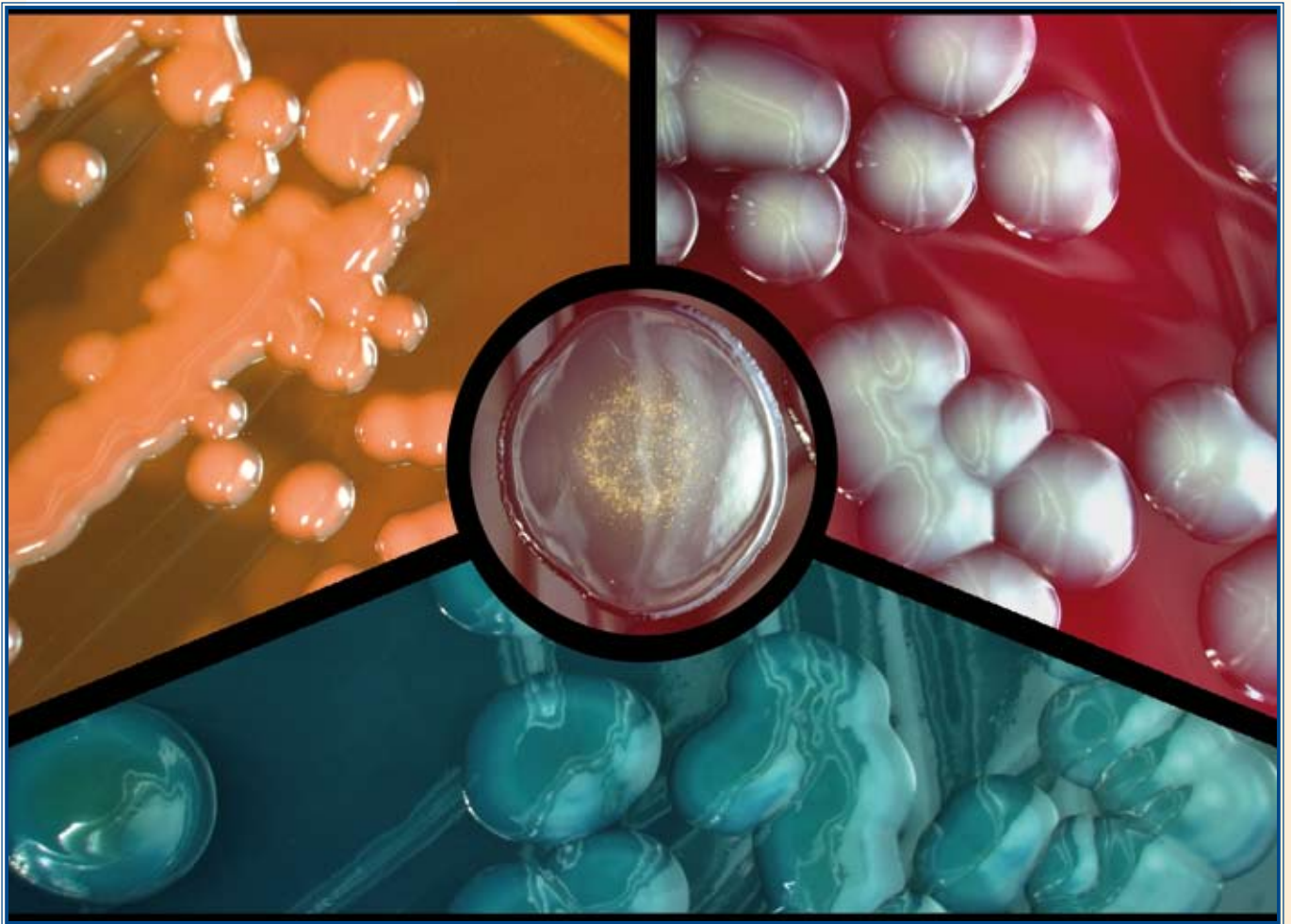


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR  
**MEDISCHE MICROBIOLOGIE**



Laboratoriumdiagnostiek voor tuberculose en andere mycobacteriële infecties

•  
ISIS-AR: een nieuw systeem voor surveillance van antimicrobiële resistentie

•  
Als de vraag Q-koorts is: diagnostiek en behandeling van Q-koorts

•  
*Vibrio alginolyticus*-infecties na zwemmen in de Oosterschelde

•  
Gedissemineerde cryptokokkose bij een levertransplantatiepatiënt

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

### Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176

# Inhoud

## Van de redactie

Kwaliteit?! 5

## Verenigingsnieuws

Aankondiging Najaarsbijeenkomst NVMM/VIZ 2008 7

## Groeten uit Vietman

Ha Lan! 8

H.F.L. Wertheim

## 'Transmissieroute'

Het golfkarakter van goede zorg 9

M. Tersmette

## Artikelen

ISIS-AR: een nieuw systeem voor surveillance van antimicrobiële resistentie 10

M.A. Leverstein-van Hall, N. van de Sande-Bruinsma

Laboratoriumdiagnostiek voor tuberculose en andere mycobacteriële infecties 17

F. Vlaspoeder, A.G.M. van der Zanden, B. Mulder

Als de vraag Q-koorts is: diagnostiek en behandeling van Q-koorts 20

M.H. Nabuurs-Franssen, G. Weers-Pothoff, A.M. Horrevorts, R. Besselink, P.M. Schneeberger, C.A.R. Groot

*Vibrio alginolyticus*-infecties na zwemmen in de Oosterschelde 26

F.M. Schets, H.H.J.L. van den Berg, A.A. Demeulemeester, E. van Dijk, S.A. Rutjes, H.J.P. van Hooijdonk, A.M. de Roda Husman

## Casuïstiek

Cutane nodulus als uiting van gedissemineerde cryptokokkose bij een levertransplantatiepatiënt 30

R.P. Schade, B. Peters, A.M.L. Oude Lashof, B.J. Kullberg, P.E. Verweij

## Verslag

De Havana Course on Travel and Tropical Medicine 2008 34

J.A. Kaan

## Rubrieken

29, 36, 37, 39

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

### *Vibrio*

Linksboven: *Vibrio parahaemolyticus* McConkey na 24 uur

Rechtsboven: *Vibrio parahaemolyticus* bloedagar na 24 uur

Onder: *Vibrio parahaemolyticus* TCBS-agar na 48 uur

Midden: *Vibrio cholerae* bloedagar na 48 uur

# Kwaliteit?!

Het is weer zomer als ik dit schrijf. Vorig jaar kon ik u nog schrijven over de geluiden die door mijn ziekenhuisraam naar binnendreven op een warme zomerdag, maar op dit moment lijkt het wel alsof *toute* Rotterdam aan de Kralingse Plas of Méditerranée zit. Ook op het lab is de productie inmiddels op vakantieniveau: kleine stapels platen en een diensttelefoon die angstvallig zwijgt. Als die telefoon al gaat, dan is het meestal een collega die mijn nieuwe bolide op het parkeerterrein heeft zien staan en mij wil vertellen dat deze toch veel beter is voor de uitstraling van ons huis dan mijn vorige (kanariegele) autootje. Ouderwets zegt u? Zeker, ik werk niet in een 'centrum' met alle massaliteit van dien. In ons kleine ziekenhuis (de directeur blijft de 360 bedden halsstarrig 'middelgroot' noemen) kennen wij elkaar nog en weet iedereen welke specialist in welke auto rijdt. Op zich niets mis mee en ik denk dat menig ouder collega deze sfeer wel zal herkennen uit vroeger dagen. Voor de patiënt heeft deze betrekkelijke kleinschaligheid vooral voordelen: er is veel aandacht voor de patiënt en de lijnen tussen de diverse specialisten en specialismen zijn zeer kort. Dit leidt er toe dat wij ons ondanks onze Calimero-status vooralsnog geen zorgen hoeven te maken over de toeloop van nieuwe patiënten. Gesteund door gunstige *rankings* in achtereenvolgende Elsevier-enquêtes, hebben wij ondanks een productiegroei van 6 tot 10 procent per jaar (korte) wachtlijsten voor de meeste specialismen.

Prettig had ik mijzelf op deze zomerse dag in slaap kunnen laten wiegen in het besef dat de boze buitenwereld geen vat heeft op ons ziekenhuisje en ik tot in lengte van dagen mijn 'ding' zou kunnen blijven doen op mijn laboratorium. Ware het niet dat ik sinds een half jaar voorzitter van de medische staf ben en in die hoedanigheid nauw betrokken bij beleid en management van ons ziekenhuis. De boze buitenwereld bestaat niet meer: zij die die wereld vormden, zitten tegenwoordig bijna lijfelijk naast ons en kijken over onze schouders mee naar wat wij uitspoken met gemeenschapsgeld. Op zeer geregelde basis worden wij hieraan herinnerd in de vorm van enquêtes, zowel van rijks- als mediawege. Op directieniveau zijn het vooral de periodieke bijeenkomsten met zorgverzekeraars die ons er aan herinneren dat wij allang niet meer baas zijn over

eigen huis. Prijs- en productieonderhandelingen worden grimmiger, waarbij prijs steeds vaker lijkt te prevaleren boven kwaliteit. Logisch: kwaliteit wordt beschouwd als een vaststaand gegeven en iedere zorgaanbieder wordt geacht de hoogste kwaliteit te leveren. Wanneer de kwaliteit minder lijkt te zijn, worden wij aan de hoogste boom gehangen. Zeker in de komkommertijd, zoals laatst bleek bij publicaties in de media over het hoge aantal reoperaties na radicale mamma-amputaties en de sterk wisselende vijfjaarsoverleving tussen klinieken. Om een week later al weer van het toneel te worden geduwd door publicaties over de hoge kwaliteit van Nederlandse zorg, in internationaal verband gezien.

Dit laatste zal voor niemand van ons iets nieuws zijn geweest. Een van de redenen voor de goede kwaliteit van de Nederlandse zorg is de wijze waarop de publieke gezondheidszorg is georganiseerd. Het succes van de publieke gezondheidszorg valt of staat met de samenwerking met professionals 'in het veld' (een afschuwelijke term). In deze uitgave van het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie (NTMM) kunt u (verder) lezen wat dit inhoudt voor onze professie. Dit tweede nummer over infectieziekten en openbare gezondheidszorg is opnieuw tot stand gekomen onder het bezielend gastredacteurschap van collega Bert Mulder, die ik hierna graag nog even het (voor)woord geef.

M. van Rijn,  
hoofdredacteur

Toen ik door de redactie van het NTMM werd benaderd voor een themanummer Openbare Gezondheidszorg heb ik meteen ja gezegd. Naast parasitologie en tuberculose is mijn derde grote voorliefde de openbare gezondheidszorg. Na eerdere themanummers van het NTMM over tuberculose (2002) en parasitologie (2005) was het nu tijd voor een themanummer openbare gezondheidszorg. De verhouding tussen het aantal benaderde auteurs en de feitelijke respons in de vorm van voor de deadline binnengekomen artikelen bedroeg bij de eerdere thema-

nummers steeds ongeveer 50 procent. Op grond van deze ervaring had ik weer een ruim aantal potentiële auteurs benaderd. Tot mijn verbazing bedroeg de respons bij dit themanummer openbare gezondheidszorg echter maar liefst 90 procent waardoor we bijna twee nummers met dit actuele thema konden vullen. Terugkijkend mis ik eigenlijk vooral nog een artikel over de SOA-problematiek, maar tegelijkertijd vormen SOA misschien ook wel een geschikt onderwerp voor een volgend themanummer. Dat er in dit nummer ook een artikel over Q-koorts staat, geeft aan dat themanummers over openbare gezondheidszorg soms

parallel lopen met de actualiteit. Verder was er in december 2006 een artikel over HPV-vaccinatie verschenen, die in Nederland nu definitief wordt geïntroduceerd. Ondertussen blijf ik werkzaam als intermediair voor de laboratoria in het veld (zoals Michiel van Rijn al aangaf: een afschuwelijke term; regionaal of in de regio is een betere) en het CiB/RIVM, want er is voorlopig nog genoeg te winnen met goede onderlinge samenwerking.

Dr. B. Mulder,  
arts-microbioloog

**Rectificatie**

In NTMM nummer 2, pag. 8 en 16 staat abusievelijk een onjuiste functiebenaming vermeld van P. Schneeberger. Zijn functie is: coördinator regionaal consulenten medisch microbiologen.



## Eerste aankondiging

# NVMM/VIZ Najaarsvergadering 'Hot Topics in Infectious Diseases'

**Datum: Donderdag 20 november 2008**

**Locatie: World Trade Center Amsterdam  
Strawinskylaan 77, Amsterdam**

Donderdag 20 november 2008 zal de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie samen met de Vereniging voor Infectieziekten een Wetenschappelijke Najaarsvergadering organiseren. Het thema van deze bijeenkomst is: 'Hot Topics in Infectious Diseases'.

In de ochtend zullen verschillende sprekers uit binnen- en buitenland een overzicht geven van belangrijke recente ontwikkelingen in de wereld van infectieziekten.

Binnenkort zal meer informatie beschikbaar komen over deze bijeenkomst via de NVMM, zodat u zich kunt aanmelden en een abstract kunt indienen voor het geven van een voordacht tijdens een van de parallelsessies in de middag.

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met C.E. Visser, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, e-mail: [C.E.Visser@amc.uva.nl](mailto:C.E.Visser@amc.uva.nl).

# Ha Lan!

H.F.L. Wertheim

Sinds het Europees Kampioenschap voetbal 2008 word ik nu steevast 'Ha Lan!' (= 'Nederland' in het Vietnamees) door de mannen in de brommerstalling genoemd. Na de uitschakeling door Rusland is het wel wat minder geworden, trouwens. De brommerstalling is een hele parkeergarage vol brommers van het ziekenhuispersoneel. Elke ochtend is het weer een gevecht om je brommer ergens tussen te wurmen nadat je hetzelfde een halfuur hebt gedaan in het verkeer. Hanoi is een van de vele vervuilde steden in Zuidoost-Azië. Af en toe vraag ik me af of Bill Gates niet beter zijn geld kan inzetten om deze 'epidemie' enigszins in te perken.

Ik zit hier echter voor de infectieziekten en daar zijn er, net als brommers, genoeg van. Recent is er een interessante uitbraak geweest van *Trichinellosis*. Een familie had de helft van een varken van 20 jaar oud geschonken aan de aanstaande schoonfamilie. Dit varken had al 20 jaar lang heerlijk rondgescharreld door de bosrijke omgeving en blijkbaar een goed leven gehad. Bepaalde mannen in Vietnam houden er (voor mij) een bijzondere smaak op na wat betreft voeding. Rauw vlees, bloed, of kortgekookt weefsel van welke origine dan ook wordt door sommigen beschouwd als een delicatessie. Ook dit varken is zowel rauw als gaar verorberd.

Ongeveer een maand na het feestmaal, waar zo'n 20 mensen aan deelnamen, begonnen de meesten klachten te krijgen in de vorm van hevige spierpijn en gezwollen oogleden. Wegens hevige regenval en de vele ratten in het gebied waar zij woonden, werd allereerst gedacht aan *Leptospirosis*. Een alerte arts vond het verhaal en de kliniek ook verdacht voor *Trichinellosis*. Histologie van spierbiopten toonde inderdaad

*Trichinella*-larven aan. Dat was voor mij weer een hele ervaring. Zo zijn er veel infectieverhalen hier, vaak ook met een achtergrond van bepaalde voedingsgewoontes.

Dode dieren zonder bekende doodsoorzaak worden in Vietnam regelmatig opgegeten. Eiwitrijk voedsel is kostbaar en wordt in principe niet vernietigd tenzij de overheid financieel compenseert. Denk bijvoorbeeld aan vogelgriep en arme boeren die hun zieke dan wel dode kippen slachten en opeten. Een ander voorbeeld is *Streptococcus suis*. Oxford-onderzoek heeft aangetoond dat zowel in Ho Chi Minh City als in Hanoi deze bacterie de meest voorkomende verwekker is van bacteriële meningitis bij volwassenen. Ongeveer 30 procent heeft een voorgeschiedenis van het slachten van varkens. Andere oorzaken zijn waarschijnlijk de consumptie van onder andere besmet rauw dan wel onvoldoende gekookt varkensvlees of varkensbloed. Dit laatste dient nader te worden uitgezocht.

Een andere bijzondere voedingsgewoonte is het eten van honden: *Thit Cho*. Dit vlees is met name populair in Noord-Vietnam. Er bestaan enkele hondenslachterijen om in deze voedingsbehoefte te voorzien. Onderzoekers van het Nationale Instituut van Hygiëne en Epidemiologie (NIHE) vonden enkele honden RT-PCR-positief voor rabiës in deze slachterijen. Rabiësvaccinatie voor hondenslachters is dan ook verplicht. Maar buiten deze slachterijen wordt ook in privékringen geslacht. Het slachten van honden (of soms ook katten) wordt ook door de Vietnamese artsen gezien als een belangrijke risicofactor voor rabiës. Waarschijnlijk is het risico groot omdat tevens de schedel wordt gelicht en de hersenen verwijderd, waar de virale *load* zeer hoog zal zijn. Enkele malen per jaar wordt een patiënt opgenomen met een dergelijk verhaal. Kortom, het verveelt hier nooit. En daar vertel ik de volgende keer meer over.

Druk brommerverkeer in de ochtendspits van 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.

# Het golfkarakter van goede zorg

M. Tersmette

Van oudsher wordt binnen de medische staf van een ziekenhuis onderscheid gemaakt tussen poort- en ondersteunende specialismen. In die tweedeling behandelt de poortspecialist de patiënt, terwijl de ondersteuner zich vooral bezighoudt met de diagnostische verrichting. Dit beeld werd bestendigd in het FB budgetteringssystematiek van ziekenhuizen zoals die in 1983 werd ingevoerd. Extra productie van poorters leidde tot hogere aantallen FB-parameters en een hoger ziekenhuisbudget; extra productie van ondersteuners had daarentegen geen effect op het FB-budget. Daarmee werd het voor ziekenhuisdirecties uit financieel oogpunt belangrijk de groei van ondersteunende afdelingen af te remmen. Toen met de lumpsumsystematiek in 1995 ook specialisten werden gebudgetteerd, werden de honoraria voor de ondersteuners één op één gekoppeld aan die van de poorters. Hierdoor werd het profiel van de medische behandeling voor de jaren daarna bevroren op het niveau van 1994. De ruimte voor nieuwe diagnostische mogelijkheden, zoals MRI, PET-scan en moleculaire diagnostiek, werd aanzienlijk beperkt.

De neiging ondersteunende specialismen primair vanuit kostenperspectief te benaderen, doet geen recht aan de inhoudelijke ontwikkelingen van de zorg. De groei van het diagnostisch arsenaal is een belangrijke factor in de revolutie in de ziekenhuisgeneeskunde van de afgelopen 50 jaar. In 1960 waren diagnostische kosten minimaal, maar kon een opname wekenlang duren zonder dat duidelijk werd wat de patiënt mankeerde of had gemankeerd. Tegenwoordig leidt vaak een scherpe diagnose vroeg in het behandeltraject op basis van beeldvorming of laboratoriumdiagnostiek tot een gerichte behandeling, waardoor onnodige iatrogene schade kan worden voorkomen. Tegenover de kosten van extra diagnostiek staat ondermeer de forse besparing die de reductie van de opnameduur (meer dan 50 procent in de afgelopen 20 jaar) oplevert. Het kunstmatig onderscheid tussen poorters en ondersteuners is in de loop der jaren verder vervaagd. Denk bijvoorbeeld aan de anesthesioloog-intensivist, de interventieradioloog of de sterk toegenomen consultatieve component in ons eigen specialisme die ons bij sommige complexe patiënten tot volwaardig medebehandelaar maakt.

In de huidige vormgeving van de DBC-systematiek wordt de tegenstelling jammer genoeg verder versterkt. In de

oorspronkelijke opzet werden in een DBC de gemiddelde kosten opgenomen van ziekenhuis en alle poort- en ondersteunende specialisten die betrokken zijn bij de diagnose en behandeling van een bepaald ziektebeeld. In de praktische uitwerking is zelden meer dan één poortspecialisme in een DBC vertegenwoordigd en worden de DBC's gedefinieerd door de wetenschappelijke verenigingen van de poortspecialismen. Dit versterkt het beeld van de medische behandeling als een bilateraal proces tussen patiënt en hoofdbehandelaar in plaats van een multidisciplinair proces met actieve bijdragen van verscheidene specialismen. Nog sterker dan in de FB-systematiek ontstaat de indruk dat de poorters het budget verdienen voor het ziekenhuis, terwijl de ondersteunende activiteiten kostenposten zijn.

