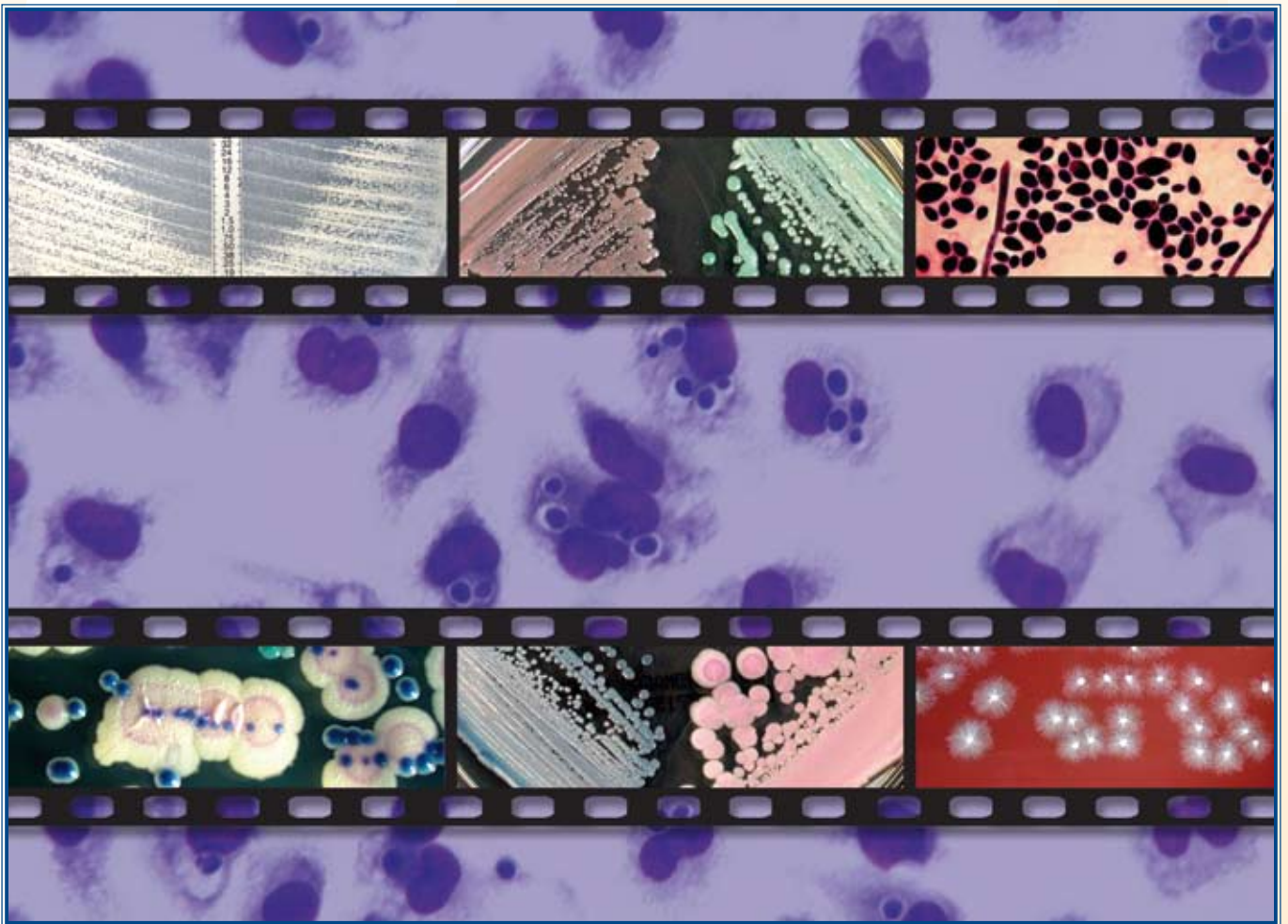


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Dengue in Nederland?

Fluconazol- en voriconazolgevoeligheid van klinische gistisolaten

Clostridium septicum-infectie bij coloncarcinoom

Colofon

Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

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

NVMM-secretariaat

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

Hoofdredactie

Dr. C.W. Ang en dr. M. van Rijn
Redactie
Mw. dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg,
dr. A. Fleer, dr. J.G. den Hollander,
J.A. Kaan, dr. J.S. Kalpoe,
mw. L.M. Kortbeek, dr. J.F.G.M. Meis,
dr. G.J.H.M. Ruijs, mw. dr. A. van 't Veen,
dr. C. Vink, dr. H.F.L. Wertheim

Redactiesecretariaat

Mw. M.S. Kapteyn-Brus
Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122,
2400 CC Alphen aan den Rijn
Tel. (0172) 47 61 91
Fax. (0172) 47 18 82
E-mail: ntmm@zuidencom.nl

Advertentie-exploitatie

Van Zuiden Communications B.V.
Dhr. P. Bakker
Tel. (0172) 47 61 91

Oplage en frequentie

900 exemplaren, 4x per jaar

Abonnementen

Gratis voor leden van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en leden van de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ). Niet-leden NVMM of VIZ in Nederland: € 36,- per jaar
Buiten Nederland, in Europa: € 42,50 per jaar
Losse nummers: € 10,20
Opgave abonnementen:
Tel. (0172) 47 61 91



VAN ZUIDEN
COMMUNICATIONS B.V.

© 2008, Van Zuiden Communications B.V.

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

Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176

Inhoud

Van de redactie

Verandering of status-quo? 4

Groeten uit Vietnam

Retteke Tet 5

H.F.L. Wertheim

'Transmissieroute'

Terug naar toen? 6

C. Roggeveen

Artikelen

Dengue in Nederland? 7

M.M. Jager, C. Reusken, J.H.J. Reimerink, M.M.P.T. Herremans, M.P.G. Koopmans

Fluconazol- en voriconazolgevoeligheid van klinische gistisolaten 12

F.M. Verduyn-Lunel, I. Curfs-Breuker, M.T. Illnait-Zaragozi, J.F.G.M. Meis

Casuïstiek

Clostridium septicum-infectie bij coloncarcinoom 20

M. de Boer, A.S.M. Dofferhoff, J.F.G.M. Meis

Rubrieken

Ingezonden 22, 27, 28

Verenigingsnieuws 25

Boekbespreking 29

Boekbespreking 29

Verslag symposium 30

Verslag rondetafeldiscussie 31

Samenvatting proefschrift 33

Aankondiging 37

Personalía 38

Promoties 38

Agenda 39

Index vijftiende jaargang 41

Richtlijnen voor auteurs 42

Foto omslag: © Loes van Damme, Roel Verkooijen, Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten, Rotterdam.

(Boven)

Links: E-test fluconazol van een *Candida albicans*

Midden: ChromAgar met *Candida species* en *Candida albicans*

Rechts: Grampreparaat *Candida albicans* van een sputum

(Onder)

Links: ChromAgar met *Candida albicans*, *Candida tropicalis* en *Candida krusei*

Midden: ChromAgar met *Candida tropicalis* en *Candida krusei*

Rechts: Chocagar met een *Candida albicans*

Achtergrond: *Candida albicans* in macrofagen

Verandering of status-quo?

In de (Amerikaanse) politiek is verandering één van de hoofdthema's. Verandering wordt bijna altijd geassocieerd met verbetering. Het electoraat is bijna altijd ontevreden over de gevolgde koers en de kandidaat die met de meeste overtuigingskracht de boodschap van een nieuwe, betere wereld weet over te brengen, is bijna zeker van de zege.

Ook in de medische microbiologie hebben we te maken met verandering en stilstand. Door de enorme toename in mobiliteit krijgen we te maken met patiënten met ziekten die tot voor kort vrijwel alleen in overzeese gebiedsdelen of andere verre oorden voorkwamen. In het artikel van Jager et al. over dengue virus wordt op treffende wijze beschreven dat door de toegenomen populariteit van reizen naar verre bestemmingen en veranderende smaak op het gebied van kamerplanten, het niet ondenkbaar is dat flavivirussen op termijn endemisch in Nederland zullen voorkomen.

In de Transmissieroute schetst Roggeveen aan de hand van zijn persoonlijke ervaringen de transformaties die de diagnostische laboratoria hebben ondergaan en, als de voortekenen ons niet bedriegen, ons ook nog te wachten staan. De internationalisering van de microbiologische

diagnostiek is aanstaande en ik nodig de leden van de NVMM dan ook uit over dit onderwerp in volgende edities van het NTMM hun mening te uiten.

Als tegenhanger van deze veranderingen is er de onveranderlijkheid en stabiliteit van micro-organismen. Verduyn Lunel et al. hebben een ontzagwekkende hoeveelheid gistisolaten getest op verschillende azolen, met als geruststellende uitkomst dat in hun populatie geen verhoging van het resistentiepercentage is opgetreden.

Verder presenteren De Boer et al. twee casus met *Clostridium septicum*-bacteriëmie, waarbij bij één van de patiënten een coloncarcinoom werd aangetoond, en bij een ander een sterke verdenking bestond op een maligniteit van de darm. Deze casus zijn een mooie illustratie dat bij sommige patiënten de microbiologische uitslag de weg wijst naar de uiteindelijke diagnose.

Ik wens u veel leesplezier, met name bij het afvalverhaal van 'onze man in Hanoi', Heiman Wertheim.

Wim Ang,
hoofdredacteur

Retteke Tet

H.F.L. Wertheim

Het Vietnamese nieuwjaar, Tet, is ten tijde van het schrijven van deze column weer in zicht. Een jaar is alweer verstreken na mijn eerste Vietnamese column 'Chuc Mung Nam Moi' (vertaald: gelukkig nieuwjaar). Een jaar waarin ik hier veel microbiologische ervaringen heb opgedaan: onder meer hondsdolheid, cholera, vogelgriep en *Streptococcus suis*. Maar er zijn ook andere ervaringen, zoals het bezoek van mijn oud-opleider en promotor Henri Verbrugh (foto).

In het afgelopen jaar is een goede start gemaakt met het opzetten van een onderzoekslaboratorium binnen het Nationaal Instituut voor Infectie en Tropische Ziekten te Hanoi. Dit jaar willen we de eerste steen leggen voor een gebouw met zes verdiepingen, waarheen uiteindelijk onze onderzoekslabs en de routinelabs van het ziekenhuis zullen verhuizen: een unieke uitdaging. Nadenkend over de logistiek binnen een dergelijk gebouw komt men vanzelf uit op de afvalverwerking. Het is voor mij onduidelijk waar ziekenhuis- en laboratoriumafval in Hanoi uiteindelijk terecht komt en hoe dit wordt verwerkt. Uiteraard moeten onze werkzaamheden hier op een voor mens en milieu verantwoorde wijze worden uitgevoerd. Wel is een autoclaaf

aanwezig waarin de gebruikte media kunnen worden gesteriliseerd voordat ze naar onbekende bestemming gaan.

Medio 2007 was er een landelijk schandaal met groot-schalige handel in ziekenhuisafval in Hanoi. De persoon verantwoordelijk voor de afvalverwerking verkocht het afval door, in plaats van het te vernietigen. Deze praktijk kwam aan het licht nadat twee bestelbusjes vol zakken met onder andere gebruikte naalden waren ontdekt door de overheidsinspectie. De aangetroffen naalden zaten nog onder het bloed. Het ziekenhuisafval werd verkocht voor zesduizend Vietnamese dong per kilo (ongeveer 20 eurocent). Dit afval werd naar enkele dorpen buiten Hanoi getransporteerd, waar men zich heeft 'gespecialiseerd' in het recyclen en doorverkopen ervan. Armoede, corruptie en onwetendheid liggen ten grondslag aan dit soort praktijken. Dergelijke situaties helpen niet de transmissie van onder meer hiv en hepatitis te voorkomen. Data over ziekenhuisafval-gerelateerde infecties heb ik echter niet kunnen vinden.

Gelukkig zijn er ook wijken in en rondom Hanoi die zich hebben toegelegd op het recyclen van onschuldiger afval. Dagelijks komen vrouwen langs de woonhuizen om afval te scheiden en de voor hen waardevolle materialen mee te nemen. Net in Vietnam aangekomen zette ik een keer de afval buiten in onze plastic afvalcontainer. Later moest ik constateren dat de container was meegenomen en de afvalzak keurig was blijven staan.

Tuin- en keukenafval wordt zeven dagen per week door de gemeente opgehaald. Ondanks deze dagelijkse ophaaldienst, zijn er volop ratten aanwezig in Hanoi en omgeving, zo ook in ons huis. Onze huisrat deed zich te goed aan de geïmporteerde Calvé-pindakaas. Gelukkig konden we een rattenvanger vinden die, na enkele uren de rat door ons gehele huis achterna te hebben gejaagd, de rat met blote handen kon pakken. Geen idee waar deze rat uiteindelijk is terechtgekomen...

Met Henri Verbrugh op de motor door Hanoi



Dr. H.F.L. Wertheim, arts-microbioloog, Oxford University Clinical Research Unit, National Institute of Infectious and Tropical Diseases, Bach Mai Hospital, 78 Giai Phong Street, Hanoi, Vietnam, e-mail: hwertheim@oucru.org.

Terug naar toen?

C. Roggeveen

Toen

Maart 1992, een warme, druilerige dag voor de tijd van het jaar, het broeikaseffect speelde al, maar nog niet in politiek Den Haag. Vers toegetreden tot de maatschap, samen met mijn nieuwe collega op weg om kennis te maken met de diverse geledingen in de ziekenhuizen. Ik weet nog dat ik het gevoel had dat Nederland daar ophield, bij die sluisen aan het Noordzeekanaal, de deur naar de Noordzee.

Om half twee werden we verwacht bij de klinisch chemicus, na het handjes schudden en gezeten aan tafel begon de chemie aan een betoog inhoudende hoe en door wie het medisch-microbiologisch lab zou moeten worden gerund. Mijn collega maakte en passant een scherpe opmerking, vier minuten later stonden we buiten en werd de deur met een harde klap achter ons dichtgesmeten. Tot zover een eerste kennismaking met de klinische chemie. Het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid was toentertijd gelegen aan een fraaie gracht met schuin aan de overkant het huisartsenlaboratorium. Die gracht bleek er aanvankelijk niet voor niets, wat miste was een ophaalbrug. Ook hier speelde enigermate de Hoeksche en Kabeljauwse twisten. In de daaropvolgende jaren kwam hier snel verandering in, ten goede, vooral dankzij de kundige visie en bestuurskunde van de arts-microbioloog bij wie wij waren 'ingetrokken', en misschien een klein beetje door ons verse bloed.

Twee jaar later was er een fraai samenwerkingsverband ontstaan tussen de microbiologie en het huisartsenlab; beide maakten een groei door, de parasitologie nam een vlucht en voorzichtig werden nu ook de contacten uitgebreid met de klinisch chemici, de 'molecularisering' stond aan het voorportaal.

Kennis en apparatuur werden uitgewisseld, schotten werden 'ontschot' of verplaatst. In 1997/1998 was sprake van een sterke medische microbiologie met de parasitologie als referentielab, het huisartsenlab en de chemie als partners en ten slotte een goede band met de afdeling Infectieziekten van de GGD. Zo kon en kan het dus ook. Terugkijkend voor mij waren het zeven mooie ('vetkoele') jaren.

1999 was me 't jaartje wel, een periode van *indians*, *floatplanes*, *grizzly bears* en *salmon* in het mooie British Columbia. Uiteindelijk bleek hier helaas onvoldoende chemie aanwezig.

Nu

2001-2007: zeven jaren (gekenmerkt door voornamelijk waarnemingen als arts-microbioloog) waarin langzamerhand een kentering zichtbaar werd: de Vlamingen en onze oosterburen verschenen steeds nadrukkelijker op het toneel, autootjes met een Belgisch kenteken begonnen laboratoria en ziekenhuizen af te struinen op zoek naar *merchandise*. De Duitsers konden alleen nog maar groot denken, megalaboratoria waren het gevolg, geduchte concurrenten voor onze lab's gelegen aan de (noord)oostgrens van Nederland. Naast de i-phone, de i-tunes nu ook de intrede van i-labs!

Het hier en daar opkopen van (klinisch-chemische) laboratoria door onder meer de industrie, GGD-en die voor hun diagnostisch pakket in den lande gaan shoppen, om voor een dubbeltje op de eerste rang te mogen plaatsnemen. En nu vrij recent, in het midden van het land, op advies van een extern bureau, waarbij werd gemeend de medische microbiologie onder de hoede te brengen van de klinisch chemicus: terug naar toen! Zelf stond ik hierbij perplexus! Voor mij zeven magere jaren: geen ups, maar voornamelijk downs.

Later

Vrolijk en fier wapperden de vlaggen, de uiteraard hybride aangedreven bestelautootjes keurig in het gelid voor het zojuist, alweer vierde, geopende diagnostisch centrum voor infectieziekten in de regio Haaglanden, waarin ondergebracht de medische microbiologie, moleculaire biologie en klinische chemie. Brabant, Kennemerland-Kop Noordholland en Friesland waren reeds voorgegaan.

Terug naar nu

En toen verscheen de NTMM; gelukkig, ook hier werd gesproken van een gotspe!

De transmissieroute leidt naar de heer C. Jansen, arts-microbioloog in het Medisch Centrum Haaglanden te Den Haag, locatie Westeinde.

C. Roggeveen, 44 Bedok Crescent, Singapore, e-mailadres: aero-active@hotmail.com.

Dengue in Nederland?

M.M. Jager, C. Reusken, J.H.J. Reimerink, M.M.P.T. Herremans, M.P.G. Koopmans

Samenvatting

Dengue is een van de meest voorkomende acute infectieziekten, met naar schatting meer dan 50 miljoen gevallen per jaar. Dengue is endemisch in meer dan 100 landen, vooral in Amerika, Zuidoost Azië, de West-Pacific en in toenemende mate in Afrika en het Midden-Oosten. Denguevirus is een flavivirus en heeft *Aedes*-muggen nodig voor verspreiding (figuur 1). De toenemende populariteit van reizen naar dengue-endemische gebieden leidt tot een toenemende kans op reisgerelateerde dengue-infecties, waarvan de diagnose gemakkelijk wordt gemist. Recent werden *Aedes albopictus*-muggen gevonden bij importeurs van Lucky Bamboo-planten in Nederland, wat duidt op een andere potentiële blootstellingsroute. Hoewel de kans op blootstelling aan arbovirussen in Nederland minimaal is, illustreert de recente uitbraak van een ander arbovirus (Chikungunya) in Italië de veranderende ecologie van deze tropische ziekten. Dit artikel geeft een summier overzicht van de diagnostiek van denguevirus in de context van deze recente bevindingen.

Trefwoorden: dengue, Aziatische tijgermug, serologie, Lucky Bamboo

Figuur 1. *Aedes albopictus*. (Bron: Susan Ellis)



Dengue: achtergrond, pathogenese en symptomen

Denguevirus is een enkelstrengs RNA-virus en behoort tot het genus *Flavivirus* in de familie van de *Flaviviridae*. Het genus *Flavivirus* bevat meer dan 70 virussen. Veertig hiervan worden geassocieerd met ziekten bij de mens, waarbij dengue, gele koorts, *Tick-borne* encefalitisvirus, Japanse encefalitisvirus en West Nile virus de belangrijkste humane pathogenen zijn.

Op grond van hun eigenschappen worden flavivirussen onderverdeeld in muggen-, teken- en niet-vectoroverdraagbare virussen. Vanwege de manier van overdracht (via artropoden) worden de meeste flavivirussen tot de groep arbovirussen gerekend (ARthropod-BORne). Op grond van verschillen in de antigene samenstelling zijn er vier dengueserotypen beschreven (DEN-1, DEN-2, DEN-3 en DEN-4). Een infectie met een bepaald serotype biedt levenslange immuniteit tegen dat type, maar niet tegen infectie met een ander serotype.

