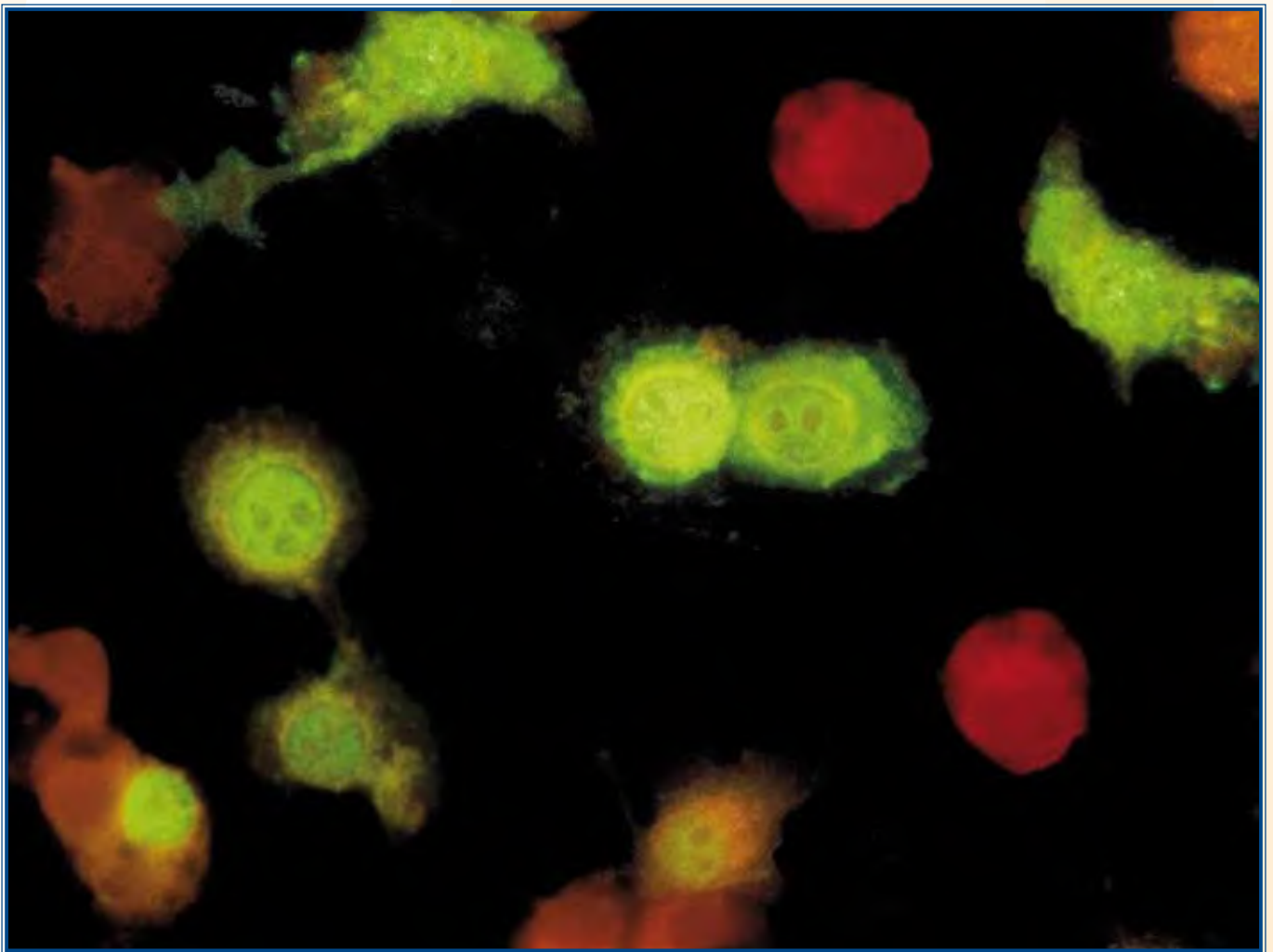


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Themanummer Virologie

•
Groeten uit ... Sydney

•
Drie decennia registratie van antibiotica

•
Is this an outbreak? A retrospective evaluation of syndromic surveillance for emerging infectious disease



Ecalta[®]
(anidulafungin IV)

**Nu in water oplosbaar,
zonder alcohol en
in kleiner volume**



Betere effectiviteit versus fluconazol¹⁻³

Eenvoudige toepasbaarheid^{1,4-7}

- geen relevante geneesmiddeleninteracties
- dosisaanpassing niet nodig (o.a. bij renale en hepatische insufficiëntie)



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

Redactie

Mw. dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg,
dr. E. Boel, dr. A. Fleer,
mw. dr. E. Heikens, mw. T. Herremans,
mw. drs. M. Jager, dr. J.A. Kaan,
dr. J.S. Kalpoe, dr. J.F.G.M. Meis,
dr. M. Van Rijn, dr. C. Vink,
dr. H.F.L. Wertheim

Redactiesecretariaat

Mw. C.H.P. Brouwer
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: cbrouwer@zuidencom.nl

Advertentie-exploitatie

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

Oplage en frequentie

900 exemplaren, 4 x per jaar

Abonnementen

Gratis voor leden van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en leden van de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ). Niet-leden NVMM of VIZ in Nederland: € 50,- per jaar
Buiten Nederland, in Europa: € 70,- per jaar
Losse nummers: € 12,50
Opgave abonnementen:
Tel. (0172) 47 61 91



© 2011, Van Zuiden Communications B.V.

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

Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176

Inhoud

Van de redactie	4
Transmissieroute	5
Groeten uit ...	8
Sydney <i>Mischa Jager</i>	
Artikelen	
Determinanten van de aanwezigheid van hepatitis-A-antistoffen onder verpleegkundigen werkzaam op een endoscopie-afdeling; implicaties voor HAV-vaccinatiebeleid in de zorg <i>R.A. de Man, H.F. van Driel, A. Vossen, J.H. Richardus</i>	10
Occulte infectie met hepatitis-B-virus, een beknopt overzicht <i>H.L. Zaaijer</i>	14
Behandel mogelijkheden van chronische hepatitis B <i>P. Arends, H.L.A. Janssen</i>	16
Dengue; epidemiologie, kliniek, diagnostiek en pathofysiologie. Een update <i>F.F. Stelma, J. Galama</i>	21
Pre- en perinatale virale infecties <i>A.C.T.M. Vossen</i>	28
Evaluatie van opschaling van laboratoriumdiagnostiek tijdens de influenzapandemie <i>M. Koopmans, S. Dittrich, H. Bijlmer, A. Meijer</i>	33
CBG	
Drie decennia registratie van antibiotica – interview met Simon Simonian <i>M.L. Bilgin, T. van Rossum, A.C.G. Voordouw</i>	38
Samenvatting proefschrift	
Is This an Outbreak? A retrospective evaluation of syndromic surveillance for emerging infectious disease <i>C.C. van den Wijngaard</i>	41
Rubrieken	
Aankondigingen	42
Agenda	42
Oraties	43
Afscheidsrede	43
Personalia	43
Promoties	44
Richtlijnen voor auteurs	46

Foto omslag: Virusweek, immunofluorescentiekleuring van influenza A in humane embryonale longfibroblasten.