Na volledige doorvoering van de DBC-systematiek zal het grootste deel van het ziekenhuisbudget productieafhankelijk zijn. Dit en de marktwerking zal directies verleiden op korte termijn doelmatigheidswinst te boeken door te bezuinigen op diagnostiek. Daarnaast dreigt de beschrijving van de zorgproductie als pakketjes van 'poorter'-DBC's te leiden tot een onderbelichting van elementen van goede zorg die zich niet binnen zo'n DBC laten vangen. Preventie van ziekenhuisinfecties en resistentieontwikkeling zijn hiervan twee evidente voorbeelden. Artsen-microbiologen zullen daarom meer dan ooit actief onder de aandacht moeten brengen dat goede infectiologische zorg en infectiepreventie kernfuncties van het ziekenhuis van de 21<sup>e</sup> eeuw zijn die niet straffeloos gemarginaliseerd kunnen worden.

De 'Transmissieroute' leidt naar dr. L. Bakker, arts-microbioloog van het Centraal Bacteriologisch en Serologisch Laboratorium te Hilversum.

Correspondentieadres: Dr. M. Tersmette, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, e-mail: m.tersmette@antoniushuis.nl

Onderstaand artikel geeft een uitgebreid overzicht van de stand van zaken met betrekking tot de ontwikkeling van een nieuw infectieziekten-surveillance-systeem, als opvolger van ISIS. De hoofdredactie wil benadrukken dat over een groot aantal aspecten nog onduidelijkheid bestaat, zoals ook al in het artikel staat. Voorstellen vanuit de diverse werkgroepen en commissies worden momenteel door het NVMM-bestuur beoordeeld. De definitieve vorm en inhoud van het nieuwe surveillance-systeem kunnen dus op sommige punten afwijken van de in het artikel beschreven voorstellen.

Wim Ang,  
hoofdredacteur

#### ARTIKEL

# ISIS-AR: een nieuw systeem voor surveillance van antimicrobiële resistentie

M.A. Leverstein-van Hall, N. van de Sande-Bruinsma

## Samenvatting

Een van de grote bedreigingen in de gezondheidszorg is de toenemende resistentie van bacteriën voor de beschikbare antibiotica. Infecties met resistente bacteriën zijn geassocieerd met toegenomen morbiditeit, mortaliteit en kosten in vergelijking met infecties die worden veroorzaakt door bacteriën die wel gevoelig zijn. Een effectief controleprogramma om verdere verspreiding van deze bacteriën tegen te gaan is dan ook van groot belang. Volgens de *Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals*, uitgegeven door de *Society for Healthcare Epidemiology (SHEA)* en de *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* berust een dergelijk programma op drie pijlers: 1) goede ziekenhuishygiënische maatregelen, 2) een adequaat, restrictief antibioticabeleid en 3) een actief resistentiesurveillance-systeem. Op het RIVM wordt nu een dergelijk resistentiesurveillance-systeem gebouwd onder de naam Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem – Antibiotica Resistentie (ISIS-AR). De data in de ISIS-AR-database zijn afkomstig van de Nederlandse microbiologische laboratoria die deze op vrijwillige basis verstrekken. De database zal toegankelijk zijn via een interactieve website waarvan de bouw dit jaar begint.

**Trefwoorden:** Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS), antibioticaresistentie

## Introductie

Eind 2006 heeft binnen het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM een evaluatietraject plaatsgevonden naar het functioneren van het oude

Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS), vanwege i) het hoge budget voor het in stand houden van het systeem, ii) de noodzaak om kwaliteit van de data te evalueren en iii) de veroudering van de hard- en software die werd gebruikt voor dit systeem. Tijdens dit evaluatietraject werd de database ook inhoudelijk geëvalueerd door middel van een incidentiestudie naar ESBL. Naar aanleiding van het evaluatierapport is besloten dat het oude ISIS niet in de bestaande vorm moest worden gecontinueerd. Eind mei 2007 zijn alle betrokkenen tijdens de stakeholdersbijeenkomst akkoord gegaan met een plan van aanpak voor een doorstart van ISIS in een afgeslankte vorm, onder de naam Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem – Antimicrobiële Resistentie (ISIS-AR) of ISIS-korte termijn. De belangrijkste doelstellingen van ISIS-AR zijn i) het online monitoren van resistentietrends in Nederland, ii) het tijdig kunnen detecteren van multi-institutionele verheffingen (endemisch en epidemisch) van pathogenen en/of resistentiepatronen, iii) het actief kunnen reageren op nieuwe resistentieproblematiek, iv) het produceren van spiegelgegevens voor kwaliteitsverbetering van de medisch-microbiologische laboratoria (MML) en actuele ziekenhuishygiënische vragen en v) het faciliteren van epidemiologisch onderzoek.

Mw. dr. N. van de Sande-Bruinsma, Centrum Infectieziektenbestrijding (CIb), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.  
Correspondentiesadres: mw. dr. M.A. Leverstein-van Hall, Universitair Medisch Centrum Utrecht, RIVM, Postbus 1, 3720 BA, Utrecht, e-mail: m.LeversteinvanHall@umcutrecht.nl.



Belangrijke uitgangspunten bij de nieuwe opzet waren:

- een minimale beheerslast voor de laboratoria;
- een goede communicatie tussen het ISIS-AR team (Cib) en de laboratoria;
- een bescheiden aanpak op korte termijn, rekening houdend met mogelijke uitbreiding op de lange termijn;
- een hoge kwaliteit van de data in de database gewaarborgd door kwaliteitscontroles;
- ICT-onderhoud aan de database moet worden gewaarborgd;
- privacy van patiënt en deelnemende laboratoria moet worden gewaarborgd;
- het gebruik van de semantische standaard van de NVMM als uitgangspunt voor coderingen binnen de ISIS-database;
- het aanwezig zijn van medisch-microbiologische kennis bij het opzetten en analyseren van de database.

Om het plan van aanpak tot uitvoering te brengen is in juni 2007 vanuit het Cib een nieuw ISIS-AR-team geformeerd, bestaande uit arts-microbiologe dr. M.A. Leverstein-van Hall (projectleider), dr. N. van de Sande-Bruinsma (projectcoördinator), drs. J. Monen (datamanager), drs. J. Muilwijk (epidemioloog) en mw. V. Reeskamp (secretaresse). Dit team heeft de opdracht op 31 december 2009 een nationaal antibioticaresistentiesurveillancesysteem te hebben gerealiseerd.

#### **Samenwerkingsverbanden**

Naast de 17 bestaande ISIS-laboratoria hebben 14 laboratoria, onder andere laboratoria die al gegevens leverden aan het Europees Antibiotica Resistentie Surveillance Systeem (EARSS), en alle acht academische centra toegezegd te willen participeren in ISIS-AR. Voor een goede communicatie tussen het ISIS-AR-team en de laboratoria werd een werkgroep 'korte termijn' opgericht, die bestond uit vertegenwoordigers van de participerende laboratoria, de NVMM, SWAB en WOGIZ. Deze werkgroep heeft gefungeerd als adviesorgaan bij het opzetten van het systeem en heeft begin maart 2008 een eindverslag gestuurd aan het bestuur van de NVMM. In overleg met het bestuur van de NVMM zal in 2008 een nieuwe organisatiestructuur worden opgezet om een goede communicatie tussen de deelnemende laboratoria, het bestuur van de NVMM en het Cib te garanderen.

Daarnaast wordt tweemaal per jaar een ISIS-deelnemersdag georganiseerd om de betrokken laboratoria op de hoogte te stellen van de stand van zaken, om ideeën uit te wisselen en belangrijke besluiten te nemen. De eerste twee deelnemersdagen hebben inmiddels plaatsgevonden: op 4 oktober 2007 en 13 maart 2008. Tweemaal per jaar wordt door het ISIS-AR-team aansluitend aan deelnemersdagen een digitale nieuwsbrief rondgestuurd aan alle betrokkenen. Er is een ISIS-AR-website opgericht

([www.rivm.nl/Cib/themas/ISIS-AR](http://www.rivm.nl/Cib/themas/ISIS-AR)), waarop de agenda, contactinformatie, notulen en documenten zoals de ISIS-AR-handleiding te vinden zijn.

De leveranciers van de vijf belangrijkste Laboratorium Informatie Management Systemen (LIMS) in Nederland (GLIMS, MICROS, MOLIS, SERIMBA en WinLims) zijn benaderd en participeren inmiddels actief in het opzetten van het nieuwe ISIS-AR. Verder is er contact gelegd met NICTIZ (Nationaal instituut voor ICT in de Zorg) en heeft de datamanager van ISIS-AR-team zitting genomen in de Commissie ICT van de NVMM, en de IHE-lab-werkgroep om de samenwerking op het gebied van technische ontwikkeling voor standaardisatie te bevorderen.

#### **Data die worden verzameld**

De ISIS-database bevat data die vanuit de deelnemende medisch-microbiologische laboratoria naar het RIVM worden geëxporteerd. In tegenstelling tot het oude ISIS, waarbij alle laboratoriumresultaten dagelijks werden verzameld, worden binnen het ISIS-AR maandelijks gericht data verzameld die relevant zijn voor de surveillance van antimicrobiële resistentie bij klinisch relevante bacteriën in Nederland (zie *tabel 1*). Daarbij worden bij de isolaten tevens de epidemiologische data verzameld die aanwezig zijn in het Laboratorium Informatie Management Systeem (LIMS). Tot eind 2009 zal de surveillance zijn geconcentreerd op *S. aureus* en de bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) zoals gedefinieerd in de WIP-richtlijn 'Maatregelen tegen overdracht van bijzonder-resistente micro-organismen', waarbij bijzondere aandacht zal zijn voor de ESBL-producerende *Enterobacteriaceae*. Deze groep micro-organismen bevat ook de pathogenen die nodig zijn voor EARSS en de Nethmap-rapportages, om continuïteit te kunnen waarborgen.

Centraal in de database is het geïdentificeerde micro-organisme. De database bevat dus geen informatie over negatieve kweken of andere aanvragen waarbij geen bacterie is geïsoleerd. De data die per isolaat worden verzameld, staan vermeld in *tabel 2*.

#### **Export van data vanuit LIMS naar ISIS-database**

De applicatiebeheerders van participerende laboratoria wordt gevraagd een exportscript te schrijven, waarmee geautoriseerde geanonimiseerde data naar het Cib worden verstuurd. Begin september 2007 is een pilot bij het UMCU (GLIMS) en het laboratorium van Tergooi ziekenhuizen in Hilversum (MICROS) van start gegaan, waarbij de leveranciers van GLIMS en MICROS ondersteuning hebben geboden. Deze pilots zijn inmiddels afgerond. Begin 2008 zijn er drie bijeenkomsten geweest met producenten en gebruikers van de verschillende LIMS om de te ontwikkelen *queries* te bespreken en knelpunten

Tabel 1. Species die zijn opgenomen in ISIS-AR.

PATHOGEEN
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Citrobacter freundii</i> groep
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Salmonella enteritidis</i>
<i>Salmonella paratyphi</i>
<i>Salmonella typhi</i>
<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Shigella</i> spp.
<i>Yersinia</i> spp.
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Coagulasenegatieve staphylococci
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Campylobacter lari</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

en oplossingen daarvan te bespreken. (Micros d.d. 15 jan, GLIMS d.d. 29 jan, Molis/Serimba/Winlims/Baczis d.d. 14 april). Bij het schrijven van de exportscripts zal elke applicatiebeheerder zo nodig worden ondersteund door medewerkers uit het ISIS-team en door de leveranciers. Er is gekozen voor een exportscript die CSV-files opleveren, omdat dit formaat de flexibiliteit geeft die nodig is voor het bouwen van het systeem. Als

de database eenmaal is ontwikkeld en de velden in het exportformaat definitief zijn, zal het in principe mogelijk zijn een exportmodule te schrijven waarmee data als HL7-berichten worden verstuurd. De gewenste situatie is dat deze exportmodule door de verschillende producenten standaard in hun LIMS wordt ingebouwd en onderhouden. NICTIZ heeft toegezegd de ontwikkeling van deze module te faciliteren, als pilot voor de standaardisatie van de uitwisseling van laboratoridata, vooruitlopend op het Elektronisch Patiënten Dossier (EPD).

#### Database op het RIVM

In de laboratoria zal codering van de naam van het laboratorium en de instellingen plaatsvinden (onderdeel exportmodule). Vervolgens zullen de ruwe data van de verschillende laboratoria worden vertaald op het Cib met behulp van een laboratoriumspecifieke vertaaltabel, waarna zij in de ISIS-database worden opgeslagen (zie *figuur 1*). De ICT-afdeling van het RIVM (EMI) is verantwoordelijk voor de bouw van deze relationele database. Hierbij is gebruikgemaakt van Microsoft SSIS (ETL-module) en is een extern bedrijf (LOGICA CMG) ingehuurd. Voordat het systeem werd gebouwd, heeft een externe audit plaatsgevonden op het functioneel en technisch ontwerp, uitgevoerd door Info Support. De conclusie van de audit was dat met de architectuur het gewenste resultaat kan worden bereikt. Er zijn een aantal verbeterpunten opgemerkt, die zijn verwerkt. Van januari tot en met mei 2008 heeft de testfase plaatsgevonden en de eerste versie van de database is met enige vertraging eind mei opgeleverd.

#### Anonimisatie van patiëntgegevens

Vanwege de Wet bescherming persoonsgegevens (WBP) mag het RIVM maar over een beperkt aantal persoonsgegevens beschikken. Via de exportmodule zal het RIVM dan ook alleen gegevens over de geboortemaand en -jaar, de postcodenummers (geen letters) en het geslacht ontvangen. Als patiëntnummer wordt een uniek nummer gebruikt dat binnen het LIMS aanwezig is en waarmee de patiënt buiten het LIMS niet is te identificeren. Indien dit niet aanwezig is, kan het ziekenhuisinformatiesysteem (ZIS-) nummer worden gebruikt. Ziekenhuizen kunnen echter besluiten ook het ZIS-nummer niet aan derden ter beschikking te stellen, omdat het binnen het ziekenhuis identificatie wel mogelijk maakt. De laboratoria kunnen er daarom voor kiezen een *one-way*-encryptie uit te voeren. Hierbij wordt de datafile voorafgaand aan verzending op locatie door de applicatiebeheerder bewerkt met behulp van een programma dat beschikbaar is bij het ISIS-AR-team. Dat kweekuitslagen van patiënten die meerdere ziekenhuizen bezoeken (en daarmee in verschillende LIMS voorkomen) in dat geval niet tot dezelfde persoon kunnen worden herleid, geeft slechts

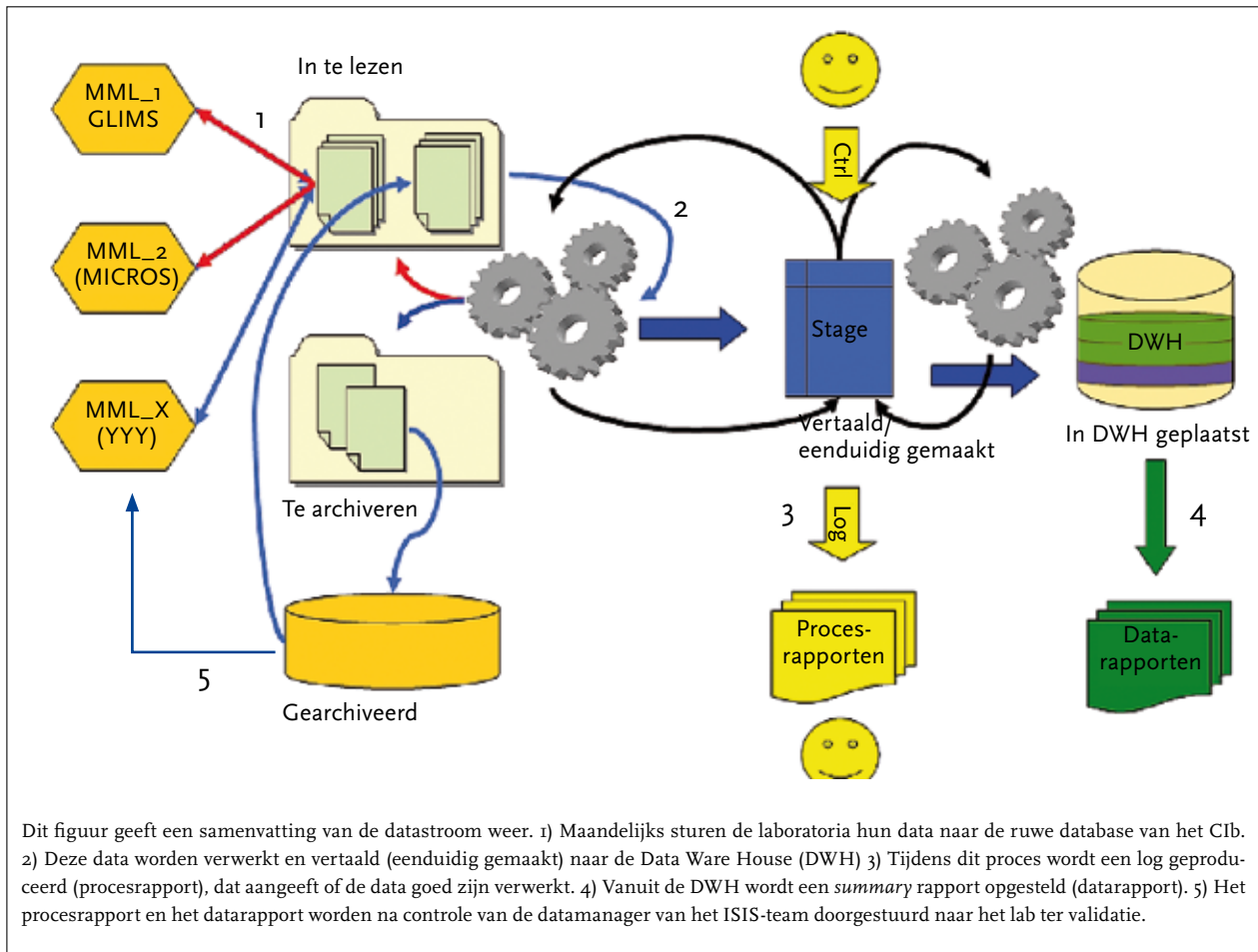
Tabel 2 . Data die worden verzameld in ISIS-AR-database per geïdentificeerd micro-organisme.

	VELDNAAM	OMSCHRIJVING
1	Labcode	Code die het laboratorium bij ISIS heeft of krijgt
2	Aanvraagdatum	Aanvraagdatum
3	Afnamedatum	Afnamedatum
4	Patiëntcode	Geanonimiseerde patiëntcode bij lab
5	Geboortjaar	Geboortjaar van de patiënt
6	Geboortemaand	Geboortemaand van de patiënt
7	Postcodecijfers	Postcode van de patiënt
8	Sekse	Geslacht
9	Opnamedatum	Datum opname in ziekenhuis
10	Instellingstype	Type instelling (kliniek, poli, huisarts, verpleeghuis )
11	Instelling	Instelling (code instelling)
12	Afdeling	Afdeling binnen de kliniek waar de patiënt verblijft
13	Specialisme	Specialisme van aanvrager
14	Materiaal – 1	Materiaal
15	Materiaal – 2	Verkrijgwijze materiaal
16	Materiaal – 3	Herkomst materiaal
17	Vraagstelling	Vraagstelling die bepaalt hoe de kweek wordt ingezet
18	Bepaling	Testmethode (bijvoorbeeld PCR, kweek, antigeentest)
19	Monsternummer	Monsternummer
20	Isolaatnummer	Volgnummer van isolaat
21	Screening	Indicatie of het gaat om een klinische kweek, een inventarisatiekweek of een screeningskweek (selectieve media)
22	Organisme	Geïdentificeerd micro-organisme
23	Type organisme	Subtypering micro-organisme (bijvoorbeeld O127)
24	Ingevroren	Ja/nee
25	Opgestuurd	Ja/nee
26	ESBL-confirmatie	Resultaat ESBL-confirmatie (pos., neg., n.t.b., n.v.t.)
27	Carbapenemase-confirmatie	Resultaat Carbapenemase-confirmatie(pos., neg., n.t.b., n.v.t.)
28	MecA	Resultaat van <i>S.aureus</i> -test
29	PBP2 agglutinatie	Resultaat van <i>S.aureus</i> -test
30	Antibioticum	Antibioticum
31	MIC geautomatiseerd	Gemeten MIC (ruwe data)
32	MIC Etest	Gemeten MIC (ruwe data)
33	MIC agar dilutie	Gemeten MIC (ruwe data)
34	Diameter agar diffusie	Gemeten diameter in mm (ruwe data)
35	Disk Rosco-concentratie	Disk Rosco-concentratie
36	Einduitslag S/I/R	Interpretatie gevoeligheidstest
37	Uitslag S/I/R-kliniek	Interpretatie zoals doorgegeven aan kliniek

een minimale fout in het kader van surveillance. Deze fout is alleen te voorkomen indien bij de *one-way*-

encryptie gebruikt kan worden gemaakt van een uniek patiëntnummer (zoals het burgerservicenummer).