Er kunnen drie verschillende ziektebeelden bij een denguevirusinfectie optreden: denguekoorts (*dengue fever*, DF), dengue-hemorragische koorts (*dengue hemorrhagic fever*, DHF) en dengue shock syndroom (DSS). De meeste infecties verlopen zonder symptomen of met milde verschijnselen. Denguekoorts bestaat uit koorts die vaak gepaard gaat met hoofdpijn en huiduitslag. Andere symptomen zijn rillingen, retro-orbitale pijn, fotofobie, rugpijn, ernstige spierpijn en gewrichtspijn. De koorts is gemiddeld vijf tot zes dagen aanwezig en nooit langer dan 14 dagen. DHF is een ernstig ziektebeeld dat wordt gekarakteriseerd door abnormale hemostase. Meestal ontstaat het ziektebeeld op de derde of vierde dag van de

Drs. M.M. Jager, arts-onderzoeker, Laboratorium voor Infectieziekten en Screening/RIVM, AIOS Medische Microbiologie VUmc, dr. C. Reusken, Laboratorium voor Zoönose en Omgevingsmicrobiologie/RIVM, dr. M.M.P.T. Herremans, ing. J.H.J. Reimerink, Laboratorium voor Infectieziekten en Screening RIVM. Correspondentieadres: prof. dr. M.P.G. Koopmans, viroloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, 3721 MA Bilthoven, e-mail: Marion.Koopmans@rivm.nl.

koorts. Hoge koorts, hepatomegalie, bloedingen (puntbloedingen, bloeduitstortingen, neusbloedingen, slijmvliesbloedingen), trombocytopenie en een hoog hematocriet zijn kenmerkend voor deze ernstige complicatie. Ook zijn vaak verschijnselen van plasmalekkage aanwezig (pleurale effusie, ascites en hypoproteïnemie). Er is sprake van DSS als de circulatie onvoldoende wordt (snelle zwakke pols, hypotensie, koude klamme huid en verminderd bewustzijn). Steeds meer dengue-infecties uit zich met ongebruikelijke manifestaties zoals fulminant leverfalen, cardiomyopathie, neurologische fenomenen en oculaire manifestaties.

Met name een tweede infectie met een ander serotype kan leiden tot een ernstiger ziektebeeld (DHF/DSS).² Er zijn verschillende theorieën beschreven hoe een infectie met een ander serotype tot een ernstiger ziektebeeld kan leiden, waaronder de *antibody dependent enhancement* (ADE)-theorie. Bij een eerste blootstelling aan denguevirus worden neutraliserende antistoffen gemaakt tegen dat serotype en kruisreagerende, niet-neutraliserende antistoffen tegen virussen van de andere serotypen.⁵ De ADE-theorie gaat ervan uit dat de niet-neutraliserende antilichamen verantwoordelijk kunnen zijn voor een heftigere reactie van het lichaam bij een nieuwe dengue-infectie met een ander serotype. Door binding van deze antilichamen kan denguevirus via Fc-receptoren binnendringen en vermeerderen in dendritische cellen, monocyten, macrofagen, mestcellen en hepatocyten. Infectie leidt tot productie van cytokines en chemokinen die een ontstekingsreactie op gang brengen. Door de opmars van denguevirus circuleren in veel dengue-endemische gebieden verschillende serotypen, waardoor de kans op DHF en DSS stijgt. In een onderzoek in Thailand zijn dubbelinfecties gevonden bij de *Aedes albopictus* en *Aedes aegypti*. Dit betekent dat één mug besmet kan zijn met meerdere serotypen. Ook dit zou de toename van DHF kunnen verklaren.⁶

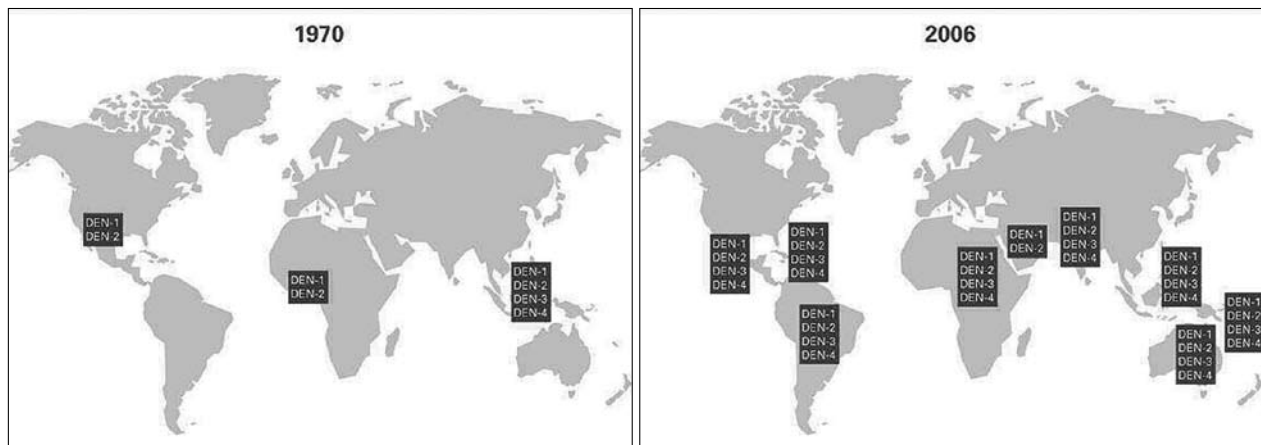
Daarnaast heeft de virulentie van het virus invloed op het ontstaan van DHF of DSS.⁷ Sommige denguestammen zijn virulenter en induceren bij een primaire infectie al DHF of DSS. Mogelijk speelt hierbij de hoeveelheid geproduceerd virus een rol.

Epidemiologie

In de tweede helft van de twintigste eeuw is het verspreidingsgebied van dengue sterk uitgebreid (figuur 2). Een van de redenen voor verdere uitbreiding is de verspreiding van vectoren. Daarnaast kunnen de verschillende serotypen door toegenomen personenverkeer zich verspreiden via viremische personen. Inmiddels komt dengue voor in meer dan honderd landen in Amerika, Zuidoost Azië, de West-Pacific en in toenemende mate in Afrika en het Midden-Oosten. Meer dan 2,5 miljard mensen wonen in een gebied waar dengue endemisch voorkomt. Jaarlijks ontwikkelen naar schatting 50 miljoen mensen DF en 250.000 mensen DHF.⁸ De sterfte van patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen varieert tussen 1 en 5 procent voor DHF en tussen 12 en 44 procent voor DSS, en lijkt toe te nemen.¹

Uit sero-epidemiologische onderzoeken blijkt dat tussen 45 en 78 procent van de populatie in een endemisch gebied ooit DF heeft gehad.⁹⁻¹¹ Het merendeel van deze infecties is asymptomatisch, waardoor men zich niet bewust is van het seropositief zijn. Door de hoge prevalentie van meerdere serotypen zijn maatregelen nodig om DHF en DSS zoveel mogelijk te voorkomen. Maatregelen om zich te beschermen tegen beten van de mug zijn het gebruik van muggenwerende middelen en het dragen van bedekkende kleding. De verspreiding en uitbreiding van de muggenpopulatie kan zoveel mogelijk worden beperkt door het gebruik van pesticiden en het verminderen van plekken waar muggen hun eitjes kunnen leggen, door stilstaand water zoveel mogelijk te voorkomen. Deze maatregelen zijn praktisch bijna onmogelijk.

Figuur 2. Sterke uitbreiding van het verspreidingsgebied van de vier serotypen denguevirus tussen 1970 en 2006.²²

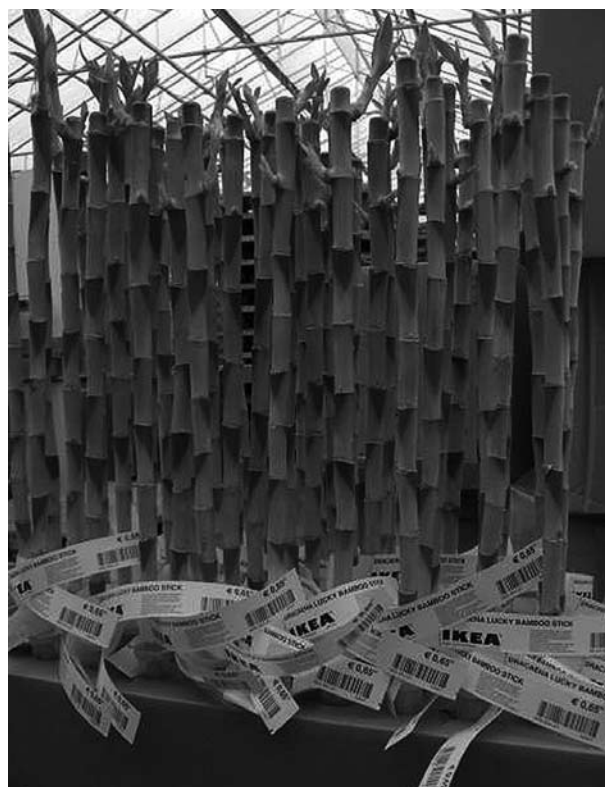


In Nederland wordt de diagnose denguevirusinfectie enkele tientallen malen per jaar gesteld, maar er is geen landelijk overzicht over de prevalentie van de diagnose DHF en DSS. Uit de virologische weekstaten blijkt dat de incidentie van dengue de afgelopen jaren tussen de 49 en 60 gevallen per jaar schommelt. De kans om dengue op te lopen in een endemisch gebied in Azië is te vergelijken met de kans om malaria op te lopen in Afrika of hepatitis in India.²⁵ Waarschijnlijk is in Europa sprake van forse onder-rapportage doordat de patiënt (terugkerende reiziger met koorts) geen medische zorg zoekt of doordat de clinicus niet aan deze diagnose denkt. De kliniek van dengue bij terugkerende reizigers wordt momenteel onderzocht in een Europees samenwerkingsverband (TropNetEurope, www.tropnet.net).

Introductie van de Aziatische tijgermug

Denguevirus wordt overgebracht op de mens door steekmuggen. De twee belangrijkste muggensoorten die voor deze transmissie verantwoordelijk zijn, zijn de *Aedes aegypti* en de *Aedes albopictus* (de Aziatische tijgermug). De Aziatische tijgermug heeft zich de laatste decennia over alle continenten verspreid, via handel in planten en oude autobanden. Ook in Nederland hebben we met dit probleem te maken, omdat vanuit Zuid-China *Dracaena sanderana* (Lucky Bamboo, *figuur 3*) wordt geïmporteerd naar Nederland. Dit plantje is sinds een aantal jaren populair in Europa. Invoer en verkoop van de planten gebeurt op water of op gel, en vindt voornamelijk in Nederland plaats, waarbij jaarlijks enkele miljoenen Lucky Bamboo-planten via ons land worden verhandeld. De Aziatische tijgermug is een agressieve mug die overdag bijt en pijnlijke beten en allergische reacties kan veroorzaken. Deze mug zet eitjes en larven af in de water- en gelcultures en op de onderkant van de bladeren van de Lucky Bamboo. De eitjes en larven van de Aziatische tijgermug kunnen zich tijdens het transport handhaven. Denguevirus kan transovarieel (van volwassen mug op nageslacht) door de Aziatische tijgermug worden overgedragen. Daardoor kunnen de eitjes en larven zijn besmet en is een potentieel nieuw infectieziekteprobleem ontstaan. In Zuidoost Azië zijn *Aedes albopictus* soms tot hoge percentages (20 procent) geïnficeerd met denguevirus.¹²⁻¹⁵ Daarnaast is deze muggensoort ook vector voor de flavivirussen West Nile virus en Japanse encefalitisvirus, en het alfavirus Chikungunyavirus (*tabel 1*). Chikungunya is recent explosief verspreid in Zuidoost Azië, maar er zijn nog geen gegevens over voorkomen in Zuid-China. In de zomer van 2007 werd het virus geïntroduceerd in Noord-Italië, met een grote uitbraak tot gevolg.¹⁶ Dit kon gebeuren doordat de vector, *Aedes albopictus*, zich al een aantal jaren over een groot deel van Italië verspreid en gevestigd heeft. Bron voor de virusintroductie was een viremische reiziger uit India.¹⁷

Figuur 3. Lucky Bamboo. (Bron: Agnetha Hofhuis, CIB)



Tabel 1. De belangrijkste infectieziekten waar de tijgermug als vector voor dient.

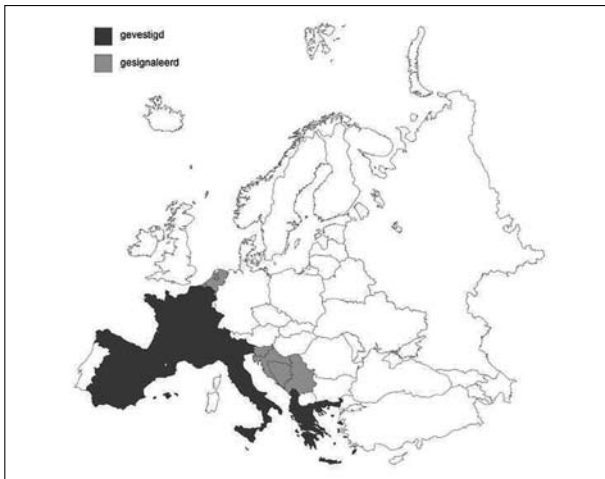
Flavivirussen	Dengue
	West Nile
Alfavirussen	Chikungunya
	Eastern Equine Encephalitis
	Ross River
Bunyavirus	La Cross
Filaria	Dirofilaria immitis (hondenhartworm), Dirofilaria repens

De introductie van de Aziatische tijgermug in Nederland vanuit Zuid-China kan dus gevolgen hebben voor de volksgezondheid, met name als de mug in staat zou zijn zich permanent te vestigen in Nederland. In 2005 is de mug voor het eerst in Nederland aangetroffen bij drie importbedrijven. Het is niet uit te sluiten dat de klimaatomstandigheden in Nederland geschikt zijn voor permanente vestiging. Het Centrum voor Infectieziektebestrijding (Cib/RIVM), de Plantenziektenkundige Dienst en Wageningen Universiteit en Research Centrum doen om die reden gezamenlijk onderzoek naar de risico's van de import van de Aziatische tijgermug in Nederland.

Diagnostiek: serologie en de pitfalls

De meest gebruikelijke diagnostiek voor dengue is het aantonen van antistoffen met behulp van *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) en *Immuno Fluorescentie Assay* (IFA). Voor de juiste interpretatie van de diagnostiek is kennis over de kinetiek van de antilichaamproductie essentieel.

Figuur 4. Landen in Europa waar de tijgermug is gevestigd of gesignaleerd.²⁶⁻²⁸



Kinetiek bij een primaire infectie

Denguevirus heeft een incubatietijd van twee tot acht dagen, waarna een viremische fase volgt van ongeveer een week. In die periode is het virus met behulp van PCR aantoonbaar in serum of plasma. Geïnfecteerde personen ontwikkelen IgM-antistoffen, die vanaf drie tot acht dagen na het begin van de symptomen aantoonbaar zijn en drie tot zes maanden persisteren.¹⁸⁻²¹ IgG-antistoffen zijn iets later aantoonbaar, vanaf zeven tot tien dagen, en blijven levenslang detecteerbaar.²⁰

Kinetiek bij een secundaire infectie

Bij een herhaalde blootstelling aan denguevirus worden IgM-antilichamen niet of in lage titers gevonden.²⁰ IgG-antilichamen stijgen snel ten gevolge van een boosterrespons, en zijn binnen enkele dagen na infectie op hoog niveau meetbaar. Indien IgM opkomt, gebeurt dit vaak pas nadat IgG detecteerbaar is.²¹ Een hoge IgG-titer binnen enkele dagen na het begin van de symptomen is dan ook een sterke aanwijzing voor een secundaire infectie.^{20,21} Interpretatie kan lastig zijn, omdat bij uitsluitend IgG-antistoffen geen uitspraken kunnen worden gedaan over het moment van infectie. Hierbij kan het aantonen van virus door middel van PCR de diagnose ondersteunen.

Serotypespecifieke diagnostiek

De routineserologie maakt geen onderscheid tussen infecties met verschillende denguevirusserotypen. Zelfs

met de gouden standaard, neutralisatietesten, is niet altijd met zekerheid te stellen met welk serotype de patiënt is geïnfecteerd. In de acute fase kan wel worden geprobeerd virus aan te tonen met behulp van PCR, waarbij typering mogelijk is. Aangezien dit voor de behandeling van de patiënt in het algemeen geen consequenties heeft, wordt dit nauwelijks gedaan als reguliere diagnostiek.

Problemen bij de interpretatie van serologische testuitslagen

Kruisreagerende antistoffen

Antilichamen tegen andere flavivirussen, zoals gele koorts en Japanse encefalitis, kunnen kruisreageren in de denguevirusserologie. Daarom is het van belang de vaccinatiehistorie van een patiënt te kennen, met name (recente) vaccinatie tegen gele koorts. Als er geen sprake is van vaccinatie in de voorgaande drie maanden is een IgM-titer diagnostisch.²¹ Voor IgG-bepaling blijft de mogelijke kruisreactiviteit langdurig bestaan en is interpretatie dus lastiger. Hier kan het testen van gepaarde sera uitkomst bieden, waarbij wordt gekeken naar tenminste viervoudige titerstijging (zonder recente vaccinatie). Helaas is de vaccinatiehistorie vaak onbekend bij het laboratorium, waardoor het niet mogelijk is om een goede interpretatie te bieden.

Afwezigheid van een gouden standaard

Er bestaat voor dengue geen gouden standaard. Vanwege de bovengeschetste problematiek is het lastig om volledig gevalideerde diagnostiek te hebben voor denguevirusinfectie. Daardoor zijn gepubliceerde validatieonderzoeken van de verschillende denguetesten vaak incompleet. Bovendien zijn validaties gedaan in endemische gebieden, waarbij gebruik onder niet-endemische condities leidt tot lagere positiefvoorspellende waarden. Andere problemen bij het uitzoeken van de meeste betrouwbare test, zijn de onbekende reishistorie of vaccinatiegraad. Er zijn onderzoeken beschreven waarbij de gouden standaard is bepaald met de testen die men zou gaan testen. Dit alles geeft een vertekend beeld van de sensitiviteit en specificiteit.

Problemen bij moleculaire diagnostiek

PCR

Zoals aangegeven kan PCR (polymerasekettingreactie) worden gebruikt om viremie vast te stellen. Een positieve PCR is bewijzend, maar de klinische sensitiviteit is laag, omdat de viremie kortdurend is. Na zeven dagen laat nog maar 10 procent van de geïnfecteerden in de PCR een positieve testuitslag zien. De waarde van de testuitslag is hierdoor beperkt.

Conclusie

Dengue is primair een tropische ziekte, waardoor een Nederlandse arts niet snel dengue in zijn differentiaal-diagnose zal opnemen bij een patiënt zonder reisanamnese naar een tropisch of subtropisch gebied. In een aantal landen in Europa, inclusief Nederland, is recent de Aziatische tijgermug gesignaleerd of zelfs gevestigd. Hierdoor is het denkbaar dat we in de toekomst te maken krijgen met arbovirusproblemen. De a-priori-kans daarop is uitermate klein, maar bovenstaand overzicht illustreert dat die situatie kan veranderen.

Summary

Dengue is one of the most common acute infectious diseases with an estimated 50 million cases per year. Dengue virus is endemic in more than 100 countries, mostly in America, South East Asia and the West Pacific and increasingly in Africa and the Middle East. Dengue virus is a flavivirus, requiring *Aedes* mosquitoes for its transmission. The increasing popularity of travel to dengue-endemic regions leads to increasing likelihood of travel-associated dengue virus infections, that are easily misdiagnosed. Recently, *Aedes albopictus* mosquitos were found at Dutch plant importing facilities, pointing at another potential route for exposure. While the risk of exposure to arboviruses is minimal at this stage, the recent outbreak of another arbovirus infection (Chikungunya) in Italy illustrates changing ecology of these tropical diseases. This paper provides a brief overview of diagnostics for dengue virus infection in the context of these recent findings.