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

De NWKV: al meer dan 25 jaar actief!

In het historisch archief van de *Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie* (NWKV) (goed opgeborgen onder een bureau) is als oudste document een uitnodiging terug te vinden die gericht was aan de "klinische virologen" voor een bijeenkomst in het Academisch Ziekenhuis Groningen, gedateerd 5 februari 1987. Ook daarvoor al kwamen de klinisch virologen regelmatig samen. Ook toen werd er gesproken over diagnostische vernieuwingen (sneldiagnostiek), kwamen rondzendingen aan de orde en werd de dag afgesloten met interessante casuïstiek. In die tijd werden er virusmaandstaten besproken die later vervangen zijn door de virologische weekstaten. Al vanaf de begindagen is er nauw contact geweest met het RIVM. Je zou zeggen dat er niets is veranderd.

Niets is minder waar. Nieuwe ontwikkelingen hebben elkaar in razend tempo opgevolgd. Het diagnostische spectrum is met de introductie van moleculaire diagnostiek enorm verbreed en de diagnostische snelheid is sterk toegenomen. Daarnaast zijn de therapeutische mogelijkheden, vooral op het gebied van HIV-, hepatitis-B- en hepatitis-C-behandeling, gegroeid en kunnen we virale resistentie bepalen. Veel van deze ontwikkelingen zijn aan bod gekomen in publicaties in het *NTMM*. Het is alweer wat langer geleden dat er een *NTMM*-nummer in zijn geheel was gewijd aan klinisch virologische onderwerpen. In nummer 4 van de 6^e jaargang zijn 4 overzichtsartikelen gepubliceerd met als onderwerpen de laboratoriumdiagnostiek van Epstein-Barr-virusinfecties (Kroes) en cytomegalovirus-infecties (Bruggeman), een overzichtsartikel over parvovirus (Van Elsacker-Niele) en een artikel over de variabiliteit van influenzavirussen (Claas/Osterhaus). In nummer 5 van 1998 is vervolgens nog een overzichtsartikel verschenen over antivirale therapie (Wertheim-van Dillen). En nu is het weer zover: een themanummer van het *NTMM* dat geheel is gewijd aan de virologie.

In dit nummer is een drietal artikelen opgenomen over hepatitis-virussen. In het artikel van De Man wordt voor de risicoanalyse voor hepatitis A onder endoscopie-verpleegkundigen gebruik gemaakt van een oude maar nog steeds relevante techniek, de detectie van antistoffen.

Zaaijer toont in zijn artikel de toegevoegde waarde van de uitbreiding van screeningstesten, zowel serologische als moleculaire, voor het opsporen van occulte hepatitis-B-infectie waarvan het bestaan in 1998 nauwelijks bekend was. In een laatste hepatitis-artikel geeft Arends een overzicht van de behandelingsmogelijkheden van chronische hepatitis B.

Parvovirus B19 kwam in het vorige themanummer al aan de orde en wordt nu ook behandeld samen met andere virussen in een overzichtsartikel van Vossen over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van virale pre- en perinatale infecties. Dat influenzavirussen variabel zijn en dat antigene shift bij influenza-A-virussen kan leiden tot een pandemie is uitgebreid besproken in het *NTMM* in 1998. Dat iets meer dan 10 jaar daarna een nieuwe variant H1N1-virus zou leiden tot een pandemie, hadden we toen niet gedacht. Deze pandemie vroeg om een slagvaardig beleid. Over de aanpak om in een kort tijdsbestek adequate moleculaire diagnostiek op te zetten en te verspreiden over meer laboratoria in Nederland gaat het artikel van Koopmans. Als laatste onderwerp wordt door Stelma ingegaan op een voor Nederland betrekkelijk nieuw probleem dat samenhangt met de toegenomen reislust van de Nederlander, namelijk dengue-virusinfecties. Zij gaat in op de epidemiologie, de pathogenese, het klinische beeld en de diagnostiek.

Dit themanummer geeft een goede indruk van de ontwikkeling van de klinische virologie. Het betreft slechts een greep uit vele ontwikkelingen. Zo zijn er tal van nieuwe virussen ontdekt waarvan de betekenis nog onduidelijk is. Ook zijn nieuwe virussen ontdekt waarvoor dat niet geldt: humaan parechovirus type 3 veroorzaakt neonatale sepsis. Moleculaire diagnostiek heeft ook nieuwe inzichten opgeleverd met betrekking tot oude bekenden zoals het rhinovirus waarvan de pathologie lange tijd ernstig werd onderschat. Deze snelle ontwikkeling rechtvaardigt het om niet meer zo lang te wachten met een initiatief om een themanummer aan de virologie te wijden.

Dr. Ann Vossen, voorzitter NWKV

Prof. dr. Joep Galama, oud-voorzitter NWKV

Richtlijnen voor en door medisch microbiologen

S.M. Bruisten

Voor onze beroepsgroep is het van belang dat kwaliteit voorop staat, daar zijn de meeste microbiologen het wel over eens. En daarvoor werk je in het laboratorium volgens gestandaardiseerde protocollen en afspraken zowel onderling als naar inzenders en klanten toe. Maar welke afspraken zijn kwaliteitsbevorderend? Daarvoor zijn richtlijnen heel handig. Een richtlijn is volgens Wikipedia simpelweg “een aanwijzing voor te volgen gedrag”. En een striktere definitie is die van Brummen: “Document met aanbevelingen ter ondersteuning van zorgprofessionals en zorggebruikers, gericht op verbeteren van kwaliteit van zorg, berustend op wetenschappelijk onderzoek, aangevuld met expertise en ervaringen van zorgprofessionals en -gebruikers”. Een richtlijn is dus maatgevend, bevat normatieve uitspraken en heeft daarmee juridische betekenis. Maar het is geen wetgeving en van een richtlijn kan altijd beargumenteerd worden afgeweken. (Glossary *Kwaliteit van zorg* door J. van Everdingen en D. Dreesens, 2010.)

Door mijn werkzaamheden in de Commissie Kwaliteitsbevordering van de NVMM en als medeauteur van de Nederlandstalige richtlijn *Moleculaire diagnostiek van Infectieziekten* ben ik meer gaan nadenken en discussiëren met vakgenoten over het nut van richtlijnen. Er blijken collega's te zijn die duidelijk voordeel zien van uniformering van werkwijzen, en die graag wat steviger in hun schoenen staan als er nieuwe technieken of testen geïmplementeerd worden, zodat er minder kans op fouten bestaat. Daarentegen zijn er ook collega's die bang lijken te zijn voor richtlijnen als en een als voorbeeld bedoelde aanbeveling normatief zien en een aanleiding om bij een kwaliteit audit 'afgerekend' te worden op het niet naleven van deze aanbeveling.