Figuur 1. Architectuur van de nieuwe ISIS-database.



### Standaardisatie

Binnen de ISIS-database wordt zoveel mogelijk gewerkt met de semantische standaard van de NVMM. De verantwoordelijkheid voor het onderhoud en de implementatie van de semantische standaard ligt gezamenlijk bij de NVMM (Commissie ICT) en het ISIS-team. Inmiddels is hier een samenwerkingsovereenkomst voor opgesteld. Met de semantische standaard als uitgangspunt, zijn de Commissie ICT en NICTIZ gezamenlijk aan het onderzoeken in hoeverre Snomed CT en LOINC aansluiten bij de communicatie van medisch-microbiologische uitslagen. Het uiteindelijke doel is een sluitende internationale standaard te creëren, die door de overheid zal worden onderhouden. Het advies van de Commissie ICT aan laboratoria is om de semantische standaard te omarmen, zodat deze op den duur relatief eenvoudig kan worden vervangen door de hierop geënte internationale standaard. Dit om de kwaliteit van de uitwisseling van laboratoriumgegevens, surveillance en communicatie tussen laboratoria in Nederland en Europa te verbeteren.

### Terugkoppeling aan de labs

Nadat een laboratorium data heeft ingestuurd vindt een automatische terugkoppeling van een samenvatting van de data plaats. Zo kan worden nagegaan of het proces van de dataverzameling en vertaling adequaat verloopt en aan de gestelde kwaliteitseisen voldoet. Hiervoor is het van groot belang dat de applicatiebeheerders de terugrapportage met aandacht doornemen en hun bevindingen rapporteren aan het ISIS-AR-team. Behalve voor surveillancedoeleinden op nationaal niveau kan de ISIS-database ook zeer waardevol zijn voor kwaliteitscontrole, epidemiologie en onderzoek op lokaal niveau voor de medische microbiologie, infectiologie en ziekenhuishygiëne. Om gebruik op lokaal en nationaal niveau te realiseren worden nu voorbereidingen getroffen voor het bouwen van een interactieve website waar de leveranciers van de data hun eigen data kunnen opvragen voor lokaal gebruik, dan wel om hun data te kunnen vergelijken met omringende of vergelijkbare laboratoria. De werkgroep Interactieve website ISIS-AR, onder leiding van Dr. Steven Thijsen, arts-microbioloog, heeft een projectplan opgesteld en de functionele eisen voor de website gedefinieerd. Het

bouwen van de website zal onder verantwoordelijkheid van het ISIS-AR-team worden uitgevoerd en mede worden gefinancierd met kwaliteitsgelden die het Ministerie van VWS op basis van een subsidieaanvraag aan de NVMM voor 2008 heeft toegewezen. Er zijn bij drie verschillende partijen offertes aangevraagd voor het bouwen van deze website. Aangezien de ISIS-AR-database in beheer is bij het EMI-RIVM, zal EMI in ieder geval zorgen voor de koppeling van de website aan de ISIS-AR-database. Via deze website zullen de data op verschillende niveaus voor verschillende belanghebbenden beschikbaar komen. Een deel van de data zal publiek beschikbaar zijn (vergelijkbaar met de EARSS-website), een deel alleen voor de deelnemers om hun eigen data op gestandaardiseerde wijze te kunnen analyseren en te kunnen vergelijken met data van andere (geanonimiseerde) laboratoria, en een deel zal alleen inzichtelijk zijn voor het aanleverende laboratorium zelf voor gebruik op lokaal niveau, bijvoorbeeld voor ziekenhuishygiëne of jaarverslagen. Daarnaast zal het ISIS-AR-team binnen de database actief zoeken naar het voorkomen van multi-institutionele verheffingen (endemisch en epidemisch) van pathogenen en/of resistentiepatronen, en het optreden van nieuwe resistentieproblematiek.

#### Juridische aspecten

Tijdens de stakeholdersbijeenkomst medio 2007 is afgesproken voorlopig de oude contracten te blijven gebruiken, al zijn deze niet op alle onderdelen meer van toepassing. Gedurende de deelnemersbijeenkomst op 13 maart jl. werd echter de conclusie getrokken dat op korte termijn een update van de contracten nodig is, zodat duidelijk is welke gegevens nu precies verstrekt mogen worden, aan welke partijen (individuele MML, RIVM, beroepsgroep, IGZ en overig publiek) en tot op welk niveau. Dit was ook de belangrijkste aanbeveling van de werkgroep 'korte termijn'. Daartoe zijn de NVMM en het Clb overeengekomen dat het ISIS-team de contracten zal herzien en vervolgens zal voorleggen aan de NVMM. Binnen de nieuwe contracten zal voor de beschikbaarheid van data aan verschillende belanghebbenden worden verwezen naar het deelnemersreglement. Dit zal worden aangepast op de volgende twee punten:

- heldere definiëring van 'publiek' en 'privaat';
- binnen dit reglement dient te worden beschreven op welke wijze de registratiecommissie aanvragen tot beschikbaar stellen van data afhandelt (criteria waaraan aanvraag moet voldoen; wijze waarop wordt getoetst; codes rondom publicatie; wijze van verwerking van aanvragen binnen ISIS-team; voorwaarden op basis waarvan de database voor commerciële doeleinden of door zorgverzekeraars kan worden gebruikt).

Per 1 maart 2008 zijn er vier nieuwe leden benoemd voor de registratiecommissie: prof. C.M.J.E. Vandenbroucke-

Grauls, dr. J.H. van Zeijl, dr. A. Troelstra en dr. N. van de Sande-Bruinsma. Het bestuur van de NVMM heeft de nieuwe registratiecommissie gevraagd een voorstel te doen voor bovenstaande twee punten.

Uit de bijeenkomsten van afgelopen jaar is gebleken dat bij deelnemende MML's de vrees bestaat dat de geleverde data kunnen worden opgevraagd door derden in het kader van de Wet openbaarheid bestuur (WOB). Voorlopig geldt dat door onevenredige benadeling data niet opvraagbaar zijn door derden. Verdere uitbreiding van het aantal deelnemende labs kan dit op termijn echter in het geding brengen. Om een goede databescherming te kunnen blijven garanderen aan de laboratoria is het noodzakelijk te onderzoeken of er een organisatiestructuur kan worden ontworpen die 'WOB-proof' is. De directeur van het Clb, Roel Coutinho, onderkent deze noodzaak en heeft zijn medewerkers opdracht gegeven vast te stellen: 1) hoe reëel het gevaar is dat er in de toekomst ISIS-data door derden in het kader van de WOB opvraagbaar zijn en hoever dit strekt en 2) welke oplossingen (hetzij organisatorisch, hetzij qua wet- of regelgeving) te adviseren zijn om te bewerkstelligen dat in ieder geval de data die niet publiek zijn bedoeld, worden beschermd.

#### ISIS en ESBL

Zodra meerdere ISIS-laboratoria op de nieuwe wijze zijn aangesloten, zal de database opnieuw inhoudelijk worden geëvalueerd aan de hand van een incidentieonderzoek naar ESBL's onder *Enterobacteriaceae* in de verschillende compartimenten van de samenleving (ziekenhuis, verpleeghuizen, huisartsen). Om de kwaliteit van de data in dit onderzoek te optimaliseren heeft de Dr. M.A. Leverstein-van Hall in 2007 het initiatief genomen met de Nederlandse experts op dit gebied een richtlijn te schrijven voor de detectie en rapportage van ESBL's in Nederland. Het resultaat is verschenen als NVMM-richtlijn voor fenotypische screening en confirmatie van *extended-spectrum* betalactamases (ESBL's) in *Enterobacteriaceae* (maart jl). Na het verschijnen van deze richtlijn volgden vier implementatiecursussen in vier verschillende regio's in het land, waaraan ruim 150 medisch microbiologen en analisten hebben deelgenomen. Tevens zal er een SKML- (Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek) rondzending plaatsvinden die is gericht op de fenotypische detectie van ESBL's.

Als onderdeel van dit onderzoek wordt in 2008 eveneens worden begonnen met het verzamelen van stammen die op basis van de NVMM-richtlijn zijn verdacht voor ESBL-productie. Deze worden gegenotypeerd en eventueel aanwezige ESBL's en plasmiden worden moleculair gekarakteriseerd. Het doel van dit onderzoek is om inzicht te krijgen in de moleculaire epidemiologie van de verschillende ESBL-types in de verschillende compartimenten van de samenleving. Met de resultaten van dit onderzoek zal tevens de specificiteit van de NVMM-richtlijn worden geëvalueerd.

Tabel 3. Aanbevelingen van de ad-hocwerkgroep 'ISIS nieuwe stijl'.

1	De werkgroep is van mening dat het voor elk laboratorium mogelijk moet zijn zich aan te sluiten. De belangrijkste voorwaarden voor aansluiting zijn: 1) participatie in SKML- en/of NEQAS-rondzendingen; 2) bezig zijn met CCKL-accreditatie of al geaccrediteerd zijn en 3) de minimaal gevraagde data op de voorgeschreven wijze kunnen leveren. Tevens vindt de werkgroep het van belang dat laboratoria die een convenant hebben gesloten met een regionale GGD zich aansluiten bij ISIS-MML.
2	Het wordt wenselijk geacht ISIS uit te breiden naar andere micro-organismen dan die zijn opgenomen in ISIS-AR.
3	Ook feedback aan deelnemers zou voor alle micro-organismen mogelijk gemaakt moeten worden, inclusief terugkoppeling van ongewone bevindingen. Besluitvorming aangaande welke data is aan de deelnemersgroep.
4	Maak ISIS-MML ook geschikt voor het terugkoppelen van teller- en noemergegevens aan deelnemers.
5	Verzorg voor de deelnemende laboratoria zowel automatische terugkoppeling van nader te definiëren overzichten, evenals een interactieve website waar deelnemers zelf hun zoekopdrachten op een gebruiksvriendelijke manier kunnen opstellen.
6	Er wordt voorgesteld om aan ISIS-MML een (web-based) vraagbaak te koppelen waarbij professionals/deskundigen antwoord kunnen geven op gestelde vragen.
7	Op data-exportniveau dient een hoge mate van standaardisatie te worden nagestreefd, bij voorkeur aan de hand van de semantische standaard. Dit zou voor alle vormen van diagnostiek moeten gelden. Verzoek de diverse werkgroepen van de vereniging om standaardisatie op hun deelgebied met voorrang door te voeren.
8	Ten aanzien van de afscherming van zowel patiënt- als ziekenhuisgegevens en de consequenties van de Wet openbaarheid bestuur (WOB) is nog onvoldoende garantie voor veilig gebruik van aangeleverde data en dienen op bestuurlijk niveau nog de nodige waarborgen te worden verzorgd.
9	Maak ISIS-MML geschikt voor koppelingen met diverse andere databasebestanden en met bijvoorbeeld EPD's.

#### Stand van zaken en de toekomst

In samenspraak met WOGIZ (Werkgroep Openbare Gezondheidszorg en Infectieziekten) en COM (Commissie Openbare gezondheidszorg diagnostiek en Microbiologie) is een werkgroep opgericht die advies heeft uitgebracht over de doelstelling, inhoud en inrichting op de lange termijn. Deze ad-hocwerkgroep 'ISIS nieuwe stijl' heeft medio maart 2008 een eindrapportage gestuurd aan het bestuur van de NVMM met daarbij een lijst van aanbevelingen (zie tabel 3). De aanbevelingen onder punt 4, 5 en 8 worden inmiddels uitgewerkt.

Tot eind 2009 zullen de activiteiten rondom ISIS er echter primair op zijn gericht een zo goed mogelijk antibioticaresistentiesurveillancesysteem op te zetten. De pilots met het UMCU en Hilversum zijn afgerond. Inmiddels is

begonnen met de aansluiting van meerdere laboratoria in Noord-Brabant, Gelreziekenhuizen te Apeldoorn en het Laboratorium voor Infectieziekten te Groningen. Het is de planning in 2008 ten minste 10 laboratoria te hebben aangesloten. We zijn zeer verheugd te hebben gemerkt dat alle betrokkenen zeer positief staan tegenover het plan van aanpak en constructief meewerken aan de uitvoering hiervan. Dit is tot uiting gekomen in de hoge opkomst bij alle bijeenkomsten en de plezierige en positieve wijze waarin deze bijeenkomsten zijn verlopen. Het feit dat ook alle laboratoria die we hebben benaderd, hebben toegezegd te zullen participeren in ISIS-AR en vijf laboratoria zonder tegenprestatie willen fungeren als pilotlaboratorium is een grote stimulans op de ingeslagen weg door te gaan.

# Laboratoriumdiagnostiek voor tuberculose en andere mycobacteriële infecties

F. Vlaspolder, A.G.M. van der Zanden, B. Mulder

## Inleiding

Het aantal gediagnosticeerde gevallen van tuberculose is in Nederland de laatste 10 jaar sterk verminderd. Daardoor wordt het enerzijds steeds moeilijker als microbiologisch laboratorium voldoende positieve monsters te behandelen om diagnostische routine te behouden, anderzijds is het steeds minder te rechtvaardigen dat voor tuberculose een aparte bestrijdingsorganisatie, los van de algemene infectiebestrijding, in stand wordt gehouden. De laatste jaren is regelmatig aandacht besteed aan de wijze van tbc-diagnostiek binnen de medisch-microbiologische laboratoria in Nederland. In 2003 werd het Nederlandse tuberculosecontroleprogramma doorgelicht door een aantal internationale experts, waarbij ook naar de organisatie van de laboratoriumdiagnostiek werd gekeken. Hoewel in vergelijking met de situatie in andere Europese landen veel waardering bestond voor het Nederlandse diagnostische en typeringsnetwerk, werd tegelijkertijd opgemerkt dat de laboratoriumveiligheid in het algemeen niet in overeenstemming was met de internationale richtlijnen. In april 2008 heeft opnieuw een internationale audit plaatsgevonden. De aanbevelingen verschillen niet veel van die van 2003, met dien verstande dat het ontbreken van nationale richtlijnen voor tbc-diagnostiek nu van de lijst is verdwenen. Er dient een belangrijkere (lees: officiële) rol aan het referentielaboratorium van het RIVM te worden toegekend, aldus het internationale reviewteam. Een officiële status zou moeten inhouden: het opstellen van richtlijnen (zijn al aanwezig), het verzorgen van onderwijs (er zijn initiatieven tussen perifere laboratoria, RIVM, KNCV en NVML) en het verrichten van kwaliteitscontroles (een uitbreiding naast bestaande kwaliteitscontroles zou wenselijk kunnen zijn). Een essentieel punt, evenals in 2003 opgemerkt, is de laboratoriumveiligheid ten aanzien van culturen van mycobacteriën, die in de meeste laboratoria niet onder BSL3-condities worden verricht.

**Trefwoorden:** tbc-diagnostiek, BSL3-condities, NVMM-richtlijn 2006

## Stand van zaken

Internationale richtlijnen en de in 2006 verschenen NVMM-richtlijnen voor microbiologische diagnostiek

van tuberculose schrijven voor dat laboratoria die zich bezighouden met het kweken van *Mycobacterium tuberculosis* moeten voldoen aan *Bio Safety Level-III* (BSL3)-condities. Het is niet verwonderlijk of toevallig dat de Inspectie voor de Volksgezondheid vervolgens een enquête stuurde aan alle Nederlandse microbiologische laboratoria. Hierin werd de stand van zaken geïnventariseerd met betrekking tot het voldoen aan de BSL3-condities binnen laboratoria die zich bezighouden met de kweek van *M. tuberculosis*. De enigszins verrassende uitkomst van deze enquête was dat in de meerderheid van de perifere laboratoria tbc-diagnostiek wordt verricht volgens de BSL3-condities. De verdere plannen van aanpak in de overige laboratoria, naar aanleiding van de enquête door de Inspectie, worden in 2008 verwacht, terwijl dit jaar ook een vervolg op de NVMM-enquête van 2002 over de tbc-laboratoriumdiagnostiek in Nederland is aangekondigd. De binnenkort te verschijnen NVMM-enquête zal zich voornamelijk toespitsen op de mate waarin de richtlijn binnen de laboratoria is toegepast.

## Toekomstige organisatie

In augustus 2007 heeft een eerste oriënterende brainstormsessie plaatsgevonden over de toekomstige organisatie van tbc-diagnostiek in Nederland. Hierbij waren afgevaardigden van het KNCV Tuberculosefonds, de Werkgroep Openbare Gezondheidszorg Infectieziekten (WOGIZ), het Cib, RIVM en de NVMM aanwezig. Vervolgens is hieraan aandacht besteed tijdens Werkgroep Oost-West,

Dr. F. Vlaspolder, arts-microbioloog, NVMM-lid van de werkgroep Richtlijn Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek, de stuurgroep TBC-bestrijdingsplan 2008-2015 "Op weg naar eliminatie" en de kerngroep Commissie Praktische Tuberculose (CPT) van het KNCV Tuberculosefonds, dr. A.G.M. van der Zanden, moleculair bioloog, NVMM-lid van de werkgroep Richtlijn Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek.

Correspondentieadres: dr. B. Mulder, arts-microbioloog, NVMM-lid van de stuurgroep TBC-bestrijdingsplan 2008-2015 "Op weg naar eliminatie", van de Werkgroep Openbare Gezondheidszorg Infectieziekten (WOGIZ), COM'er van de regio Overijssel, Gelderland (CiB), e-mailadres: b.mulder@labmicta.nl.

de vergadering van COM'ers (COM: Commissie Openbare gezondheidszorg diagnostiek en Microbiologie) en RAC'ers (RAC: Regionaal Arts Consulent Openbare Gezondheidszorg). Voor de organisatiestructuur van tbc-diagnostiek zijn drie modellen bekend die als basis kunnen dienen om in Nederland een kwaliteitsverbetering van de diagnostiek te bewerkstelligen:

#### Model 1

Tbc-diagnostiek onderbrengen in één centrale faciliteit naar Deens model (Serum Statens Instituut in Kopenhagen). Voordelen: uniformiteit ten aanzien van de diagnostiek en constante kwaliteit. Nadelen: de monopoliepositie, mogelijk problemen met de logistiek, vertraging van uitslagen, en een geringere betrokkenheid bij de behandeling van de patiënt.

#### Model 2

Regionaliseren naar Zweeds model, waaromheen niet alleen tbc-diagnostiek, maar ook een kenniscentrum is gebouwd, maar dan niet alleen voor tuberculose maar ook voor infectieziekten. Voordeel: meer betrokkenheid, een redelijk constante kwaliteit en uniformiteit. Nadeel: logistieke problemen omdat ook de primaire diagnostiek regionaal is geregeld met mogelijk tijdverlies bij de uitslag.

#### Model 3

Vasthouden aan het reeds bestaande Nederlandse model, waarbij circa 78 laboratoria primaire diagnostiek verrichten, waarvan 53 laboratoria tevens kweken, amplificatiemethoden en/of resistentiebepalingen uitvoeren. Nadeel: kleine hoeveelheden te kweken materialen, diversiteit aan diagnostiekmethoden. Voordeel: goede logistiek, betrokkenheid, korte lijnen naar de kliniek.

#### Kwaliteitsverbetering

De expertise die in Nederland binnen diverse laboratoria vanwege (inter)nationaal wetenschappelijk onderzoek bestaat op het gebied van mycobacteriële diagnostiek, dient behouden te blijven. Inhoudelijk zijn de volgende aspecten voor de verbetering van de kwaliteit van mycobacteriële diagnostiek en veiligheid van werken binnen het laboratorium van belang:

- *Microscopie, inzetten van de kweek en moleculaire technieken*  
Ieder medisch-microbiologisch laboratorium dient primaire mycobacteriële diagnostiek uit te kunnen voeren volgens de NVMM-richtlijnen. Dit houdt in: preparaten kleuren met een fluorescentietechniek als screening en confirmeren met een ZN-kleuring; het inzetten van een kweek op zowel vloeibare als vaste media en het voorbereiden van materiaal ten behoeve van moleculaire detectie.