Dankbetuiging

Onze dank gaat uit naar de onderzoeksgroep die de import van de tijgermug bestudeert (o.a. Agnetha Hofhuis, Annette de Boer, Willem Takken en Ernst-Jan Scholte), voor de samenwerking en hun input voor dit artikel.

Literatuur

1. Jelinek T. Dengue fever in international travelers. *Clin Infect Dis* 2000;31(1):144-7.
2. Teichmann D, et al. Dengue virus infection in travellers returning to Berlin, Germany: clinical, laboratory, and diagnostic aspects. *Acta Trop*, 2004;90(1):87-95.
3. Rigau-Perez JG, et al. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*, 1998;352(9132):971-7.
4. Osorio J, et al. Acute liver failure due to dengue virus infection. *Int J Infect Dis* 2007;dec 5.
5. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002;2(1):33-42.

6. Thavara U, et al. Double infection of heteroserotypes of dengue viruses in field populations of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) and serological features of dengue viruses found in patients in southern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;7(3):468-76.
7. Ong A, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. *Int J Infect Dis* 2007;11(3):263-7.
8. Knipe DM, Howley PM. *Field Virology*, volume two, fourth edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
9. Iturrino-Monge R, et al. Seroprevalence of dengue virus antibodies in asymptomatic Costa Rican children, 2002-2003: a pilot study. *Rev Panam Salud Publica* 2006;20(1):39-43.
10. Seet RC, et al. An outbreak of primary dengue infection among migrant Chinese workers in Singapore characterized by prominent gastrointestinal symptoms and a high proportion of symptomatic cases. *J Clin Virol* 2005;33(4):336-40.
11. Thai KT, et al. Seroprevalence of dengue antibodies, annual incidence and risk factors among children in southern Vietnam. *Trop Med Int Health* 2005;10(4):379-86.
12. Chung YK, Pang FY. Dengue virus infection rate in field populations of female *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Singapore. *Trop Med Int Health* 2002;7(4):322-30.
13. Kow CY, Koon LL, PF Yin. Detection of dengue viruses in field caught male *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Singapore by type-specific PCR. *J Med Entomol* 2001;38(4):475-9.
14. Wen J, Liang F, Du F. An etiological and serological study on Dengue epidemic in Guangdong Province. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 1998;12(2):165-8.
15. Chow VT, et al. Monitoring of dengue viruses in field-caught *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes by a type-specific polymerase chain reaction and cycle sequencing. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58(5):578-86.
16. www.eurosurveillance.com.
17. Rezza G, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007;370(9602):1840-6.
18. Schwartz E, et al. Evaluation of ELISA-based sero-diagnosis of dengue fever in travelers. *J Clin Virol* 2000;19(3):169-73.
19. Wichmann O, et al. Clinical features and pitfalls in the laboratory diagnosis of dengue in travellers. *BMC Infect Dis* 2006;6:120.
20. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *N Engl J Med* 2005;353(9):924-32.
21. Parida MM, et al. Evaluation of a dipstick ELISA and a rapid immunochromatographic test for diagnosis of Dengue virus infection. *Acta Virol* 2001;45(5-6):299-304.
22. New treatment strategies for dengue and other flaviviral diseases. *Novartis Foundation Symposium* 277: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
23. Domingues RB, et al. Involvement of the central nervous system in Patients with dengue virus infection. *J Neurol Sci Epub* 2007 Oct 2
24. Pek DC, Teoh SC. Ocular manifestations in dengue fever. *Can J Ophthalmol* 2007;Oct;42(5):755; author reply 755-6.
25. Cobelens FG, Groen J, Osterhaus AD, Leentvaar-Kuipers A, Wertheim-van Dillen PM, Kager PA. Incidence and risk factors of probable dengue virus infection among Dutch travellers to Asia. *Trop Med Int Health* 2002 Apr;7(4):331-8.
26. Scholte E-J, Jacobs F, Linton Y-M, Dijkstra E, Franssen J, Takken W. First record of *Aedes (Stegomyia) albopictus* in the Netherlands. *European Mosquito Bulletin* 2007.
27. Knudsen AB, Romi R, Majori G. Occurrence and spread in Italy of *Aedes albopictus*, with implications for its introduction into other parts of Europe. *J Am Mosq Control Assoc* 1996;12(2 Pt 1):177-83.
28. Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of the tiger: global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007;7(1):76-85.

Fluconazol- en voriconazolgevoeligheid van klinische gistisolaten

Resultaten van negen jaar Nijmeegs onderzoek

F.M. Verduyn Lunel, I. Curfs-Breuker, M.T. Illnait-Zaragozi, J.F.G.M. Meis

Samenvatting

Kennis van lokale epidemiologische trends van *Candida*-infecties is van belang voor de keuzes van antimycotica. In de literatuur zijn berichten verschenen over een verschuiving van *Candida albicans* naar *Candida non-albicans* en daarmee samenhangend een mogelijke toename in azolresistentie. In Nijmegen zijn gedurende negen jaar 13.540 gisten verzameld en getest op gevoeligheid tegen fluconazol en voriconazol. In deze periode werd geen verschuiving in de gevoeligheid waargenomen. Een meerderheid van fluconazolresistente stammen was ook voriconazolresistent. De top 5 van geïsoleerde soorten was: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, en *C. krusei*. *Candida*-soorten geïsoleerd bij vaginose hadden de hoogste gevoeligheid voor azolen terwijl huid- en nagelisolaten de laagste gevoeligheid hadden. *Candida* geïsoleerd bij intensive-care- en hemato-/oncologiepatiënten lieten geen afwijkend gevoeligheidspatroon zien. Een goede determinatie van genus en species lijkt van groter belang bij de therapie van *Candida*-infecties dan *in-vitro*-gevoeligheidsbepaling.

Trefwoorden: *Candida*-infectie, fluconazol- en voriconazolgevoeligheid, klinische gistisolaten, disk-diffusietestmethode

Inleiding

De CLSI M44-A antifungale disk-diffusietestmethode¹ voor voriconazol en fluconazol is een goedkope, reproduceerbare en accurate standaardgevoeligheidsbepaling die eenvoudig in de meeste ziekenhuislaboratoria kan worden toegepast. Deze standaardmethode kan worden gebruikt om goed gecontroleerde kwantitatieve gevoeligheidsdata te leveren voor epidemiologische analyses.²⁻⁶ Hierna beschrijven we de resultaten van *in-vitro*-fluconazol- en voriconazolbepalingen op 13.540 gisten (fungi) die gedurende negen jaar zijn verzameld in twee centra in Nijmegen.

Materiaal en methoden

Plaats van onderzoek

Laboratoria uit 40 landen (n=137) bepaalden de gevoeligheid van 235.804 gistisolaten voor fluconazol en voriconazol gedurende het hele onderzoek, van juni 1997 tot en met december 2006.⁶ In 2000 en 2002 zijn geen data verzameld. De Nederlandse data zijn verzameld door twee laboratoria in Nijmegen (Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis en Universitair Medisch Centrum Nijmegen) en hadden betrekking op totaal 13.540 isolaten (zes procent van het totaal van het Artemis-onderzoek).⁶

Isolaten en identificatie

Alle gisten die gedurende de onderzoeksperiode waren geïsoleerd uit de klinische materialen in het kader van het eerdergenoemde Artemis-onderzoek, afkomstig van alle specialismen, en die werden beschouwd als potentieel pathogeen kwamen in aanmerking voor inclusie. Alle gistisolaten werden getest op kiembuisvorming in serum. Kiembuispositieve gisten (*C. albicans*) werden gecontroleerd op chlamydosporenvorming en groei bij 45 °C om *C. dubliniensis* te differentiëren van *C. albicans*. Kiembuisnegatieve gisten met microscopisch-morfologische verdenking op *C. glabrata* werden getest met de Glabrata RTT-test (Foumoze, Frankrijk). Glabrata RTT-negatieve gisten en gisten die microscopisch-morfologisch niet lijken op *C. glabrata*, werden met de Auxacolor

Drs. F.M. Verduyn Lunel, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, UMC St Radboud, Nijmegen, ing. I. Curfs-Breuker, hoofdanalist, Canisius-Wilhelminaziekenhuis, Nijmegen, M.T. Illnait-Zaragozi, arts-microbioloog, Instituto Pedro Kouri, Havana, Cuba. Correspondentieadres: dr. J.F.G.M. Meis, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Postbus 9015, 6500 GS, Nijmegen, e-mail: j.meis@cwz.nl.

(BioRad, Frankrijk) gedetermineerd. Kolonies met macroscopisch-morfologische kenmerken van *C. albicans* op CHROM-agar Candida (ITK Diagnostica, Nederland) of CandiSelect 4-agar (BioRad, Frankrijk) zijn direct geïdentificeerd als *C. albicans*.

Methode

De CLSI M₄₄-A-diskmethode werd gebruikt om alle gistisolaten te testen. Deze M₄₄-A-methode is vergelijkbaar met de CLSI M₂-diskmethode voor bacteriën,⁷ behalve dat de Müller-Hinton-agar wordt gesupplementeerd met twee procent glucose en 0,5 µg/ml methyleenblauw. Het inoculum werd verdund tot 0,5 McFarland. Platen werden 20 tot 24 uur geïncubeerd bij 35-37 °C. Langzaamgroeiende isolaten, zoals *Cryptococcus*, werden afgelezen na 48 uur incubatie.

De disks met 25 µg fluconazol en 1 µg voriconazol (Becton Dickinson, Sparks, MD) werden door Pfizer ter beschikking gesteld. Als kwaliteitscontrole (QC)-isolaten werden de volgende stammen gebruikt met de referentiezones: *C. albicans* ATCC 90028 (28-39 mm voor fluconazol en 31-42 mm voor voriconazol); *C. parapsilosis* ATCC 22019 (22-33 mm voor fluconazol en 28-37 mm voor voriconazol); *C. tropicalis* ATCC 750 (26-37 mm voor fluconazol; referentiezones voriconazol niet bekend). Interpretatieve breekpunten voor fluconazoldisktesten zijn gebaseerd op zones die correleerden met CLSI-breekpunten voor de referentiemicrodilutiemethode.^{8,9} Deze breekpunten zijn:

- S ≤ 8 µg/ml
- SDD = 16-32 µg/ml
- R ≥ 64 µg/ml

De bijbehorende interpretatieve criteria die door CLSI zijn vastgesteld, zijn:

- S ≥ 19 mm
- SDD = 15-18 mm
- R ≤ 14 mm¹⁰

Voor voriconazol werden in januari 2006^{8,11} de volgende breekpunten vastgesteld:

- S ≥ 17 mm
- SDD = 14-16 mm
- R ≤ 13 mm

Die correleren met de volgende MIC-breekpunten:

- S ≤ 1 µg/ml
- SDD = 2 µg/ml
- R ≥ 4 µg/ml

Alle gisdisktestresultaten werden elektronisch uitgelezen en met beeldanalyse geïnterpreteerd en opgeslagen op een BIOMIC Plate Reader System (Giles Scientific, Santa Barbara, CA, www.biomic.com). Alle testresultaten werden door Giles Scientific geanalyseerd. Zonediameter, gevoeligheidscategorie (S, SDD/I, R), MIC- en QC-testresultaten

werden opgeslagen. Namen van patiënten, dubbele testresultaten (dezelfde patiënt/dezelfde soort/hetzelfde biotype) werden automatisch weggelaten tijdens de analyse. Ongecontroleerde testresultaten werden niet meegenomen in de analyse.

Resultaten

Kweekresultaten per soort

In de periode 1997-2006 werd van totaal 13.540 gistisolaten de *in-vitro*-gevoeligheid voor fluconazol getest; tussen 2001 en 2006 werden ook 8327 gisten getest voor voriconazol. Meer dan 99 procent van alle gisten behoorde tot het genus *Candida*. Zeldzame andere genera waren *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Saccharomyces* en *Rhodotorula* (tabel 1). *C. albicans* was de meest voorkomende soort (gemiddeld 75 procent) gedurende de afgelopen negen jaar. Gedurende de observatieperiode werd geen verschuiving waargenomen in het aandeel *C. albicans*. Het aandeel *C. glabrata* varieerde tussen 7 en 14 procent (in respectievelijk 2001 en 1997/1998), en was na *C. albicans* de meest voorkomende soort. Met gemiddeld tien procent lijkt er geen sprake van een verschuiving in de loop der jaren. *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* en *C. krusei* staan respectievelijk op de derde, vierde en vijfde plaats.

Gevoeligheid voor fluconazol en voriconazol

Tabel 2 laat de *in-vitro*-gevoeligheid zien van alle gistisolaten (n=13540) die waren geïsoleerd in Nijmegen en getest in de periode van 1997/1998 tot en met 2006. De proportie van fluconazolresistente *C. albicans*-isolaten varieerde van 0 (2003) tot 1,5 procent (2001). Voor *C. glabrata*-isolaten varieerde dit van 2,1 (2004) tot 11,7 procent (2003) terwijl voor *C. tropicalis*- en *C. parapsilosis*-isolaten nauwelijks resistentie werd waargenomen. Daarentegen waren *C. krusei*-isolaten vaak resistent met percentages tussen 23 procent in 1999 en 100 procent in 2006.

In de periode 2001-2006 (tabel 3) bleek 99,2 procent van alle *C. albicans* gevoelig te zijn voor fluconazol met een MIC₅₀ van 0,32 mg/l en een MIC₉₀ van 1,44 mg/l (n=6342). *C. glabrata* (n=798; 87,5 procent gevoelig), *C. tropicalis* (n=280), *C. parapsilosis* (n=176) en *C. krusei* (n=32) lieten een MIC₅₀ zien van 5 mg/l, 1,1 mg/l, 0,7 mg/l en 47,3 mg/l en een MIC₉₀ van 28,7 mg/l, 7,3 mg/l, 8,2 mg/l en > 165 g/l respectievelijk.

Voor voriconazol (tabel 4) was 99,5 procent van de *C. albicans* en 95,6 procent van de *C. glabrata*-isolaten gevoelig corresponderend met lage MIC₅₀- en MIC₉₀-waarden. De fluconazolresistente *Candida*-isolaten lieten kruisresistentie zien met voriconazol (tabel 5). Slechts 42,4 procent van de *C. albicans* en 26,5 procent van de

Tabel 1. Negen jaar isolatiepercentage per gistsoort in Nijmegen.

FUNGUS	1998		1999		2001		2003		2004		2005		2006	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
<i>Candida albicans</i>	72,74	2097	77,56	1790	76,40	1204	79,56	611	75,14	1874	75,43	1547	76,91	1106
<i>Candida glabrata</i>	13,67	394	11,87	274	7,17	113	10,03	77	9,34	233	10,58	217	10,99	158
Gist geen <i>C. albicans</i>	6,21	179	0,09	2	8,57	135	5,08	39	5,41	135	4,39	90	2,85	41
<i>Candida tropicalis</i>	3,05	88	3,47	80	2,54	40	3,13	24	3,97	99	3,07	63	3,76	54
<i>Candida parapsilosis</i>	1,04	30	3,38	78	1,14	18	0,91	7	3,05	76	2,44	50	1,74	25
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>					0,70	11	0,26	2	0,16	4	0,59	12	1,18	17
<i>Candida lusitanae</i>	0,55	16	0,26	6	0,82	13	0,13	1	0,40	10	0,29	6	0,76	11
<i>Candida kefyr</i>	0,42	12	0,43	10	0,44	7	0,13	1	0,24	6	0,59	12	0,56	8
<i>Candida krusei</i>	1,60	46	1,13	26	0,82	13			0,56	14	0,20	4	0,07	1
<i>Candida sp.</i>	0,66	19	1,30	30	0,25	4			0,16	4	0,68	14	0,14	2
<i>Candida guilliermondii</i>			0,22	5	0,19	3	0,26	2	0,24	6	0,44	9	0,07	1
<i>Candida inconspicua</i>					0,38	6	0,26	2	0,36	9	0,05	1	0,21	3
<i>Candida norvegensis</i>					0,19	3			0,16	4	0,29	6	0,49	7
<i>Trichosporon mucoides</i>									0,36	9	0,20	4	0,07	1
<i>Trichosporon sp.</i>			0,04	1	0,19	3	0,26	2	0,12	3	0,15	3		
<i>Rhodotorula sp.</i>			0,22	5					0,08	2	0,20	4	0,07	1
<i>Candida dubliniensis</i>									0,12	3			0,07	1
<i>Candida lipolytica</i>									0,08	2	0,10	2		
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>											0,15	3		
<i>Candida famata</i>			0,04	1					0,04	1			0,07	1
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,07	2			0,06	1					0,05	1		
<i>Rhodotorula rubra</i>											0,10	2		
<i>Cryptococcus laurentii</i>					0,06	1								
<i>Cryptococcus sp.</i>											0,05	1		
<i>Trich. beigeli/cutaneum</i>					0,06	1								
Totaal		2883		2308		1576		768		2494		2051		1438

N=totale aantal voor die periode en species; data van 1997 en 1998 zijn gecombineerd.

C. glabrata-isolaten die resistent waren voor fluconazol, waren gevoelig voor voriconazol.

De fluconazol- en voriconazolgevoeligheid van *Candida*-isolaten uitgesplitst naar inzegend specialisme is

weergegeven in tabellen 6 en 7. Het hoogste gevoeligheidspercentage van alle gisten werd gezien bij de vaginale isolaten (n>2500) (fluconazol 98,1 procent en voriconazol 99,4 procent). Gisten ingestuurd door dermatologen (n=63) lieten de laagste overall-gevoe-

Tabel 2. Negen jaar vergelijking van fluconazolresistentie per soort.

FUNGUS	1998		1999		2001		2003		2004		2005		2006	
	% R	N	% R	N	% R	N	% R	N	% R	N	% R	N	% R	N
<i>Candida albicans</i>	1,1	2097	0,4	1790	1,5	1204	0,0	611	0,1	1874	0,1	1547	1,1	1106
<i>Candida glabrata</i>	7,1	394	7,7	274	7,1	113	11,7	77	2,1	233	3,7	217	2,5	158
Gist geen <i>C. albicans</i>	8,4	179	0,0	2	8,9	135	12,8	39	4,4	135	5,6	90	7,3	41
<i>Candida tropicalis</i>	6,8	88	0,0	80	0,0	40	0,0	24	0,0	99	0,0	63	1,9	54
<i>Candida parapsilosis</i>	0,0	30	0,0	78	0,0	18	0,0	7	1,3	76	4,0	50	0,0	25
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>					0,0	11	0,0	2	25,0	4	0,0	12	0,0	17
<i>Candida lusitanae</i>	0,0	16	0,0	6	0,0	13	0,0	1	0,0	10	0,0	6	0,0	11
<i>Candida kefyr</i>	0,0	12	10,0	10	0,0	7	0,0	1	16,7	6	0,0	12	0,0	8
<i>Candida krusei</i>	23,9	46	23,1	26	30,8	13			57,1	14	25,0	4	100,0	1
<i>Candida sp.</i>	5,3	19	20,0	30	0,0	4			0,0	4	7,1	14	0,0	2
<i>Candida guilliermondii</i>			0,0	5	0,0	3	0,0	2	0,0	6	0,0	9	0,0	1
<i>Candida inconspicua</i>					16,7	6	100,0	2	44,4	9	0,0	1	0,0	3
<i>Candida norvegensis</i>					66,7	3			75,0	4	83,3	6	100,0	7
<i>Trichosporon mucoides</i>									0,0	9	0,0	4	0,0	1
<i>Trichosporon sp.</i>			0,0	1	0,0	3	0,0	2	0,0	3	0,0	3		
<i>Rhodotorula sp.</i>			60,0	5					0,0	2	100,0	4	0,0	1
<i>Candida dubliniensis</i>									0,0	3			0,0	1
<i>Candida lipolytica</i>									50,0	2	0,0	2		
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>											0,0	3		
<i>Candida famata</i>			0,0	1					0,0	1			100,0	1
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,0	2			0,0	1					0,0	1		
<i>Rhodotorula rubra</i>											50,0	2		
<i>Cryptococcus laurentii</i>					0,0	1								
<i>Cryptococcus sp.</i>											0,0	1		
<i>Trich. beigeli/cutaneum</i>					0,0	1								
Totaal	2,91	2883	1,95	2308	2,86	1576	2,08	768	1,28	2494	1,4	2051	2	1438

N=totale aantal voor die periode en species; R = resistent; data van 1997 en 1998 zijn gecombineerd.

ligheid zien (fluconazol 87,3 procent en voriconazol 95,2 procent). Inzendingen die afkomstig waren van afdelingen hemato-/oncologie en intensive care lieten geen afwijkende resistentiepatronen zien vergeleken met andere specialismen. De klinische herkomst van de gistisolaten

laat zien dat de bloed- en urine-isolaten (n=71; n=570) het laagste gevoeligheidspercentage (94,4 procent) hebben voor fluconazol (tabel 8). Voriconazol is in vitro niet veel effectiever dan fluconazol met vergelijkbare gevoeligheidspercentages.