Zelf behoor ik tot diegenen die vooral voordelen zien in het aanleveren, implementeren en onderhouden van goede richtlijnen. In het ideale geval is zo'n richtlijn een handvat voor degenen die ermee werken en tevens voor auditoren, zoals de Raad voor Accreditatie (CCKL), om geen willekeurige afwijkingen te scoren. Een richtlijn dient daarom vooral in algemene termen geschreven te zijn en bij voorkeur uitspraken te doen die met relevante experimenten onderbouwd zijn ('evidence based').

Daar doemt een probleem op: er blijken vaak erg weinig praktijkgerichte onderzoeken te zijn die uitkomst bieden

voor vragen zoals: is UV-licht in staat om DNA uit geknoeid monstermateriaal af te breken? En zo ja, hoelang moet je bestralen om geen fout-positieve PCR te krijgen? Er zijn wel onderzoeken naar ruimtevaartexpedities naar Mars waar gekeken wordt naar het effect van UV-bestraling op T7-DNA, al dan niet in een intacte faag, maar werkblad-tafelcontaminatie is niet te vinden in *PubMed*. En wat is het exacte besmettingsgevaar van een ruimte met over- of onderdruk, afhankelijk van waar gewerkt wordt met dan wel schone chemicaliën (PCR ruimte 1), dan wel met (hoge load) pathogenen? Logisch nadenken helpt dan en het is nuttig om hierover input te krijgen ervaren beroepsbeoefenaren.

Wanneer een versie van een richtlijn is geconcipeerd dient deze voor publicatie en implementatie te kunnen rekenen op de instemming van de beroepsgroep. Daar doemt een volgend probleem op: 100% consensus is erg hoog gegrepen, om niet te zeggen “een illusie”. Daar komt bij dat inzichten voortdurend veranderen net zoals het uitvoeren van de werkzaamheden zelf. Dit pleit voor de zogenaamde 'levende richtlijnen'. In een Wikipedia-achtige structuur kunnen versies in eerste instantie gepubliceerd worden om vervolgens door elke inhoudsdeskundige beroepsbeoefenaar van gedegen commentaar voorzien te worden. Deze commentaren worden met regelmaat bediscussieerd door een team van experts en wanneer duidelijk is dat de meerderheid van commentaren tot een wijziging moeten leiden dan zal deze wijziging worden doorgevoerd, met onderbouwing uiteraard. Hoe dit exact handen en voeten moet krijgen is op dit moment nog niet duidelijk, maar dat er een en ander aan het uitkristalliseren is wel. Ik hoop dat we dan allen vooral zullen profiteren van het bestaan van goede Richtlijnen in de microbiologie.

De 'Transmissieroute' voert naar Marion Koopmans, werkzaam bij het RIVM en bij het Erasmus MC.

Correspondentieadres: dr. S.M. Bruisten, moleculair microbioloog, GGD Amsterdam, Postbus 2200, 1000 CE Amsterdam, e-mail: SBruisten@ggd.amsterdam.nl

Neutropenie en ook nog een schimmelinfectie

Als het afweersysteem even de kracht mist,
ruimt AmBisome® schimmels op*

Vergoeding AmBisome

De NZa heeft AmBisome op de beleidsregel dure geneesmiddelen geplaatst. Hierdoor wordt 80% van de kosten van AmBisome met terugwerkende kracht tot 1 januari 2010 gecompenseerd door zorgverzekeraars.



Gilead Sciences Netherlands B.V.
Strawinskylaan 779
1077 XX Amsterdam
www.gilead.com

AmBisome®
amfotericine B in liposomen



kracht, verpakt in liposomen

*AmBisome is geregistreerd voor de behandeling van ernstige systemische mycosen, veroorzaakt door *Candida albicans* of *Aspergillus* spp.

Behandelstrategie bij invasieve schimmelinfecties

L.F.R. Span, internist-hematoloog UMC Groningen, l.f.r.span@onco.umcg.nl



Voor immuungecompromitteerde patiënten is een schimmelinfectie levensbedreigend. Afhankelijk van het onderliggend lijden bedraagt de mortaliteit 30 tot 50%. Een snelle en adequate behandeling is voor hen van levensbelang. Bart Span, internist-hematoloog in het UMC te Groningen, adviseert behandelaren hoe ze het beste te werk kunnen gaan.

Strategie

Bij de bestrijding van schimmelinfecties kunnen grofweg zes stappen worden onderscheiden.

Stap 1: identificeer patiënten met een hoog risico.

Stap 2: geef patiënten met de symptomen van een infectie een proefbehandeling met antibiotica.

Stap 3: verricht specifiek onderzoek om de diagnose 'schimmelinfectie' waarschijnlijker te maken.

Stap 4: zet een standaardbehandeling met voriconazol in.

Stap 5: stel zorgvuldig vast hoe de respons op deze behandeling is.

Stap 6: geef bij onvoldoende respons of twijfel over het behandelingseffect zo snel mogelijk een lipideformulering van amfotericine B.

Stap 1: identificeren hoog-risicopatiënten

Een 'invasive fungal infection' (IFI) is levensbedreigend voor patiënten met een ernstig gestoord afweersysteem. Veelal zijn dat hematologische patiënten met een diepe, langdurige neutropenie op basis van ernstige aplastische anemie, het myelodysplastisch syndroom, acute leukemie (AML en ALL), of door langdurige immunosuppressie na allogene stamceltransplantatie (allo-SCT). De afweer ligt 'plat', schimmels krijgen een kans, de patiënt vertoont de symptomen van een infectie. Op zo'n moment is het belangrijk vast te stellen of het al dan niet om een schimmelinfectie gaat. Is dat het geval, dan moet de schimmelgroei snel worden gestopt en moeten de aanwezige schimmels zo ver mogelijk worden teruggedrongen. Uiteindelijk kunnen de neutrofielen van het eigen afweersysteem de schimmels definitief opruimen, maar zo lang die cellen in onvoldoende mate aanwezig zijn kan er tijd worden 'gekocht' met een antischimmeltherapie. Als dat niet gebeurt, is de mortaliteit hoog. Daarom is waakzaamheid geboden bij neutropene hoog-risicopatiënten die gedurende enkele dagen koorts houden onder breed-spectrum antibiotica.