- *Verwerken van positieve kweken en determinatie van stammen binnen het laboratorium*  
Het aantal van 53 laboratoria dat diagnostiek verricht die verdergaat dan microscopie en het inzetten van kweek en moleculaire technieken, zou kunnen worden verminderd tot een aantal laboratoria met een regionale functie. Deze laboratoria houden zich bezig met het verwerken van positieve kweken, de determinatie van stammen en het werken volgens de richtlijnen van BSL3.
- *Resistentiebepaling*  
Het uitvoeren van resistentiebepalingen voor *M. tuberculosis* lijkt, gezien het aantal isolaten in Nederland, een ideale taak voor het referentielaboratorium van het RIVM. Deels gebeurt dit al, aangezien meer dan de helft van de laboratoria *M. tuberculosis*-stammen doorstuurt naar het RIVM. Tevens stuurt een deel van de laboratoria ter controle van hun eigen oriënterende gevoeligheidsbepaling stammen door naar het RIVM. Sinds 1 september 2007 kiest het referentielaboratorium op het RIVM ervoor resistentiebepalingen uit te voeren door middel van screening met de *Bactec* MGIT, waarbij alleen de gevoeligheid voor rifampicine en INH wordt bepaald. Hierdoor worden in sommige gevallen binnen de perifere laboratoria feitelijk meer parameters bepaald dan door het referentielaboratorium en is de (initiële) werkwijze op het referentielaboratorium dezelfde als in de perifere laboratoria. Verder biedt het referentielaboratorium, net als enkele perifere laboratoria en academische centra, de mogelijkheid van snelle moleculaire resistentiebepaling. Tot slot bestaat in sommige situaties behoefte aan een gevoeligheidsbepaling van klinisch relevante niet-tuberculeuze mycobacteriën.<sup>1</sup>
- *Typering en epidemiologie*  
Typering van de isolaten voor epidemiologische doeleinden vindt plaats binnen de muren van het RIVM en zal in de toekomst zijn gebaseerd op *variable number of tandem repeats*-bepaling ofwel VNTR-typering. Indien deze wordt gecombineerd met de eerder beschreven resistentiebepalingen vormt dit een helder afgebakend geheel, hetgeen ook garandeert dat alle laboratoria hun stammen in de toekomst voor 100 procent blijven insturen en de belangrijke taak als nationaal referentielaboratorium wordt gewaarborgd. Hierbij is van belang dat het referentielaboratorium geen concurrentiepositie krijgt ten opzichte van de perifere laboratoria, bijvoorbeeld doordat het RIVM diagnostiek zou willen uitvoeren op direct patiëntenmateriaal. Dit is ook niet wenselijk omdat het multidisciplinaire overleg rond de patiënt tussen behandelaar/aanvrager en de klinisch ingestelde arts-microbioloog van essentieel belang is voor de kwaliteit van communicatie en het in stand houden van voldoende lokale kennis op het gebied van mycobacteriële infecties.



### Richtlijn

Er ligt nu een richtlijn waarmee wordt beoogd de kwaliteit te verbeteren. Dit betreft allereerst uiteraard de logistiek rondom veilig transport en het al dan niet dagelijks in bewerking nemen van patiëntenmaterialen. Vervolgens is het van belang of dit patiëntenmateriaal wel of niet wordt geconcentreerd en gehomogeniseerd. Voor het microscopisch onderzoek gebruikt niet iedereen de auraminekleuring en lang niet altijd wordt een positief resultaat met een Ziehl-Neelsen-kleuring geconfirmeerd. Met positieve kweken wordt niet standaard gewerkt onder BSL3-condities.

Het werken met *home made* dan wel commerciële moleculaire technieken in de diagnostiek is eveneens nog onderwerp van discussie. Moet deze moleculaire diagnostiek op alle materialen worden uitgevoerd als toevoeging aan de huidige diagnostiek, of kan voor diagnostiek in sputum moleculaire screening worden gebruikt? Is deze diagnostiek eventueel ook op andere materialen van toepassing?

Het op peil houden van de expertise van analytisch personeel wordt met het afnemende aantal positieve kweken van *M. tuberculosis* steeds moeilijker. Daarentegen lijkt het belang van infecties met non-tuberculeuze mycobacteriën toe te nemen. Opvallend is dat er momenteel überhaupt geen scholingsmogelijkheden voor personeel op het gebied van mycobacteriële diagnostiek bestaan.

### Enquête

Vorig jaar verscheen het artikel met de resultaten van de inventariserende enquête uit 2001 over de wijze van tbc-diagnostiek in de Nederlandse laboratoria in het Infectieziektenbulletin.<sup>2</sup> Inmiddels is de NVMM-richtlijn in 2006 goedgekeurd en werken veel laboratoria aan

CCKL-accreditatie. Het circuleren van de NVMM-richtlijn sinds 2005 heeft in sommige laboratoria een aantal veranderingen teweeggebracht. Het zou daarom interessant zijn zes jaar later opnieuw een enquête te houden, om te inventariseren welke veranderingen zijn opgetreden en welke tekortkomingen nog bestaan. Een dergelijke enquête wordt inmiddels voorbereid en zal in de loop van 2008 onder de microbiologische laboratoria worden verspreid.

### Tot slot

Het in stand houden van diagnostische kennis op het gebied van tbc is van belang om adequaat te kunnen inspelen op nieuwe ontwikkelingen. Recentelijk zijn testen beschikbaar gekomen die de huidige Mantoux-test zouden kunnen vervangen, namelijk de *Interferon gamma release assays* (IGRA). Een belangrijk voordeel is dat deze testen een onderzoek binnen het laboratorium aan het microbiologisch arsenaal toevoegen, terwijl de Mantoux buiten het gezichtsveld van de arts-microbioloog plaatsvond. Op dit moment is het zeker nog niet zo dat elk laboratorium deze techniek gebruikt, ondanks dat er commercieel verkrijgbare kits op de markt zijn. Landelijk is een werkgroep actief die een plaatsbepaling heeft afgerond, die inmiddels op de NVMM-website is te vinden.

### Literatuur

1. Piersimoni C, Scarparo C. Pulmonary infections associated with non-tuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. *Lancet Infect Dis* 2008 May;8(5):323-34. Review.
2. F. Vlaspoeder, R.A.B. van Gageldonk-Lafeber, E.J. Kuiper, A.G.M. van der Zanden en D. van Soelingen. Laboratoriumdiagnostiek van tuberculose in Nederland; inventarisatie van de situatie in 2001 getoetst aan de richtlijn Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek. *Infectieziektenbulletin* 2007;18:45-54.

# Als de vraag Q-koorts is: diagnostiek en behandeling van Q-koorts

M.H. Nabuurs-Franssen, G. Weers-Pothoff, A.M. Horrevorts, R. Besselink, P.M. Schneeberger, C.A.R. Groot

## Samenvatting

In 2007 was de eerste Q-koortsepidemie in Nederland, met name in Noord-Brabant, waarbij in totaal 178 patiënten zijn geregistreerd. In 2008 is het Q-koortsprobleem nog veel groter, in totaal zijn dit jaar al meer dan 700 patiënten met Q-koorts gediagnosticeerd. In het algemeen treden bij ongeveer 20 procent van de besmette populatie meer ernstige ziekteverschijnselen op, waarbij in twee tot vijf procent van de gevallen ziekenhuisopname noodzakelijk is. Bij één tot vijf procent kan chronische Q-koorts ontstaan, met endocarditis als meest voorkomende verschijningsvorm. Daarom is het noodzakelijk om geïnfecteerde patiënten gedurende een jaar te volgen, na ze eerst in een laagrisico- of hoogrisicofollow-upgroep te hebben ingedeeld. In Nederland werden de meeste patiënten opgenomen met een pneumonie. Bij de diagnostiek wordt gebruikt gemaakt van serologie met complementbindingsreactie (CBR), indirecte immunofluorescentie (IF) en polymerasekettingreactie (PCR). Commerciële ELISA's zijn leverbaar; de waarde ervan voor het diagnostisch proces wordt op dit moment onderzocht. Voor de behandeling van Q-koorts is doxycycline de eerste keus. Er wordt ingegaan op de behandeling van zwangeren, kinderen en de patiënten met een chronische vorm van Q-koorts.

**Trefwoorden:** Q-koorts, epidemie, endocarditis, *Coxiella burnetii*

## Inleiding

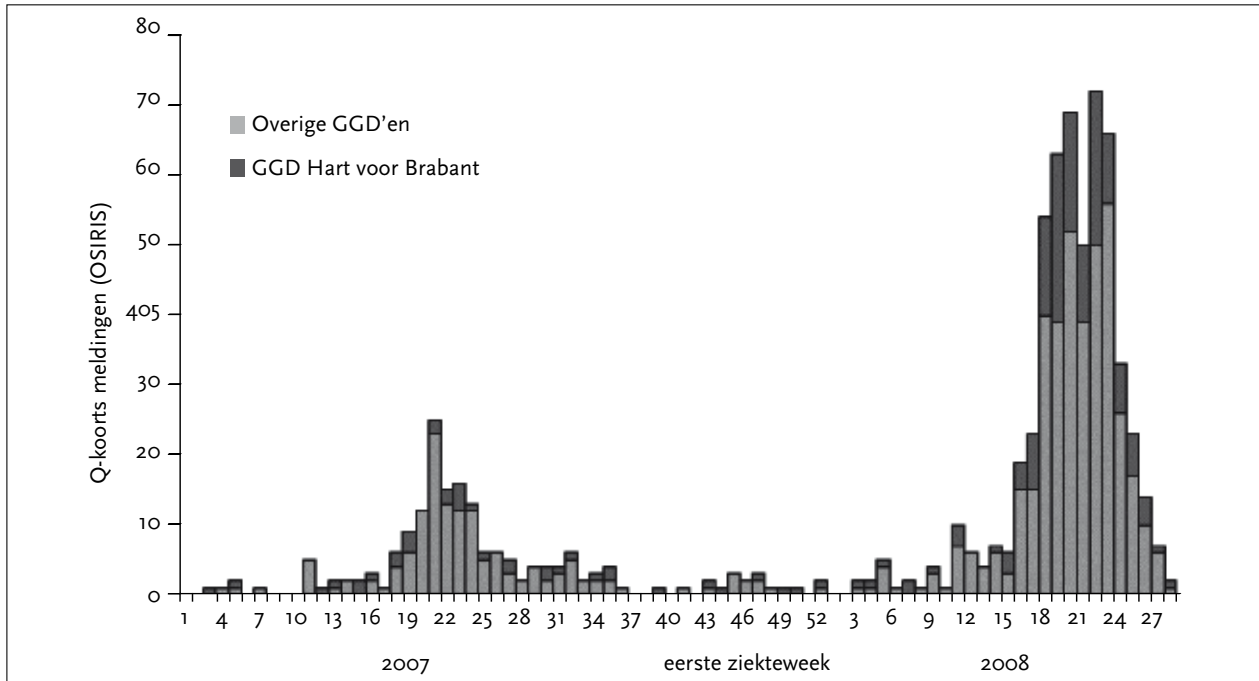
Q-koorts is een relatief zeldzame zoönose, die wordt veroorzaakt door de intracellulair groeiende bacterie *Coxiella burnetii*. De afgelopen jaren werden per jaar vijf tot twintig gevallen van Q-koorts gemeld, verdeeld over heel Nederland. In mei 2007 werden echter acht gevallen in Herpen (en omgeving) gemeld.<sup>1</sup> Dit was het begin van de eerste Q-koortsuitbraak in Nederland. Aanvankelijk leek het een lokaal probleem, maar de Q-koorts heeft zich geografisch uitgebreid tot heel Noord-Brabant en een deel van Zuidoost Nederland. In 2007 was het aantal volgens de Infectieziektenwet gemelde patiënten met Q-koorts 178. De hoogste piek in het aantal nieuwe gevallen viel in mei-juni, maar zoals weergegeven in *figuur 1* was er een verhoogde incidentie van mei tot september 2007. Het aantal Q-koortsmeldingen is dit jaar nog steeds vele malen

hogere. Vanaf april 2008 is er bovendien een duidelijke toename met ongeveer 50 nieuwe gevallen per week en in totaal meer dan 700, volgens de Infectieziektenwet gemelde patiënten met Q-koorts in 2008. Hoe dit komt is niet duidelijk. Mogelijk is sprake van een reële toename van Q-koorts in deze regio, maar daarnaast zal er door de betrokken klinici vaker aan Q-koorts worden gedacht en daardoor vaker diagnostiek naar *Coxiella* worden verricht.

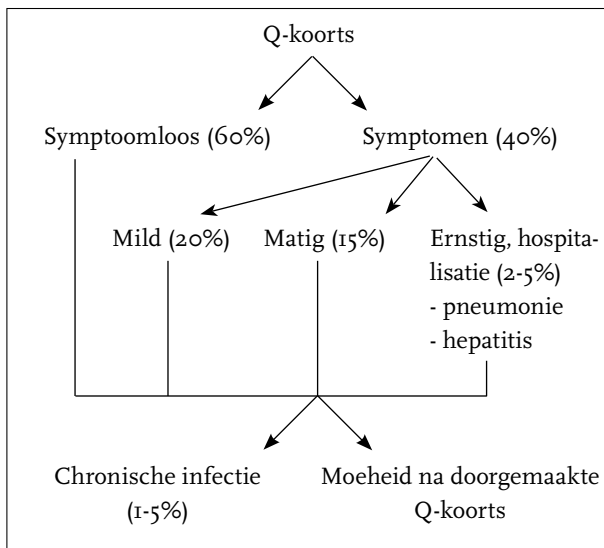
De meeste (60 procent) Q-koorts besmettingen verlopen asymptomatisch, of met kortdurende milde griepachtige verschijnselen (20 procent). Deze patiënten zullen in de regel geen medische zorg vragen. Degenen die ziek worden (20 procent), zoeken medische hulp en zullen in de meeste gevallen worden behandeld door de huisarts. Voor een klein deel, ongeveer twee tot vijf procent van de totale groep van Q-koortspatiënten, is ziekenhuisopname noodzakelijk.<sup>2</sup> Ten slotte kan er bij één tot vijf procent<sup>3,5</sup> van patiënten besmet met Q-koorts (symptomatisch en asymptomatisch) een chronische vorm ontstaan (zie *figuur 2*).<sup>2</sup> Chronische Q-koorts wordt gedefinieerd als een klinische ziekte met een ziekte duur langer dan zes maanden en aanwezigheid van hoge ( $\geq 800$ ) anti-fase-I-antistoffen van de IgG-klasse.<sup>2,5</sup> Endocarditis is de meest voorkomende (60-70 procent) presentatie, waarbij vegetaties op de kleppen slechts bij 12 procent van de patiënten aantoonbaar zijn.<sup>6</sup> Bij een hoge verdenking op een endocarditis en een negatieve bloedkweek, dienen de aangepaste Dukes-criteria te worden toegepast, waarin Q-koortsserologie een major criterium (anti-fase-I-IgG-titer  $\geq 1:800$ ) is.<sup>7</sup> Het risico van een chronische infectie is het grootst bij patiënten met preëxistente afwijkingen in het vasculaire (arteriële) systeem,

Mw. dr. G. Weers-Pothoff en dr. P.M. Schneeberger, arts-microbioloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Den Bosch, dr. A.M. Horrevorts, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, R. Besselink, huisarts, Herpen, dr. C.A.R. Groot, longarts, afdeling Longziekten, Ziekenhuis Bernhoven, Oss.  
Correspondentieadres: mw. dr. M.H. Nabuurs-Franssen, arts in opleiding tot arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Weg door Jonkerbos 100, 6532 SZ, Nijmegen, en UMC St Radboud, Nijmegen, e-mail: marrigje.nabuurs@gmail.com.

Figuur 1. Aantal Q-koortsmeldingen per eerste ziekte week door GGD Hart voor Brabant en andere GGD'en; 1 januari 2007-24 juli 2008, Nederland (n=182 in 2007 en n=546 in 2008). Bron: OSIRIS.

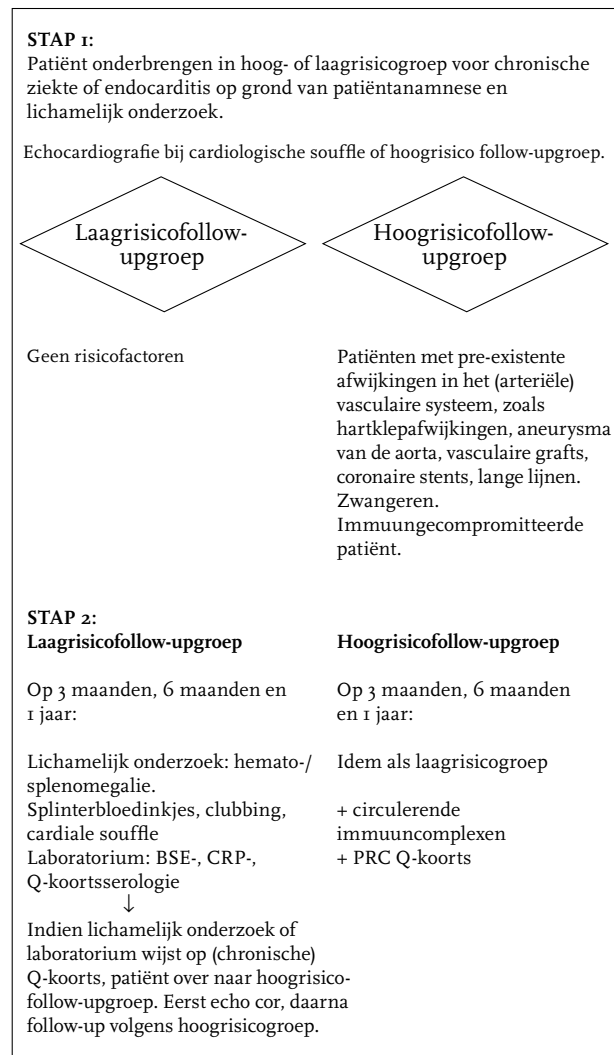


Figuur 2. Klinische presentatie Q-koorts.



zoals hartklepgebreken, aneurysma's en vaatprothesen, bij patiënten met een gestoorde afweer en bij zwangeren. Bij zwangeren verloopt de infectie bijna altijd symptoomloos. Er kan net als bij dieren, een placentinitis optreden die kan leiden tot *failure to thrive*, prematuriteit en intra-uterine vruchtdood.<sup>8,9</sup> Daarnaast is bij zwangeren het risico van het ontwikkelen van een chronische Q-koorts verhoogd en kan de infectie worden gereactiveerd bij een volgende zwangerschap. Chronische Q-koortscomplicaties hebben een hoge morbiditeit en mortaliteit,<sup>5</sup> waarbij de meeste complicaties binnen één jaar optreden.<sup>10,11</sup> Dit maakt een zorgvuldige follow-up noodzakelijk.<sup>12</sup> Hierbij dient een onderscheid te worden gemaakt in een laag en hoog risico op het ontwikkelen van een chronische Q-koorts (zie *figuur 3*). Ten

Figuur 3. Follow-up Q-koortspatiënten.



slotte worden na een Q-koortsinfectie veelvuldig moeheid-klachten gezien, waarbij moeheid tot zes maanden na het ontstaan van de infectie als 'normaal' wordt beschouwd.<sup>5,13</sup>

### Verwekker

*C. burnetii* is een obligaat intracellulaire, gramnegatieve bacterie, behorend tot de  $\gamma$ -groep van de protobacteriën, waartoe ook de *legionellae* behoren. De bacterie heeft twee verschijningsvormen; een *small-cell*-variant (SCV) en een *large-cell*-variant (LCV). De SCV is zeer resistent tegen chemische invloeden, uitdroging, hoge en lage temperaturen en wordt daarom ook wel *spore* genoemd. De SCV is zeer infectieus. De SCV wordt bij entree in de gastheer (dier of mens) opgenomen in macrofagen en vormt zich in de fagocyt om tot LCV.

Deze omvorming gaat gepaard met veranderingen in het lipopolysacharide van de bacterie en is serologisch bij de gastheer aantoonbaar. Fase-I-antistoffen zijn gericht tegen de SCV en fase-II-antistoffen tegen de LCV. Gastheer- en bacteriefactoren bepalen of de infectie wordt geklaard of niet.<sup>2</sup>

### Besmetting

*C. burnetii* is een zoönose; er vindt overdracht plaats van dier op mens, onder andere geiten en schapen. Er zijn in de literatuur slechts enkele gevallen van mens-op-mensbesmettingen beschreven.<sup>14</sup> Besmetting van de gastheer vindt plaats via direct contact met besmette weefsels of vloeistoffen, via inhalatie van gecontamineerde aerosolen of stof of via ingestie van besmette zuivelproducten die niet zijn gepasteuriseerd. Ingestie kan een hepatitis tot gevolg hebben. Inhalatie kan leiden tot een pneumonie. Met name zwangere en bevallen besmette dieren kunnen grote hoeveelheden bacteriën uitscheiden met de mest, urine en melk. Ook zwangerschapsproducten kunnen grote hoeveelheden bacteriën bevatten. Geitenstallen hebben geforceerde ventilatie en de uitwerpselen (feces, urine, zwangerschapsproducten) worden opgevangen in de zogenoemde 'oppotstal'. Deze oppotstal wordt eenmaal per jaar uitgereden. Schapen leven het hele jaar in de wei en hun uitwerpselen blijven daar ook liggen. Het voorjaar van 2007 kende extreem warme en droge perioden met veel wind in vergelijking tot andere jaren. De meeste patiënten hadden een pneumonie, wat duidt op een inhalatiegerelateerde uitbraak. Mogelijk is door de droogte besmet materiaal verstoofd en opgewaaid en heeft door de wind verspreiding over enige afstand kunnen plaatsvinden. Van fijnstof is bekend dat de atmosferische verblijftijd is gerelateerd aan de deeltjesgrootte. Deeltjes die kleiner zijn dan 10 micrometer dringen bij inademing door in de luchtwegen.<sup>15</sup> Vlak vóór de uitbraak was mest (uit de oppotstal) uitgereden over het land en niet in de grond geïnjecteerd of ondergewerkt. Daarnaast wordt besmette mest getransporteerd. Mogelijk hebben deze factoren bijgedragen aan een hoge emissie van besmette stofdeeltjes.