Tabel 3. MIC-waarden fluconazol en interpretatie per soort (2001-2006).

FUNGUS	% S	% SDD	% R	MIC ₅₀	MIC ₉₀	N
<i>Candida albicans</i>	99,2	0,3	0,5	0,32	1,44	6342
<i>Candida glabrata</i>	87,5	8,3	4,3	5,00	28,73	798
gist geen <i>C. albicans</i>	86,8	6,1	7,0	1,44	47,34	440
<i>Candida tropicalis</i>	97,1	2,5	0,4	1,12	7,33	280
<i>Candida parapsilosis</i>	96,0	2,3	1,7	0,68	8,24	176
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	93,5	4,3	2,2	0,87	15,51	46
<i>Candida lusitanae</i>	100,0			0,68	10,24	41
<i>Candida kefir</i>	97,1		2,9	<0,25	0,68	34
<i>Candida krusei</i>	25,0	31,3	43,8	47,34	>165	32
<i>Candida sp.</i>	91,7	4,2	4,2	0,32	25,56	24
<i>Candida guilliermondii</i>	100,0			5,00	15,51	21
<i>Candida inconspicua</i>	57,1	9,5	33,3	10,58	>165	21
<i>Candida norvegensis</i>	5,0	10,0	85,0	>165	>165	20
<i>Trichosporon mucoides</i>	100,0			2,10	5,00	14
<i>Trichosporon sp.</i>	100,0			1,84	15,31	11
<i>Rhodotorula sp.</i>	42,9		57,1	128,52	>165	7
<i>Candida dubliniensis</i>	100,0			<0,25	<0,25	4
<i>Candida lipolytica</i>	75,0		25,0	<0,25	>165	4
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	100,0			<0,25	<0,25	3
<i>Candida famata</i>	50,0		50,0	44,29	78,00	2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	100,0			4,39	6,42	2
<i>Rhodotorula rubra</i>		50,0	50,0	96,86	>165	2
<i>Cryptococcus laurentii</i>	100,0			1,84	1,84	1
<i>Cryptococcus sp.</i>	100,0			<0,25	<0,25	1
<i>Trich. beigeli/cutaneum</i>	100,0			1,84	1,84	1
Totaal	96,5	1,7	1,8			8327

Verklaring afkortingen tabel 3 t/m 8: S = gevoelig; SDD = *Susceptible dose dependent*; R = resistent; N = totale aantal.

Discussie

Geen hogere resistentie-incidentie

We presenteren hier resultaten van fluconazol- en voriconazolgevoeligheid van meer dan 13.000 gisten over een periode van negen jaar uit twee centra in Nijmegen. Deze grote serie laat zien dat geen trend aanwezig is die suggereert dat er een hogere incidentie van resistentie is ontstaan, ondanks het uitgebreide gebruik van azolen sinds het begin van de jaren negentig bij profylaxe, empirische en gerichte therapie. Dit is in overeenstemming met een eerdere publicatie waarbij *Candida*-stammen uit bloedkweken werden geanalyseerd. Over een periode van zes jaar werd geen verschuiving waargenomen in gevoeligheid, waaronder die voor fluconazol.¹² Fluconazol blijft nog steeds een middel met een uitstekende dekking voor de meeste *Candida*-soorten met uitzondering van *C. glabrata* en de intrinsiekresistente *C. krusei*. Voriconazol lijkt in dit geval ook geen oplossing voor de therapie van infecties met fluconazolresi-

stente gisten omdat bijna 58 procent van de *C. albicans*- en 73,5 procent van de *C. glabrata*-isolaten ook resistent bleken voor voriconazol. Dit is in tegenspraak met observaties in het eerderevermelde onderzoek van bloedkweekisolaten. Verschillen zouden deels kunnen worden verklaard doordat in dat onderzoek andere breekpuntcriteria zijn gehanteerd dan in het huidige onderzoek. Ook werden in het huidige onderzoek isolaten van alle locaties getest en niet alleen isolaten uit bloed. De trend dat er een verschuiving optreedt van infecties veroorzaakt door *C. albicans* naar steeds meer non-*albicans Candida*-speciesinfecties, zoals beschreven in diverse publicaties¹³⁻¹⁸ kan niet worden bevestigd door dit onderzoek. Dit is ook in overeenstemming met de observatie bij bloedkweekisolaten in Nederland waarbij de eerder ingezette trend zoals beschreven voor de periode tussen 1987 en 1995,¹³ in de periode van 1996 tot 2001 tot stilstand leek te zijn gekomen.¹²

Ook een Zwitsers onderzoek toonde gedurende een periode van 12 jaar geen verschuiving aan van *C. albicans* naar

Tabel 4. MIC-waarden voriconazol en interpretatie per soort (2001-2006).

FUNGUS	% S	% SDD	% R	MIC ₅₀	MIC ₉₀	N
<i>Candida albicans</i>	99,5	0,1	0,3	0,01	0,04	6342
<i>Candida glabrata</i>	95,6	1,9	2,5	0,22	0,80	799
gist geen <i>C. albicans</i>	97	1,1	1,8	0,04	0,27	440
<i>Candida tropicalis</i>	97,1	2,1	0,7	0,10	0,41	280
<i>Candida parapsilosis</i>	97,2	1,1	1,7	0,02	0,13	176
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	95,7	2,2	2,2	0,03	0,26	46
<i>Candida lusitanae</i>	97,6		2,4	0,01	0,20	41
<i>Candida kefyri</i>	100			<0,008	0,03	34
<i>Candida krusei</i>	93,8	3,1	3,1	0,13	0,72	32
<i>Candida sp.</i>	95,8	4,2		0,01	0,62	24
<i>Candida guilliermondii</i>	100			0,05	0,15	21
<i>Candida inconspicua</i>	95,2		4,8	0,22	0,69	21
<i>Candida norvegensis</i>	95	5,0		0,27	0,85	20
<i>Trichosporon mucoides</i>	100			0,05	0,13	14
<i>Trichosporon sp.</i>	100			0,03	0,26	11
<i>Rhodotorula sp.</i>	28,6	28,6	42,9	1,75	3,25	7
<i>Candida dubliniensis</i>	100			<0,008	<0,008	4
<i>Candida lipolytica</i>	100			0,01	0,51	4
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	100			<0,008	0,01	3
<i>Candida famata</i>	100			0,26	0,41	2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	100			0,04	0,05	2
<i>Rhodotorula rubra</i>			100,0	3,78	4,92	2
<i>Cryptococcus laurentii</i>	100			0,01	0,01	1
<i>Cryptococcus sp.</i>	100			<0,008	<0,008	1
<i>Trich. beigeli/cutaneum</i>	100			0,05	0,05	1
Totaal	98,7	0,5	0,8			8328

Tabel 5. Voriconazolgevoeligheid van fluconazolresistente isolaten (2001-2006).

FUNGUS	% S	% SDD	% R	MIC ₅₀	MIC ₉₀	N
<i>Candida albicans</i>	42,4	15,2	42,4	1,42	>8,0	33
<i>Candida glabrata</i>	26,5	29,4	44,1	1,78	>8,0	34
gist geen <i>C. albicans</i>	64,5	16,1	19,4	0,51	7,72	31
<i>Candida tropicalis</i>	100			0,04	0,04	1
<i>Candida parapsilosis</i>	66,7		33,3	0,22	>8,0	3
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>			100	6,05	6,05	1
<i>Candida kefyri</i>	100			0,27	0,27	1
<i>Candida krusei</i>	85,7	7,1	7,1	0,30	3,33	14
<i>Candida sp.</i>	100			0,62	0,62	1
<i>Candida inconspicua</i>	100			0,27	0,62	7
<i>Candida norvegensis</i>	94	5,9		0,27	1,34	17
<i>Rhodotorula sp.</i>	50	50		0,83	1,75	4
<i>Candida lipolytica</i>	100			0,51	0,51	1
<i>Candida famata</i>	100			0,41	0,41	1
<i>Rhodotorula rubra</i>			100,0	4,92	4,92	1
Totaal	58	16	26			150

Tabel 6. MIC-waarden fluconazol en interpretatie per specialisme (2001-2006).

SPECIALISME	% S	% SDD	% R	MIC ₅₀	MIC ₉₀	N	%
Dermatologie	87,3	9,5	3,2	1,44	28,73	63	0,8
Hematologie/oncologie	95,1	2,3	2,6	0,32	5,00	954	11,5
Interne geneeskunde	96,1	1,9	1,9	0,41	8,24	1038	12,5
Intensive care	96,5	1,6	1,8	0,53	6,42	1530	18,4
Gynaecologie	98,1	0,9	0,9	0,32	2,37	2586	31,1
Overige specialismen	95,8		4,2	0,32	2,37	289	3,5
Poliklinisch/huisartsen	95,8	2,1	2,1	0,41	6,42	1497	18,0
Chirurgie	98,7	1,3		0,68	8,24	79	0,9
Urologie	93,8	3,8	2,4	0,53	13,58	291	3,5
Totaal	96,5	1,7	1,8	0,41	5,00	8327	100

Tabel 7. MIC-waarden voriconazol en interpretatie per specialisme (2001-2006).

SPECIALISME	% S	% SDD	% R	MIC ₅₀	MIC ₉₀	N	%
Dermatologie	95,2	3,2	1,6	0,04	0,68	63	0,8
Hematologie/oncologie	98,3	0,2	1,5	0,01	0,12	955	11,5
Interne geneeskunde	98,9	0,6	0,5	0,02	0,27	1038	12,5
Intensive care	99,0	0,1	0,9	0,02	0,27	1530	18,4
Gynaecologie	99,4	0,2	0,4	0,01	0,05	2586	31,1
Overige specialismen	96,9	1,7	1,4	0,01	0,10	289	3,5
Poliklinisch/huisartsen	98,3	0,9	0,8	0,02	0,18	1497	18,0
Chirurgie	100,0			0,02	0,31	79	0,9
Urologie	96,9	2,1	1,0	0,02	0,42	291	3,5
Totaal	98,7	0,5	0,8	0,02	0,18	8328	100

Tabel 8. MIC-waarden fluconazol en interpretatie per klinische locatie voor alle gisten.

MATERIAAL HERKOMST	% S	% SDD	% R	MIC ₅₀	MIC ₉₀	N	%
Galwegen	100,0			2,37	2,37	1	0,0
Bloed	94,4	1,4	4,2	0,53	7,33	71	0,9
Liquor	100,0			1,90	2,37	2	0,0
Genitaal	98,1	0,9	1,0	0,32	2,37	2619	31,5
Feces	95,7	2,5	1,8	0,41	5,00	397	4,8
Onderste luchtwegen	95,9	2,1	2,0	0,41	6,42	3276	39,3
Overige materialen	95,9	1,1	3,0	0,41	8,24	365	4,4
Overige vloeistoffen	97,9	1,0	1,0	0,47	5,00	96	1,2
Huid	96,1	0,8	3,1	0,41	9,41	128	1,5
Bovenste luchtwegen	96,0	1,5	2,5	0,32	3,90	802	9,6
Urinenwegen	94,4	3,2	2,5	0,68	13,58	570	6,8
Totaal	96,5	1,7	1,8	0,41	5,00	8327	100

non-*albicans* *Candida*-species, dit ondanks een significante toename in fluconazolgebruik.¹⁹ Gedurende negen jaar blijft de verhouding *C. albicans*/*C. non-albicans* constant op ongeveer 75/25 procent.

Artemis-onderzoek

Het wereldwijde Artemis-onderzoek⁶ laat zien dat in dit onderzoek de verhouding 60/40 is. *C. glabrata* komt zowel in dit onderzoek als in het eerdergenoemde in ongeveer

10 procent van de gevallen voor. De top 5 van geïsoleerde species was wereldwijd dezelfde als in Nederland; *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* en *C. krusei*. Algemeen wordt aangenomen dat op afdelingen hemato-/oncologie en intensive care, door het hogere profylactisch en therapeutisch gebruik, meer gistisolaten resistentie tegen azolen zouden laten zien. Ons onderzoek laat zien dat hier geen sprake van is. De verklaring van deze discrepantie zou kunnen zijn dat in Nijmegen niet-routinematig azolprofylaxe wordt toegediend. Chronisch recidiverende vaginale candidose komt veel voor in de huisartspraktijk. Een veelvoorkomende vraag van behandelaars is of het falen van therapie komt doordat de gist resistent is geworden. Onze resultaten laten zien dat gistisolaten uit vaginale kweken het hoogste gevoeligheidspercentage laten zien van alle klinische materialen. De klinische resistentie geobserveerd bij deze patiënten moet vooral worden gezocht in gastvrouwfactoren. Gisten geïsoleerd uit klinisch materiaal van de dermatologie (nagels, huidschilfers) lieten met 12,7 procent de hoogste resistentiepercentages voor fluconazol zien. Bij dit specialisme worden al sinds het begin van de jaren negentig relatief veel azolen voorgeschreven (vooral itraconazol), hetgeen een verklaring zou kunnen zijn voor deze bevinding. In de periode 2001-2006 werden 71 gistisolaten uit bloed (0,9 procent van de totale hoeveelheid gisten) meegetest die een resistentie lieten zien voor fluconazol van 5,6 procent en voor voriconazol van 2,8 procent. De conclusie kan zijn dat beide azolen geschikt zijn om patiënten met positieve bloedkweken te behandelen. Resistentiebepaling lijkt op dit moment minder van belang dan een goede determinatie van genus en species. Secundaire resistentie lijkt van minder belang in het kiezen van het middel van therapiekeuze dan het juist determineren van kiembuisnegatieve *Candida*-isolaten.

Dankwoord

Wij danken Sineke Puister (Pfizer, Nederland) voor het beschikbaar stellen van de BioMic apparatuur en Vance Newell (Giles Scientific Inc, Santa Barbara, USA) voor hulp bij data-analyse.

Literatuur

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Guideline. Clinical and laboratory Standards Institute document M44-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA. 2004.
2. Barry AL, Brown SD. Fluconazole disk diffusion procedure for determining susceptibility of *Candida* species. J Clin Microbiol 1996;34:2154-7.
3. Bille J, Glauser MP. Evaluation of the susceptibility of pathogenic *Candida* species to fluconazole. Fluconazole Global Susceptibility Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:924-8.

4. Meis J, Petrou M, Bille J, Ellis D, Gibbs D. A global evaluation of the susceptibility of *Candida* species to fluconazole by disk diffusion. Global Antifungal Surveillance Group. Diagn Microbiol Infect Dis 2000;36:215-23.
5. Hazen KC, Baron EJ, Colombo AL, Girmenia C, Sanchez-Sousa A, del Palacio A, et al. Comparison of the susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole and voriconazole in a 4-year global evaluation using disk diffusion. J Clin Microbiol 2003;41:5623-32.
6. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Meis JF, Gould IM, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol 2007;45:1735-45.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Ninth Edition. Clinical and laboratory Standards Institute document M2-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA. 2006.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Zone Diameter Interpretive Standards, Corresponding Minimal Inhibitory Concentration (MIC) Interpretive Breakpoints, and Quality Control Limits for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts; Informational Supplement. Clinical and laboratory Standards Institute document M44-S. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA. 2006.
9. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett MS, Espinel-Ingruff A, Channoum MA, et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. Clin Infect Dis 1997;24:235-47.
10. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. Clin Microbiol Rev 2006;19:435-47.
11. Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH, Espinel-Ingruff A, Johnson EM, Andes D, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: analysis and proposal for interpretive breakpoints. J Clin Microbiol 2006;44:819-26.
12. Verduyn LF, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls C, Schultz C, Verbrugh HA, et al. Trends in fungaemia and antifungal susceptibility in the Netherlands. Neth J Med 2006;64:236-42.
13. Voss A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke GC, Verbrugh HA, et al. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:909-12.
14. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinczowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin Infect Dis 1997;24:1122-8.
15. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. Clin Infect Dis 2002;35:627-30.
16. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA, Houston A, et al. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:747-51.
17. Boo TW, O'reilly B, O'leary J, Cryan B. Candidaemia in an Irish tertiary referral hospital: epidemiology and prognostic factors. Mycoses 2005;48:251-9.
18. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. BMC Infect Dis 2006;6:21.
19. Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. Medicine (Baltimore) 2002;81:425-33.

Clostridium septicum-infectie bij coloncarcinoom

M. de Boer, A.S.M. Dofferhoff, J.F.G.M. Meis

Samenvatting

Aan de hand van twee casussen wordt het beeld van een *Clostridium septicum*-infectie beschreven. Dit is een verwekker die maar zeer zelden uit bloedkweken wordt geïsoleerd. Infecties veroorzaakt door *C. septicum* hebben vaak een fulminant beloop. Er is een sterke associatie tussen de aanwezigheid van *C. septicum* in bloedkweken en de aanwezigheid van een occulte maligniteit in het colon. Colondiagnostiek bij deze patiënten is daarom uiterst belangrijk.

Trefwoorden: *Clostridium septicum*, coloncarcinoom

Inleiding

Clostridium septicum-bacteriëmieën worden maar zelden gevonden. Als deze worden gevonden, is er vaak sprake van een fulminante sepsis. Deze infecties zijn onder andere geassocieerd met de aanwezigheid van een maligniteit in het colon.¹⁻⁵ Als een patiënt de infectie waarmee hij zich presenteert overleeft, is beeldvorming van het colon uiterst belangrijk. Wij beschrijven twee casussen waarbij het fulminante beloop en de associatie van *C. septicum* met colonmaligniteit duidelijk wordt.

Ziektegeschiedenissen

Casus 1

Patiënt A, een 91-jarige tot dan toe vitale vrouw presenteerde zich op de afdeling spoedeisende hulp in verband met sinds één dag bestaande algehele malaise en koorts. Haar voorgeschiedenis vermeldde angineuze klachten, hypertensie en aorta- en mitralisinsufficiëntie. Zij gebruikte nitraten, een ACE-remmer, bètablokker en diuretica.

Eén dag voor presentatie was zij ziek geworden, met koorts en hoesten, geduid als een griepachtig beeld. In verband met verslechtering van haar toestand werd zij 's nachts ingestuurd. Op dat moment klaagde zij met name over pijn rechts in de onderbuik. Er waren geen angineuze klachten of dyspnoe. Zij was de afgelopen periode niet afgevallen. Bij lichamelijk onderzoek werd een zieke vrouw gezien met een bloeddruk van 110/85, pols 120, een perifere zuurstofsaturatie van 91 procent en een temperatuur van 38,6 °C. De halsvenen waren niet gestuwd.