Stap 2: antibiotica

Het is belangrijk snel de oorzaak van de infectie vast te stellen. Dit gebeurt door, na het afnemen van bloedkweken, een breedspectrum antibioticum te geven en in het laboratorium galactomannan (GM) in het bloed te bepalen. Als de koorts verdwijnt onder antibiotica-behandeling, dan was het waarschijnlijk een bacteriële infectie. Als de GM echter verhoogd is, dan is er waarschijnlijk sprake van invasieve aspergillose. Galactomannan komt voor in de celwand van *Aspergillus spp.* en komt vrij tijdens de groei. De GM-bepaling is redelijk accuraat, maar de uitslag is vaker negatief dan positief. Dus als een hoog-risicopatiënt na een antibioticakuur niet koortsvrij is en er nog geen duidelijke aanwijzingen bestaan voor aspergillose, dan is een scherpere diagnosestelling nodig.

Stap 3: nadere diagnostiek

De diagnostiek bestaat uit een hoogresolutie CT-scan van de longen en eventueel broncho alveolaire lavage (BAL). In het BAL-materiaal wordt galactomannan bepaald. Is deze positief dan is dat een betrouwbare aanwijzing voor aspergillose in de luchtwegen. Op de HR-CT-scan kunnen specifieke aanwijzingen voor een invasieve schimmelinfectie worden aangetroffen, namelijk typerende beelden zoals noduli met 'halo sign', het 'aircrescent' sign of het 'tree-in-bud' sign. De diagnostiek kent drie niveaus van zekerheid: 'proven' (bewezen) als bij PA-onderzoek

invasieve aspergillose wordt aangetoond in een biops uit een perifere longnodus, 'probable' (waarschijnlijk) als zowel het CT-beeld als positief GM op aspergillose wijzen en 'possible' (mogelijk) als alleen het CT-beeld zonder positief GM erop wijst. In alledrie situaties moet nog dezelfde dag met een behandeling voriconazol worden gestart; intraveneus opladen en vervolgens orale onderhoudsbehandeling.

Stap 4: voriconazol

Het duurt ongeveer 7 dagen voordat voriconazol (VCZ) aanslaat (verbetering luchtwegsymptomatologie en/of verdwijnen van de koorts). Dus na 7 dagen therapie kan de balans worden opgemaakt: slaat de therapie aan of niet?

Stap 5: monitoring therapie

Om te beoordelen of de therapie is aangeslagen maakt de behandelaar gebruik van GM monitoring en kijkt hij naar het klinische beeld. Is de GM gedaald tot onder 0,50 en vertoont de patiënt klinische verbetering, dan kan de VCZ-therapie worden voortgezet. Is de respons negatief, dan kan dat liggen aan inadequate voriconazolspiegels, aanhoudende neutropenie of aan een dubbelinfectie. In circa 10-15% van de gevallen is sprake van een dubbelinfectie met schimmels, meestal *aspergillus* en zygomycetes soorten. Dan is een CT-geleid biops van een perifere longhaard onder trombo-suppport aangewezen. In afwachting daarvan moet onmiddellijk worden overgegaan naar een andere therapie. Overigens kan de respons ten onrechte als ontoereikend worden beoordeeld als men alleen afgaat op het CT-beeld. In sommige gevallen waarin de therapie wel aanslaat kan tijdelijk een paradoxaal CT-beeld ontstaan als gevolg van het inflammatoir immuun-restitutie syndroom (IRS). Het aantal neutrofielen neemt toe, zij vallen de schimmel aan en op het beeld lijkt de longafwijking daardoor toe te nemen. Deze tijdelijke verslechtering verdwijnt zodra de neutrofielen de schimmel daadwerkelijk opruimen en het inflammatoire beeld uitdooft.

Stap 6: lipide vorm amfotericine B

Bart Span adviseert als 2^e lijns therapie over te stappen op een lipideformulering van amfotericine B, met een bredere antifungale dekking en directe fungiciditeit. De lipide vormen zijn duidelijk minder nefrotoxisch dan conventionele amfotericine B en kunnen veiliger worden toegevend in een hogere dosering van 3-5mg/kg/dag, afhankelijk van de specifieke lipide formulering. Met deze therapie wordt de infectie in de meeste gevallen teruggedrongen. Bij de behandeling van invasieve schimmelinfecties spelen kennis en ervaring een cruciale rol. Bij neutropene patiënten met IFI staat veel op het spel. Vaak heb je maar een beperkte *window of opportunity* om het goed te doen. Bart Span is bereid zijn ervaringen met collega's te delen door middel van adviezen.



Gilead Sciences Netherlands B.V.
Strawinskylaan 779
1077 XX Amsterdam
www.gilead.com

Dit artikel is mede mogelijk gemaakt door Gilead Sciences, maar geeft uitsluitend de mening van de auteur weer.

100623/045

Sydney

Mischa Jager

Waarom een deel van je opleiding aan de andere kant van de wereld plannen? Ik wilde graag snuffelen in een cultuur waarvan ik dacht dat die goed bij mij zou passen en waar ik me persoonlijk kan ontwikkelen; easy going, laid back, no worries, outdoor, beetje surfen etc. Alle beelden die ik in mijn hoofd had over het leven in Australië zijn echt en ik heb nog steeds momenten dat ik denk dat ik naar een Australische film kijk of daar deel van uitmaak. Dat ik de kerstdagen met mijn gezin in de stromende regen en een lekkende tent zou doorbrengen paste niet in het geheel. Maar onze zoon is in ieder geval een surf dude geworden (boogie board) en heeft de beloofde kangoeroes en kaolaberen gezien. Alleen is het hem niet gelukt een kangoeroe mee naar huis te nemen in zijn koffer, wat hij aan zijn vriendjes in zijn klas had beloofd!

Hi dar! How r u? Good on you! G'day! No worries! Hi mate! Dat zijn uitdrukkingen die je dagelijks hoort. Als je de taal van de surfers spreekt is alles 'sick' (cool) of 'sweet' (nice). Mijn dag begint met een ontbijt op het balkon, uitzicht over zee en soms een brandende zon erbij! Dan loop ik over de Coogee heuvels naar Randwick waar het opleidingsziekenhuis van Sydney ligt. Gedurende die wandeling heb je prachtige uitzichten, mooie doorkijken, wijdse straten, kleurrijke vogels en de geur van bloesem. Aan de luxe van mijn dagelijkse 'take away' koffie was ik binnen een week gewend en hoort echt bij de Aussie-cultuur. In de ochtend is het straatbeeld: hardlopers, surfers en mensen die naar hun werk gaan en met een take away cup lopen. Gewoonte hier is om rond half elf even het ziekenhuis uit te lopen met wat collega's en bij de dichtsbijzijnde coffeeshop je take away coffee te halen, waar ze na één dag al je naam weten en je ook zo wordt begroet en ze niet meer vragen hoe je je koffie drinkt want dat onthouden ze meteen. Ik heb de gewoonte nu om één keer per dag een goede koffie te drinken en ik moet eerlijk zeggen dat ik me nog niet verheug op de Nederlandse koffie die op het werk wordt geschonken.