### Diagnostiek

De diagnose Q-koorts wordt gesteld op basis van de aanwezigheid van antistoffen tegen *C. burnetii*. In de eerste dagen

na het begin van de ziekte (of in de eerste twee weken na besmetting) kan, bij verdenking op Q-koorts, het organisme met PCR in serum worden aangetoond. Daarna, en bij een negatieve PCR, is onderzoek naar antistoffen aangewezen. Afhankelijk van het laboratorium wordt in Nederland een indirecte immunofluorescentie (IF), een complementbindingsreactie (CBR) of een immunosorbent assay (ELISA/EIA) gebruikt.<sup>13,16-18</sup> Voor de serologie is stolsbloed vereist, voor de PCR EDTA-bloed en verder alle mogelijke geïnfecteerde materialen (bloed, sputum, zwangerschapsproducten). Omdat de serologie kan kruisreageren met *legionella*<sup>19</sup> en *bartonella*<sup>20</sup> dient men, indien van toepassing, te overwegen om deze micro-organismen als verwekker uit te sluiten. De ziekteduur is van belang voor een juiste interpretatie van de serologie:

- serologie negatief: ziekteduur langer dan vier weken: geen follow-up, ziekteduur vier weken of korter: serologie herhalen na twee tot vier weken;
- serologie kan passen bij acute Q-koorts: serologie herhalen na drie, zes en twaalf maanden en vervolgens op basis van klachten;
- serologie kan passen bij chronische Q-koorts: iedere drie maanden serologie herhalen tot de serologie negatief wordt;
- serologie kan passen bij doorgemaakte Q-koorts: serologie herhalen op geleide van klachten.

Q-koorts is een meldingsplichtige groep-C-ziekte; voor de meldingsadviezen (zie *tabel 1*).

### PCR

Zoals hierboven beschreven kan de polymerasekettingreactie (PCR) worden gebruikt in de zeer vroege fase van de ziekte tot een ziekteduur van minder dan twee weken. Indien de serologie positief wordt (antistofvorming), zal de PCR in de regel negatief worden. Verder kan de PCR<sup>5,13</sup> worden gebruikt om een chronische infectie aan te tonen. Naar de toepasbaarheid van de PCR in de dagelijkse klinische praktijk wordt verder onderzoek verricht.

### IF

De indirecte immunofluorescentie (IF) wordt het meest gebruikt. Deze test lijkt bij kleine aantallen minder tijdrovend dan de complementbindingsreactie (CBR). Seroconversie treed bij de IF iets (paar dagen) eerder in het ziektebeloop op dan bij de CBR. In de dagelijkse klinische praktijk is dit verschil echter te klein om van belang te zijn in het diagnostisch proces.<sup>13</sup> Bij zwangeren dient men bij deze test, in tegenstelling tot de CBR, bedacht te zijn op een fout-positieve uitslag (IgM). Zoals boven beschreven vertoont *C. burnetii* fasevariatie waarvan gebruik wordt gemaakt bij de diagnostiek (zie *tabel 1*).

Bij een acute of recente infectie staan de anti-fase-II-antistoffen op de voorgrond en hun titer is hoger dan die van de anti-fase-I-antistoffen. Dit geldt voor zowel de IgM- als de IgG-antistoffen, maar, zoals bij vele infectie-

Tabel 1. *Coxiella burnetii*-diagnostiek met de complementbindingsreactie (CBR) en de indirecte immunofluorescentie (IF).

COMPLEMENTBINDINGSREACTIE (CBR)					
	Vervolgonderzoek		Uitslag		Melden
<b>Gepaard monster</b>					
Viervoudige titerstijging	CBR of IF na 3, 6, 12 maanden		Past bij Q-koorts		Ja
(Wel/geen) titerverandering met hoogste titer $\geq 40$	CBR of IF na 3, 6, 12 maanden		Kan passen bij Q-koorts		Ja
<b>Eenmalig monster</b>					
10-20	2 <sup>e</sup> serummonster (CBR of IF) na 2-4 weken		Niet-conclusief, onderzoek herhalen na 2-4 weken		Nee, <i>indien</i> 2 <sup>e</sup> monster pos: melden
$\geq 40$	2 <sup>e</sup> serummonster (CBR of IF) na 2-4 weken		Kan passen bij Q-koorts		Ja
INDIRECTE IMMUNOFLUORESCENTIE (IF)					
IgG fase I	IgG fase II	IgM fase I	IgM fase II	Uitslag	Melden
Negatief	Negatief	Negatief	Negatief	Geen Q-koorts	Nee
Positief	Positief	Negatief	Negatief	Doorgemaakte Q-koorts	Nee
Positief	Positief	Positief	Positief	Acute Q-koorts	Ja
Negatief	Negatief	Positief	Positief	Zeer recente Q-koorts mogelijk, vervolgmonster noodzakelijk	Ja
Hoog positief	Positief	Negatief	Negatief	Chronische Q-koorts	Ja
Daarnaast zijn alle combinaties van de vier variabelen mogelijk die worden beoordeeld op basis van eerste ziektedag, klinische symptomen, hoogte van de titer en verloop van de titer.					

ziekten, zullen de IgM-antistoffen als eerste opkomen. Fase-II-antistoffen kunnen langer dan een jaar persisteren. Wordt de infectie chronisch, dan staan fase-I-antistoffen op de voorgrond. Deze zijn dan hoger dan de fase-II-antistoffen. Als cut-offwaarde geldt: IgG-anti-fase-I-antistoffen  $\geq 1:800$ .

### CBR

Van Q-koorts is sprake bij een serumwaarde van  $\geq 40$ . Bij een waarde van 10 of 20 is het onderzoek niet conclusief en dient een tweede serummonster na twee tot vier weken te worden afgenomen. Bij een viervoudige titerstijging is sprake van Q-koorts ([www.rivm.nl/cib](http://www.rivm.nl/cib)). Onder infectieziekten Q-koorts; zie tabel 1).

### ELISA

ELISA's zijn commercieel verkrijgbaar maar worden tot nu toe zelden in de humane diagnostiek gebruikt. Over sensitiviteit en specificiteit zijn de berichten echter wisselend.<sup>18</sup> De bruikbaarheid wordt verder geanalyseerd.

### Kweek

Ten slotte kan *C. burnetii* worden geïsoleerd via de conventionele celkweeksystemen en bebroede kippeneieren. Dit vereist strenge veiligheidsmaatregelen vanwege het risico op laboratoriumbesmettingen; een celkweek wordt daarom zelden routinematig toegepast.

### Behandeling

#### Acute infectie

Bij de behandeling van Q-koorts is doxycycline nog het antibioticum van eerste keus,<sup>2,5</sup> bij voorkeur te starten binnen drie dagen na aanvang van de symptomen. Bij falen van therapie of optreden van ernstige bijwerkingen, dient te worden overgegaan naar de tweedelijnsmiddelen. De gevoeligheid van *C. burnetii* kan variëren en ook veranderen gedurende de behandeling. Patiënten dienen twee tot drie weken te worden behandeld (zie tabel 2).

Op het moment van presentatie is het vaak niet duidelijk dat het om Q-koorts gaat. Als Q-koorts in de differentiaal-diagnose staat, dient ook *C. burnetii* in de behandeling te worden meegenomen. Hiervoor komen dan in aanmerking doxycycline of moxifloxacin.<sup>21</sup>

#### Chronische infectie (met/zonder endocarditis)

De behandeling van een chronische infectie bestaat uit doxycycline en hydroxychloroquine gedurende minimaal 12 maanden.<sup>2,5</sup> Hydroxychloroquine verhoogt de pH-waarde in het fagolysosoom, waardoor het effect van doxycycline wordt versterkt. De effectiviteit van de behandeling is afhankelijk van de serumconcentraties van beide middelen. De streefserumconcentratie van doxycycline is  $>5$  mg/l.<sup>22</sup> De therapeutische breedte van hydroxychloroquine ligt tussen de 0,8 en 1,2 mg/l. De Q-koortsserologie dient iedere twee maanden te worden herhaald en indien de IgG-anti-fase-I-antistoffen

Tabel 2. Behandeling Q-koorts per os.

ACUTE INFECTIE, BEHANDELINGSDUUR 2-3 WEKEN		
Volwassenen	1 <sup>e</sup> keus	Doxycycline 200 mg 1 dd 1
	2 <sup>e</sup> keus	Moxifloxacin 400 mg 1 dd met/zonder rifampicine 450 mg 2 dd (gewicht <50 kg: 450 mg 1dd)
	Meningoencefalitis	Moxifloxacin 400 mg 1 dd + rifampicine 450 mg 2 dd (gewicht <50 kg: 450 mg 1dd)
Kind <8 jaar	1 <sup>e</sup> keus	Trimethoprim-sulfamethoxazol 3/15 mg/kg 2 dd, max 320/1600 mg
	2 <sup>e</sup> keus	Clarithromycine 15 mg/kg (max 1000 mg) in 2 dd zo nodig combineren met rifampicine
Zwangeren	1 <sup>e</sup> , 2 <sup>e</sup> semester	Trimethoprim-sulfamethoxazole 160 mg / 800 mg 2 dd
	3 <sup>e</sup> semester	Erythromycine 1-4 gr/dag verdeeld over 2-4 doses + rifampicine 450 mg 2 dd (gewicht <50 kg: 450 mg 1 dd)
CHRONISCHE INFECTIE, BEHANDELINGSDUUR MINIMAAL 12 MAANDEN, DAARNA OP GELEIDE TITERS		
Volwassenen	1 <sup>e</sup> keus	Doxycycline 200 mg 1 dd, serumconcentratie: >5 mg/l + hydroxychloroquine 200 mg 3 dd, serumconcentratie: 0,8-1,2 mg/l

<1:800 zijn, kan de behandeling worden gestopt. Vervolgens dienen patiënten serologisch te worden vervolgd, drie, zes en twaalf maanden na het beëindigen van de antimicrobiële behandeling. Indien de serologie negatief blijft gedurende deze twaalf maanden is alleen serologische controle nodig indien er opnieuw klachten optreden.

Tijdens de behandeling met hydroxychloroquine dient men bedacht te zijn op het ontstaan van oogcomplicaties (fotosensibiliteit, reversibele keratopathie en irreversibele retinopathie). Daarom dienen alle patiënten te worden gecontroleerd door de oogarts vóór start van de behandeling (macula, visus, kleurentest) en vervolgens ieder half jaar totdat de behandeling is beëindigd.

### Zwangeren met Q-koorts

#### Moeder

In overleg met de gynaecoloog dient ze te worden behandeld tot aan de bevalling,<sup>3,9,12,23,24</sup> volgens tabel 2. Bij vaststellen van Q-koorts tijdens de zwangerschap dient eenmaal per twee maanden serologisch onderzoek op Q-koorts plaats te vinden. Indien na de partus de antistoffen niet dalen, wordt de behandeling gecontinueerd. Indien er in de serologie een daling van de antistoffen aantoonbaar is, wordt de behandeling gestaakt. Na de bevalling wordt deze vrouwen geadviseerd om geen borstvoeding te geven in verband met overdracht van *Coxiella* via de moedermelk.<sup>23</sup>

Na de bevalling dient patiënte nog een jaar serologisch te worden gevolgd (drie, zes en twaalf maanden na de partus) in verband met het risico's op reactivatie van de ziekte of het ontwikkelen van chronische ziekte. Indien geen verhoging van IgG-fase-I-antistoffen optreedt, is geen verdere actie noodzakelijk. Indien de IgG fase-I-antistoffen stijgen, wordt patiënte behandeld volgens bovenstaand schema. Bij een eventuele nieuwe zwangerschap dient patiënte iedere twee maanden serologisch op Q-koorts te worden gecontroleerd in verband met het risico van reactivatie van de ziekte.<sup>25</sup>

#### Bevalling

Aanbevolen wordt om klinisch te bevallen onder begeleiding van de gynaecoloog. Zwangerschapsproducten, zoals placenta, vruchtwater en lochia zijn zeer infectieus indien patiënte korter dan vijf weken is behandeld, maar soms ook nog hierna.<sup>26</sup> Daarom zijn rond de partus en bij patiënten bij wie (infectieus) vruchtwater in contact komt met de buitenlucht hygiënische maatregelen noodzakelijk.<sup>27,28</sup> Deze maatregelen gelden voor medisch personeel, overig personeel in het ziekenhuis dat met zwangerschapsproducten in aanraking komt en voor familie/vrienden. Ten slotte dient het geïnfecteerde materiaal met zorg te worden verwijderd (WIP-protocol van verontreinigde bloedproducten), de kamer te worden gedesinfecteerd met Na-dichloorisocyaanuraat (concentratie 1 tablet/liter, bijvoorbeeld Sumatab)<sup>29</sup>, en dient de kamer gedurende drie uur na de partus geventileerd en niet gebruikt te worden. Indien verontreinigde zwangerschapsproducten zijn verwijderd, moeder en kind gewassen zijn en de kamer gereinigd en gelucht is, is er geen besmettingsrisico meer (met uitzondering van de lochia en de moedermelk).

#### Kind

Na de geboorte dienen bij het kind cardiale afwijkingen te worden uitgesloten en dient het navelstrengbloed serologisch op Q-koorts te worden onderzocht. Het navelstrengbloed zal in het algemeen alleen transplacentair gediffundeerde maternale antistoffen bevatten. Tijdens de nacontrole bij zes weken door de gynaecoloog wordt opnieuw serologisch onderzoek uitgevoerd om een eventuele opgelopen besmetting tijdens de bevalling uit te sluiten. Daarna wordt het kind elke zes maanden gecontroleerd tot de maternale antistoffen niet meer aantoonbaar zijn.

#### Bloeddonoren

In de literatuur zijn enkele gevallen van mens-op-mens besmetting<sup>14</sup> beschreven, waarvan één door bloeddonaatie.<sup>30</sup>

## Conclusie

Dit is de eerste gerapporteerde uitbraak van *C. burnetii* in Nederland. Bovendien neemt het Q-koortsprobleem in Brabant en een deel van Gelderland enorm toe in 2008. De meeste infecties verlopen asymptomatisch of met milde klachten. Slechts bij een klein percentage van de patiënten is ziekenhuisopname noodzakelijk. Wel hebben beide groepen helaas een (geringe) kans op het ontwikkelen van chronische complicaties, zoals endocarditis. Daarom is het noodzakelijk om geïnfecteerde patiënten gedurende een jaar te volgen, na ze eerst in een laagrisico- of hoogrisico-follow-upgroep te hebben ingedeeld. Voor de diagnostiek adviseren wij serologie met IF of CBR; de PCR's en ELISA's worden nader onderzocht. Ten slotte zijn behandeladviezen gegeven om patiënten snel en adequaat te behandelen om zo het risico op chroniciteit te verkleinen.

## Abstract

In 2007 was the first Q fever outbreak in the Netherlands, particularly in North Brabant, where a total of 178 patients are registered. In 2008 are more cases with Q fever found, until now already more than 700 patients. In general, approximately 20 percent of the population infected will develop more serious illness, and in 2-5 percent hospitalisation is necessary. In 1-5 percent of all cases, patients will have chronic Q fever with endocarditis as the most common manifestation. Therefore, all infected patients should be monitored for one year, after stratifying them in a low- and high risk follow-up group. In the Netherlands, most patients were admitted to the hospital with a pneumonia. In the diagnostic process, the Complement Fixation Reaction, ImmunoFluorescence Assay and PCR are used. An commercial ELISA is available, their value in the diagnostic process is in investigation. For the treatment of Q fever doxycycline is the first choice. In this article we will give advices for the treatment of pregnant women, children and patients with a chronic form of Q fever.

## Dankbetuiging

Wij danken drs. G. Limonard, prof. dr. J. van de Meer, dr. J.W. Mouton, dr. D. Notermans, prof. dr. P. Speelman, dr. J. Steenbergen, prof. dr. P. Verweij en mw. drs. C. Wijkmans voor hun commentaar op het conceptmanuscript, en mw. drs. F. Dijkstra voor het aanleveren van de epidemiologische grafieken.

## Literatuur

1. Steenbergen-Van JE, Morroy G, Groot CA, Ruikes FG, Marcellis JH, Speelman P. Een uitbraak van Q-koorts in Nederland-mogelijk verband met geiten. Ned Tijdschrift Geneeskde 2007;151:1998-2003.
2. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. Lancet 2006;367:679-88.
3. Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D. Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. Clin Infect Dis 2007;44:232-7.
4. Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev 1999;12:518-53.

5. Mertens K, Samuel JE. Bacteriology of Coxiella. In: Rickettsial Diseases. Eds. Raoult D, Parola P. Informa healthcare, New York. 2007 pp 257-303.
6. Lepidi H, Houpikian P, Liang Z, Raoult D. Cardiac valves in patients with Q fever endocarditis: microbiological, molecular, histologic studies. J Infect Dis 2003;197:106.
7. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633-8.
8. Friedland JS, Jeffrey I, Griffin GE, Booker M, Courtenay-Evans R. Q fever and intrauterine death. Lancet 1994;343:288.
9. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. Clin Infect Dis 2007;45:548-55.
10. Healy B, Llewelyn M, Westmoreland D, Lloyd G, Brown N. The value of follow-up after acute Q fever infection. J Infect 2006;52:e109-12.
11. Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. Clin Infect Dis 2007;44:1337-40.
12. Wagner-Wiening C, Brockmann S, Kimmig P. Serological diagnosis and follow-up of asymptomatic and acute Q fever infections. Int J Med Microbiol 2006;296:294-6.
13. Lockhart M, Izzard L, Furguson J, Fenwick S, Stenos J, S.Graves. Asymptomatic chronic bacteraemia with Coxiella burnetii: a case of Q-fever without seroconversion. 5th International Meeting on Rickettsiae and Rickettsial Diseases, Marseille, France. 2008; Abstract O39.
14. Ossewaarde JM, Hekker AC. Q fever infection probably caused by a human placenta. Ned Tijdschrift Geneeskde 1984;128:2258-60.
15. Fijn stof nader bekeken. Milieu- en Natuurplanbureau Rapport 500037008. 2008 (ISBN 90-6960-124-9):1-61.
16. Fournier P, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. J Clin Microbiol 1998;36:1823-34.
17. Fournier PE, Raoult D. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever. J Clin Microbiol 2003;41:5094-8.
18. Notermans DW, Blaauw GJ, Bakker J, Meekelenkamp J, Reimerink JHJ, Weers-Pothoff G. Comparison of two commercially available ELISAs with IFA for the serodiagnosis of Q fever. 5th International Meeting on Rickettsiae and Rickettsial Diseases, Marseille, France 2008; Abstract P108.
19. Musso D, Raoult D. Serological cross-reactions between Coxiella burnetii and Legionella micdadei. Clin Diagn Lab Immunol 1997;4:208-12.
20. La Scola B, Raoult D. Serological cross-reactions between Bartonella quintana, Bartonella henselae, and Coxiella burnetii. J Clin Microbiol 1996;34:2270-4.
21. Rolain JM, Maurin M, Raoult D. Bacteriostatic and bactericidal activities of moxifloxacin against Coxiella burnetii. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:301-2.
22. Rolain JM, Boulou A, Mallet MN, Raoult D. Correlation between ratio of serum doxycycline concentration to MIC and rapid decline of antibody levels during treatment of Q fever endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2673-6.
23. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. Arch Intern Med 2002;162:701-4.
24. Langley JM, Marrie TJ, Leblanc JC, Almudevar A, Resch L, Raoult D. Coxiella burnetii seropositivity in parturient women is associated with adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol 2003;189:228-32.
25. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis 2005;5:219-26.
26. Riechman N, Raz R, Keysary A, Goldwasser R, Flatau E. Chronic Q fever and severe thrombocytopenia in a pregnant woman. Am J Med 1988;85:253-4.
27. Stein A, Raoult D. Q fever during pregnancy: a public health problem in southern France. Clin Infect Dis 1998;27:592-6.
28. Raoult D, Stein A. Q fever during pregnancy--a risk for women, fetuses, and obstetricians. N Engl J Med 1994;330:371.
29. Ludlam H, Wreghitt TG, Thornton S, Thomson BJ, Bishop NJ, Coomber S, et al. Q fever in pregnancy. J Infect 1997;34:75-8.
30. Anonymous. Editorial comment on q fever transmitted by blood transfusion-United States. Canadian Disease Weekly(Report) 1977;3:210.