Bij auscultatie werd over alle longvelden grof eindinspiratoir crepiteren gehoord. De buik was soepel met spaarzame peristaltiek en lichte drukpijn rechts in de onderbuik. De extremiteiten waren soepel.

Laboratoriumdiagnostiek leverde de volgende waarden op: Hb 5,9 mmol/l, leukocyten $17,7 \times 10^9/l$, trombocyten $173 \times 10^9/l$, creatinine 239 $\mu\text{mol/l}$ (eerder 75), ureum 17,9 mmol/l, Na 137 mmol/l, K 3,9 mmol/l, CRP 216 mg/l, ASAT 325 U/l, ALAT 34 U/l, LDH 1043 U/l, CK 1485 U/l, γGT 14 U/l, lactaat 6,9 mmol/l, troponine-T 2,69 $\mu\text{g/l}$, glucose 9 mmol/l. Arteriële bloedgasanalyse (zonder zuurstoftoediening) leverde de volgende waarden op: pH 7,40, pCO_2 4,4 kPa, bicarbonaat 20 mmol/l, *base-excess* -4, pO_2 8,1 kPa. Het urinesediment bevatte > 40 leukocyten en > 15 erythrocyten per gezichtsveld, de nitriettest was negatief. Het electrocardiogram toonde een sinusritme met ST-depressies over de precordiale afleidingen V1 tot en met V5 (totaal 20 mm) en een ST-elevatie in AVR.

De thoraxfoto toonde een vergroot hart met versterkte vaattekening passend bij een overvullingsbeeld.

Er was dus sprake van een doorgemaakt myocardiinfarct met tekenen van links decompensatio cordis en *forward failure*. Gezien het verontreinigde urinesediment, het verhoogde CRP, de leukocytose, het verhoogde lactaat en de koorts kon echter een infectieuze component niet worden uitgesloten. Om die reden werd, na afname van kweken, gestart met breedspectrumantibiotica (cefazoline driemaal daags 1000 mg en ciprofloxacine tweemaal daags 200 mg i.v.). Enkele uren na presentatie overleed patiënte. Er werd geen toestemming gegeven voor obductie. Na het overlijden werd uit twee bloedkweken, afgenomen bij opname, *C. septicum* gekweekt.

Drs. M. de Boer, assistent-geneeskundige, dr. A.S.M. Dofferhoff, internist-infectioloog, dr. J.F.G.M. Meis, arts-microbioloog, afdelingen Interne Geneeskunde en Medische Microbiologie en Infectieziekten. Correspondentieadres: dr. J.F.G.M. Meis, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen, e-mail: j.meis@cwz.nl.

Casus 2

Patiënt B, een 81-jarige vrouw, werd via de afdeling spoedeisende hulp opgenomen wegens koorts en buikpijn. Haar voorgeschiedenis vermeldde een appendectomie en uterus-extirpatie. Recent was zij poliklinisch gezien in verband met buikpijn, gewichtsverlies en een veranderd defecatiepatroon. Bij presentatie was er sprake van toename van de pijn rechts in de onderbuik met diarree, braken en hoge koorts.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een matig zieke vrouw gezien. Hemodynamisch was zij stabiel, de temperatuur bedroeg 40,3 °C. Over het hart en de longen werden geen bijzonderheden gehoord. Bij onderzoek van de buik bestond er forse drukpijn rechts in de onderbuik bij een overigens soepele buik. Lever en milt waren niet palpabel.

Laboratoriumonderzoek leverde het volgende op: Hb 5,9 mmol/l, MCV 85 fl, leukocyten 25,4 x 10⁹/l, trombocyten 193 x 10⁹/l, CRP 243 mg/l, Na 138 mmol/l, K 2,7 mmol/l, ureum 7,5 mmol/l, creatinine 131 mmol/l, γGT 61 U/l, AF 82 U/l, ASAT 61 U/l, ALAT 73 U/l, bilirubine 8 μmol/l, LDH 558 U/l, ijzer 1 μmol/l, TIJBC 25 μmol/l, ijzerverzadiging 4 procent, ferritine 488 μg/l. Bij echografie van de buik werden centraal in de lever echorijke irregulaire gebieden gezien met luchtcollecties. In de onderbuik rechts werd een ruimte-innemend proces waargenomen met een diameter van 6 cm met echogene structuren, wijzend op lucht. Op een CT-scan werd een afwijking gezien in de lever passend bij een abces met een diameter van 9,5 cm met een aankleurende wand. Tevens werd in de rechts in de onderbuik een proces waargenomen met een diameter van 7 cm met hierin een abcesje van 2 cm doorsnede. Het proces leek over te gaan in het terminale ileum. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een coecumcarcinoom met geïnfecteerde levermetastasen of leverabcessen vanuit een infectie in het proces rond het coecum.

Na afname van bloedkweken werd gestart met breedspectrumantibiotica (amoxicilline viermaal daags 1000 mg, ciprofloxacine tweemaal daags 200 mg en metronidazol driemaal daags 500 mg) en vond echogeleide drainage van de afwijking in de lever plaats. Hierbij liep nauwelijks vocht af. Uit het vocht werden grampositieve anaerobe staven gekweekt, die later werden gedetermineerd als *C. septicum*. Dezelfde verwekker werd uit bloedkweken geïsoleerd. Bij coloscopie werd een ulcererende massa gevonden, verdacht voor een maligniteit van het coecum, waarbij pathologisch-anatomisch onderzoek een matig tot ernstig tubulovilleus adenoom zonder tekenen van invasieve maligniteit liet zien. Het CEA-gehalte bedroeg 94 μg/l.

Tijdens antibioticatherapie daalden de infectieparameters, maar de cholestatische leverfunctiestoornissen namen toe. Op een nieuwe CT-scan van de buik werden de afwijkingen in lever en coecum niet kleiner. Om te kunnen differentiëren tussen de aanwezigheid van leverabcessen of

levermetastasen werd een CEA-scan verricht, waarbij een verhoogde opname te zien was rond het coecum en in de lever, wat suggestief is voor de aanwezigheid van levermetastasen. Ruim een maand na opname vond een hemicolectomie rechts plaats, waarbij een goed gedifferentieerd adenocarcinoom werd verwijderd.

Beschouwing

Bovenbeschreven oudere patiënten presenteerden zich beiden met koorts, waarbij later sprake bleek te zijn (geweest) van een *C. septicum*-bacteriëmie. *C. septicum* is een anaerobe, grampositieve, sporenvormende staaf die zelden uit bloedkweken wordt geïsoleerd. *Clostridium*-species komen voor in aarde en in de darmflora van mensen en dieren. *C. perfringens* kan wel bij 31 procent van gezonde personen in de feces worden gevonden, terwijl *C. septicum* slechts in twee procent van de gevallen werd gevonden.⁶ *Clostridium*-species worden uit één tot drie procent van alle positieve bloedkweken geïsoleerd, waarvan het overgrote deel *C. perfringens* is. Bij een groot deel van de *C. perfringens*-bacteriëmieën is geen duidelijke associatie tussen het onderliggende lijden en de bacteriëmie. *C. septicum*-bacteriëmieën, in tegenstelling tot die door *C. perfringens*, zijn vrijwel altijd geassocieerd met een specifieke onderliggende ziekte. Deze zijn vooral beschreven bij patiënten met acute leukemie, coloncarcinoom en neutropenie, met name cyclische neutropenie, en hebben vaak een fulminant beloop.⁷

De eerste verschijnselen zijn in de regel buikpijn, braken en koorts. De *porte d'entree* vormt vrijwel altijd het colon. *C. septicum* is tevens in staat myonecrose en myocarditis met gasvorming te veroorzaken, geassocieerd met een bij obductie gevonden coloncarcinoom.⁷ *C. septicum* produceert onder andere een alfatoxine, dat de myocardcontractiliteit vermindert. Thetatoxine beschadigt weefsel en inflammatoire cellen.

Casus 1 beschrijft een patiënte die in zeer korte tijd een beeld ontwikkelt dat past bij een myocardinfarct met links decompensatie en *forward failure*, al dan niet uitgelokt door een septische component. Uit de bloedkweken wordt een *C. septicum* geïsoleerd. De bron van deze infectie is onduidelijk, maar gezien de buikklachten is het zeer goed mogelijk dat er sprake was van een maligniteit in het colon, van waaruit de bacteriëmie heeft kunnen ontstaan.

Bovenbeschreven casus illustreert het fulminante beloop dat kan optreden bij een *C. septicum*-infectie.

Casus 2 illustreert duidelijker de associatie tussen *C. septicum* en de aanwezigheid van een coloncarcinoom. Opvallend is dat deze patiënte, ondanks de aanwezigheid van positieve bloedkweken, niet ernstig ziek was. De bacteriëmie heeft waarschijnlijk plaatsgevonden vanuit het coecumcarcinoom met abcesvorming in de lever, waarbij

later bleek dat er, gezien het beeld van de CEA-scan, ook levermetastasen aanwezig waren.⁸⁻⁹ Waarschijnlijk is necrose in de levermetastasen secundair geïnfecteerd geraakt.

Conclusie

Concluderend kunnen we vaststellen dat de isolatie van *Clostridium septicum* uit een bloedkweek vrijwel altijd op een zeer ernstige infectie duidt met als bron vaak het colon. Indien een patiënt deze infectie overleeft, is het van belang diagnostiek te verrichten naar de aanwezigheid van een maligniteit in het colon.

Summary

Two cases are described in which patients present with infection caused by *Clostridium septicum*. *C. septicum* is rarely cultured from blood. These infections have a very fulminous course. *C. septicum* infection is strongly associated with the presence of occult malignancy of the colon. Imaging of the colon in these patients is therefore very important.

Literatuur

1. Koransky JR, Stargel MD, Dowell Jr VR. *Clostridium septicum* bacteremia. Its clinical significance. Am J Med 1979;66:63-6.
2. Kornbluth AA, Danzig JB, Bernstein LH. *Clostridium septicum* infection and associated malignancy. Report of 2 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1989;68:30-7.
3. Pelletier JP, Plumbley JA, Rouse EA, Cina SJ. The role of *Clostridium septicum* in paraneoplastic sepsis. Arch Pathol Lab Med 2000;124:353-6.
4. Chew SS, Lubowski DZ. *Clostridium septicum* and malignancy. ANZ J Surg 2001;71:647-9.
5. Khan AA, Davenport K. A reminder of the association between *Clostridium septicum* and colonic carcinoma. Int Sem Surg Oncol 2006;3:12-4.
6. Lorber B. Gas gangrene and other *Clostridium*-associated diseases. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Principles and practice of infectious diseases. 5th edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2549-61.
7. Bakker den MA, Werdmuller BFM, Niemans A, Maartense E, Eulderink F. Gasgangreen van ischemisch hartspierweefsel door *Clostridium septicum*. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:2547-50.
8. Lee CH, Hsieh SY. Case report: *Clostridium septicum* infection presenting as liver abscess in a case of choriocarcinoma with liver metastasis. J Gastroenterol Hepatol 1999;14:1227-9.
9. Kurtz JE, Claudel L, Collars O, Limacher JM, Bergerat JP, Dufour P. Liver abscess due to *Clostridium septicum*. A case report and review of the literature. Hepatogastroenterology 2005;52:1557-8.

INGEZONDEN

SWAB en Cib als partners

A.S. de Boer, J.E. Degener

Op 8 januari 2008 hebben de voorzitter van de Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid (SWAB), prof. dr. J.E. Degener, en de directeur van het Centrum Infectieziektebestrijding (Cib) van het RIVM, prof. dr. R.A. Coutinho, een convenant gesloten. Uitgangspunt van dit convenant is een partnership tussen de SWAB en het Cib.

Het Cib heeft van het ministerie van VWS de opdracht gekregen om het nationale kenniscentrum op het terrein van de infectieziektebestrijding te zijn en op landelijk niveau de regie te voeren, in nauwe samenwerking met de betrokken professionals en professionele organisaties. De Werkgroep AntibioticaBeleid is opgericht in 1996 op initiatief van drie beroepsgroepen, vertegenwoordigd in de Vereniging voor Infectieziekten, de Nederlandse Vereniging

voor Medische Microbiologie en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers. De SWAB ontplooit activiteiten om de kwaliteit van het antibioticagebruik in Nederland te optimaliseren, om daarmee een bijdrage te leveren aan de beheersing van resistentieontwikkeling en kosten van antibioticagebruik. De beheersing van de resistentieproblematiek is een onderdeel van de infectieziektebestrijding, waarin het Cib de nationale regiefunctie heeft. Om deze regiefunctie op het gebied van antibioticaresistentie te kunnen realiseren is de SWAB de partner bij uitstek. Met de ondertekening van het convenant maken het Cib en SWAB duidelijk dat ze complementaire functies hebben. Het Cib en de SWAB zien het convenant als de basis om de samenwerking te continueren en wellicht nog te intensiveren.

GAIA, automatisering van de registratie als medisch specialist

Van godin naar werkelijkheid

Inleiding

In het oude Griekenland maakte de godin Gaia (de Romeinse godin Terra) onderdeel uit van het pantheon. Zij is de moeder van de god Uranus. Gaia staat sinds 1960 ook voor de hypothese die in het kort het geloof uitdrukt dat de Aarde en al het levende daarop een levensvorm samenstellen, die zichzelf meer dan 3 miljard jaar heeft kunnen handhaven. Vanaf april 2005 is Gaia ook het acroniem van Gemeenschappelijke Accreditatie Internet Applicatie. Het gaat om het accreditatiesysteem voor de vijfjaarlijkse herregistratie bij de Medisch Specialisten Registratie Commissie (MSRC). Voor leden van de NVMM is GAIA per 1 mei 2007 operationeel.

Trefwoorden: GAIA, accreditatiesysteem, nascholing

GAIA als accreditatiesysteem

Het systeem GAIA is in het leven geroepen vanuit de gedachte dat nascholing essentieel is voor het behouden van de juiste competenties en vaardigheden voor de uitoefening van het beroep. Zoals bekend vindt elke vijf jaar een toetsing plaats, waarbij de medisch specialist moet aantonen dat hij/zij de benodigde uren geaccrediteerde nascholing heeft gevolgd. GAIA is ontstaan vanuit het Accreditatie-Overleg, om artsen, beroepsverenigingen, registratiecommissies en aanbieders van nascholing gelegenheid te geven een lijst aan te leggen van te accrediteren activiteiten. Iedere individuele arts krijgt de mogelijkheid om gekoppeld aan zijn BIG-nummer een persoonlijk dossier te openen, dat hij/zij zelf kan controleren op volledigheid en waarin de 200 contacturen, die gemiddeld in vijf jaar moeten worden behaald, kunnen worden verzameld.

Deelname aan GAIA is niet verplicht, maar het ligt in de lijn der verwachting dat die verplichting er op termijn wel komt. Het is nog altijd mogelijk om, zoals tot op heden gebruikelijk was, een eigen papieren registratie bij te houden van de genoten activiteiten voorzien van het aantal contacturen. De toegekende uren per categorie kan men terugvinden in de "Nota nascholing" die opvraagbaar is via de website van de NVMM (www.nvmm.nl). Dit document is op het moment van schrijven in revisie, omdat het nog niet voorziet in de

aanwezigheid van GAIA. Via de website van de NVMM is ook de lijst opvraagbaar met automatische accreditaties van binnenlandse en buitenlandse nascholingsactiviteiten.

GAIA is voor verschillende specialismen niet in dezelfde fase van ontwikkeling; voor de medische microbiologie is de eindfase nog niet bereikt en het systeem is op dit moment maar beperkt bruikbaar. Er zijn een aantal knelpunten gesignaleerd, waaronder:

- niet alle activiteiten zijn opgenomen in de lijst van nascholingsactiviteiten;
- het toevoegen van een activiteit is niet of pas na aanzienlijke vertraging mogelijk;
- het toevoegen van gevolgde geaccrediteerde nascholing door de arts aan het persoonlijke dossier is nog niet mogelijk;
- activiteiten voor 01-05-2007 worden niet opgenomen in het dossier;
- voor het aanvragen van de vijfjaarlijkse registratie wordt geen afdrukmogelijkheid geboden van gevolgde geaccrediteerde nascholing; men wordt geadviseerd een schermafdruck te maken;
- er wordt nog gewerkt aan een methode om de gegevens zonder tussenkomst van de betrokkenen door te sturen aan de MSRC.

Kortom, het is aan te bevelen papieren nascholingscertificaten te blijven bewaren en de gebruikelijke registratie ook nog bij te houden.

Persoonlijk dossier aanmaken

Het aanmaken van een persoonlijk dossier is goed mogelijk in GAIA. Hoe dit dient te gebeuren, kunt u lezen in de brochure "Veelgestelde vragen fase 2 GAIA – Arts", die is te downloaden via de website van de NVMM. Ga hiervoor als volgt te werk:

- ga naar de homepage (via 'Home');
- klik op de link 'Accreditatie', daarna vindt u onderaan de pagina verwijzingen (links) naar verschillende handleidingen;
- klik vervolgens op 'Lijst veelgestelde vragen inzake persoonlijk dossier artsen';
- klik op 'openen' of 'opslaan'.

Met dit document kunt u de hele inschrijfprocedure volgen en aflopen. Via de KNMG-website (<http://www.knmg.nl/accreditatie>) kunt u uw GAIA-dossier activeren. Daartoe wordt het BIG-nummer gevraagd en een activeringscode, die u via een brief van de KNMG hebt ontvangen. Mocht u de brief niet hebben ontvangen, dan kunt u contact opnemen met de Artseninfolijn (e-mail: artseninfolijn@fed.knmg.nl, tel.: 030-2823322), waarbij opnieuw het BIG-nummer wordt gevraagd.

Accreditatie

Als de activering goed verloopt, krijgt u tijdens het proces de vraag een wachtwoord aan te leveren, dat u vervolgens bewaart. Is het persoonlijk dossier eenmaal geactiveerd, dan kan met het opnemen van activiteiten worden begonnen. De structuur van de schermen wijst vrij eenvoudig de weg, waarbij telkens wordt verwezen naar de nota "Veelgestelde vragen".

In een deel van de gevallen worden toegekende contacturen van een nascholingsactiviteit automatisch bijgeschreven in het persoonlijk dossier als u de nascholing heeft bijgewoond. Het is nog niet mogelijk de punten zelf toe te voegen aan het dossier. Zodra die mogelijkheid wel beschikbaar komt, krijgt u daarover bericht. Als de gezochte activiteit niet voorkomt in de lijst nascholingsactiviteiten, kan ieder individu deze voorleggen ter goedkeuring voor accreditatie aan de Commissie Nascholing van de NVMM. Dat gaat per e-mail, gericht aan de Commissie Nascholing (nvmm@knmg.nl).

Figuur 1. Gaia stapt uit haar karos - detail van een sarcofaag. (Bron: WikipediA, the free Encyclopedia).



Voor aanbieders van nascholing binnen Nederland kan sinds 1 mei 2007 alleen nog via GAIA accreditatie worden aangevraagd. Ga hiervoor naar 'Accreditatie' op de homepage van de NVMM-website. Onder 'Accreditatie' vindt u de toegang tot GAIA en de "Lijst veelgestelde vragen van aanbieders".

Het is zinvol om het gebruik van GAIA zoveel mogelijk te stimuleren. Op die manier wordt ervaring met GAIA opgebouwd en komen eventuele knelpunten snel aan het licht. De Commissie Nascholing verneemt graag de ervaringen van de NVMM-leden met GAIA.

Voor meer informatie over GAIA kunt u zich richten tot C.A. Benne (e-mail: benne@infectielab.nl), J.A. Kaan (e-mail: jkaan@diakhuis.nl) en J.H. van Zeijl (e-mail: jh.van.zeijl@lvf.nl).

Legt u ook de klemtoon verkeerd?

