie lijkt het me niet mogelijk om een uitspraak te doen over de meerwaarde van de PCR voor de klinische diagnostiek van tuberculose.

Mulder et al gaan in de discussie ook in op de waarde van de PCR bij positieve microscopie. Voor de clinicus heeft de PCR zeker waarde indien de ZN positief is. Bij een positieve PCR zal de behandeling in de regel gestart worden; bij een negatieve PCR wordt de kweek wellicht afgewacht. In dit licht is vermelding van de kweekresultaten voor atypische mycobacteriën zeker de moeite waard.

De waarde van PCR bij negatieve microscopie is mijns inziens minder overtuigend dan de mening van de schrijvers. Het deel van de tabel uit het artikel met betrekking tot deze relatie wordt in tabel 2 gereproduceerd voor respiratoire monsters, omdat daarvoor de PCR gevalideerd is.

Tabel 2. Vergelijking kweek en PCR voor diagnostiek van *M. tuberculosis* in 5.049 ZN-negatieve respiratoire monsters

	KWEEK POSITIEF	KWEEK NEGATIEF	
PCR positief	19	32	51
PCR negatief	14	4.984	4.998
Totaal	33	5.016	5.049

Uitgaande van de kweek als gouden standaard is de sensitiviteit van de PCR bij negatieve microscopie laag met 58 procent. Bijna de helft van de monsters van patiënten met een door ZN-negatieve kweek bevestigde pulmonale tuberculose wordt niet door een PCR van het directe materiaal bevestigd. De positief voorspellende waarde is met 37 procent eveneens laag. De kweek als gouden standaard kan zeker ter discussie worden gesteld, als de PCR extra diagnostische informatie aanlevert. Er kan echter niet gesteld worden dat van de 32 respiratoire monsters met een negatieve ZN en een negatieve kweek, de positieve PCR diagnostisch is voor tuberculose zonder de relatie met de kliniek aan te geven. Daarnaast bestaan dezelfde methodologische problemen zoals boven beschreven. Denk bijvoorbeeld aan een sputummonster, afgenomen na twee maanden behandeling, waarbij ZN en kweek negatief zijn en de PCR positief is. Vooralsnog lijkt de waarde van de PCR bij positieve microscopie wel overeen te staan en moet de waarde bij negatieve microscopie nog aangetoond worden.

Mogelijk kan het indrukwekkend bestand van het laboratorium nog verder geanalyseerd worden als additionele informatie voorhanden is, zoals de klinische vraagstelling, behandeling met tuberculostatika voorafgaand aan het monster, of eerdere tuberculosediagnose. Voor de plaatsbepaling van de PCR in de kliniek verdient een prospectief onderzoek de voorkeur, waarbij kliniek en laboratoria samenwerken om ook uitspraken te kunnen doen over bijvoorbeeld de snelheid en kosten van diagnostiek en de gevolgen voor behandeling.

G. de Vries, arts tuberculosebestrijding, GGD Rotterdam e.o., Postbus 70032, 3000 LP Rotterdam

Lijnsepsis registreren en voorkómen

A.S. DE BOER, J.C. WILLE

Preventie van lijnsepsis door surveillance

Lijnsepsis komt voor bij ongeveer 3% van de patiënten met een centraal veneuze katheter. Bekende risicofactoren voor lijnsepsis zijn onder andere multilumenkatheters en het gebruik van katheters voor parenterale voeding. Betrokken micro-organismen zijn voor een groot deel stafylokokken, *Candida*, en in mindere mate Enterococci.¹ Kennis over de infectiefrequentie in relatie tot risicofactoren en betrokken micro-organismen kan aanknopingspunten bieden voor een effectieve preventie van lijnsepsis.

Uit onderzoek binnen het PREZIES-netwerk blijkt dat surveillance van postoperatieve wondinfecties het optreden van deze infecties vermindert.² Daarmee verbetert PREZIES de kwaliteit van de zorg. Het is de verwachting dat ook surveillance van lijnsepsis helpt om lijnsepsis te voorkómen.