# *Vibrio alginolyticus*-infecties na zwemmen in de Oosterschelde

F.M. Schets, H.H.J.L. van den Berg, A.A. Demeulemeester, E. van Dijk, S.A. Rutjes, H.J.P van Hooijdonk, A.M. de Roda Husman

## Samenvatting

Vanuit verschillende Europese landen kwamen gedurende de zomer van 2006 berichten over wond- en oorinfecties en gevallen van sepsis veroorzaakt door diverse *Vibrio*-soorten. Alle infecties waren geassocieerd met contact met (oppervlakte)water. In Nederland werden in het kader van het Project Landelijk Onderzoek Naar Zwemwaterklachten (PLONZ) drie patiënten met een *Vibrio alginolyticus*-infectie gemeld. De patiënten hadden allen wond- of oorinfecties opgelopen, vermoedelijk bij het zwemmen in de Oosterschelde. Onderzoek bevestigde de aanwezigheid van *V. alginolyticus* in het Oosterscheldewater. Tevens werd hierin *V. parahaemolyticus* aangetroffen. In de warme zomer van 2006 waren de hoge watertemperaturen gunstig voor de groei van *Vibrio*. Wanneer klimaatveranderingen leiden tot een noordwaartse verschuiving van warm zomerweer en hoge watertemperaturen, worden zwemmers in de toekomst mogelijk vaker blootgesteld aan wateroverdraagbare pathogenen waarvoor deze omstandigheden gunstig zijn, zoals *Vibrio*-soorten.

**Trefwoorden:** *Vibrio*, *alginolyticus*, recreatiewater, wondinfecties

## *Vibrio*-infecties in Europa in 2006

Tijdens de zomer van 2006 werden vanuit verschillende Europese landen wondinfecties bij zwemmers gemeld. Deze werden veroorzaakt door *Vibrio*-species. In Duitsland werd melding gemaakt van drie mensen met een *Vibrio vulnificus*-infectie,<sup>1</sup> terwijl drie mensen uit Zuidoost Zweden waren geïnfecteerd met niet-toxineproducerende *V. cholerae* non-O1, non-O139.<sup>2</sup> Zowel de drie Duitse patiënten als twee van de drie Zweedse patiënten hadden een onderliggende (chronische) aandoening. Alle infecties waren geassocieerd met contact met water uit de Baltische Zee. In Denemarken hebben laboratoria voor klinische microbiologie in 2006 15 humane infecties met pathogenen uit zeewater behorend tot het genus *Vibrio* gediagnosticeerd. Het betrof voornamelijk huid- en oorinfecties veroorzaakt door *V. alginolyticus* en *V. parahaemolyticus*.<sup>3</sup> In Polen werden twee opzichzelfstaande gevallen van sepsis veroorzaakt door *V. cholerae* non-O1, non-O139 gerapporteerd. Beide gevallen waren gerelateerd aan blootstelling aan water; het betrof een meer waarin ook

*V. cholerae* non-O1, non-O139 werd aangetroffen en een oude waterbron die op epidemiologische gronden als mogelijke besmettingsbron werd aangemerkt, maar waaruit geen *Vibrio* kon worden gekweekt.<sup>4</sup>

## Pathogene *Vibrio*-species

Bacteriën uit het genus *Vibrio* zijn halofiele gramnegatieve bacteriën die behoren tot de normale marine flora. Bij verhoogde watertemperaturen zijn deze bacteriën in staat om zich in zout water te vermenigvuldigen.<sup>5</sup> Er zijn 12 *Vibrio*-soorten geïdentificeerd als humaan pathogeen; infecties met *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus*, *V. vulnificus* en *V. cholerae* non-O1, non-O139 komen het meest frequent voor.<sup>6</sup> *V. parahaemolyticus*-infecties worden geassocieerd met gastro-enteritis na consumptie van besmette zeevis, schelp- en schaaldieren, maar *V. parahaemolyticus* kan ook wondinfecties veroorzaken wanneer open wonden worden blootgesteld aan besmet warm zeewater.<sup>7</sup> *V. alginolyticus* veroorzaakt wondinfecties<sup>8</sup> en oorinfecties,<sup>9</sup> maar ook gastro-enteritis<sup>10</sup> en bacteriëmie bij immuungecompromitteerde personen na consumptie van rauwe schelpdieren.<sup>11</sup> *V. vulnificus* is de veroorzaker van ernstige wondinfecties en gastro-enteritis; infecties zijn vaak geassocieerd met respectievelijk het openen dan wel consumeren van besmette oesters. Sepsis treedt op bij alcoholisten en mensen met chronische leveraandoeningen.<sup>5,6</sup> Zowel *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus* als *V. vulnificus* zijn in Nederland gerapporteerd als veroorzaker van wekedeleninfecties waarbij soms ernstige necrose van geïnfecteerde weefsels optrad.<sup>12</sup> *V. cholerae* non-O1, non-O139 veroorzaakt hoofdzakelijk milde, zelflimiterende diarree en wordt vooral gerelateerd aan consumptie van besmet voedsel, met name zeevis, schelp- en schaaldieren.<sup>5</sup>

H.H.J.L. van den Berg, S.A. Rutjes, A.M. de Roda Husman, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Laboratorium voor Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie, Bilthoven, E. van Dijk, H.J.P van Hooijdonk, GGD Zeeland, Goes, A.A. Demeulemeester, Stichting Oosterscheldeziekenhuizen, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Goes. Correspondentieadres: mw. F.M. Schets, Laboratorium voor Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, e-mail: ciska.schets@rivm.nl.



### Project Landelijk Onderzoek Naar Zwemwaterklachten

Sinds 2004 voert het RIVM gedurende het badseizoen het Project Landelijk Onderzoek Naar Zwemwaterklachten (PLONZ) uit.<sup>13,14</sup> PLONZ heeft als doel om een beperkt aantal uitbraken die mogelijk met zwemwater zijn gerelateerd, nader te onderzoeken en een eventueel causaal verband tussen het optreden van gezondheidsklachten en de aanwezigheid van pathogenen in het water vast te stellen. Hiertoe wordt aan provincies en GGD'en gevraagd clusters van watergerelateerde gezondheidsklachten direct bij het RIVM te melden, en niet na afloop van het badseizoen. Zo is het mogelijk tijdig nader microbiologisch onderzoek van het zwemwater uit te voeren en gerichte vragenlijsten aan patiënten uit te delen of te versturen.

In de zomers van 2004 tot 2007 ontving het RIVM in totaal 42 directe meldingen van incidenten van mogelijk recreatiewater gerelateerde gezondheidsklachten. Hiervan werden er 12 nader onderzocht. Het onderzoek betrof vijf incidenten van zwemmersjeuk, drie incidenten van gastro-enteritis en drie incidenten van oorklachten. Bij een aantal van deze incidenten konden de klachten veroorzakende pathogene micro-organismen, zoals *Trichobilharzia* (zwemmersjeuk)<sup>15</sup> en *Pseudomonas aeruginosa* (oorontsteking)<sup>14</sup> in het water worden aangetoond.

### Patiënten met *Vibrio*-infecties in Nederland

Op 24 juli 2006 maakte de GGD Zeeland, na contact met het Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie van het Oosterscheldeziekenhuis in Goes, in het kader van PLONZ melding van een cluster van drie patiënten met een *Vibrio alginolyticus*-infectie. Alle patiënten hadden deze infectie opgelopen na het zwemmen op verschillende maar dicht bij elkaar gelegen locaties in de Oosterschelde. Patiënt A was een 73-jarige vrouw die door een val een wond aan haar knie had opgelopen; *V. alginolyticus* werd uit het gewrichtsvocht geïsoleerd. Patiënt B was een 18-jarige vrouw met een wond aan één van haar handen waaruit de bacterie werd gekweekt. Patiënt C was

een 11-jarige jongen die na het zwemmen een oorontsteking kreeg. Bij hem werd *V. alginolyticus* geïsoleerd uit één van de oren. De patiënten werden allen met amoxicilline-clavulaanzuur behandeld en herstelden snel. Eind augustus 2006 werd in het Oosterscheldeziekenhuis nog een vierde patiënt gediagnosticeerd. Deze man had een oorontsteking, en uit een ooruitstrijk werd *V. alginolyticus* geïsoleerd; het betrof echter geen reïncultuur, er was eveneens *Staphylococcus aureus* aanwezig. Nadere gegevens over deze patiënt ontbreken. Naar aanleiding van deze meldingen werd water uit de Oosterschelde onderzocht op de aanwezigheid van *Vibrio*-species.

### Onderzoek van zwemwater

Het water in de Oosterschelde werd op 28 augustus, 4 september en 4, 11 en 18 oktober 2006 bemonsterd. Monstervolumes van 0,001 tot 100 ml werden onderzocht. Voorophoping vond plaats in alkalisch gebufferd peptonwater (ABPW) gedurende 6 uur bij 36 °C, waarna werd uitgestreken op thiosulfaat citraat bile sucrose agar (TCBS). Deze platen werden gedurende 18 uur bij 36 °C geïncubeerd, gevolgd door bevestiging van verdachte kolonies, die bestond uit controle op groei in aanwezigheid van 0-3-6-8-10 procent NaCl, gevoeligheid voor O129 (10 of 150 mg) en het inzetten van een API-20E-identificatiestrip. Zowel *V. alginolyticus* als *V. parahaemolyticus* werden regelmatig aangetroffen in het Oosterscheldewater (tabel 1). Hiermee werd bevestigd dat het Oosterscheldewater voor de vier patiënten een waarschijnlijke besmettingsbron is geweest.

### Klimaatveranderingen

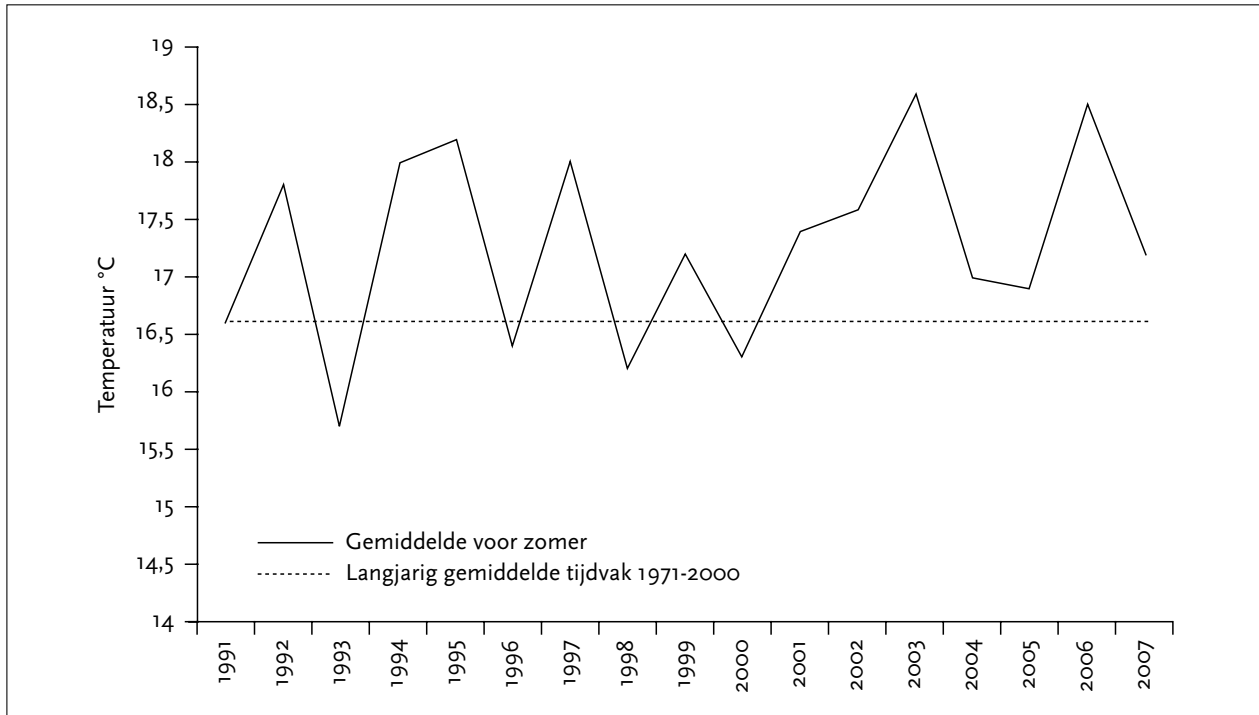
Gedurende de zomer van 2006 werden in heel Europa hoge temperaturen gemeten; de daarmee gepaard gaande stijging van de watertemperatuur was gunstig voor de groei van *Vibrio*-soorten. Sinds 2001 ligt de gemiddelde temperatuur gedurende de zomer (juni, juli, augustus) boven de langjarig gemiddelde zomertemperatuur, terwijl

Tabel 1. *Vibrio*-species in water uit de Oosterschelde.

DATUM	AANWEZIGHEID VIBRIO SPP. IN ONDERZOCHT VOLUME (ML)				
	10	1	0,1	0,01	0,001
28-08-2006	<i>parahaemolyticus</i> <i>alginolyticus</i>	<i>alginolyticus</i>	nt	nt	nt
04-09-2006	<i>parahaemolyticus</i> <i>alginolyticus</i>	<i>parahaemolyticus</i> <i>alginolyticus</i>	<i>alginolyticus</i>	-	nt
04-10-2006	+	+	+	<i>alginolyticus</i>	-
11-10-2006	+	<i>alginolyticus</i>	<i>alginolyticus</i>	-	-
18-10-2006	+	+	<i>parahaemolyticus</i>	+	-

nt: niet onderzocht; +: verdacht *Vibrio* aanwezig, maar niet rein gekweekt vanwege te groot aantal kolonies op TCBS-plaat; -: geen (verdacht) *Vibrio* aanwezig.

Figuur 1. De gemiddelde temperatuur in de zomer (juni, juli, augustus) in de periode 1991 tot 2007, vergeleken met de langjarig gemiddelde zomer-temperatuur in het tijdvak 1971 tot 2000 (bron: www.knmi.nl).



de gemiddelden er in de jaren daarvoor ook regelmatig onder lagen (zie *figuur 1*). Zowel in de zomer van 2006 als in de zomers van 1992 en 1994, toen eveneens *Vibrio* uit Nederlands oppervlaktewater werd geïsoleerd,<sup>16,17</sup> lag de gemiddelde temperatuur ruim boven het langjarig gemiddelde. Klimaatveranderingen die leiden tot een noordwaartse verschuiving van warm zomerweer en verhoogde watertemperaturen in de gematigde klimaatzones van Noordwest Europa zullen naar verwachting in de komende jaren een toename veroorzaken van de blootstelling van zwemmers aan endemische wateroverdraagbare pathogenen waarvoor de groeiomstandigheden gunstiger worden, zoals pathogene marine *Vibrio*-soorten.<sup>18</sup>

## Literatuur

- Frank C, Littmann M, Alpers K, Hallauer J. *Vibrio vulnificus* woud infections after contact with the Baltic Sea, Germany. *Euro Surveil* 2006;11(8):E060817.
- Andersson Y, Ekdahl K. Wound infections due to *Vibrio cholerae* in Sweden after swimming in the Baltic Sea, summer 2006. *Euro Surveil* 2006;11(8):E060803.
- Andersen PH. Infections with seawater bacteria. *EPI-NEWS* 2006;(26-32):1. ([http://www.ssi.dk/graphics/en/news/epinews/2006/PDF/2006-26\\_32-final-www\\_2.pdf](http://www.ssi.dk/graphics/en/news/epinews/2006/PDF/2006-26_32-final-www_2.pdf)).
- Stypulkowska-Misiurewicz H, Pancer K, Roszkowiak A. Two unrelated cases of septicemia due to *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 in Poland, July and August 2006. *Euro Surveil* 2006;11(11):E061130.
- Morris JG Jr. Cholera and other types of vibriosis: a story of human pandemics and oysters on the half shell. *Clin Infect Dis* 2003;37:272-80.
- Oliver JD, Kaper JB. *Vibrio* species. In: Doyle MP, Beuchat LR, Montvilee TJ (Eds) *Food Microbiology – Fundamentals and Frontiers*. ASM Press 1997. Washington DC, pp. 228-64.
- Daniels NA, MacKinnon L, Bishop R, Altekruze S, Ray B, Hammond RM, et al. *Vibrio parahaemolyticus* infections in the United States, 1973-1998. *J Infect Dis* 2000;181:1661-6.
- Opal SM, Saxon JR. Intracranial infection by *Vibrio alginolyticus* following injury in salt water. *J Clin Microbiol* 1986;23(2):373-4.
- Hornstrup MK, Gahrn-Hansen B. Extraintestinal infections caused by *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio alginolyticus* in a Danish county, 1987-1993. *Scand J Infect Dis* 1993;25(6):735-40.
- Caccamese SM, Rastegar DA. Chronic diarrhea associated with *Vibrio alginolyticus* in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 1999;29:946-7.
- Chien JY, Shih JT, Hsueh PR, Yang PC, Luh KT. *Vibrio alginolyticus* as the cause of pleural empyema and bacteremia in an immunocompromised patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:401-3.
- Veenstra J, Rietra PJGM, Goudswaard J, Kaan JA, van Keulen PHJ, Stoutenbeek ChP. Extra-intestinale infecties door *Vibrio* spp. in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(13):654-7.
- Schets FM, de Roda Husman AM. Gezondheidsklachten in relatie tot recreatie in oppervlaktewater in de zomer van 2004. *Infect Bull* 2005;16(10):372-7.
- Schets FM, de Roda Husman AM. Gezondheidsklachten in relatie tot recreatie in oppervlaktewater in de zomer van 2005. *Infect Bull* 2007;18(02):55-9.
- Schets FM, Lodder WJ, van Duynhoven YTHP, de Roda Husman AM. Cercarial dermatitis in the Netherlands caused by *Trichobilharzia* spp. *J Wat Health* 2008;06(2):187-95.
- Veenstra J, Rietra PJGM, Coster JM, Slaats E, Dirks-Go S. Seasonal variations in the occurrence of *Vibrio vulnificus* along the Dutch coast. *Epidemiol Infect* 1994;112:285-90.
- Visser IJR. Non-O1-*Vibrio cholerae* in oppervlaktewater van Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(43):2155-6.
- Schijven JF, de Roda Husman AM. Effect of climate changes on waterborne disease in the Netherlands. *Wat Sci Techn* 2005;51(5):78-87.

# Het leggen van de klemtoon

B.H. Rep

In het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie nummer 1 2008 vraagt collega Sabbe aandacht voor het leggen van de klemtoon op de juiste plaats in wetenschappelijke namen. Als voorbeeld van “de macht van de massa” noemt hij de uitspraak van *Plasmodium falciparum* die naar zijn opvatting *P. falcipārum* zou moeten zijn en niet *P. falciparum* zoals in “bijna heel Nederland wordt uitgesproken”.

Hier voel ik mij aangesproken omdat ik in de 25 jaren waarin ik de aanstaande artsen (en dus ook vele medisch-microbiologen) de eerste beginselen van de medische parasitologie bijbracht, de uitspraak *P. falciparum* (met de klemtoon op -ci- !) propageerde. Ik denk dat ik aan de naar schatting meer dan 5000 door mij aldus geïnstrueerde artsen verplicht ben een verklaring te geven van mijn klemtoonkeuze.

De *International Code of Zoological Nomenclature* geeft uitgebreide voorschriften voor de correcte schrijfwijze van wetenschappelijke namen voor dierlijke organismen, waarvan – in dit verband – de belangrijkste is dat soortnamen Latijnse namen moeten zijn. Over de uitspraak, laat staan de klemtoon, rept de code met geen woord en ook in de standaardwerken voor parasitologie en zelfs in de specifieke handboeken voor malaria kunnen ter nauwernood aanwijzingen voor de uitspraak van de soortnamen worden gevonden. Kennelijk volstaat voor de auteurs het gegeven dat een Latijns woord ook volgens de regels van de Latijnse grammatica moet worden uitgesproken.