L. Sabbe

Het wetenschappelijk jargon, en zeker op microbiologisch gebied, zit vol vreemde woorden van buitenlandse afkomst of verbasterd uit het Latijn of Grieks. Dit geeft de nodige problemen, niet alleen wat betreft van schrijfwijze, maar ook qua klemtoon.

Wie kent niet de polemieken rond de *Helicobacter pyloridis/pylori* en *Campylobacter laridis/lari* en *A. israeli/israelii*. Deze laten zien dat de naamgeving duidelijk is onderworpen aan de klassieke regels van het Latijn en Grieks.

Gelukkig zijn er nog steeds wetenschapslui – helaas steeds minder – die deze regels kennen en ze voor gebruik over de hele wereld kunnen laten toepassen. Veel moeilijker is het echter met klemtonen. Elke taal heeft zijn eigen gewoonten om klemtonen te leggen. Zo leggen de Fransen graag de klemtoon op de laatste lettergreep, de Nederlanders, althans bij lange woorden op de twee-na-laatste lettergreep, waarbij de twee volgende lettergrepen dan totaal dof worden uitgesproken. Dezelfde doffe laatste lettergreep zien we trouwens ook bij kortere woorden waardoor velen op de duur niet meer weten of ze ‘hepatitis’ of ‘hepatitus’, ‘diabetes’ of ‘diabetis’, ‘ascites’ of ‘ascitis’ moeten schrijven.

Echte regels voor klemtonen bestaan er niet in het Nederlands. Navraag bij de Nederlandse Taalunie leert dat ze strenge regels uitvaardigen, en proberen te laten toepassen, wat schrijfwijze betreft, maar in de verste verte geen regels hebben of willen maken voor klemtonen. Hier geldt de wet van de sterkste of van de massa. Wanneer de koningin het bij de eerstvolgende troonrede heeft over de minist^{er}-pres^{ident} en volgzzaam Den Haag neemt dat over, is de kans groot dat heel Nederland binnen de kortste keren die klemtoon overneemt, en geen haan die daarnaar zal kraaien.

Als microbiologen zijn wij de *opinion leaders* op het gebied van de uitspraak van namen van micro-organismen. Het ligt dan ook voor de hand dat we hierbij laten zien (i.c. horen) dat

we toch nog enigszins weten wat we bedoelen. Iemand die bij Chlamydo^{phila} de klemtoon op de ó legt, of bij Phialo^{phora} op de eerste o, laat duidelijk horen dat hij/zij niet begrijpt wat hij/zij zegt. Het klinkt voor de geëduceerde wetenschapper even hilarisch als wanneer een toerist de weg vraagt naar het Spaanse *estremá^{dura}*. Vooral bij deze samengestelde woorden is het duidelijk dat de klemtoon niet op de twee-na-laatste lettergreep ligt. De Chlamydo^{phila} ‘houdt van’ een klein omhulsel, de phialo^{phora} ‘draagt’ phialiden en in de *estremadú^{ra}* is het ‘extreem hard’.

Men verliest dan ook een stukje van zijn gezicht wanneer men op een (internationaal) congres de accenten van de internationale namen verkeerd legt.

Een extreem voorbeeld is de wetenschapper die het had over de ‘*Bacteroides thetá^íothá^ómicron*’ in het idee dat het een Japanse naam was! (terwijl het afkomstig is van het Griekse ‘ $\theta\iota\omicron$ ’ (th^eta-ⁱota-^omicron) omdat het beest goed in thio(glycolaat) groeit).

Een illustratie van de macht van de massa is de uitspraak van *Plasmodium falcipá^{rum}* (falci-parum = die maansikkels maakt) die in bijna heel Nederland als *P. falcí^{parum}* wordt uitgesproken omdat ook de hele Angelsaksische wereld het zo uitspreekt (hier hoor je de Fransen dan weer lachen, hoewel ze zelf *P. falciparú^m* zeggen!).

Deze bijdrage wil dan ook een pleidooi zijn voor een uitspraak gebaseerd op de onderliggende samenstellende woorden van de namen, zodat we als vaklui laten zien waarover we het hebben en het goede voorbeeld geven voor mensen die er niet zo courant mee bezig zijn.

Dr. L.J.M. Sabbe, Laboratorium Medische Microbiologie en Immunologie, Stichting Oosterscheldeziekenhuizen, Postbus 36, 4460 AA Goes, e-mail: luc.sabbe@zzlnd.nl.

Directe en snelle detectie van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Additionele informatie

R.H. Deurenberg, C. Vink, E.E. Stobberingh

Sinds de publicatie van het artikel *Directe en snelle detectie van meticillineresistente Staphylococcus aureus* (MRSA) door R.H. Deurenberg et al. in NTMM 3, 2007 is additionele informatie beschikbaar gekomen over de GeneOhm™ MRSA-test. BD Diagnostics heeft sinds maart 2006 zijn huidige versie (v3.0) van de BD GeneOhm™ MRSA (voorheen IDI-MRSA™)-test op de markt gebracht. Deze versie kan MRSA-stammen detecteren die SCCmec-typen I, II, III, IVa, IVb, IVc, V of VI hebben (interne informatie, niet gepubliceerd). Hiervoor maakt de test gebruik van verschillende *forward primers*, die kunnen binden aan de verschillende SCCmec-elementen, en *reverse primers*, die binden aan het *S. aureus*-specifieke *orfX*-gen. Het geamplificeerde DNA wordt vervolgens gedetecteerd met behulp van fluorescerende probes (ook *beacons* genaamd). De onderste detectiegrens van deze nieuwe versie van de test is ongeveer vijf kolonievormende eenheden (kVE). Inmiddels zijn er negen additionele evaluatieonderzoeken uitgevoerd (tabel 1). Rekening houdend met deze

onderzoeken komt de gevoeligheid tussen 81 en 100 procent, de specificiteit tussen 64 en 100 procent, de positiefvoorspellende waarde tussen 56,3 en 100 procent en de negatiefvoorspellende waarde tussen 90 en 100 procent (tabel 1).

Voor alle duidelijkheid willen we nog vermelden dat de GeneXpert® MRSA-test niet wordt geleverd door BD Diagnostics, maar een product is van de firma Cepheid.

De auteurs hebben geen enkele relatie tot de firma BD Diagnostics.

Dr. C. Vink, moleculair bioloog, Erasmus MC, Laboratorium Kindergeneeskunde, Rotterdam, dr. E.E. Stobberingh, medisch microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, academisch ziekenhuis Maastricht, Maastricht.
Correspondentieadres: Dr. R.H. Deurenberg, postdoc, afdeling Medische Microbiologie, academisch ziekenhuis Maastricht, P. Debyelaan 25, 6229 HX Maastricht, e-mail: rde@lmib.azm.nl.

Tabel 1. Overzicht van de additionele evaluatieonderzoeken van de BD-GeneOhm™ MRSA-test (IDI-MRSA™).

ONDERZOEK	PREVALENTIE MRSA (%)	AANTAL MONSTERS	GEVOELIGHEID (%)	SPECIFICITEIT (%)	PPV (%)	NPV (%)
Cunningham et al.	45 (UK)	693	100,0	92,0	-	-
François et al.	6 (Zwitserland)	93	94,0	64,0	71,0	92,0
Hagen et al.	19 (Duitsland)	149	98,0	100,0	100,0	94,0
Keshtgar et al.	45 (UK)	18.810	95,0	98,8	84,4	99,6
Paule et al.	57 (USA)	450	98,0	100,0	95,0	100,0
Paule et al.	57 (USA)	1.510	98,0	96,0	77,0	99,7
Rossney et al.	31 (Ierland)	315	88,0	99,0	94,0	97,0
De San et al.	24 (België)	1.000	81,0	97,0	75,0	97,9
Zhang et al.	16 (Canada)	2.127	96,1	96,2	62,3	99,7

Prevalentie MRSA = Prevalentie van MRSA (het land waar het betreffende onderzoek is uitgevoerd); PPV = positiefvoorspellende waarde; NPV = negatiefvoorspellende waarde; - = geen gegevens beschikbaar.

De onzichtbare vijand, over de strijd tegen infectieziekten

W. Ang

Auteur: Annet Mooij
 Uitgever: Balans B.V.
 ISBN: 978 90 501 8889 0
 Prijs: € 19,50

Gesponsord door het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) verscheen eind vorig jaar *De onzichtbare vijand*. De schrijfster, Annet Mooij, is geen onbekende voor microbiologisch geïnteresseerden vanwege haar boek *Geen paniek* over de geschiedenis van aids in Nederland. Ditmaal beschrijft ze de geschiedenis van de infectieziektebestrijding in Nederland. Deze strijd tegen de infectieziekten laat Mooij beginnen bij de ontdekking van bacteriën door Antoni van Leeuwenhoek en het einde wordt gevormd door de oprichting van het Centrum Infectieziektebestrijding. In de tussentijd wordt de lezer meegenomen langs uiteenlopende onderwerpen, zoals de verschrikkingen van de pest, cholera, vaccinatie, vogelgriep en SARS. Het boek is makkelijk leesbaar maar de enorme verscheidenheid aan onderwerpen heeft wel tot gevolg dat er meestal weinig diepgang is.

De strijd tegen infectieziekten kan vanuit vele standpunten worden beschreven, en helaas wisselt het perspectief van de schrijfster voortdurend. Van nationaal naar internationaal, van de techniek van het microbiologisch laboratorium naar de algemene verbetering van de hygiënische omstandigheden. Dat is erg jammer omdat deze 'voor elk wat wils'-benadering je steeds op het verkeerde been zet. Zo worden in een subhoofdstuk achtereenvolgens behandeld: het scheppen van een hele nieuwe discipline (de virologie), de oprichting van de (latere) GGD in Amsterdam, de geschiedenis van de voorgangers van het RIVM en in de laatste zin de decentralisatie van de microbiologische diagnostiek naar streeklaboratoria. Waarom heeft de auteur niet gekozen voor een consistente benadering en alleen het ontstaan van het Centrum Infectieziektebestrijding beschreven?

De eerste pogingen om verspreiding van infectieziekten tegen te gaan waren het verstoten van melaatsen, in dat geval 'zichtbare' vijanden. In het geval van de pest was de vijand al een stuk minder zichtbaar, maar gezien het stichten van pesthuizen was al wel duidelijk dat isolatie een van de maatregelen was die verspreiding zouden

kunnen tegengaan. Isolatie vormt ook nu nog een van de pijlers van de infectiepreventie, hoewel tegenwoordig vooral intramuraal.

Vooral in het laatste deel beschrijft Mooij verhelderend welke verstrekkende gevolgen ziekten als aids, de vogelgriep en SARS hebben gehad voor het de infectieziektebestrijding in Nederland. Ze zegt: "aids zette het gehele gebied van de infectieziektebestrijding weer op de kaart, SARS voorzag het verbleekte deelgebied van de openbare gezondheidszorg weer van een frisse kleur".

Juist het mechanisme dat Mooij hier signaleert, verdient een onderzoek met meer diepgang. Wat zijn de drijvende krachten, waaronder (dreigende) epidemieën van nieuwe infectieziekten, achter de vorming van de infectieziektebestrijding in Nederland? Is het inderdaad zo dat de beschikbaarheid van de vaccinatietechniek en serumtherapie heeft geleid tot het huidige RIVM? Welke invloed heeft de ontwikkeling van antimicrobiële middelen gehad op de openbare gezondheidszorg in Nederland? Juist in de laatste jaren met epidemieën van legionellose, MKZ en zoönotische verwekkers zoals de varkens-MRSA en nog recenter *Chlamydia psittaci*, is de media-aandacht en daarmee ook de politieke aandacht, voor infectieziekten toegenomen. Dat heeft ongetwijfeld zijn weerslag op de vorm en de inhoud van de infectieziektebestrijding in Nederland.

Samenvattend kan worden gesteld dat het onderwerp – de ontwikkeling van de infectieziektebestrijding in Nederland – zeker aandacht verdient, maar ook dat dit boek opvolgers verdient, waarin dieper op onderwerpen wordt ingegaan en juist de invloed van de infecties op de bestrijding daarvan wordt uitgelicht.

W. Ang, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, VUmc,
 Postbus 7057, 1000 MB Amsterdam, e-mail: w.ang@vumc.nl.

11th Current Topics in Infectious Diseases

A. van 't Veen

Van zondag 27 januari tot en met vrijdag 1 februari werd voor de 11^e keer het symposium *Current Topics in Infectious Diseases* gehouden. Locatie was het met sneeuw bedekte dorpje Grindelwald, in de Zwitserse Alpen. Samen met het fantastische weer en de goede sneeuwcondities was dit een ideale locatie om bij te leren, bij te praten en contacten aan te halen.

Programma

Het programma was zeer gevarieerd opgebouwd, met een indrukwekkende lijst van internationale en nationale toponderzoekers. Voor ieder wat wils dus en tegelijk een mooie bloemlezing van actuele onderwerpen uit de wereld der infectieziekten. Het programma bevatte onder meer overzichten van de diagnose en behandeling van hiv, HBV, HCV, malaria, endocarditis, sepsis, candida-infecties, *Ventilatory Associated Pneumonia*, infecties van het oog, infecties van gewrichtsprotheses en chirurgische infecties. Er werd stilgestaan bij antibioticabehandeling en -keuze, infectiepreventie en de verschillen in verspreiding tussen varkens-MRSA, *community acquired* en *hospital acquired* MRSA. Aandacht was er ook voor infectieziekten in ontwikkelingsgebieden, met name voor de impact van hiv/aids.

Veel tijd werd vrijgemaakt voor interactieve sessies, waarbij stemkastjes werden gebruikt. Dit maakte de sessies levendig en het publiek betrokken. De casuïstiek was gevarieerd qua onderwerpen en greep enkele malen goed terug op eerderbesproken onderwerpen.

De organisatie van het symposium – in handen van hoofden en assistenten van de afdelingen Infectieziekten en Medische Microbiologie van het UMC Utrecht – was prima. De zaal was netjes, had een prettige akoestiek en ook de audiovisuele ondersteuning was in orde. Met circa 100 deelnemers uit binnen- en buitenland was de zaal goed gevuld. Naast het dagelijkse programma was er op

enkele avonden een leuk sociaal programma georganiseerd. Met name de sleetocht door de maanloze nacht was spectaculair.

Omgeving

Het programma liep van 8.00 tot 10.00 uur en van 16.00 tot doorgaans 20.00 uur. Er was dan ook genoeg tijd om de omgeving te verkennen. Grindelwald ligt aan de voet van de indrukwekkende Eiger en Jungfrau. Het gebied is uitstekend toegankelijk voor skiërs en niet-skiërs via de treinbanen van Grindelwald naar kleine Scheidegg en Wengen. Deze treinbaan loopt zelfs door de Eiger naar de 'Top of Europe', waar je een prachtig uitzicht hebt over alpentoppen en de Aletschgletscher. Een prima locatie dus om bij te praten over klinische en wetenschappelijke zaken of gewoon onder het genot van de sneeuw, de hellingen en de zon vriendschappen aan te halen.

Aan de voet van de 'Top of Europe' werd een goed symposium gehouden volgens een formule die met succes kan worden doorgezet. Het 12^e symposium is aangekondigd voor 2010.

Locatie: Grindelwald, Zwitserland

Organisatie: Marc Bonten, Sabine Hermans, Bjorn Herpers, Andy Hoepelman, Yfke Joseph, Annette Stermerding, Jan Verhoef;
UMC Utrecht, afdeling Medische Microbiologie en afdeling Infectieziekten

Accreditatie: NVMM 26 punten, NIV 26 punten

Meer info: <http://www.ewi.med.uu.nl/CTID/>

Mw. dr. A. van 't Veen, afdeling Medische Microbiologie, UMC Utrecht, e-mail: a.vantveen-6@umcutrecht.nl

MRSA: kunnen beheersmaatregelen worden aangepast op basis van stamkarakteristieken?

M.A. Kusters-van Someren

Trefwoorden: MRSA-infectie, CA-MRSA, Panton-Valentine-leukocidine (PVL)

Inleiding

Methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-infecties zijn wereldwijd een probleem met een stijgende ziekte- en economische last. In de Verenigde Staten werden de kosten van *S. aureus*-infecties voor ziekenhuizen in 2003 geschat op bijna 15 miljard dollar. In 2001 lag het dragerschap van MRSA daar op 0,8 procent van de bevolking (spreiding 0,4-1,4). Invasieve *S. aureus*-infecties komen vooral voor bij jonge (< 1 jaar) en oude (> 65 jaar) mensen. Geschat wordt dat de kans op een *S. aureus*-infectie tijdens verblijf in het ziekenhuis vijfhonderd keer groter is dan buiten het ziekenhuis. Blijkbaar is de afweer bij gezonde mensen goed in staat om invasieve infecties te voorkomen. De laatste jaren komen er echter steeds meer meldingen van ernstige infecties met MRSA in de open bevolking (CA-MRSA), en van MRSA bij varkens en varkenshouders. Moeten in verband hiermee de beheersmaatregelen worden aangepast? Op 11 oktober 2007 vond in Amsterdam rond dit thema een rondetafeldiscussie plaats, op uitnodiging van prof. dr. Christina Vandenbroucke-Grauls, dr. Marcel Peeters en prof. dr. Jan Kluytmans. Speciale genodigden waren prof. dr. Jérôme Etienne uit Lyon en prof. dr. Marc Struelens uit Brussel.

Panton-Valentine-leukocidinepositieve MRSA

De afgelopen jaren zijn er vaker meldingen van MRSA-besmettingen buiten het ziekenhuis die leiden tot ernstige huid- en wekedeleninfecties. De verantwoordelijke *S. aureus*-stam bevat de genen voor Panton-Valentine leukocidine (PVL). Dit is een exotoxine met leukocytendodende eigenschappen; het is geassocieerd met abcederende huid- en wekedeleninfecties en necrotiserende pneumonie.

PVL wordt vaker gevonden bij CA-MRSA-infecties. CA-MRSA onderscheidt zich verder van nosocomiale MRSA door vaker niet-multidrugresistent te zijn, en door de aanwezigheid van het type IV of V *staphylococcal chromosome cassette element* (SCCmec-typen IV/V).

Zo is de prevalentie van PVL ongeveer twee procent in stammen uit bloedkweken en 40 procent in stammen uit huid- en wekedeleninfecties. Slechts 0,6 procent van de *S. aureus*-stammen bij gezonde dragers is PVL-positief.

Prof. Etienne meldde dat er in Frankrijk in ongeveer zes maanden tijd, tweeduizend gevallen van invasieve CA-infecties met MRSA zijn vastgesteld. Het merendeel van deze stammen was PVL-positief en hij is van mening dat PVL een sleutelrol speelt in de pathogenese.

Rol PVL

Hoewel PVL als virulentiefactor is erkend, blijven er nog veel vragen onbeantwoord over de precieze rol van PVL. Zoals: is PVL immunogeen (onbekend, hoewel er een toename aan antilichamen is waargenomen bij infectie), wat is de rol van de gastheer (in muizen is verschil tussen verschillende muizen voor dezelfde PVL-bevattende stammen aangetoond), hoe lang kun je drager zijn van PVL-positieve MRSA zonder klachten te ontwikkelen? (Follow-uponderzoek onder dragers zou hierover duidelijkheid kunnen verschaffen).

Handelen bij PVL-positieve infectie

Ook met betrekking tot het handelen bij een vastgestelde infectie zijn er veel onbeantwoorde vragen: wat moet er worden gedaan met mensen met een CA-MRSA-infectie met een PVL-positieve stam? Het is niet duidelijk of het beleid moet worden gebaseerd op het al dan niet aanwezig zijn van PVL.