De bevindingen in een middelgroot algemeen ziekenhuis onderstrepen dat surveillance van lijnsepsis - ook bij een mooie overall-incidentie - deelpopulaties met een hoger risico in kaart kan brengen. Deze informatie is zeer bruikbaar bij de planning van verbeteracties.³ Surveillance van lijnsepsis omvat een kwaliteitssysteem waarin professionals in het ziekenhuis:

- lijnsepsis opsporen en registreren;
 - gegevens over lijnsepsis verwerken;
 - rapportages over lijnsepsis bespreken met specialisten en verpleegkundigen;
 - probleemsituaties nader onderzoeken om verbeteringen in de zorg rond centraal veneuze katheters in te voeren.
- PREZIES biedt ziekenhuizen ondersteuning bij de surveillance van lijnsepsis.

Wat kan PREZIES betekenen voor een ziekenhuis?

Bij deelname aan PREZIES kan een ziekenhuis beschikken over betrouwbaar vergelijkingsmateriaal. Dit helpt de medische staf en de verpleegkundigen om te beoordelen of de situatie in hun ziekenhuis verbeterd zou kunnen worden. Als in een ziekenhuis lijnsepsis bij een bepaald type patiënt of behandeling veel voorkomt, dan kan dat aanleiding geven om het zorgproces rond het gebruik van centraal veneuze katheters door te lichten en de preventieve maatregelen zodig aan te scherpen. Deze spiegelinformatie ontvangt het ziekenhuis in de vorm van een terugrapportage van het PREZIES-team, zodra het gegevens heeft aangeleverd voor het landelijke bestand. In de terugrapportage staat per soort lijn hoe vaak lijnsepsis voorkomt. Deze resultaten worden zowel voor het betreffende ziekenhuis als voor alle ziekenhuizen samen weergegeven.

Verder kunnen vertegenwoordigers van het ziekenhuis, bijvoorbeeld de ziekenhuishygiënist, de intensivist en/of de IC-verpleegkundigen, deelnemen aan de jaarlijkse workshop over de surveillance van lijnsepsis. Tijdens de workshop komen resultaten van de surveillance aan de orde. Ook bespreken de deelnemers problemen bij de uitvoering van de surveillance en het doorvoeren van verbeteringen in het zorgproces op basis van de surveillance. Deelnemende ziekenhuizen ontvangen bovendien publicaties die verschijnen op basis van het landelijke databestand, zoals jaarrapporten en artikelen. Ten slotte kan PREZIES ziekenhuizen onder-

steunen nader onderzoek te doen en de kwaliteit van zorg te verbeteren.

Hoe gaat de surveillance van lijnsepsis in de praktijk?

De ziekenhuishygiënist, de arts-microbioloog, de intensivist, en de IC-verpleegkundige hebben elk hun aandeel in de surveillance van lijnsepsis.⁴ De registratie van lijnsepsis gebeurt meestal in samenwerking tussen de ziekenhuishygiënist en IC-verpleegkundigen of arts-assistenten, in sommige ziekenhuizen ondersteund door een administratief medewerker. Aan de hand van het PREZIES-protocol (http://www.prezies.nl/handboek/HBP_B3.pdf) registreren deze medewerkers van alle patiënten met een centrale lijn de patiëntgegevens (bijvoorbeeld geboortedatum en APACHE-II-score) en lijngebonden risicofactoren (bijvoorbeeld soort lijn, insertieplaats en toepassing). Het ziekenhuis stuurt de geanonimiseerde gegevens dan volgens een vast format op diskette naar het PREZIES-team, dat de gegevens verwerkt tot een ziekenhuisspecifieke terugrapportage. De ziekenhuishygiënist, de arts-microbioloog, de intensivist en de IC-verpleegkundigen bespreken deze terugrapportage en formuleren eventuele verbeteracties. Als deze verbeteringen zijn ingevoerd, kunnen ze in een nieuwe registratieronde geëvalueerd worden.

PREZIES-surveillance van lijnsepsis: stand van zaken

In 1999 hebben tien ziekenhuizen deelgenomen aan de pilot 'surveillance van lijnsepsis'.¹ Op basis van de pilot is een definitief protocol gemaakt. In 2002 waren 25 ziekenhuizen van plan te starten met de surveillance van lijnsepsis, maar vanwege personeelstekort, onder andere door arbeidsintensieve outbreaks (MRSA!), zijn er nog maar een paar actief aan het registreren. De andere zijn van plan in 2003 te starten. Andere ziekenhuizen kunnen ook aanhaken. Als een ziekenhuis wil deelnemen aan PREZIES moet het volgende geregeld worden (www.prezies.nl, zie onder "deelname"):

1. De directie van het ziekenhuis en de verantwoordelijken bij het Kwaliteitsinstituut CBO en het RIVM ondertekenen een intentieverklaring om de samenwerking te formaliseren;
2. Het ziekenhuis dient privacy-aspecten te regelen en informatie aan patiënten te geven volgens het registratiegevensreglement;
3. Het ziekenhuis vult een registratieplan in en zorgt voor adequate software.