In het Latijn is het metrum belangrijk en daarvoor gelden duidelijke regels. Meerlettergrepige woorden kunnen eindigen met een dactylus (lang-kort-kort) met de klemtoon op de lange lettergreep, of een spondeus (lang-lang) waarbij de klemtoon op de een-na-laatste lettergreep valt. Deze lettergreep is dus cruciaal, want als deze kort is, valt de klemtoon op de derde lettergreep van achteren, en anders op de tweede.

Voor de naam *falciparum* is dus van belang of de tweede lettergreep (-pa-) lang of kort is. Naar mijn mening is die kort en derhalve geldt de uitspraak *falcipārūm*.

Maar er geldt een uitzondering: als men wil benadrukken dat de naam samengesteld is uit twee of meer samengevoegde namen, dan kan men dit via de uitspraak laten blijken. Zo kent het Griekse alfabet een korte en een lange o, respectievelijk de omicron en de omêga. Toch spreken

velen de omêga uit als omêga (“de alpha en de omega”) zonder dat dit als gezichtsverlies wordt ervaren.

Evenals collega Sabbe maak ik geregeld van deze mogelijkheid gebruik, zij het dan uit didactische overwegingen, ter verklaring van bijvoorbeeld de morfologie van de parasiet: *Schisto-sōma* (= gespleten lichaam) of *Ancylostōma* (= met haken in de bek).

De naam ‘*falciparum*’ danken wij aan W.H. Welch (1897), die volgens P.C. Beaver deze naam samenstelde uit de Latijnse woorden ‘*falx*’ (sikkel) en ‘*parere*’ in de betekenis van ‘voortbrengen’. Beaver voegt daaraan toe dat het niet de bedoeling is om *falciparum* te vertalen als ‘lijkend op een sikkel’. En toch ligt daarin het probleem verscholen. Want volgens het Latijns-Nederlandse Woordenboek van Muller, Renkema en Van der Heyde moeten we bij het woord ‘*parere*’ een keuze maken uit ‘*pāreo*’ (met lange vocaal, = zichtbaar zijn, zich vertonen) en ‘*pārio*’ (met korte vocaal, = ter wereld brengen). Als we de vertaling ‘ter wereld brengen’ accepteren, heeft de lettergreep -pa- een korte vocaal, is dus kort en moeten we kiezen voor de uitspraak *P. falcipārūm*. Als we echter kiezen voor de vertaling ‘zich vertonen’, dan heeft de lettergreep -pa- een lange vocaal en spreken we van *P. falcipārum*. Maar deze vertaling wordt nu juist door de auteur uitgesloten, dus kunnen we de uitspraak *P. falcipārum* ook niet gebruiken.

En dan is er nog een derde argument: de parasiet maakt geen sikkels, maar transformeert zich tot sikkelvormige gametocyten, dus waarom zouden we dan met de uitspraak *falcipārum* de nadruk willen leggen op iets wat niet correct is?

Rekening houdend met het feit dat vele microbiologen geen klassieke vooropleiding hebben gehad, lijkt het mij het meest zinvol te adviseren om voor de uitspraak van Latijnse namen de algemene regel te volgen en dus te letten op de tweede lettergreep van achteren: is deze kort dan valt de klemtoon op de derde lettergreep van achteren, en anders op de tweede.

Het getuigt van eruditie om via de uitspraak de aandacht te vestigen op de etymologie van soortnamen, maar er is geen enkel voorschrift dat ons daartoe verplicht.

Correspondentieadres: Dr. B.H. Rep, Nuisvelderbos 7, 7217 RP Harfsen, e-mail: b.h.rep@hetnet.nl.

# Cutane nodulus als uiting van gedissemineerde cryptokokkose bij een levertransplantatiepatiënt

R.P. Schade, B. Peters, A.M.L. Oude Lashof, B.J. Kullberg, P.E. Verweij

## Samenvatting

Een 48-jarige man die een levertransplantatie had ondergaan en tacrolimus als immuunsuppressie gebruikte, presenteerde zich met een geïsoleerde zwelling op het bovenbeen veroorzaakt door een infectie met *Cryptococcus neoformans*. De anamnese vermeldde geen penetrerend trauma of beschadiging van de huid. Aanvullend onderzoek liet zien dat er sprake was van een gedissemineerde cryptokokkeninfectie. De patiënt werd behandeld met fluconazol per os gedurende circa een jaar en werd hiermee klachtenvrij. Tacrolimus heeft net als andere calcineurineremmers een antifungale werking, waardoor een gedissemineerde cryptokokkeninfectie gemitigeerd kan verlopen. De werking van tacrolimus lijkt echter verminderd op plaatsen met een lagere temperatuur, zoals de huid. Hierdoor kan een gedissemineerde cryptokokkose zich presenteren als een geïsoleerde cutane laesie. Bij orgaantransplantatiepatiënten die tacrolimus gebruiken kan een cutane cryptokokkose dus een eerste uiting zijn van een gedissemineerde infectie. Ook bij afwezigheid van andere symptomen moet daarom diagnostiek naar gedissemineerde cryptokokkose worden verricht, en dient therapie spoedig te worden gestart.

**Trefwoorden:** cutane nodulus, gedissemineerde cryptokokkose, *Cryptococcus neoformans*

## Ziektegeschiedenis

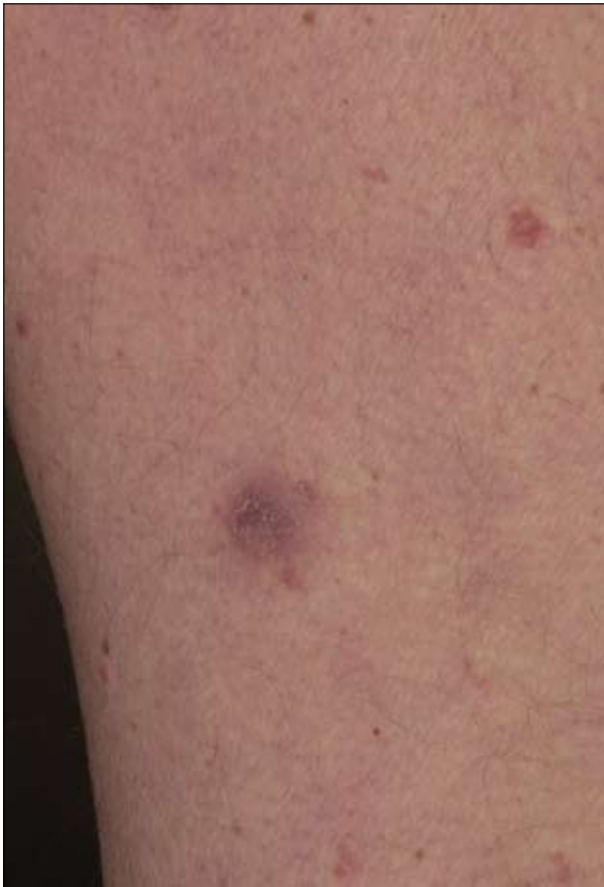
Patiënt A, een 48-jarige man, werd door de huisarts verwezen naar de dermatoloog vanwege een nodulaire afwijking op zijn rechterbovenbeen en verslechtering van zijn psoriasis vulgaris. Patiënt had sinds 12 jaar een auto-immuunhepatitis, gecombineerd met een primaire scleroserende cholangitis, wat uiteindelijk resulteerde in een levertransplantatie in 2005, zeven maanden voor presentatie. Als immuunsuppressieve medicatie gebruikte hij sindsdien tacrolimus (2 dd 4 mg) en prednison (1 dd 10 mg). Hij gebruikte geen andere immuunsuppressiva. Hij was al meer dan 30 jaar bekend met psoriasis en had sinds ongeveer een maand een exacerbatie hiervan, mogelijk geassocieerd met de behandeling met tacrolimus. Naast

de psoriasislaesies had patiënt sinds twee maanden een nieuwe, niet-psoriatische laesie op zijn rechterbovenbeen. Deze laesie was nodulair, nam langzaam in grootte toe en voelde pijnlijk aan. Er was anamnestic geen sprake van een recent trauma van dit gebied. De patiënt had geen systemische klachten en had de afgelopen periode geen koorts gehad. Bij lichamelijk onderzoek werd een niet-zieke man gezien, met over zijn gehele lichaam verspreide, nummulaire, erythematosquameuze psoriasiforme plaques. Op de mediale zijde van het rechterbovenbeen bevond zich een nodulaire afwijking van 5 bij 3 cm, die vastzat aan de onderlaag. De afwijking was paarsrood van kleur, geïndureerd en pijnlijk bij aanraking (zie *figuur 1*). Er waren geen pathologisch vergrote lymfklieren palpabel. Overig lichamelijk onderzoek liet geen bijzonderheden zien. Laboratoriumonderzoek: Hb 8,3 mmol/l, leukocyten  $5,7 \times 10^9/l$  (differentiatie 74% neutrofiële segmentkernigen, 21% lymfocyten, 5% monocyt), trombocyten  $106 \times 10^9$ , alkalische fosfatase 55 U/l,  $\gamma$ GT 29 U/l, ASAT 47 U/l, ALAT 99 U/l, LDH 399 U/l, ureum 6,1 mmol/l, creatinine 92  $\mu$ mol/l. Het aantal CD4<sup>+</sup>-cellen bedroeg  $0,19 \times 10^9/l$  (referentiewaarde  $0,56-1,49 \times 10^9/l$ ).

Er werd een biopt genomen van de laesie. Histologisch onderzoek toonde een diepe cutane abcederende ontsteking met fibrinoïde veranderingen van de bloedvaten. Op diverse plaatsen werden micro-organismen gezien, verdacht voor

Drs. B. Peters, assistent-geneeskundige, afdeling Dermatologie, mw. drs. A.M.L. Oude Lashof en prof. dr. B.J. Kullberg, internisten-infectiologen, afdeling Algemeen Inwendige Geneeskunde, prof. dr. P.E. Verweij, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Nijmeegs Universitair Centrum voor Infectieziekten, Universitair Medisch Centrum St Radboud.  
Correspondentieadres: dr. R.P. Schade, assistent-geneeskundige, afdeling Medische Microbiologie, Nijmeegs Universitair Centrum voor Infectieziekten, Universitair Medisch Centrum St Radboud.  
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, e-mail: r.schade@mmb.umcn.nl.

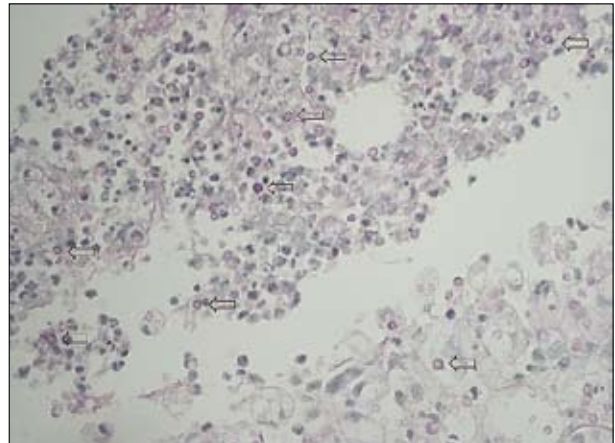
Figuur 1. Detail van de huidafwijking. Op de mediale zijde van het rechterbovenbeen bevindt zich een nodulaire, paarsrode laesie van 5 bij 3 cm. De afwijking zat vast aan de onderlaag, was geïndureerd, en pijnlijk bij aanraking.



gisten (zie figuur 2a). De directe kleuring met blancophor-P toonde inderdaad gisten, sterk verdacht voor cryptokokken (zie figuur 2b). De kweek was positief voor *C. neoformans* variëteit *neoformans* (serotype AD) en de gist was in vitro gevoelig voor fluconazol (MIC 4 mg/l) volgens de NCCLS-criteria.

Het cryptokokkenantigeen in bloed, bepaald om een gedissemineerde cryptokokkose op te sporen, was positief in een titer van 1:4. Bloedkweken waren negatief. Een lumbale punctie toonde geen cellen in de liquor, een totaaleiwit van 492 mg/l en een glucose van 4,0 mmol/l (normaal). Zowel kweken als cryptokokkenantigeen in de liquor waren negatief, waarmee een meningeale lokalisatie van de cryptokokkose werd uitgesloten. Concluderend bleek er sprake van een gedissemineerde cryptokokkose met als enige klinische uiting een cutane cryptokokkenlaesie. Patiënt werd behandeld met fluconazol per os (1 dd 800 mg) gedurende acht weken, gevolgd door 1 dd 400 mg gedurende acht maanden. Vanwege de voortgezette immuunsuppressieve therapie en een verlaagd CD4<sup>+</sup>-getal

Figuur 2a. Detail van het histologisch preparaat van de huidafwijking (PAS-kleuring). Lymfocytair infiltraat rondom adnexen en bloedvaten. Fibrinoïde veranderingen van de bloedvaten. Op diverse plekken (zie pijlen) zijn de cryptokokken aanwezig, sommige met knopvorming.



Figuur 2b. Directe preparaten van biopsiemateriaal (blancophor-P-kleuring). Het preparaat toont diverse cryptokokken, onregelmatig van vorm, met knopvorming.



(0,17-0,22x10<sup>9</sup>/l) werd secundaire profylaxe met fluconazol 1 dd 200 mg voor onbepaalde tijd voorgeschreven. Tijdens de therapie werd de cryptokokkenlaesie geleidelijk kleiner. Na vier maanden was het cryptokokkenantigeen in het serum negatief. Lichamelijk onderzoek na 12 maanden liet alleen nog een restlitteken aan het bovenbeen zien. Andere manifestaties van gedissemineerde cryptokokkose waren niet opgetreden.

### Beschouwing

*C. neoformans* is een gekapselde gist die alom aanwezig is in de natuur. De belangrijkste route waardoor de mens wordt geïnfecteerd is via inhalatie van infectieuze partikels.<sup>1</sup> Na inhalatie kan de cryptokok bij patiënten met een normale afweer latent aanwezig blijven in de longen of regionale lymfklieren.<sup>2</sup> Het afweersysteem zorgt hier

voor een lokale, granulomateuze ontsteking, vergelijkbaar met infectie met *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>1</sup> Bij patiënten met een gestoorde cellulair afweer kan een infectie met cryptokokken leiden tot hematogene verspreiding. Het micro-organisme heeft hierbij een voorkeur voor disseminatie naar het centraal zenuwstelsel. Actieve infectie leidt daar tot meningitis/meningo-encefalitis, gekenmerkt door een sterk verhoogde liquordruk.

Cutane infectie met cryptokokken kan ontstaan als gevolg van directe inoculatie van de huid, bijvoorbeeld na verwonding aan een met cryptokokken gecontamineerd voorwerp. In de literatuur beschreven voorbeelden van primaire cutane cryptokokkose zijn het gevolg van verwondingen aan een scherpe rand van een vogelhuisje of een gecontamineerde injectienaald.<sup>3,4</sup> Een dergelijke directe inoculatie kan leiden tot huidlaesies variërend van een nodulus of een kleine ulcererende afwijking, tot cellulitis en flegmone.<sup>5</sup> Primaire cutane cryptokokkose treedt vooral op bij immuungecompromitteerde patiënten, maar kan ook bij mensen zonder immuunstoornis optreden.

Meestal is een cutane cryptokokkose echter een uiting van een hematogeen gedissemineerde infectie met cryptokokken.<sup>6</sup> Geschat wordt dat bij ongeveer 5 procent van de patiënten met een gedissemineerde cryptokokkeninfectie ook strooihaarden in de huid ontstaan.<sup>1</sup> Meestal betreft het bij deze secundaire cutane cryptokokkose multipale laesies die verspreid over het lichaam voorkomen, en meestal op niet aan zonlicht blootgestelde lichaamsdelen.<sup>7</sup> Dit in tegenstelling tot een primaire cutane cryptokokkose waarbij het doorgaans gaat om een geïsoleerde laesie.

Orgaantransplantatiepatiënten hebben als gevolg van het gebruik van immuunsuppressiva een verhoogde kans op een gedissemineerde cryptokokkose. Er blijken echter duidelijke verschillen te bestaan tussen de symptomatologie van cryptokokkose bij orgaantransplantatiepatiënten met verschillende immuunsuppressiva. Singh et al. beschreven in een recente studie het beloop van 111 patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan en een cryptokokkeninfectie kregen.<sup>8</sup> De patiënten die tacrolimus of ciclosporine gebruikten, hadden significant minder vaak een meningitis als uiting van gedissemineerde cryptokokkose dan patiënten die azathioprine of mycofenolaatmofetil gebruikten: 48 vs. 80 procent ( $p=0,02$ ). Het blijkt dat patiënten met tacrolimus juist vaker een cutane manifestatie van gedissemineerde cryptokokkose hebben.<sup>9</sup> Het overgrote deel van alle beschreven patiënten met een cutane uiting van cryptokokkose had geen enkel ander klinisch symptoom van een gedissemineerde infectie.

Net als ciclosporine is tacrolimus een remmer van het intracellulaire enzym calcineurine, dat specifiek is voor T-cellen, waardoor het de T-celactivatie remt. Calcineurine bevindt zich ook in gisten en schimmels en speelt hier

een centrale rol in de homeostase en de intracellulaire signaaltransductieroutes.<sup>10</sup> Door deze centrale rol van calcineurine bij gisten en schimmels hebben calcineurineremmers als tacrolimus en ciclosporine ook een antifungale werking. Hierdoor lijkt een gedissemineerde cryptokokkose bij patiënten met calcineurineremmers gemitigeerd te verlopen in vergelijking met andere immuunsuppressiva. Interessant is echter dat het antifungale effect van calcineurineremmers minder goed is bij lagere temperaturen.<sup>10,11</sup> Dit suggereert dat cryptokokken juist in de huid de kans krijgen om voor een klinisch waarneembare infectie te zorgen bij patiënten die tacrolimus gebruiken. Mogelijk zou dit het relatief vaker voorkomen van cutane manifestaties van gedissemineerde cryptokokkose bij deze patiënten verklaren.

### Diagnostiek

De diagnostiek van cutane cryptokokkose is gebaseerd op het kweken van een biopt van de huid. *C. neoformans* groeit goed op alle routinebacteriologische en mycologische media, indien geïncubeerd onder aerobe condities bij een temperatuur van 30-35 °C. Om een gedissemineerde infectie uit te sluiten dient altijd bloed en liquor te worden gekweekt. Daarnaast moet cryptokokkenantigeen worden bepaald in bloed en liquor. Patiënten met een gedissemineerde infectie hebben altijd een positieve antigeentiter in bloed.<sup>1,9</sup>

De behandeling van een cryptokokkose wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen van de *Infectious Diseases Society of America* (IDSA).<sup>12</sup> Middel van keuze en duur van therapie zijn hierbij afhankelijk van de lokalisatie. Bij de patiënt die wij beschreven in dit artikel werd een actieve infectie in het centraal zenuwstelsel uitgesloten. Vanwege het milde beloop werd daarom besloten geen inductiebehandeling met amfotericine-B en flucytosine te geven, maar hem in de inductiefase uitsluitend te behandelen met fluconazol, in een hoge dosering (800 mg).

### Conclusie

Een gedissemineerde infectie met cryptokokken kan gemitigeerd verlopen bij orgaantransplantatiepatiënten die tacrolimus krijgen, doordat dit middel ook een antifungaal effect heeft. Omdat tacrolimus minder goed werkt bij lagere temperaturen kunnen cryptokokkeninfecties als eerste in de huid tot uiting komen. Een cutane cryptokokkenlaesie dient bij deze patiënten altijd te worden beschouwd als een uiting van een gedissemineerde infectie, en diagnostiek naar disseminatie dient altijd te worden verricht. Antifungale therapie moet langdurig worden gegeven om systemische complicaties te voorkomen.

### Dankwoord

De auteurs bedanken dr. W.A.M. Blokk, klinisch-patholoog, voor het beschikbaar stellen van figuur 2a.

## Literatuur

1. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:507-44.
2. Garcia-Hermoso D, Janbon G, Dromer F. Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. *J Clin Microbiol* 1999;37:3204-9.
3. Hafner C, Linde HJ, Vogt T, et al. Primary cutaneous cryptococcosis and secondary antigenemia in a patient with long-term corticosteroid therapy. *Infection* 2005;33:86-9.
4. Casadevall A, Mukherjee J, Yuan R, et al. Management of injuries caused by *Cryptococcus neoformans*-contaminated needles. *Clin Infect Dis* 1994;19:951-3.
5. Christianson JC, Engber W, Andes D. Primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised hosts. *Med Mycol* 2003;41:177-88.
6. Van Grieken SA, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, et al. Primary cryptococcal cellulitis in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:285-9.
7. Neuville S, Dromer F, Morin O, et al. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin Infect Dis* 2003;36:337-47.
8. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. *Cryptococcus neoformans* in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis* 2007;195:756-64.
9. Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 2001;7:375-81.
10. Odom A, Del Poeta M, Perfect J, et al. The immunosuppressant FK506 and its nonimmunosuppressive analog L-685,818 are toxic to *Cryptococcus neoformans* by inhibition of a common target protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:156-61.
11. Cruz MC, Del Poeta M, Wang P, et al. Immunosuppressive and nonimmunosuppressive cyclosporine analogs are toxic to the opportunistic fungal pathogen *Cryptococcus neoformans* via cyclophilin-dependent inhibition of calcineurin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:143-9.
12. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis* 2000;30:710-8.