Door stemming werd onder de aanwezigen nagegaan hoe wordt omgegaan met één patiënt met een PVL-positieve infectie. Enkeligen gaan actief op zoek naar meer infecties, maar het merendeel van de aanwezigen wacht op een tweede infectie in de directe omgeving. In dat geval is sprake van een uitbraak en wordt verdere actie

Mw. dr. M.A. Kusters-van Someren, Bureau NVMM, e-mail: bureau@nvmm.nl.

ondernomen. Wel wordt al bij het eerst bekende geval mondeling geïnformeerd naar de gezondheidstoestand van de direct bij de eerste patiënt betrokkenen. Het beleid bij PVL-negatieve infecties is niet anders.

Benadrukt wordt ten slotte dat er na vaststellen van een ernstige, levensbedreigende CA-infectie zo snel mogelijk moet worden gestart met een behandeling die clindamycine bevat, om de vermeerdering van de bacterie en de transcriptie van het PVL-gen te stoppen.

Conclusies

- De rol van PVL bij de mens moet verder worden onderzocht door dragers met PVL-positieve en -negatieve stammen in de tijd te vervolgen op het optreden van ziekte.
- Vooralsnog kan in de open bevolking het huidige beleid voor *S. aureus*-infecties worden gehandhaafd.
- Bij ernstige infectie (necrotiserende pneumonie) moet worden gehandeld alsof het een PVL-positieve infectie betreft. Bepaling van de aanwezigheid van PVL moet worden gedaan (zelf of door het RIVM), maar behandeling moet meteen worden gestart.

Varkens-MRSA

In 2005 werd bij een aantal mensen die in contact waren geweest met varkens een MRSA-infectie vastgesteld. Het bleek te gaan om stammen die niet met *pulsed field*-gelelektroforese (PFGE) waren te typeren (NT-MRSA). De stammen zijn wel te typeren met *Multi-Locus Sequence Typing* en vrijwel al deze stammen hebben het sequentietype 398. Uit onderzoek onder Nederlandse slachtvarkens bleek dat ongeveer 40 procent van de varkens positief was. Van dierenartsen was bijna vijf procent MRSA-positief. Inmiddels is ongeveer 30 procent van alle nieuwe MRSA's die in Nederland worden gevonden, NT-MRSA. In gebieden met veel varkensboerderijen is inmiddels het merendeel van de gevallen NT-MRSA. Opvallend is dat de stam tot op heden vrijwel uitsluitend wordt gevonden bij mensen die in direct contact komen met levende varkens of vleeskalveren. Ook zijn er observaties die erop duiden dat de nieuwe variant met minder ziekte gepaard gaat.

Beleid

Vervolgens werd de vraag aan de orde gesteld welke gegevens nodig zijn om te beslissen of we al dan niet het beleid bij mensen met NT-MRSA kunnen aanpassen ten opzichte van het beleid bij andere stammen.

Iets meer dan de helft van de aanwezigen denkt dat het gemak van verspreiding van NT-MRSA lager is dan dat van typeerbare MRSA, één aanwezige denkt dat beide zich even snel verspreiden en de overige aanwezigen weten het niet – over het ziekmakend vermogen zijn zo weinig gegevens beschikbaar dat daar nog geen zinvolle mening over kan worden gevormd.

De mate van verspreiding zou moeten worden onderzocht in twee groepen, namelijk bij de contacten van dragers van NT-MRSA en hun contacten, en bij de contacten van dragers van T-MRSA. Daarbij wordt de kanttekening gemaakt dat, ook al wordt gevonden dat er minder verspreiding optreedt bij NT-MRSA, het nog niet duidelijk is of dit zo blijft. Als voorbeeld sprak prof. Struelens over de evolutie van MRSA in België. Hierbij zijn in de afgelopen jaren diverse klonen toegenomen en vervolgens ook weer afgenomen. Soms zijn ze zelfs vrijwel verdwenen. Het is onduidelijk welk mechanisme ten grondslag ligt aan deze veranderingen in de tijd.

Conclusies

- Varkens-MRSA moet op dezelfde manier onder controle worden gebracht als de typeerbare MRSA-stammen totdat er meer duidelijkheid is over de overdraagbaarheid.
- Betreffende de virulentie is aanvullend onderzoek nodig, waarbij mensen met NT-MRSA en typeerbare stammen in de tijd moeten worden gevolgd op het optreden van infecties. Hierbij is de vergelijkbaarheid van de betreffende populaties een belangrijk aandachtspunt.

Dankwoord

Met dank aan prof. dr. J.A.J.W. Kluytmans en prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls voor hun hulp bij de totstandkoming van dit verslag.

Klinische relevantie van non-tuberculeuze mycobacteriën in Zambia

P. Buijtsels

Dit artikel bevat een samenvatting van het proefschrift van mw. dr. P.C.A.M. Buijtsels, die op 21 november 2007 is gepromoveerd op het proefschrift *Clinical relevance of non-tuberculous Mycobacteria in Zambia*.

Trefwoorden: tuberculose (TB), non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM), sputumuitstrijk

Tuberculose (TB) is een infectieziekte die meestal wordt veroorzaakt door *Mycobacterium tuberculosis*. In de westerse wereld is echter bekend dat ook atypische of non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) een oorzakelijke rol kunnen spelen in tuberculoseachtige ziektebeelden. Normaliter maken deze NTM de mens niet ziek. Indien echter sprake is van een verminderde afweer, zoals bij hiv-infecties en aids, kunnen sommige NTM wel degelijk ziekte veroorzaken. In Afrika is de bijdrage van NTM aan het tuberculoseprobleem nog nauwelijks onderzocht. De gedachte tot nu toe was dat NTM-infecties weinig voorkomen in sub-Saharisch Afrika. Uitgebreide laboratoriumfaciliteiten en radiologische apparatuur die nodig zijn om NTM-infecties te diagnosticeren, ontbreken vrijwel overal in Afrika, waardoor vermoedelijk een onderschatting van het werkelijke probleem is ontstaan.

In het *Yeta District Hospital* in Sesheke, Zambia, werd gedurende de jaren negentig een toenemend aantal hiv-positieve patiënten gezien die klinisch waren verdacht voor pulmonale TB. Opmerkelijk was dat deze patiënten vaak een negatieve sputumuitstrijk hadden, maar wel reageerden op antituberculosebehandeling. Deze bevinding suggereerde een toenemende prevalentie van sputumuitstrijknegatieve TB. In Zambia, waar maar liefst 14-20 procent van de volwassen (15-49 jaar) hiv/aids heeft, zouden tuberculoseachtige ziektebeelden echter ook door andere verwekkers kunnen worden veroorzaakt. Daarom werd juist in Zambia onderzoek gedaan naar de klinische betekenis van de isolatie van NTM en hun bijdrage aan overdiagnose van tuberculose. Dit onderzoek werd uitgevoerd in drie ziekenhuizen, te weten het *St. Francis Hospital* in Katete (Oostelijke provincie), *Yeta District Hospital* in Sesheke

(Westelijke provincie) en *Our Lady's Hospital* in Chilonga (Noordelijke provincie).

In Zambia is de diagnose TB nog steeds gebaseerd op microscopisch onderzoek van het sputum en eventueel een röntgenfoto van de longen. De diagnose sputumuitstrijknegatieve pulmonale TB wordt gebaseerd op ten minste drie keer een negatief microscopisch onderzoek op zuurvaste staven, radiologische afwijkingen passend bij TB en geen reactie op een breedspectrumantibioticum.

De nauwkeurigheid van de diagnose TB in Zambia werd onderzocht in bijna 200 met TB gediagnosticeerde patiënten. Dit werd gedaan door het sputum van deze patiënten tevens te kweken op mycobacteriën in een vloeibaar kweekmedium (MGIT). Het bleek dat maar bij 47 procent van deze patiënten ook daadwerkelijk *M. tuberculosis* werd gekweekt en de diagnose dus werd bevestigd met deze 'gouden standaard'. Bij 19 procent van deze patiënten werd uitsluitend NTM gekweekt. Bij 12 procent werd een combinatie van zowel *M. tuberculosis* als NTM geïsoleerd en bij de overige 29 procent van de gediagnosticeerde TB-patiënten werden geen mycobacteriën gekweekt. Verder bleken de NTM-positieve patiënten vaker hiv-positief te zijn.

Ook uit andere onderzoeken bleek dat de NTM een belangrijke rol spelen in de etiologie van tuberculoseachtige ziektebeelden in Zambia. NTM werden niet alleen uit sputummonsters geïsoleerd maar ook uit, normaal gesproken, steriele klinische materialen zoals lymfklieren en pleuravocht.

Er worden in dit promotieonderzoek voor de eerste keer patiënten met een *M. lentiflavum*- en *M. goodii*-infectie

Mw. dr. P.C.A.M. Buijtsels, medisch microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, UMC Utrecht. Promotie: 21 november 2007. Promotor: prof. dr. H.A. Verbrugh, copromotor: dr. D. van Soolingen, RIVM, Mycobacteriën Referentie Laboratorium
Correspondentieadres: mw. dr. P.C.A.M. Buijtsels, e-mail: P.Buijtsels@umcutrecht.nl.

in Afrika beschreven. Tevens worden in het proefschrift patiënten beschreven met chronische pulmonale klachten die mogelijk worden veroorzaakt door *M. szulgai* en *M. intracellulare*. Bovendien werd duidelijk dat zowel patiënten als controlepersonen met NTM in het sputum vaker klachten en symptomen van algehele malaise met diarree en braken hadden, gepaard gaande met ondergewicht. De röntgenfoto van de thorax van deze NTM-positieve personen vertoonde vaker pathologie dan die van de NTM-negatieve personen. Opvallend was dat het percentage NTM-positieve sputumkweken significant verschilde tussen de drie verschillende

ziekenhuizen waar het onderzoek plaatsvond. Ook was de verdeling van de NTM-species tussen de drie plaatsen verschillend en werden veel niet eerder geïdentificeerde mycobacteriën geïsoleerd.

De conclusie van dit promotieonderzoek is dat er waarschijnlijk een aanzienlijke mate van overdiagnose van tuberculose is ontstaan door de verspreiding van hiv/aids in Afrika. Verder verdient de diagnostiek en behandeling van non-tuberculeuze mycobacteriële infecties in Afrika meer aandacht.

Transmissie van therapieresistente hiv-stammen

A.M.J. Wensing

Samenvatting

De afgelopen tien jaar zijn vele publicaties verschenen over de transmissie van therapieresistente hiv-stammen naar nieuw geïnfecteerde, onbehandelde patiënten. De meeste onderzoeken betroffen echter kleine aantallen en/of niet representatieve groepen. Tevens was sprake van een grote variatie in het soort mutaties dat in ogenschouw werd genomen. Door deze factoren liepen schattingen van het aantal patiënten dat werd geïnfecteerd met therapieresistent hiv in Europa, sterk uiteen. De meeste hiv-behandelaren waren dan ook niet overtuigd dat transmissie van resistentie een reëel probleem was en zagen geen noodzaak voor baseline hiv-resistentiebepalingen bij nieuw gediagnosticeerde patiënten.

Met financiële steun van de Europese Commissie werd een prospectief surveillance programma opgezet om representatieve data te verzamelen over de transmissie van therapieresistente hiv-stammen in Europa. Voor dit SPREAD-programma werd in alle 30 deelnemende landen een nationaal team met vertegenwoordigers van laboratoria, klinische centra en volksgezondheidsinstellingen opgericht. Dit artikel geeft een samenvatting van de onderzoeksresultaten waarop Annemarie Wensing, arts-microbioloog in het UMC Utrecht op 27 november 2007 promoveerde. De titel van haar proefschrift luidde "*Transmission of drug-resistant HIV-1*".

Trefwoorden: transmissie, therapieresistente hiv-stammen, resistentie, mutaties

Onderzoek

Voor aanvang van het prospectieve surveillanceprogramma werd een retrospectief pilotonderzoek (CATCH-onderzoek) verricht om inzicht te krijgen in de logistieke uitdagingen. Klinische en genotypische resistentiedata van meer dan 2000 nieuw gediagnosticeerde patiënten, die in diverse Europese surveillanceonderzoeken waren verzameld tussen 1996 en 2002, werden opnieuw geanalyseerd met behulp van uniforme definities. In het onderzoek werd alleen gekeken naar aan resistentie gerelateerde mutaties in protease en RT die niet als natuurlijke polymorfismen voorkomen in hiv en daarom indicatief waren voor blootstelling aan therapie in een vorige gastheer. Uit deze

conservatieve analyse bleek dat tien procent van de nieuw gediagnosticeerde patiënten in Europa was geïnfecteerd met een resistente hiv-stam. Mede naar aanleiding van deze resultaten werd het verrichten van genotypische baseline-resistentiebepalingen opgenomen in de Europese en Amerikaanse richtlijnen.

SPREAD-programma

In de eerste ronde van het nadien uitgevoerde prospectieve SPREAD-programma in 17 Europese landen in 2002/2003 werd een vergelijkbare prevalentie (9,1 procent) van resistentie aangetroffen bij nieuw gediagnosticeerde hiv-geïnfecteerde individuen.

Zowel in het CATCH-onderzoek als in het SPREAD-programma werd een hogere prevalentie van resistentie aangetoond bij nieuw gediagnosticeerde infecties met subtype-B-virus vergeleken met non-B-subtypes. Het bleek dat patiënten die waren geïnfecteerd of afkomstig waren uit landen met een hoge hiv-prevalentie, met name waren geïnfecteerd met gevoelige subtype-non-B-varianten. Echter, onder individuen die waren geïnfecteerd in Europa was de prevalentie van resistentie gelijk tussen infecties veroorzaakt door B- en non-B-subtypevarianten. Dit geeft aan dat het verschil in prevalentie niet werd veroorzaakt door specifieke virale karakteristieken van non-B-subtypes, maar door een gebrek aan expositie aan antiretrovirale medicatie in de landen met een hoge hiv-prevalentie.

Opmerkelijk genoeg was er bij de resistente stammen die werden aangetroffen bij de nieuw gediagnosticeerde patiënten in het SPREAD-programma meestal sprake van slechts één aan resistentie gerelateerde mutatie. In een retrospectief onderzoek bij behandelde patiënten met

Dr. A.M.J. Wensing, arts-microbioloog. Promotie: 27 november 2007. Promotoren: prof. dr. J. Verhoef, prof. dr. I.M. Hoepelman. Copromotor: dr. C.A.B. Boucher. Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Interne Geneeskunde.
Correspondentieadres: dr. A.M.J. Wensing, Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, Virologie, G.04.164, Heidelberglaan 100, 3584 CX, e-mail: a.m.j.wensing@umcutrecht.nl.

detecteerbaar hiv-RNA werden daarentegen met name hiv-stammen met meerdere resistentiemutaties aangetroffen. Ook de resistentieprofielen verschilden tussen beide patiëntengroepen. Mutaties waarvan bekend is dat ze een groot effect hebben op de virale replicatiecapaciteit, zoals de lamivudinegerelateerde RT-mutatie M184V, werden minder vaak aangetroffen in hiv-stammen van therapienaïeve patiënten.

Mutaties

Hoewel het niet is uit te sluiten dat varianten met meerdere mutaties moeilijker overdraagbaar zijn, kunnen mutaties in afwezigheid van selectiedruk in het plasma van een nieuwe gastheer snel evolueren (reverteren) naar gevoelig wildtypevirus. Het feit dat mutaties die een intermediair vormen tussen resistente varianten en gevoelig wildtypevirus, veel

vaker werden aangetroffen in virussen van therapienaïeve patiënten, suggereert dat reversie van resistentie veelvuldig optreedt na transmissie. Aan de hand van onderzoek bij enkele behandelde patiënten kon worden verklaard waarom mutaties met een negatief effect op de replicatiecapaciteit soms wel persisteren na transmissie. In deze gevallen kunnen andere mutaties in het genoom het verlies aan replicatiecapaciteit compenseren (compensatoire fixatie). Voorlopige resultaten van ander recent gepubliceerd onderzoek suggereren dat één aan resistentie gerelateerde mutatie de effectiviteit van HAART met een lage genetische barrière kan beïnvloeden. Uit nader onderzoek zal moeten blijken in hoeverre (ogenschijnlijke) reversie van resistentie en mogelijke archivering van de oorspronkelijk overgedragen varianten als provirus de effectiviteit van therapie kan beïnvloeden.

Leergangen NSPOH

De NSPOH start de komende maanden met de volgende leergangen:

Evidence-based werken in de public health

Evidence-based werken is actueel in de public health. Verbeter de wetenschappelijke onderbouwing van uw activiteiten, de werkmethoden en beleidsmaatregelen.

Doelgroep: de beleidsadviseur, projectleider en leidinggevende met relevante werkervaring op academisch niveau in de publieke gezondheidszorg

Data: donderdag 27 maart, 3 en 24 april, 15, 29 mei, 19 juni 2008

Kosten: € 3.090

Locatie: NSPOH te Amsterdam

Informatie: www.nspoh.nl/mpoh, tel.: 020-5664949, e-mail: info@nspoh.nl

Financiering voor uw project

Pak de zoektocht naar financiering voor uw project weldoordacht aan. Welke financieringsbronnen zijn kansrijk voor uw public health project? Hoe vindt u ingangen voor financiering en hoe vergroot u de kans van slagen?

Doelgroep: de professional of beleidsadviseur in de public health

Data: dinsdag 8 en 22 april 2008

Kosten: € 780

Locatie: NSPOH te Amsterdam

Informatie: www.nspoh.nl, tel.: 020-5664949, e-mail: info@nspoh.nl

Public health in de Europese Unie

Public health overstijgt de nationale grenzen. Raak in deze Nederlandstalige module - met inbreng van internationale docenten - vertrouwd met de betekenis en impact van het Europese volksgezondheidsbeleid voor Nederland.

Doelgroep: de professional of beleidsadviseur in de public health

Data: maandag 14, 21 april en 19 mei 2008

Kosten: € 1.050

Locatie: NSPOH te Amsterdam

Informatie: www.nspoh.nl, tel.: 020-5664949, e-mail: info@nspoh.nl

Financieel management in de public health

Dé module om u de basisprincipes en vaardigheden op het gebied van financieel management eigen te maken. Zoals het lezen van begrotingen en het sturen hierop, analyseren van financiële jaarverslagen en bepalen van financiële indicatoren: onmisbaar bij het maken van beleidsmatige keuzes!

Doelgroep: de professional of beleidsadviseur in de public health

Data: donderdag 8 en 22 mei en maandag 16 juni 2008

Kosten: € 945

Locatie: NSPOH te Amsterdam

Informatie: www.nspoh.nl, tel.: 020-5664949, e-mail: info@nspoh.nl

Adviesvaardigheden: doelgericht adviseren in de public health

Dé module als u zich wilt bekwamen in adviseren over beleid: hoe zorgt u dat uw advies daadwerkelijk wordt opgevolgd? Aan de hand van theorieën, inzichten in benodigde vaardigheden en gesprekstechnieken leert u effectiever advies uit te brengen aan externe partijen.

Doelgroep: de professional of beleidsadviseur in de public health

Data: woensdag 28 mei, 4 en 25 juni 2008

Kosten: € 1.170

Locatie: NSPOH te Amsterdam

Informatie: www.nspoh.nl, tel.: 020-5664949, e-mail: info@nspoh.nl

PERSONALIA

Nieuwe leden

- T. Schuurman, Steenuil 14, 7827 GJ Emmen.
- Mw. L.E. Willemsen, Amphia Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Molengracht 21, 4800 RK Breda.
- Mw. A.E. Muller, Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.
- Mw. drs. S.Q. van Veen, LUMC, afdeling Medische Microbiologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.
- Dr. A.T. Kovacs, Rijksuniversiteit Groningen, Department of Genetics, Kerklaan 30, 9751 NN Haren.
- Dr. W.A. Van der Reijden, Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam, afdeling Orale Microbiologie, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam.
- Mw. A.E. Nieman, Aawla 47, 5211 PS, 's Hertogenbosch.
- D. Versteeg, UMC Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, Go4.614, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.
- Mw. M.M. Jager, Eerste Helmersstraat 35, 1054 CZ Amsterdam.
- Mw. M. van der Vusse, Stille Veerkade 37E, 2512 BE Den Haag.
- S.F.L. van Lelyveld, Hoofd Graaflandstraat 5, 3525 VM Utrecht.
- Dr. J. van der Plas, Ministerie van Defensie, afdeling CEMG, Cluster Microbiologie en Infectieziekten, MPC 51T, Postbus 155, 1230 AD Loosdrecht.