Professionals uit een deelnemend ziekenhuis kunnen vervolgens gebruikmaken van alle voordelen die het PREZIES-netwerk biedt. Deelname aan PREZIES is overigens gratis.

Meer weten over de PREZIES-surveillance van lijnsepsis?

Meer informatie over PREZIES in het algemeen en over de surveillance van lijnsepsis in het bijzonder kunt u vinden op www.prezies.nl. Het protocol voor de surveillance is te vinden in het handboek PREZIES dat integraal is opgenomen op deze website. Ook kunt u natuurlijk contact opnemen met PREZIES: prezies@cbo.nl, of telefoon 030 - 284 3919 (Fieke Wien).

Literatuur

1. Talsma E, Mintjes-de Groot AJ, Batenburg LA, Geubbels ELPE, Berg JMJ van den, Boer AS de, en de deelnemers aan het PREZIES-project. PREZIES: PREventie van ZIEkenhuisinfecties door Surveillance. Deelcomponent lijnsepsis, pilot 1999. Rapportnummer 212200009, RIVM/CBO, Bilthoven/Utrecht, Nederland, 1999.
2. Geubbels ELPE, Nagelkerke NJD, Mintjes-de Groot AJ, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Grobbee DE, Boer AS de. Reduced risk of surgical site infection with longer hospital participation in a surveillance network. In: Prevention of surgical site infections through surveillance. Utrecht: Universiteit van Utrecht, 2002.
3. Tiedemann-Rijnsburger C. Aan het lijntje gehouden. Onderzoek naar het voorkomen van katheter gerelateerde sepsis en de relevante risicofactoren. Onderzoeksverslag in het kader van de opleiding Ziekenhuishygiëne. Gouda: Groene Hart ziekenhuis, 2001.
4. Beaumont MTA, Talsma, Wille EJC, Mintjes-de Groot AJ, Boer AS de. PREZIES: Surveillance van lijnsepsis. Tijdschrift voor Hygiëne en Infectiepreventie 2001; 1: 20-23.

Annette S. de Boer (auteur voor correspondentie), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, tel 030-2743691, fax 030-2744409, e-mail:

Annette.de.Boer@rivm.nl

Jan C. Wille, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Postbus 20064, 3502 LB Utrecht, tel 030-2843936, fax 030-2943633, e-mail: J.Wille@cbo.nl

IN MEMORIAM

Arthur Heijen (1926-2002)



Op 9 december 2002 overleed op 76-jarige leeftijd Arthur Heijen, arts-microbioloog. Arthur Heijen was een markante persoonlijkheid die ook buiten de medische microbiologie veel functies heeft bekleed. Hij was erelid van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG), oud-voorzitter van de Landelijke Specialisten Vereniging (LSV) en erelid van de Medische Staf van het St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg.

Arthur Heijen werd geboren op 11 augustus 1926 in Kerkrade. Na zijn artsexamen in 1955 specialiseerde hij zich tot laboratoriumarts, hoofdrichting Bacteriologie - zoals dat toentertijd nog heette - bij professor J. van der Veen aan het laboratorium van Bacteriologie en Virologie, Universiteit van Nijmegen. In de opbouwfase van de medische faculteit in Nijmegen was dit laboratorium gevestigd in het St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg. In december 1958 werd Heijen ingeschreven in het specialistenregister. Na een studieverblijf van een jaar in de Verenigde Staten werd Heijen op 1 juli 1960 benoemd tot hoofd van het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid in Tilburg. In januari 1961 werd hij tevens benoemd tot wetenschappelijk medewerker aan de faculteit der geneeskunde/academisch ziekenhuis van de Universiteit van Nijmegen. Beide functies heeft hij tot 1 januari 1992 bekleed. In de jaren zestig hield hij zich niet alleen bezig met het

universitair onderwijs, maar ook met het medisch analisten-onderwijs. Zo heeft hij een grote rol gespeeld bij het ontstaan en de ontwikkeling van de Brabantse Medische Analisten-school. Hij werd later bestuurslid van het Dr. Struycken Instituut, waarin de Brabantse Medische Analistenschool werd opgenomen. Vanaf 1972 was hij lid van het Curatorium van de Stichting Katholieke Leergangen in Tilburg, waar hij vanaf 1983 vice-president curator was.