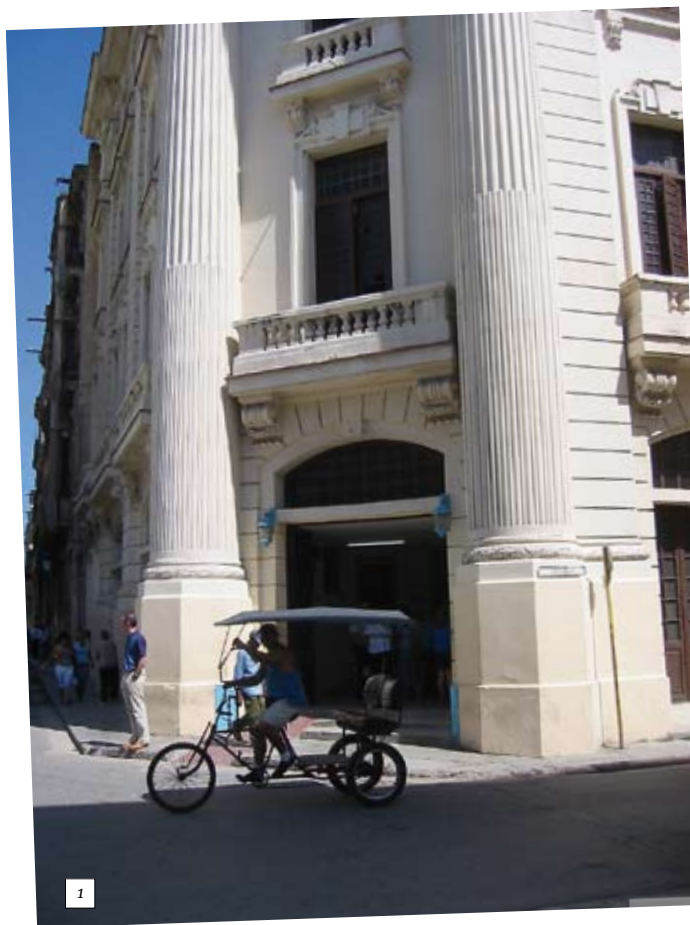
# De Havana Course on Travel and Tropical Medicine 2008

J.A. Kaan

Sinds acht jaar vindt in het Cubaanse Havana jaarlijks de *Havana Course on Travel and Tropical Medicine* plaats. Altijd in maart en het ene jaar beter bezocht dan het andere. Dit jaar vond de cursus plaats van 17 tot 20 maart en de opkomst was niet groot, liet ik me vertellen, ten opzichte van de vorige jaren: zes Nederlandse artsen-microbioloog en enkele epidemiologen, uit Canada en Ierland. Het idee voor het opzetten van deze cursus is ooit ingegeven door Jacques Meis, die ook altijd nog veel contacten onderhoudt met de Cubaanse collega's.

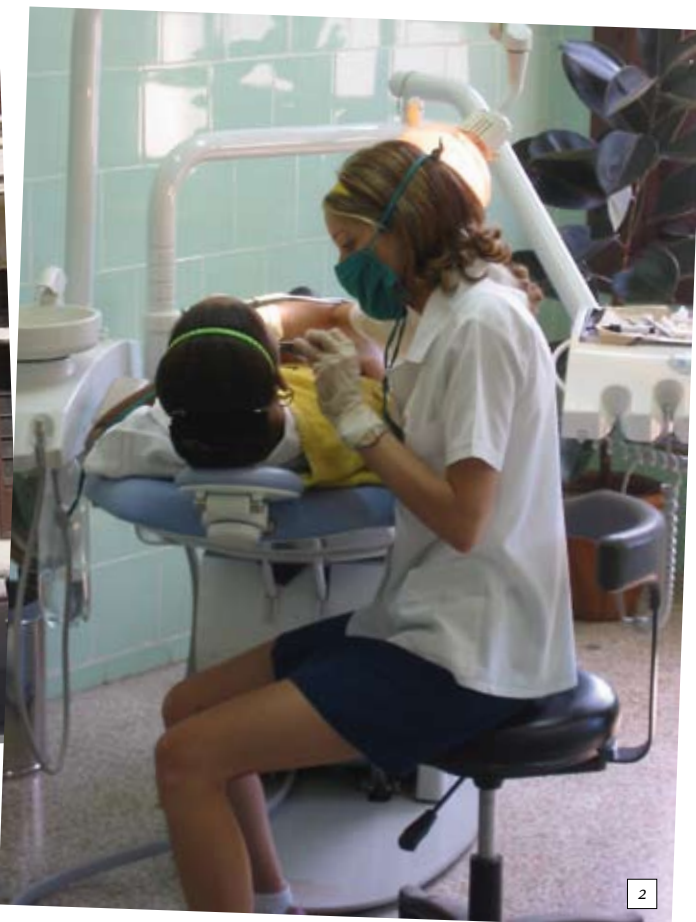
De organisator is Peter de Beer, een *travel medicine* specialist uit Maastricht. Hij probeert al jaren zijn collega's zo ver te krijgen deze cursus te bezoeken, maar hoewel hun beroep dat toch zou moeten impliceren, zijn ze niet reislustig genoeg. Een grote variatie aan deelnemers heeft in het verleden aan deze cursus deelgenomen, variërend van Spaanse apothekers, een Griekse scheepsarts, Duitse reizigersgeneeskundigen, Zweedse avonturiers en 'illegaal' deelnemende artsen uit de Verenigde Staten.

Correspondentieadres: J.A. Kaan, Diakonessenhuis, Postbus 80250, 3508 TG, Utrecht, e-mail: [jkaan@diakhuis.nl](mailto:jkaan@diakhuis.nl).



1

1,2: In Havana Vieja wordt een polikliniek bezocht die in Cuba de functie biedt van huisarts tot eenvoudig behandelcentrum. Er zijn ruim voldoende artsen in Cuba, wat het patiëntcontact ten goede komt.



2





Dan dus nu microbiologen en epidemiologen. Gedurende vier dagen ondernemen we de reis naar het even buiten Havana gelegen *Tropical Institute Pedro Kouri*, opgericht in 1937 door, inderdaad, Pedro Kouri. Zijn zoon, de huidige directeur Prof. Gustavo Kouri, inmiddels ook al op gevorderde leeftijd, is nog altijd actief in het onderzoek en hij ontvangt ons met alle égards.

Vervolgens worden wij onderhouden met lezingen van Cubaanse en Nederlandse collega's over diverse infectieziekten, ziekenhuishygiëne (Andreas Voss), schimmelinfecties (Jacques Meis) en de gezondheidszorg in Cuba. Wat je ook kunt zeggen over de Cubaanse politiek, er is veel geïnvesteerd in de gezondheidszorg, met name in preventie. Vaccinaties zijn universeel dan waar ook en verschillende infectieziekten konden op dit eiland worden uitgeroeid. Op het gebied van *dengue* is veel expertise in dit Cubaanse instituut. Een rondleiding door de laboratoria opent ons de ogen. Hoe kunnen onderzoekers met zo weinig middelen toch zoveel presteren?

Al met al is deze congresreis evenmin vergelijkbaar is met enig ander. Eens in je microbiologencarrière is het bijwonen van dit jaarlijks weerkerende congres een voorwaarde, al was het alleen maar om je postzegelverzameling compleet te maken!

Meer informatie over deze cursus vindt u op:  
[http://www.reizigerskliniek.nl/index.php?option=com\\_content&task=blogcategory&id=9&Itemid=58](http://www.reizigerskliniek.nl/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=9&Itemid=58)

3: De legendarisch verkrotte koloniale huizen in de binnenstad zijn mooi in hun schoonheid.

4: Het even buiten Havana gelegen *Tropical Institute Pedro Kouri*.

5: De stad is een belangrijk onderdeel van het genoegen van deze studiereis. Verschillende hotels worden door de congresbezoekers bewoond, vaak prachtige koloniale, soms beter, soms minder goed onderhouden.

# Landelijk Expertisecentrum Verpleging Verzorging gestart met Infectiepreventie

J.A. Kaan

Onlangs is het Landelijk Expertisecentrum Verpleging Verzorging (LEVV) gestart met het project Verpleegkundige Interventies infectiePreventie (VIP). Dit vierjarige project heeft als doel de hoeveelheid ziekenhuisinfecties drastisch terug te dringen.

## Doelstelling

In veel gevallen zijn ziekenhuisinfecties vermijdbaar, onder andere door het toepassen van richtlijnen van de Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Verpleegkundigen vormen de grootste beroepsgroep in ziekenhuizen. Zij hebben bovendien het meest langdurige en intensieve contact met patiënten. Daarom kunnen ze een grote bijdrage leveren aan infectiepreventie. Dit was voor het LEVV dan ook de reden om dit project te ontwerpen waarmee het expertisecentrum de WIP-richtlijnen beter toegankelijk, toepasbaar en evalueerbaar wil maken voor verpleegkundigen.

## De stappen van het project

De eerste stap van het project behelst het 'implementatierijp' maken van richtlijnen die relevant zijn voor verpleegkundigen. Deze worden voor het einde van 2008 gescreend op verpleegkundige aanbevelingen en beoordeeld op hun wetenschappelijke basis. Per verpleegkundige aanbeveling wordt bekeken wat het meetbare element is. Als de richtlijnen geen indicatoren bevatten, dan worden deze systematisch ontwikkeld en toegevoegd. Het vertalen van de richtlijnen naar handige praktijkkaarten is de laatste stap in het implementatierijp maken. Voor de geselecteerde richtlijnen wordt vervolgens een algemeen stappenplan voor implementatie gemaakt. Dat stappenplan kan later in het project nog per ziekenhuis

worden aangepast. Voor de derde fase, halverwege 2009, nodigt het LEVV 30 ziekenhuizen uit voor deelname aan het implementeren van één of meer van de geprioriteerde WIP-richtlijnen. Dat zal gebeuren in drie tranches van telkens 10 ziekenhuizen. Bij de implementatie werken adviseurs van het LEVV en verpleegkundigen en hygiënisten van de betreffende ziekenhuizen samen aan een stappenplan, toegesneden op de eigen organisatie.

In de vierde en laatste fase van het project selecteert het LEVV proces- en uitkomstindicatoren die geschikt zijn voor landelijk gebruik. Hierbij zal zoveel mogelijk worden aangesloten bij de bestaande indicatoren van het PREZIES-netwerk (zie <http://www.prezies.nl/>).

## Informatie

Tot slot zullen de uitkomsten op diverse wijzen worden gepubliceerd. Voortgangsinformatie zal geboden worden via de nieuwsbrief en de website van het LEVV.

Het project Verpleegkundige Interventies infectiePreventie heeft een doorlooptijd van 46 maanden. Een stuurgroep begeleidt het hele traject en creëert draagvlak in het veld. Het Ministerie van VWS steunt het project financieel.

Namens de NVMM heeft Jan Kaan ([jkaan@diakhuis.nl](mailto:jkaan@diakhuis.nl)) zitting genomen in de projectgroep. Meer informatie over het project is op te vragen bij Marieke Plas, adviseur en projectleider via tel 030 291 9039 of e-mail [m.plas@levv.nl](mailto:m.plas@levv.nl).

Correspondentieadres: J.A. Kaan, Diakonessenhuis, Postbus 80250, 3508 TG, Utrecht, e-mail: [jkaan@diakhuis.nl](mailto:jkaan@diakhuis.nl).

# Leergangen NSPOH

In de komende periode starten de volgende leergangen bij de NSPOH:

## **Adviesvaardigheden: doelgericht adviseren in de public health**

Dé module als u zich wilt bekwalen 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 12, 19 november en 10 december 2008

Kosten: € 1.170

Locatie: NSPOH te Utrecht

Informatie: [www.nspoh.nl](http://www.nspoh.nl), tel. 020-5664949, [info@nspoh.nl](mailto:info@nspoh.nl)

## **Global village vernieuwd**

Infectieziekten mondiaal gezien: het effect van en op de Nederlandse bestrijding van infectieziekten.

Doelgroep: professionals werkzaam in infectieziektebestrijding, artsen AGZ en JGZ en huisartsen

Data: dinsdag 9 en 16 december 2008

Kosten: € 650

Locatie: NSPOH te Amsterdam

Informatie: [www.nspoh.nl](http://www.nspoh.nl), tel. 020-5664949, [info@nspoh.nl](mailto:info@nspoh.nl)

## PERSONALIA

### **Nieuwe leden**

- Mw. N. van de Sande-Bruinsma, RIVM, EPI/Cib, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven
- Dr. J.R. Lo Ten Foe, UMCG, afdeling Medische Microbiologie, Postbus 30001, 9700 RB Groningen
- Mw. M.J. Vanspauwen, Academisch Ziekenhuis Maastricht, afdeling Medische Microbiologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
- Mw. B.S. Niel-Weise, Frederik-Hendrikplein 32, 2582 AX Den Haag
- Mw. D.L.J. Hes, Beeklaan 297, 2562 AH Den Haag
- Mw. Dr. A. Verbruggen, Mereldreef 1, B-9250 Waasmunster, België
- Mw. S. van den Berg, Erasmus Medisch Centrum, Afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam
- Dhr. M.P. Broekhuijsen, TNO Defensie en Veiligheid, Postbus 45, 2280 AA Rijswijk
- Dr. M.G.H.M. Beld, Academisch Medisch Centrum, Afd. Medische Microbiologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam

## PROMOTIES

### **3 juni 2008 - A.H. Mekuria**

Proefschrift: Visceral leishmaniasis in southwest Ethiopia: profiling human immuneresponses in a clinico-epidemiological setting.

Promotor: prof. dr. P.A. Kager. Universiteit van Amsterdam, AMC, afdeling Inwendige Geneeskunde.

### **27 juni 2008 - L.W. Brüggemann**

Proefschrift: Role of coagulation in cancer, infection and embryonic development.

Promotor: prof. dr. P.H. Reitsma. Copromotores: dr. C.A. Spek en dr. H.H. Versteeg. Universiteit van Amsterdam, AMC, afdeling Inwendige Geneeskunde.

### **8 oktober 2008 - E.M.S. Leijten**

Proefschrift: Cellular immune responses during latent *M. tuberculosis* infections.

Promotor: prof. dr. J.T. van Dissel. Copromotor: dr. S.M. Arend. Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Infectieziekten.

### **14 oktober 2008 - J. Manniën**

Proefschrift: Evaluation of the surveillance of surgical site infections within the Dutch PREZIES network.

Promotor: prof. dr. P.J. van den Broek. Copromotores: dr. S. van den Hof en dr. I. Gyssens. Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Infectieziekten.

## AGENDA

**5-9 AUGUSTUS 2008**

***International Congress of Mycology***

Istanbul, Turkije

Informatie: [Http://iums2008.org/mycology.aspx](http://iums2008.org/mycology.aspx),

e-mail: [marianna.viviani@unimi.it](mailto:marianna.viviani@unimi.it)

**7-12 SEPTEMBER 2008**

***16<sup>th</sup> International Pathogenic Neisseria Conference 2008***

Rotterdam

Informatie: [www.IPNC2008.org](http://www.IPNC2008.org)

**8 SEPTEMBER 2008**

***6<sup>e</sup> 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

**10 september 2008**

***Mythen, missers en maatwerk***

Congrescentrum de Reehorst, Ede, aanvang 9.00 uur

Informatie: <http://www.interactie.org>

**9 oktober 2008**

***Wergroep Hygiene en Infectiepreventie HIP***

Wergroep van de NVMM

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, aanvang 15.00 uur

Informatie: Greet Vos, Erasmus Universiteit,

e-mail: [m.vos@erasmusmc.nl](mailto:m.vos@erasmusmc.nl)

**5-9 november 2008**

***ESCMID. Update on Invasive Fungal Infections***

Nijmegen

Informatie: tel. 024-3614356,

e-mail: [p.verweij@mmb.umcn.nl](mailto:p.verweij@mmb.umcn.nl)

**8-11 november 2008**

***10<sup>e</sup> ESCMID – SHEA Training Course in Hospital Epidemiology 2008***

Oisterwijk, Nederland, Aesculap Academy, c/o B. Braun Medical B.V.

Informatie: e-mail: [germa.van\\_der\\_steen@bbraun.com](mailto:germa.van_der_steen@bbraun.com),

<http://www.aesculap-academy.com>

**8-11 november 2008**

***Joint meeting of 9<sup>th</sup> European Congress of Chemotherapy and 16<sup>th</sup> Mediterranean Congress of Chemotherapy***

Istanbul, Turkije

Informatie: [www.fesci.net](http://www.fesci.net)

**19 november 2008**

***Bijeenkomst van de Werkgroep West, medische microbiologie***

Aanvang 14.00 uur

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

**20 november 2008**

***Najaarsvergadering Nederlandse Vereniging voor Microbiologie/VIZ***

World Trade Centrum, Amsterdam

Informatie: C.E. Visser, Academisch Medisch Centrum,

Amsterdam, e-mail: [C.E.Visser@amc.uva.nl](mailto:C.E.Visser@amc.uva.nl)

**1 december 2008**

***321<sup>e</sup> Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie***

Huize Heyendaal, Nijmegen, aanvang 14.30 uur

Informatie: T. Schulin, tel. 024-3614356

## 2009

**7-10 januari 2009**

***Wintermeeting European Society for Clinical Virology (ESCV)***

Vrije Universiteit, Amsterdam

Informatie: Sylvia Bruisten, e-mail: [sbruisten@gggd.amsterdam.nl](mailto:sbruisten@gggd.amsterdam.nl), en Harriet Oudakker-van Nieuwenhuijzen,

PAOG, VU, tel. 020-4441741. [paog@vumc.nl](mailto:paog@vumc.nl), <http://www.escv2009.nl>

**27 januari 2009**

***7<sup>e</sup> 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

**2 maart 2009**

***322<sup>e</sup> Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie***

Huize Heyendaal, Nijmegen, aanvang 14.30 uur

Informatie: T. Schulin, tel. 024-3614356

**16-19 mei 2009**

***19<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases***

Helsinki, Finland

Informatie: <http://www.akm.ch/eccmid2009/>, e-mail: [info@escmid.org](mailto:info@escmid.org),

[info@akm.ch](mailto:info@akm.ch), <http://www.eccmid-icc.org>

**25-29 mei 2009**

**17<sup>th</sup> Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) Tokyo, Japan**

Informatie: ASM, 1752 N Street, NW Washington, DC 20036-2804, USA, e-mail: malcolm.richardson@helsinki.fi, [http://www.isham.org/ISHAM\\_2009\\_FIRST\\_ANNOUNCEMENT.pdf](http://www.isham.org/ISHAM_2009_FIRST_ANNOUNCEMENT.pdf)

**8 juni 2009**

**323<sup>e</sup> Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie**

Huize Heyendaal, Nijmegen, aanvang 14.30 uur  
Informatie: T. Schulin, tel. 024-3614356

**10 juni 2009**

**Bijeenkomst van de Werkgroep West, medische microbiologie**

Aanvang 14.00 uur  
Informatie: R.W. Vreede, tel. 015-2604305

**7 september 2009**

**8<sup>e</sup> 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

**17 oktober 2009**

**4<sup>th</sup> Trends in Medical Mycology**

Athene, Griekenland, aanvang 14.00 uur  
Informatie: T. Schulin, tel. 024-3614356; R.W. Vreede, tel. 015-2604305, e-mail: [info@congresscare.com](mailto:info@congresscare.com); <http://www.TIMM2009.org>

**25 november 2009**

**Bijeenkomst van de Werkgroep West, medische microbiologie**

Aanvang 14.00 uur  
Informatie: R.W. Vreede, tel. 015-2604305

**7 december 2009**

**324<sup>e</sup> Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie**

Huize Heyendaal, Nijmegen, aanvang 14.30 uur  
Informatie: T. Schulin, tel. 024-3614356

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 overzichtsartikel

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 bacterienaam of parasieten-naam dient deze voluit te worden geschreven in cursief (zie de semantische standaard op [www.nvmm.nl](http://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](mailto:ntmm@zuidencomm.nl)