Ik denk dat Sydney een walhalla is voor mannen. Ik ben zelf geen man maar ik kan je wel vertellen dat ik nog nooit zoveel bloot over straat heb zien lopen als hier. Jonge meiden met afgetrainde bruine lijven die bijna niets aan hebben. Vooral op vrijdag- en zaterdagavond is het blootgehalte erg hoog. Via mijn partner, die 'mannentaal'

spreekt met andere mannen, heb ik begrepen dat er genoeg mannen gewoon even dagelijks een rondje gaan lopen om even te 'kijken'. Vandalisme heb ik hier nog niet gezien en de meeste jongvolwassenen lijken welge-manierd. Zelfs pukkelige pubers die de buschauffeur vriendelijk bedanken als ze uitstappen. Controle in bussen en treinen is er hier nauwelijks. Als je geen geld hebt of alleen papiergeld mag je doorlopen en soms als je maar een klein eindje mee wil rijden is het altijd: no worries, take a seat, pay next time. Ook heb ik een keer een buschauffeur meegemaakt die met een volle bus even omreed om je ergens af te zetten.

Op het werk werd ik zeer welkom ontvangen. Je voelt je als 'down to earth' Hollander bijna ongemakkelijk hoe hartelijk de mensen hier zijn. Het welkom heten duurt weken en begon met taart voor de hele groep, een diner bij de professor thuis en een lunch bij een Thai met het



Foto gemaakt vanaf Harbour Bridge, uitzicht op Opera House, Circular Quay, City en Botanical Gardens

Correspondentieadres: Mischa Jager, opleiding tot arts-microbioloog VUmc, wetenschappelijk deel opleiding in Sydney; Prince of Wales Hospital, Virology Research Department, Sydney, Australia.
E-mail: Mischa.Jager@SEIAHS.HEALTH.NSW.GOV.AU

team. Ze waarschuwden me in het begin al dat het ritueel zich ook gaat herhalen bij mijn vertrek omdat ze het zo leuk vinden als er gasten komen en altijd excuses zoeken om wat te vieren. Er werd mij vorige week (ik ben hier nog 5 maanden!) door een collega gevraagd of ik het leuk zou vinden dat ze een tafelloper met Australische dieren zal maken als afscheidscadeau. Afgelopen zaterdag ben ik daarvoor al in verschillende quiltwinkels geweest in de Southern Highlands om stoffen uit te zoeken die ik mooi vind.

Wordt er ook nog gewerkt? Ja, er wordt ook nog gewerkt! Ik heb zelfs Nederlanders (consultants) ontmoet die vinden dat er hier harder wordt gewerkt, maar dat wil ik zelf niet zeggen. Ik werk hier in een virologisch research laboratory department wat bestaat uit ongeveer 25 mensen. Er werken postdocs, PhD-studenten, geneeskundestudenten, en er zijn standaard twee professoren (meer vanuit de kliniek) betrokken bij de projecten die lopen. Ik geloof niet dat de kwaliteit van werken echt anders is dan in Nederland. Opvallend is misschien wel dat er veel aandacht wordt besteed aan safety op de werkvloer en dat je voordat je officieel mag werken op het lab drie verplichte cursussen moet doen. Ik heb een paar weken geleden een klein foutje gemaakt wat enorme gevolgen had. Ik had de autoclaaf-machine niet uitgepakt in de avond, waardoor de opwarm-sessie in de ochtend draaide met alle vuilnis erin. Deze opwarmsessie is een stuk heter dan de autoclaafsessie die je normaal gebruikt en in de ochtend ontstond er een klein vuurtje in de container door verkeerd weggooiën van afvalmateriaal (niet mijn schuld) natuurlijk net toen de professor het laboratorium op kwam. Meteen wordt de brandweer erbij gehaald en waren ze de hele dag op het lab om alles door te bespreken wat eindigde met een briefing en al het personeel van het lab heeft een training gekregen met een examen om goed op de hoogte te zijn van de procedures en gevaren. We hebben tevens buiten een brandtraining gekregen waar iedereen een brand moest blussen met een brandblusser en blusdeken.

Er wordt hier veel verantwoordelijkheid bij de werknemer neergelegd, misschien iets meer dan in Nederland. Als ik de PhD-studenten spreek zijn ze na hun eerste jaar redelijk vrij om te beslissen hoe ze het onderzoek aanpakken. Ik denk dat die aanpak per persoon en per onderwerp anders uitpakt, maar iedereen werkt hard en doet zijn best. De werksfeer is goed en de meeste mensen zijn bereid je te helpen als je ergens niet uitkomt. Er wordt met veel zieken-



Op het platteland hebben de meeste mensen gekke brievenbussen, van oude magnetrons tot zelfgelaste gekke creaties (deze foto is gemaakt in de buurt van Seals Rock)

huizen samengewerkt dus er zijn regelmatig besprekingen met artsen of onderzoekers van andere ziekenhuizen uit Australië, maar ook gasten elders uit de wereld schuiven vaak aan aan tafel. Eén wand in de koffiekamer bestaat uit een groot wit bord waar alle artikelen opstaan die worden geschreven of die zijn gesubmit met daarachter de stand van zaken en een lijst van alle aangevraagde grants. Wekelijks is er overleg met de verschillende research-groepen met de professor(en) op een informele wijze, waar de professoren altijd zorgen voor iets lekkers bij de koffie/thee.

Het diagnostisch lab is op een andere verdieping. Zelf kom ik er met name om samples op te halen of af en toe wat te overleggen. Het is groot en vergelijkbaar met Nederland, maar ik denk dat ze wel wat hulp kunnen inhuren om LEAN te werken. De werkvloer is een verzameling van mappen, dozen en gezellige prullaria. Apparaten zoals de MALDI-TOF en de Kiestra worden hier ook geïmplementeerd, maar moeten vanuit Europa komen. Ze moeten hier betalen om een vertegenwoordiger van een bepaald bedrijf te laten komen, dus dat is wel een ander verhaal.

Het is een geweldige ervaring om hier een tijd te mogen wonen en zeer de moeite van het regelen waard. Indien er aiossen zijn die geïnteresseerd zijn om ook naar Sydney te gaan kunnen ze altijd contact opnemen.