In de jaren zestig en zeventig was Heijen secretaris en voorzitter van de Nederlandse Vereniging van Laboratorium-artsen. Sedert de oprichting in september 1964 was hij voorzitter van de Werkgroep Oost, een functie die hij heeft vervuld tot zijn vertrek op 1 januari 1992. Hij heeft de bijeenkomsten van de werkgroep, die toentertijd nog maandelijks plaatsvonden, altijd op markante en nauwgezette wijze voorgezeten.

Vanaf 1972 tot aan zijn pensionering was hij lid van de gespreksgroep Streeklaboratoria RIVM. In al die jaren is hij ook lokaal in Brabant een inspirerende persoonlijkheid geweest. Mede dankzij hem zijn thans zeven artsen-microbioloog werkzaam in één grote regio, in de maatschap artsen-microbioloog Brabant, verenigd. Binnen het laboratorium en het ziekenhuis kwam hij afstandelijk over. Maar hij was, en dat voelde iedereen, een warme persoonlijkheid, bescheiden en met een gemeente interesse in de mens. Zijn verdiensten binnen de medische staf van het St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg waren aanleiding hem tot erelid te benoemen.

Heijen heeft vele landelijke bestuursfuncties gekend, die overigens nooit ten koste zijn gegaan van zijn lokaal medische werk. Zo is hij zeer actief geweest binnen de KNMG en de LSV. In de jaren zeventig was hij onder andere lid van het hoofdbestuur en het dagelijks bestuur van de KNMG. In de jaren tachtig was hij lid van het centraal bestuur en in 1986/1987 voorzitter van de LSV. Hij streed in de roerige tijden van toen, geheel op eigen wijze, met succes voor het behoud en de toekomst van de medisch specialistische gezondheidszorg. Zijn indrukwekkende staat van dienst voor de KNMG is aanleiding geweest hem te benoemen tot erelid in 1988.

Heijen heeft altijd affiniteit gehad voor de medische registratie en informatie. Vanaf 1978 was hij bestuurslid en vanaf 1989 voorzitter van de SIG/informatiecentrum voor de Gezondheidszorg, het huidige Prismant.

Na zijn pensionering, waarbij hij werd benoemd tot officier in de orde van Oranje Nassau, heeft hij het moeilijk gehad zijn werken het ziekenhuis los te laten. De vrijgezel Arthur Heijen is veel alleen geweest, maar hij wilde dat zo. Zijn persoonlijke levenssfeer was hem heilig en op enkele familieleden na heeft

hij na het begin van zijn ziekte de band met degenen waarmee hij heeft gewerkt en geleefd, verbroken. De ontluistering die zijn langdurige ziekte met zich meebracht hoefde niemand te zien, hij wilde dat alleen verwerken.

Met Arthur Heijen is een heel bewonderenswaardig en markant mens heengegaan.

*Marcel Peeters,
Tilburg, januari 2003*

PERSONALIA

Nieuwe aanmeldingen NVMM

- Mw. dr. J.M. Smit, Rijksuniversiteit Groningen, Afd. Medische Microbiologie, Antoni Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen
- Mw. drs. D.E.M. Potters, VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, Afd. Medische Microbiologie, Tegelseweg 210, 5912 BL Venlo
- Drs. B. Postma, Gildstraat 14, 3572 EN Utrecht

- Prof. dr. J.M. Middeldorp, VU Medisch Centrum, Vrije Universiteit, Afd. Pathologie, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam
- Dr. F.J. van der Wal, ID-Lelystad, Afd. Infectieziekten en Ketenkwaliteit, Postbus 65, 8200 AB Lelystad

Adreswijziging
geen

PROMOTIES

18 september 2002 – J. Melitiadis

Antifungal susceptibility testing and drug interaction modelling in moulds.

Promotor: prof. dr. B.E. de Pauw, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Co-promotores: dr. P. Verweij, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, dr. J. Meis, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.

8 november 2002 – M.T. Penning

HBV RNA as a new marker of virus replication.

Promotor: prof. dr. J. Goudsmit, Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Humane Retrovirologie.

21 november 2002 – W.J. Theuvsen

Clinical aspects of nerve damage in leprosy. Notes from Anandabau Leprosy Hospital, Nepal.