- E. van der Vries, Prinsendam 540, 3072 MA Rotterdam.
- Dr. T.H.M. Mes, Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

Adreswijziging

- M. Kusters, naar Centraal Bacteriologisch en Serologisch laboratorium, Tergooiziekenhuizen, Oostereind 115, 1212 VH Hilversum (voorheen Erasmus MC).
- A. Al Moujahid, Laboratorium voor de Volksgezondheid in Friesland, Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden (voorheen Koperslagerhof in Schiedam).
- Dr. A.P. van Dam, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, afdeling Medische Microbiologie, 1e Oosterparkstraat 179, 1091 HA Amsterdam (voorheen LUMC Leiden).
- E.R. Heddema, Maaslandziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Postbus 5500, 6130 MB Sittard (voorheen VUmc Amsterdam).
- Mw. E.W.A. Spoelder, Compagnon Science, Groenewoudsedijk 70, 3528 BK Utrecht (voorheen Newtonlaan Utrecht).
- Mw. dr. J. de Vries, VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, afdeling Medische Microbiologie, Postbus 1926, 5900 BX Venlo (voorheen UMC St Radboud Nijmegen).

PROMOTIES

27 oktober 2007 - P. Koraka

Proefschrift: Dengue virus specific immune response: implications for laboratory diagnosis and vaccine development.

Promotor: prof. A.D.M.E. Osterhaus. Erasmus MC Rotterdam.

4 november 2007 - J. Philippa

Proefschrift: Vaccination of non-domestic species against emerging infectious diseases.

Promotoren: prof. A.D.M.E. Osterhaus en prof. dr. T. Kuiken. Erasmus MC Rotterdam.

14 november 2007 - C. Belzer

Proefschrift: Surviving the enterohepatic tract: molecular mechanisms of stress adaptation in *Helicobacter hepaticus*.

Promotor: prof. dr. E.J. Kuipers. Copromotoren: dr. A.H.M. van Vliet, dr. J.G. Kusters, Erasmus MC Rotterdam, afdeling Gastro-enterologie en Hepatologie.

14 november 2007 - K. Boer

Proefschrift: Optimizing care for patients surgically treated for severe peritonitis.

Promotor: prof. dr. P.M.M. Bossuyt. Copromotoren: dr. M.A. Boermeester, dr. C.J.A.M. de Borgie en dr. J.B. Reitsma. Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek.

14 november 2007 - O. van Ruler

Proefschrift: Abdominal sepsis: surgical strategy and prediction of outcome.

Promotor: prof. dr. D.J. Gouma. Copromotoren: dr. M.A. Boermeester, dr. J.B. Reitsma. Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afdeling Chirurgie.

20 november 2007 - D. Markusic

Proefschrift: Lentiviral vectors for regulated liver directed gene therapy.

Promotor: prof. dr. R.P.J. Oude Elferink. Copromotor: dr. J. Seppen. Academisch Medisch Centrum Amsterdam, AMC Lever Centrum.

23 november 2007 - P. Segers

Proefschrift: New preventive and therapeutic strategies in surgical site infections after cardiothoracic surgery.

Promotor: prof. dr. mr. B.A.J.M. de Mol. Copromotor: dr. R.G.H. Speekenbrink.

7 december 2007 - K. Pogány

Proefschrift: Pending questions in the treatment of HIV-1 infection.

Promotoren: prof. dr. J.M.A. Lange. Copromotor: dr. J.M. Prins, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afdeling Medische Microbiologie.

13 december 2007 - K. Piekarska

Proefschrift: The role of peroxisomal metabolism in virulence of *Candida albicans*.

Promotor: prof. dr. J.M.F.G. Aerts. Copromotor: dr. B. Distel. Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afdeling Medische Biochemie.

6 februari 2008 - D.C. Melles

Proefschrift: Natural population dynamics and carriage of *Staphylococcus aureus*.

Promotor: prof. dr. dr. A. van Belkum. Copromotoren: dr. W.B. van Leeuwen, Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten.

AGENDA

17 - 20 MAART 2008

8th Course on Travel and Tropical Medicine

Havana, Cuba.

Workshop mede georganiseerd door IPK Tropical Institute.

Informatie: J. Meis, e-mail: j.meis@cwz.nl; mstropics@planet.nl, <http://www.travelclinic.eu>.

18 MAART 2008

18^e Transmissiedag Infectieziekten: Infecties en zwangerschap

Regardz Meeting Center De Eenhoorn, Amersfoort.

Informatie: Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, tel.: 030-2743009, e-mail: marion.bouwer@rivm.nl.

20 MAART 2008

Zwangerschap en Infecties

Reehorst, Ede.

Informatie Stichting Post Universitair Onderwijs, <http://www.scem.nl>.

1 - 2 APRIL 2008

Voorjaarsvergadering Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Papendal, Arnhem.

Informatie: C.H.E. Boel, Stichting PAMM, Laboratorium voor Medische Microbiologie, Postbus 2,5500 AA Veldhoven, tel.: 040-2588100, fax: 040-2588112, e-mail: E.Boel@pamm.nl.

6 - 10 APRIL 2008

Emerging Technologies of Medical Importance for the Diagnosis of Infectious Diseases and the Detection of Pathogenic Microbes

Beijing, China.

Informatie: <http://www.asm.org/Meetings/index.asp?bid=50466>.

19 - 22 APRIL 2008

18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Barcelona, Spanje.

Informatie: 25th ICC 2007, c/o AKM Congress Service, CH-4005 Basel, Zwitserland, e-mail: info@escmid.org, info@akm.ch. <http://www.eccmid-icc.org> <http://www.akm.ch/eccmid2008/>.

20 - 23 APRIL 2008

9^{de} Internationale Congres Deutschen Gesellschaft fuer Krankenhaushygiene e.V. (DGKH)

Berlijn.

Informatie: www.dgkh.de/jahreskongress.

13 - 16 MEI 2008

26th Annual Meeting European Society for Paediatric Infectious Diseases, ESPID

Graz, Oostenrijk.

Informatie: tel.: +41 22 908 0488, e-mail: Espid@kenes.com, www.kenes.com/espido.

16 - 17 MEI 2008

1st International Workshop on Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis Rotterdam

Informatie: www.HinMax2008.org.

2 JUNI 2008

320^e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur.

Informatie: T. Schulín, tel.: 024-3614356.

4 JUNI 2008

Bijeenkomst van de Werkgroep West, medische microbiologie

Aanvang 14.00 uur.

Informatie: R.W. Vreede, tel.: 015-2604305.

19 - 20 JUNI 2008

2nd Symposium and Workshops on Molecular Microbiology of Infectious diseases

Erasmus MC, Rotterdam.

Informatie: Erasmus Postgraduate School Molecular Medicine, tel.: 010-7038053, e-mail: molmed@erasmusmc.nl.

27 - 28 JUNI 2008

European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases on Viral Haemorrhagic Fevers

Istanbul, Turkije.

Informatie: e-mail: info@escmid.org.

7 - 12 SEPTEMBER 2008

16th International Pathogenic Neisseria Conference 2008

Rotterdam.

Informatie: www.IPNC2008.org.

8 SEPTEMBER 2008

6^e Gezamenlijke Bijeenkomst van de Werkgroepen Oost-West

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Aanvang 14.00 uur.

Informatie: T. Schulin, tel.: 024-3614356; R.W. Vreede, tel.: 015-2604305.

8 - 11 NOVEMBER 2008

Joint meeting of 9th European Congress of Chemotherapy and 16th Mediterranean Congress of Chemotherapy

Istanbul, Turkije.

Informatie: www.fesci.net.

19 NOVEMBER 2008

Bijeenkomst van de Werkgroep West, medische microbiologie

Aanvang 14.00 uur.

Informatie: R.W. Vreede, tel.: 015-2604305.

1 DECEMBER 2008

321^e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur.

Informatie: T. Schulin, tel.: 024-3614356.

INDEX VIJFTIENDE JAARGANG

Auteur	Pagina	Auteur	Pagina	Trefwoord NTMM	Pagina
Asselt M.B.A. van	22	Vossen A.	59	MDR-tuberculose	104
Bol P.	28	Vossen A.C.T.M.	19	methodologie	22
Bonten M.	2	Wassenberg M.W.M.	97	microscopisch onderzoek	140
Brienen E.A.T.	140	Weevers A.	80	MRSA	97
Brüggemann R.J.M.	146	Wertheim H.F.L.	95, 132	multidrugresistentie (MDR)	104
Buiting A.G.M.	77	Wolthers K.C.	3	multiplex real-time PCR	140
Cornelissen E.I.	62			Mycoplasma pneumoniae	121
Dees A.	80	Trefwoord NTMM	Pagina	neonataal	36
Degener J.E.	73	adenovirussen	116	neutraliserende antistoffen	15
Deurenberg R.H.	97	antibioticumbeleid	73	NNRTI's	109
Diederer B.M.W.	154	antibioticumgebruik	73	NRTI's	109
Dingemans-Dumas A.M.	36	antibioticumresistentie	66, 73, 154	NVAMM	82
Doorn H.R. van	104	antigene variatie	121	orgaantransplantatie	116
Elsacker-Niele A.M.W. van	133	antiretrovirale resistentie	8	parvovirus B19	59
Ende M.E. van der	109	antiretrovirale therapie	109	PCR	62
Gerrits M.M.	66	arts-assistenten	82	Pneumocystis jiroveci	62
Hartwig N.G.	121	aspergillose	146	pneumokokken	134
Hendrix M.G.R.	96	bacteriële aanhechting	121	pneumonie	80
Hollander A.E.G. de	28	breedspectrumtriazool	146	posaconazol	146
Hollander J.G. den	59, 109	bronchoalveolaire lavage	62	prestatie-indicator	113
Hove R.J. ten	140	case report	36	prevalentie	66
Jacobs J.A.	62	citatiescore	113	publish and perish	113
Jurriaans S.	3	Coxiella burnetii	80	Q-koorts	80
Kalpoe J.S.	116	cytadherentie	121	real-time PCR	59
Klaassen C.H.W.	134	cytotoxische T-lymfocyten	15	resistentiemechanismen	66
Klooster S.A. van 't	22	deskundigheidsbevordering	73	resistentiebepaling bij	
Kuipers E.J.	66	detectie	66	tuberculose	104
Kusters J.G.	66	diagnose	154	resistentietest	8
Lange J.M.A.	15	diagnostiek	3, 62, 140	S. aureus	97
Lieshout L. van	140	externe kwaliteitscontrole	19	SCCmec	97
Linssen C.F.M.	62	fluconazol	146	scenario's	22
Meijers S.M.	134	fusariose	146	schimmelinfecties	146
Mouton J.W.	134	GeneOhm	97	sepsis	36
Nouwen J.L.	59	Helicobacter pylori	66	serologie	19
Quax R.	80	hepatitis-B	19	simian immunodeficiency	
Rijn M. van	80	herpesvirussen	116	virus	15
Robinson A.M.	36	H-index	113	snelle detectie	97
Rossum A.M.C. van	121	Hiv	3	stamceltransplantatie	116
Schutten M.	8	Hiv-behandeling	109	Stichting Werkgroep	
Sebastian S.	97	human immunodeficiency		Antibioticabeleid	73
Stobberingh E.E.	97	virus	15	Streptococcus bovis	36
Thelen M.H.M.	77	IDI-MRSA	97	surveillance	73
Tjeertes I.F.A.	36	infectiologie	82	SWAB	73
Valk H.A. de	134	Intersectoral Coordinating		toekomstverkenning	22
Verbrugh H.A.	73, 113	Mechanism	73	vaccinatie	15
Verheij A.A.A.	80	intestinale parasieten	140	valkuilen	3
Vermeulen J.N.	15	itraconazol	146	valsnegatief	3
Verweij J.J.	140	klinische implicatie	66	valspositief	3
Verweij P.	146	kwantumvirologie	116	veteranenziekte	154
Vink C.	62, 97, 121	Legionella pneumophila	154	voriconazol	146
Vliet A.H.M. van	66	macrolideresistentie	134	zygomycose	146

Het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. 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 aan aankondigingen van promoties e.d., evenementen en aan mededelingen uit de vereniging.

Het tijdschrift volgt de meest recente editie van 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals' (zie *Br Med J* 1988;296:401-5 of *Ann Intern Med* 1988;108:258-65).

Door het inzenden van kopij verklaart de auteur:

- dat hij/zij het recht van eenmalige publicatie overdraagt aan het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*;
- dat het manuscript niet eerder of tezelfdertijd aan een ander Nederlandstalig tijdschrift is aangeboden;
- dat hij/zij ermee akkoord gaat dat de redactie het manuscript ter beoordeling aan referenten voorlegt, en aanpassingen toestaat daar waar nodig om de stijl van het manuscript bij te stellen vanwege de uniformering in het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*;
- dat met name genoemde personen die aan het totstandkomen van het manuscript hebben bijgedragen, akkoord gaan met de vermelding van hun naam, en toestemming hebben gegeven voor publicatie;
- dat hij/zij toestemming heeft verkregen voor het publiceren indien het reeds eerder gepubliceerd materiaal betreft, of indien het overname van een illustratie betreft.

Het manuscript is als volgt ingedeeld:

- titelpagina: titel manuscript, titels, namen en werkplaats en adressen van alle auteurs, eventuele dankbetuiging, correspondentieadres van een auteur met telefoonnummer (eventuele telefaxnummers), e-mailadressen, financiers;
- samenvatting in het Nederlands;
- drie tot maximaal vijf Nederlandse trefwoorden (bv. *Index Medicus*);
- samenvatting in het Engels.

Geef duidelijk aan welke delen van de tekst cursief dienen te worden afgedrukt (bv. namen van micro-organismen).

Oorspronkelijk onderzoeks- en overzichtartikel

Hierbij wordt uitgegaan van maximaal vijf gedrukte tijdschriftpagina's inclusief samenvatting en literatuurgegevens (maximaal 3.000 woorden). Het manuscript moet een Nederlandse en Engelse samenvatting bevatten van elk maximaal 200 woorden. Maximaal vijf tabellen en/of figuren. Maximaal 30 literatuurverwijzingen. In de tekst worden referenties met nummer (in superscript) en niet met naam vermeld.

Casuïstiek

Hierbij wordt uitgegaan van drie gedrukte tijdschriftpagina's, inclusief samenvatting en literatuurgegevens (maximaal 1.800 woorden). Het manuscript moet een samenvatting bevatten van maximaal 150 woorden, gevolgd door een beschouwing en een conclusie. Maximaal vijf auteurs noemen. Maximaal drie tabellen en/of figuren. Maximaal 15 literatuurverwijzingen. In de tekst worden referenties met nummer (in superscript) en niet met naam vermeld.

Van de voorzitter

Hierbij wordt uitgegaan van maximaal twee gedrukte tijdschriftpagina's (1.200 woorden). Geen tabellen en/of figuren. Maximaal vijf literatuurverwijzingen. In de tekst worden referenties met nummer (in superscript) en niet met naam vermeld.

Ingezonden

In deze rubriek worden commentaren, brieven en reacties op artikelen of brieven opgenomen. Er wordt gelegenheid gegeven tot maximaal twee gedrukte tijdschriftpagina's (1.200 woorden) en maximaal vijf literatuurverwijzingen.

Samenvatting proefschrift

In deze rubriek worden de samenvattingen van recente promoties op het gebied van infectieziekten opgenomen. Hierbij wordt uitgegaan van maximaal één gedrukte tijdschriftpagina (500-600 woorden). Geen tabellen, figuren of literatuurverwijzingen. Verwijzingen naar hoofdstukken in het proefschrift dienen te worden vermeden. Verder dient het taalgebruik gericht te zijn op de doelgroep, vermijd leekentaal.

Literatuur

De lijst met gerefereerde literatuur aan het eind van het manuscript wordt opgesteld aan de hand van de nummering in de tekst. Elke verwijzing staat op een nieuwe regel: nummer, namen en voorletters (bij meer dan zes auteurs, na de zesde auteur: ", et al."); de volledige titel van de publicatie, naam van het tijdschrift volgens de *Index Medicus*; jaartal; deelnummer; nummer van eerste pagina (voluit) en die cijfers van het laatste paginanummer die verschillen van het eerste paginanummer, zonder spaties tussen de dubbele punten en de cijfers, zoals hieronder is aangegeven.

Voorbeeld:

1. Huysmans FThM, Wetzels JFM. Strikte behandeling van de bloeddruk bij patiënten met een nierziekte en proteïnurie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2085-7.

Voor de overige referentievormen wordt verwezen naar de 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals'.

Medicamenten of farmaca

Medicamenten of farmaca worden alleen met generische naam vermeld.

Nomenclatuur

Cursief gedrukte tekst dient in het manuscript als cursief dan wel onderstreept te worden aangegeven. Bij het voor de eerste keer noemen van de bacteriennaam of parasieten-naam dient deze voluit te worden geschreven in cursief (zie de semantische standaard op www.nvmm.nl). Daarna dient de genus-naam te worden afgekort tot de eerste letter ('*S. aureus*', '*T. gondii*'). Wanneer de naam van het genus op zichzelf wordt gebruikt zoals in 'er werden stafylokokken gevonden', of 'streptokokkeninfectie' wordt niet gecursiveerd. Bij specifiek gebruik van de genus-naam, bijvoorbeeld 'micro-organismen van het genus *Staphylococcus*' wordt wel gecursiveerd. Indien dit meervoud wordt gebruikt zoals bij 'Salmonellae' wordt niet gecursiveerd, maar kan ook worden gekozen voor 'salmonella's'. In samenstellingen wordt aaneengeschreven met een verbindingsstreepje: '*Salmonella*-infecties', '*Salmonella*-species', maar zonder streepje in '*Salmonella* spp.'. Voor virussen geldt dat zij niet cursief worden geschreven. Voor het gebruik van de naam van de aandoening of ziekte wordt de spelling van Pinkhof, *Geneeskundig woordenboek*, aangehouden.

Tabellen en figuren

Geïllustreerde manuscripten vergroten de leesbaarheid. Tabellen en/of figuren dienen op een apart vel te worden aangeleverd, of digitaal in de vorm van een .jpg-, .jpeg-, .tif- of .bmp-bestand van een hoge resolutie. Figuren dienen vakkundig te zijn vervaardigd. De afbeeldingen moeten zo veel mogelijk contrasterend zijn. Lever bij de figuren en foto's gaarne de onderschriften aan het eind van het document.

Foto's dienen als glanzende zwart/wit-foto's te worden ingezonden, verpakt in karton. Aan de achterkant van uw illustratiemateriaal het nummer van de figuur of foto, de naam van de auteur, en een pijl om de bovenkant van de illustratie aan te geven. **Schrijf niet direct op de achterkant van het materiaal.**

Op foto's van microscopische preparaten moet een lijnstuk met schaalverdeling zijn aangebracht waaruit de vergrotingsfactor kan worden afgelezen. Pijlen, letters en dergelijke moeten helder (in zwart of wit) tegen de achtergrond afsteken.

Inzenden manuscript

Stuur het manuscript inclusief de aanbiedingsbrief en de tabellen, figuren en foto's naar het redactiesecretariaat, het liefst digitaal per e-mail.

Redactiesecretariaat

Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn, tel. 0172-476 191,
fax. 0172-471 882, e-mail: ntmm@zuidencomm.nl