Determinanten van de aanwezigheid van hepatitis-A-antistoffen onder verpleegkundigen werkzaam op een endoscopie-afdeling; implicaties voor HAV-vaccinatiebeleid in de zorg

R.A. de Man, H.F. van Driel, A. Vossen, J.H. Richardus

Samenvatting

In een transversaal cohortonderzoek onder 255 verpleegkundigen werkzaam op een endoscopie-afdeling werd de prevalentie van antistoffen tegen hepatitis-A-virus (HAV) onderzocht. Iedere verpleegkundige vulde daarnaast een uitgebreide vragenlijst rondom risicofactoren voor HAV-infectie in. De overall prevalentie van antistoffen was 27,8%. Uni- en multivariate analyse gaf aan dat er een associatie is tussen leeftijd, land van geboorte, het anamnestiche ooit doorgemaakt hebben van geelzucht en vakantie buiten West-Europa. Na correctie voor deze factoren is er een curvilineair verband tussen de duur van het werkzaam zijn op de afdeling endoscopie en de kans op positieve antistoffen tegen HAV. Op grond van deze gegevens, de veranderende epidemiologie met toename van het aantal vatbare werknemers, de ernstige manifestatie op oudere leeftijd van een HAV-infectie, de in de literatuur beschreven HAV-uitbraken in ziekenhuizen in laag-endemische landen en de regelgeving zoals neergelegd in de Arbwet, adviseren wij vaccinatie tegen HAV voor personeel werkzaam op risico-afdelingen van een ziekenhuis.

Trefwoorden: hepatitis A, nosocomiale infectie, endoscopie, vaccinatie

Inleiding

Hepatitis-A-virus-(HAV)-infectie is een besmettelijke infectie van de lever met overdracht via de feco-orale route. Besmetting vindt plaats via besmet voedsel, schaal- en schelpdieren of als iemand door zijn beroep in contact komt met de ontlasting van een patiënt terwijl er onvoldoende barrièrevoorzorgen genomen zijn (riolering, kinderdagverblijf, patiëntenzorg, schoonmaak, wasserij). De infectie kan maar eenmaal doorgemaakt worden; een doorgemaakte infectie kenmerkt zich door de aanwezigheid van IgG-antistoffen tegen HAV.

In hoog-endemische landen als Mexico wordt bijna iedereen geïnfecteerd voor het 10^e levensjaar. Kinderen worden vaak niet of maar matig ziek van deze infectie; infectie bij volwassenen echter geeft morbiditeit, langdurig verzuim van werk en daardoor economische schade. De mortaliteit neemt toe met de leeftijd en wordt geschat op 17,5/1000 voor personen boven 49 jaar.¹

Nederland hoort bij de zeer laag-endemische landen, het totaal aantal via de laboratoria aangegeven gevallen van acute HAV-infecties bedraagt op dit moment circa 100 gevallen per jaar. Van de populatie onder 30 jaar heeft minder dan 7% beschermende antistoffen tegen HAV.²⁻⁴

De epidemiologie in Nederland kenmerkt zich vooral door kleine epidemische verheffingen op scholen en kinderdagverblijven na terugkeer van veelal allochtone kinderen van hun zomervakantie rondom de Middellandse Zee. Uitscheiding van het virus met de ontlasting is maximaal voordat klinische symptomen zoals icterus bij de gastheer aanwezig zijn. In deze fase is de kans op besmetting van de omgeving maximaal. De uitscheiding in de feces kan enkele maanden aanhouden.^{5,6}

Op een afdeling endoscopie van een ziekenhuis vinden onderzoeken van het maag-darmkanaal plaats middels flexibele endoscopen. Wij onderzochten de associatie tussen het werken op een afdeling endoscopie en het risico op de aanwezigheid van antistoffen tegen HAV. Hieraan verbonden wij de implementatievraag of vaccinatie tegen

Dr. A. Vossen, viroloog, thans afdeling Virologie, LUMC, Leiden; drs. H.F. van Driel, destijds GGD Rotterdam-Rijnmond, Cluster Infectieziekten; prof. dr. J.H. Richardus, afdeling MGZ, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentieadres: dr. R.A. de Man, MDL-arts, Erasmus MC, Afdeling MDL, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, e-mail: r.deman@erasmusmc.nl.

HAV voor personeel werkzaam op een endoscopie-afdeling aan te bevelen is op grond van onze bevindingen en het juridisch kader van de Arboret.

Materiaal en methoden

In een samenwerking tussen de NVEV (Nederlandse Vereniging voor Endoscopie Verpleegkundigen en Verzorgenden) en de afdelingen MDL en Virologie van het Erasmus MC werden in 2005 alle leden van de NVEV benaderd met een brief waarin een korte samenvatting over het ziektebeeld HAV werd gegeven. De brief ging vergezeld van een enquête en een uitnodiging om op het jaarlijks congres van de NVEV de enquête in te leveren en informed consent en bloed af te staan voor anti-HAV-bepaling.

De enquête bevatte de volgende secties: demografische gegevens waaronder land van geboorte, ziektegeschiedenis waaronder eerdere episoden van geelzucht of bewezen HAV-contact of -vaccinatie, reisanamnese, kwalitatieve en kwantitatieve informatie over werkervaring waaronder die op een afdeling voor endoscopie.

Antistoffen werden centraal bepaald in het laboratorium voor virologie Erasmus MC (Abbott IMX Elisa). Alle deelnemers kregen hun uitslag schriftelijk thuisgestuurd met, indien van toepassing, aanvullende informatie over de mogelijkheden van HAV-vaccinatie.

Alle gegevens werden ingevoerd in een database en bewerkt met SPSS. De populatie werd in HAV-seropositief en HAV-seronegatief verdeeld waarbij middels univariate en multivariate analyse gezocht werd naar determinanten van HAV-seropositiviteit. Risicofactoren voor HAV-seropositiviteit werden uitgedrukt als relatief risico met betrouwbaarheidsinterval. Het onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van het Erasmus MC.

Resultaten

In totaal namen 255 deelnemers (18 mannen, 237 vrouwen) deel met bloedafname en vragenlijst. De gemiddelde leeftijd was 42,4 jaar, met een standaarddeviatie van 7,9 jaar. Gemiddeld was de populatie 8,7 jaar werkzaam op een endoscopie-afdeling, met een standaarddeviatie van 6,8 jaar. In de hele groep was 27,8% positief voor antistoffen tegen HAV. Er was een leeftijdsafhankelijke stijging van de antistofprevalentie (tabel 1). Drie deelnemers waren ooit gevaccineerd tegen HAV, voor zover na te gaan betrof het hier een toediening van gamma-globuline. Gezien het kleine aantal is besloten deze deelnemers in de analyse te houden.