Promotores: prof. dr. W.R. Faber, prof. dr. M. Vermeulen, Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Tropische Dermatologie, afd. Neurologie.

28 november 2002 – A. van den Biggelaar

Th2-responses and immunomodulation in helminth infections and allergy.

Promotor: prof. dr. A.M. Deelder. Co-promotor: dr. M. Yazdanbakhsh. Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Parasitologie.

3 december 2002 – L.M. Bouda

Antigen and antibody detection assays for the diagnosis of tuberculosis.

Promotor: prof. dr. H.M. Jansen. Co-promotor: dr. A.M.J. Kolk. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Longziekten.

11 december 2002 – H.A.T. Goossens

Serodiagnosis of Lyme borreliosis. In search of the holy grail.

Promotor: prof. dr. C.A. Bruggeman. Co-promotor: dr. A.E.J.M. van den Boogaard. Universiteit Maastricht, Faculteit der Geneeskunde, capaciteitsgroep Medische Microbiologie.

12 december 2002 – N. Bruinsma

Antibiotic resistance in the community.

Promotor: prof. dr. C.A. Bruggeman. Co-promotores: dr. E.E. Stobberingh, dr. A.E.J.M. van den Boogaard. Universiteit Maastricht, Faculteit der Geneeskunde, capaciteitsgroep Medische Microbiologie

12 december 2002 – I.S. Kwa

Host and viral factors in AIDS pathogenesis.

Promotor: prof. dr. F. Miedema. Co-promotor: dr. H. Schuitemaker. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Immunologie.

19 december 2002 – J. Maertzdorf

Pathogenesis of herpes simplex virus infections of the cornea.

Promotor: prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus. Co-promotor: dr. G.M.G.M. Verjans. Erasmus MC Rotterdam, Instituut Virologie.

* = NIEUW

7 FEBRUARI 2003:*

Life-Threatening Infections,

a Farewell Symposium for prof.dr. L.G. Thijs, Vrije Universiteit, Amsterdam. Inf: PAOG cursus- en congresorganisatie. Tel: 020 4448444. E-mail: post.paog@med.vu.nl. <http://www.med.vu.nl/edu/paog>

20 FEBRUARI 2003:*

10^e Symposium van de van de NVAMM,

KNAW-gebouw, Amsterdam. Onderwerp: 'Ken uw genen, kennis van de het genoom en de toepassing binnen de microbiologie'. Inf.: M. Wulf, UMC St. Radboud Nijmegen. Tel: 024-3614356. E-mail: nvamm2003@yahoo.com

17 - 21 FEBRUARI 2003:*

Cursus Epidemiology of Infectious Diseases (CEoI),

<http://www.nihes.nl>

10 MAART 2003:*

300^e (Feestelijke) bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie,

Jachtslot Mookerheide, Molenhoek. Aanvang 15.00 uur. Inf.: J.A. Kaan, (030) 256 67 48.

11 - 21 MAART 2003:*

Boerhaave-cursus: Medisch parasitologische diagnostiek,

Leiden. Inf.: Bureau Boerhaave-commissie. Tel.: (071) 527 52 97. www.Boerhaavenet.nl

15 - 16 APRIL 2003:*

Voorjaarsvergadering Nederlandse Vereniging voor Microbiologie,

Papendal. Inf.: C.H.E. Boel, Stichting PAMM, Laboratorium voor Medische Microbiologie, Postbus 2,5500 AA Veldhoven. Tel.: (040) 258 81 00. Fax: (040) 258 81 12. E-mail: E.Boel@pamm.nl

10 - 13 MEI 2003:*

13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,

Glasgow, Verenigd Koninkrijk. Inf: ESCMID Executive Office, c/o AKM Congress Service, PO Box, CH-4005 Basel, Zwitserland. E-mail: info@escmid.org

20 MEI 2003:*

Laboratoriumonderwijs in Nederland,

De Eenhoorn, Amersfoort. Thematische bijeenkomst georganiseerd door het Platform Beroepenveld Medisch Laboratoriumonderwijs over de problemen bij de opleiding van analytisch personeel. Inf.: Mw. A. Govers, NVML, (030) 252 37 92. www.nvml.nl

20 - 25 MEI 2003:*

9th International Cytomegalovirus Workshop & 1st International Betaherpesvirus Workshop,

MECC, Maastricht. Inf: prof.dr. C.A. Bruggeman. www.conferenceagency.com/cm2003

22 - 24 MEI 2003:*

4th International Symposium on The Diabetic Foot,

Noordwijkerhout. Secretariaat: Postbus 77, 3480 DB Harmelen. Tel: (0348) 56 76 67. info@diabeticfoot.nl

7 - 10 JUNI 2003:*

23rd International Congress of Chemotherapy,

Durban, Zuid-Afrika. Congrex Holland BV, Postbus 302, 1000 AH Amsterdam. <http://www.congrex.nl/icc2003>

3 JUNI 2003:*

Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie,

St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg. Inf.: Secretariaat Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie, p/a Medisch Microbiologisch Laboratorium, Diakonessenhuis, Bosboomstraat 1, 3582 KE Utrecht. E-mail: jkaan@diakhuis.nl

24 - 27 AUGUSTUS 2003:*

6th Annual Winter meeting van de European Society for Clinical Virology (ESCV),

ESCV Meeting, Lyon, Frankrijk. Inf.: J. Schirm, Streeklab. Volksgezondheid, Postbus 30039, 9700 RM Groningen. Tel.: (050) 521 51 60, fax: (050) 527 14 88, e-mail: schirmjsg@compuserve.com. <http://www.escv.org>

28 SEPTEMBER - 1 OKTOBER 2003:*

9th Congress of the European Confederation of Medical Mycology,

Joint Meeting ECMM en Tifi, Amsterdam, Okura Hotel. Inf: Congress Care. Tel: (073) 683 12 38. E-mail: info@congresscare.com

7 OKTOBER 2003:*

Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie,

Universitair Medisch Centrum Nijmegen. Inf.: Secretariaat Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie, p/a Medisch Microbiologisch Laboratorium, Diakonessenhuis, Bosboomstraat 1, 3582 KE Utrecht. E-mail: jkaan@diakhuis.nl

15 - 17 OKTOBER 2003:*

3rd European Meeting in Molecular Diagnostics,

Scheveningen. Wens Congress BV. Tel: (035) 542 93 33.

17 - 21 OKTOBER 2003:*

5th European Congress of Chemotherapy and Infection,

Rhodes, Griekenland. Congrex Sweden AB, Stockholm. Tel: +46 8 459 66 00. E-mail: ecc@congrex.se, www.congrex.com/ecc5

26 - 29 OKTOBER 2003:*

9th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection,

Warschau, Polen. European Aids Clinical Society. Inf: KIT GmbH, Convention and Incentive Organization, Kurfürstendamm 71; D-10709 Berlin

14 - 16 NOVEMBER 2003:*

2nd International Symposium: Resistant Gram-positive Infections,

Berlijn. Inf: K.I.T. GmbH Convention- and Incentive Organization, Kurfuerstendamm 71, D-10709 Berlin/Germany. www.GramPos.com

1 - 4 MEI 2004:*

14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,

Praag, Tsjechie. Inf: ESCMID Executive Office, c/o AKM Congress Service, PO Box, CH-4005 Basel, Zwitserland. E-mail: info@escmid.org

15 - 17 FEBRUARI 2004:*

Joint Meeting of the European Society for Clinical Virology and the Danish Society for Virology,

Danish Society for Clinical Microbiology and Danish Society for Infectious Diseases, Kopenhagen, Denemarken. Inf: Birte Rothstein, Dpt. Virology, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300, Copenhagen, Denmark. Tel: +45 3268 3355. www.esvcv.org

AANKONDIGING RICHTLIJNBIIJENKOMST 'MAAGKLACHTEN'

Op donderdag 13 maart 2003 organiseren het Nederlands Huisartsen Genootschap en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO in het Jaarbeurs Congrescentrum te Utrecht een richtlijnbijeenkomst over 'Maagklachten'.

Door een landelijke werkgroep is gedurende een periode van ongeveer twee jaar een conceptrichtlijn voorbereid. De aanbevelingen zijn - voor zover mogelijk - gebaseerd op gepubliceerde onderzoeksresultaten. Ze worden tijdens de landelijke bijeenkomst gepresenteerd, waarbij er veel tijd is ingeruimd voor discussie met de aanwezigen in de zaal. De dag zal worden voorgezeten door Dr. N.J. de Wit, huisarts te Rhenen.

De conceptrichtlijn en de discussies die tijdens de richtlijnbijeenkomst worden gevoerd, vormen de basis voor de uiteindelijk te formuleren richtlijn.