In de univariate analyse correleert leeftijd, aantal broers en zussen in de vroegere thuissituatie, land van geboorte, verblijf buiten Nederland langer dan 10 jaar en vakantie buiten Noord-West Europa, langer dan 15 jaar werkzaam in endoscopie, anamnestic oft geelzucht doorgemaakt,

Tabel 1. Leeftijdsafhankelijke prevalentie HAV-antistoffen

LEEFTIJDskLASSE	AANTAL (N)	ANTI-HAV (+) (N; %)
20-25	3	0 (0%)
26-30	16	3 (19%)
31-35	39	5 (13%)
36-40	41	5 (12%)
41-45	65	16 (25%)
46-50	38	17 (45%)
51-55	42	20 (48%)
56-60	11	5 (45%)
Totaal	255	71 (27,8%)

HAV-vaccinatie en anamnestic contact met HAV significant ($p < 0,05$) met het hebben van positieve HAV-antistoffen. In het multivariate model is vervolgens gecorrigeerd voor leeftijdsgroep, land van geboorte, ooit doorgemaakt hebben van geelzucht, vaccinatie tegen HAV, vakantie buiten Europa en duur van werkzaam zijn in de endoscopie.

In tabel 2 zijn de univariate en de multivariate analyse weergegeven voor het hebben van een positieve HAV-serologie. Bij correctie voor andere factoren blijkt er een significant curvilinear verband tussen het aantal jaren werkzaam op een endoscopie-afdeling en een positieve testuitslag voor HAV-antistoffen.

Discussie

Verpleegkundig personeel op een endoscopie-afdeling werkt bij patiëntencontact met universele bescherming door middel van niet-steriele handschoenen en schorten. De kans op contact van met de ontlasting uitgescheiden infectieuze micro-organismen zoals HAV, ontstaat tijdens de scopie zelf, bijvoorbeeld tijdens het nemen van colonbipten, bij de verzorging van de patiënt na het onderzoek en tijdens de handmatige reiniging van de scoop na het onderzoek. Ook overdracht via voorwerpen zoals de buitenkant van een eerder gecontamineerd biopsiepotje of de onderzoeksstretcher is mogelijk. Uitbraken van in het werk verkregen infectieziekten waarbij orale-fecale transmissie een rol speelt, zijn uitvoerig gerapporteerd. Ondanks het gebruik van barrièreprotectie, spelen dus kennelijk andere factoren een rol waardoor er toch overdracht kan optreden.⁷

Ons onderzoek is bijzonder omdat voor een specifieke werkplek, de endoscopie-afdeling, een grote steekproef van verpleegkundigen onderzocht werd. In dit dwarsdoorsnede-onderzoek tonen we een leeftijdsafhankelijke prevalentie van hepatitis-A-antistoffen aan onder verpleegkundig personeel werkzaam op een endoscopie-afdeling.

Tabel 2. Univariate en multivariate analyse van achtergrondkenmerken op testuitslag HAV-antistoffen

	UNIVARIAAT			MULTIVARIAAT**		
	p	Odds-ratio	95%-BI*	p	Odds-ratio	95%-BI
Leeftijdsgroep	0,00			0,001		
20 – 29 jaar		1			1	
30 – 39 jaar		2,03	0,24 – 17,22		6,45	0,57 – 72,93
40 – 49 jaar		4,68	0,58 – 37,54		10,00	0,95 – 105,73
50 – 59 jaar		12,60	1,42 – 94,98		33,06	2,96 – 369,50
Waar geboren	0,02			0,004		
Nederland		1			1	
Buitenland		4,64	1,72 – 12,50		5,18	1,68 – 16,00
Ooit geelzucht	0,000			0,000		
Ja		7,29	2,68 – 19,84		13,02	3,71 – 45,68
Nee		1			1	
Gevaccineerd tegen hepatitis A	0,002			0,000		
Ja		8,04	2,46 – 26,33		15,96	4,09 – 62,21
Nee		1			1	
Weet niet		0,82	0,35 – 2,00		0,83	0,30 – 2,30
Vakantie buiten Noord-West Europa?	0,045			0,040		
Ja		2,40	1,02 – 5,64		3,09	1,05 – 9,10
Nee		1			1	
Hoe lang werkzaam?	0,16			0,115		
1 – 2 jaar		2,50	0,93 – 6,71		5,18	1,48 – 18,11
3 – 5 jaar		1,80	0,65 – 4,96		4,03	1,12 – 14,52
6 – 10 jaar		1,54	0,55 – 4,34		3,82	1,07 – 13,64
11 – 14 jaar		1			1	
15 jaar of langer		3,15	1,17 – 8,49		4,40	1,28 – 15,15

* 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval

** Correctie voor leeftijdsgroep, waar geboren, ooit geelzucht, vaccinatie tegen hepatitis A, vakantie buiten Noord-West Europa, hoe lang werkzaam

Voor degenen met een positieve testuitslag tonen we met multivariate analyse aan dat er ook na correctie voor andere risicofactoren voor HAV-infectie, zoals leeftijd, een verband blijft bestaan met de duur dat de verpleegkundige werkzaam is op de afdeling endoscopie. We tonen ook aan dat de meerderheid van de medewerkers op een afdeling voor endoscopie niet beschermd is tegen HAV-infectie. De gevonden relatie tussen anti-HAV-seropositiviteit en een beroepsactiviteit, na controle voor niet-beroepsgebonden factoren, suggereert een causale relatie, maar dit is niet definitief te bewijzen in een dwarsdoorsnede-onderzoek zoals het onze. Dat kan alleen wanneer een grote groep verpleegkundigen en artsen voor lange tijd wordt gevolgd op de incidentie van acute HAV-infectie, wat kostbaar en onpraktisch is. Een ander nadeel van ons onderzoek is dat

we geen gegevens hebben over bijvoorbeeld het administratief personeel zonder patiëntencontact, dat werkzaam is op een vergelijkbare afdeling.

In hoeverre zijn overdracht van “patiënt op gezondheidswerker” en “gezondheidswerker op patiënt” beschreven voor HAV en in welke omstandigheden vindt dit plaats? Er is uitvoerige documentatie in de literatuur van tenminste 26 uitbraken in ziekenhuizen, waaronder ook endoscopie-afdelingen.⁸⁻¹⁰ Vooral de meer recente literatuur gebruikt ook moleculair-biologische technieken ter onderbouwing van de gemeenschappelijke bron.¹¹ Wat betreft locatie zijn (neonatale) intensive care units, afdelingen pediatrie, brandwondencentra, endoscopie units en meer incidenteel verpleegafdelingen voor volwassenen beschreven. Verbindende factoren zijn steeds het feit dat

de index diagnose patiënt een kwetsbare patiënt is waarbij de HAV-infectie een tweede diagnose is, zodat de diagnose laat gesteld wordt.