Indien u deze bijeenkomst wilt bijwonen, kunt u bij het richtlijnnsecrariaat van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO een inschrijfformulier aanvragen, tel: 030-2843922 of www.cbo.nl.

Voor verdere informatie over de bijeenkomst kunt u hier ook terecht.

De kosten van deze bijeenkomst bedragen € 80,- inclusief lunch en conceptrichtlijn.

Onderwerp	Pagina		
Antistofdeficiëntie	5, 29	Openbare gezondheidszorg	39
Biomaterialen	4, 5, 17	PCR	54
Calicivirussen	104	Peritoneale dialyse	25
<i>Campylobacter</i>	79	Peritonitis	25
<i>Clostridium perfringens</i>	79	Prezies	119
Coagulasenegatieve stafylokokken	17, 73	Resistentie	41, 63, 66
Cytokinen	11	RFLP	6
DBC	71	<i>Salmonella</i>	60, 79
Defensin	17	SB-ICAAC-award	119
Dna-fingerprinting	6	SKMM	2
Entamoeba	87	Surveillance	60
Enter-net	60	SWAB	98, 116
<i>Enterococcus faecium</i>	63	Taxonomie	90
Enterovirussen	90	T-cellen	11
Epidemiologie	6, 41, 104	Transmissie	6
<i>Escherichia coli</i>	60	Tuberculose	5, 6, 11, 41, 46, 54
Genetica	11	Tuberculosebestrijding	41, 99
Hepatitis-b-virus	88	Tuberculosevaccin	11
Hiv	65, 120	Tunnelinfectie	25
Huidpoortinfectie	25	Vakspecialist	96
Immunosuppressiva	29	Vancomycineresistentie	63
Immuunglobulinen	29	Verenigingstijdschrift	97
In memoriam	114	Verocytotoxine	60
Katheterinfectie	73	Virale load	88
Keuringsdienst van Waren	57	Voedselinfectie	57, 79, 104
Medisch-microbiologisch wetenschappelijk onderzoeker	87	Voedselveiligheid	84
Meningokokken	91	Voedselvergiftiging	57
Merial-award	66	VTEC	60
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	3, 6, 54	WIP	92
Norwalk-like virus	79, 104	Ziekenhuishygiëne	41
Ontwikkelingslanden	99	Zoönosen	84

Auteursindex

Voor de auteursindex van het Voorjaarscongres wordt verwezen naar het Supplement bij de tiende jaargang.

Auteur	Pagina		
Altena R van	46	Kluytmans J	118
Boelens JJ	17	Koopmans MPG	79, 104
Bosma F	84	Kortbeek LM	79
Broek MJM van den	57	Kremer K	6
Dankert J	17	Kuyvenhoven JV	41
Donnelly JP	73	Lambregts-van Weezenbeek CSB	41
Dorigo-Zetsma JW	33, 65, 87, 120	Marcelis JH	96
Duynhoven YTHP van	57, 60, 79	Mascini EM	63
Fijter CWH de	25	Meer JWM van der	116
Fleer A	4, 29, 73	Meis JFGM	34
Galama JMD	90	Melchers WJG	90
Gerven PJHJ van	41	Mulder L	54
Gondrie PCFM	99	Nieuwenhof L van de	116
Gyssens IC	116	Noorda J van der	88
Hendrix MGR	54	Oord HCA	84
Hoepelman IM	65, 119	Oostvogel PM	39
Hol CQ	91	Ottenhof THM	11
Horzinek MC	109	Peeters MF	3, 71
Kaan JA	5, 40, 72, 97	Pelt W van	60
Kasteren MEE	116	Richter C	46

Auteur	Pagina	
Rothbarth F	114	Vandenbroucke-Grauls CMJE 63
Scheffer AJ	114	Verbrugh HA 25, 98
Schinkel J	84	Vlaspolder F 3
Schneeberger PM	39	Vries E de 29
Schultsz C	63	Wannet WJB 60
Severin WPJ	54	Wille J 119
Smeets LC	84	Wintermans RGF 71
Snippe H	87	Wit MAS de 79
Soolingen D van	6	Wulf M 84
Spijkerman IJB	84	Zaaijer HL 88
Tielens AGM	66	Zaat SAJ 17
Troelstra A	63	

**Bijsluitersplaatsen door
Drukkerij Groen (pag. 35)**

**Auteursrichtlijnen plaatsen door
Drukkerij Groen (pag. 36)**