De situatie die zich in Nederland ten aanzien van HAV-seroprevalentie ontwikkelt, is al jaren duidelijk: de expositie op jonge leeftijd daalt, de eerste expositie, als die al voorkomt, zal op oudere leeftijd plaatsvinden. Op oudere leeftijd ontstaan ook meer symptomatische en ernstig verlopende infecties zowel wat betreft morbiditeit als mortaliteit. Eenmalige HAV-vaccinatie, bestaande uit 2 doses (met 6-12 maanden interval) of 3 dosis (0,1,6 maanden) bij het gecombineerde HAV-HBV-vaccin, kan dit voorkomen. Het gevaar op een HAV-besmetting (hazard) is overal reëel waar ontlasting direct of indirect (nevels, voorwerpen) via de orale weg in contact kan komen met de mens. Het risico (risk) is echter niet zo erg groot. Ondanks dat iemand met hepatitis A gedurende enkele maanden virus uitscheidt in de ontlasting en daarmee besmettelijk is, kunnen er geen herinfecties optreden en bestaat er geen dragerschap. Daarnaast is het absolute aantal gevallen van HAV in Nederland laag.

Wat primaire preventie met vaccinatie betreft, is de Arboret juridisch ondubbelzinnig: indien er een gereede kans is op infectie (hazard) heeft de werknemer recht op een door de werkgever betaalde vaccinatie. Sterker nog, indien de werkgever van het gevaar kennis heeft moet hij de vaccinatie actief aanbieden en betalen. Op grond van deze overwegingen is het aan te bevelen om voor verpleegkundig personeel en artsen werkzaam op endoscopie-afdelingen, (neonatale) intensive care units en afdelingen kindergeneeskunde, een inhaalactie hepatitis-A-vaccinatie te starten. Ziekenhuisbreed zou de overweging kunnen zijn om de hepatitis-B-vaccinatie bij indienst-treding te vervangen door de gecombineerde hepatitis-A- en -B-vaccinatie. Ten aanzien van de kosten valt te vermelden dat het hier een geringe kostenstijging betreft omdat de B-vaccinatie vervangen wordt door de gecombineerde A/B-vaccinatie. Daarnaast kan HAV-infectie op de volwassen leeftijd gepaard gaan met maandenlang ziekteverzuim, zodat de economische kosten-batenanalyse snel voordelig uit zal vallen.¹²

Abstract

In a transversal cohort study among endoscopy nurses we studied the prevalence of antibodies against hepatitis A virus (HAV). Each participant also completed an extensive questionnaire regarding demographic, medical and occupational history as well as travel history. The overall prevalence of antibodies was 27.8%. Uni and multivariate analysis showed an association between age, country of birth, a history of jaundice and a holiday destination outside North-Western Europe. After correction for these factors there was a curve linear relationship between the number of years working in an endoscopy department and

the chance of HAV-antibodies being positive. Based on our data, the changing epidemiology with the increase in the number of susceptible staff, the increasing severity of HAV infection with age, the well-documented outbreaks in hospitals in low-endemic countries, and the Dutch occupational legislation, we advise to vaccinate healthcare workers at risk against HAV.

Dit onderzoek is mogelijk gemaakt door een eenmalige subsidie van GlaxoSmithKline. Er is geen invloed van de subsidieverstrekker op ontwerp, uitvoering, analyse of rapportage van dit onderzoek.

Acknowledgement

Dr. H.P. Stinis, bedrijfsarts van het Kennissysteem Infectieziekten en Arbeid (www.Kiza.nl), danken wij voor zijn bijdrage en de verhelderende discussie.

Literatuur

1. Keefe EB. Occupational risk for hepatitis A, a literature based analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:440-8.
2. Frossner GG, Papaevangelou G, Butle R, Iwarson S, Lindholm A, Courouce-Pauty A, et al. Antibodies against hepatitis A in seven European countries. *Am J Epidemiol.* 1979;110:63-9.
3. Melker H de, Peet T van der, Berbers G, Akker R van de, Knape F van, Schellekens J, et al. Pilot studie voor het Pienter project: seroprevalentie van bof, mazelen, rubella, Bordetella pertussis, toxoplasmae gondii, Trichinella spiralis en hepatitis A. RIVM rapport 213675004.
4. Koopmans M, Bruisten S, Steenbergen J van, Bosman A. Hepatitis A infecties via voedsel: een probleem in Nederland? *Infectieziekten Bulletin.* 2000;11:221-5.
5. Richardus JH, Vos D, Veldhuijzen IK, Groen J. Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies in Turkish and Moroccan children in Rotterdam. *J Med Virol.* 2004;72:197-202.
6. Yotsuyanagi H, Koike K, Yasusda K, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, et al. Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. *Hepatology.* 1996;24:10-3.
7. Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. *Ann Intern Med.* 1996;125:917-28.
8. Chodick G, Ashkenazi S, Lerman Y. The risk of hepatitis A infection among healthcare workers: a review of reported outbreaks and sero-epidemiologic studies. *J Hosp Infect.* 2006;62:414-20.
9. Baptiste R, Koziol D, Henderson DK. Nosocomial transmission of hepatitis A in an adult population. *Infect Control.* 1987;8:364-70.
10. Petrosillo N, Raffaele B, Martini L, Nicastrì E, Nurra G, Anzidei G, et al. A nosocomial and occupational cluster of hepatitis A virus infection in a pediatric ward. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23:343-5.
11. Park JY, Lee JB, Jeong SY, Lee Sh, Lee MA, Choi HJ. Molecular characterisation of an acute hepatitis A outbreak among healthcare workers at a Korean hospital. *J Hosp Infect.* 2007;67:175-81.
12. Berge JJ, Drennan DP, Jacobs RJ, Jakins A, Meyerhoff AS, Stubblefield W, et al. The cost of hepatitis A infections in American adolescents and adults in 1997. *Hepatology.* 2000;31:469-73.

Occulte infectie met hepatitis-B-virus, een beknopt overzicht

H.L. Zaaijer

Inleiding

Wat chronische virusinfectie bij de mens betreft staan de herpesvirussen, de anellovirussen en de papillomavirussen bovenaan; met continue aanwezigheid bij elk mens. Ernstige ziekte is daarbij relatief zeldzaam. Hepatitis-B-virus (HBV) is wellicht de belangrijkste oorzaak van chronische virusinfectie met ziekte. Twee miljard mensen kwamen in aanraking met HBV, waarvan krap een kwart chronisch geïnfecteerd is. Traditioneel gezien verloopt HBV-infectie ofwel als acute, klarende infectie, ofwel als chronische infectie. Inmiddels is duidelijk geworden dat deze tweedeling niet zo zwart-wit is. Na acute opgeklaarde HBV-infectie, waarbij levenslange immuniteit tegen HBV verondersteld werd, kan HBV aanwezig blijven. In bijzondere situaties steekt het weer de kop op en kan het tot ziekte of nieuwe besmettingen leiden. Dit artikel geeft een overzicht van de mechanismen en praktische relevantie van dergelijke 'occulte HBV-infectie'. Voor een uitgebreider overzicht zie bijvoorbeeld het artikel van Schmeltzer en Sherman.¹

Trefwoorden: hepatitis B, occulte infectie

Begripsbepaling

In algemene zin wordt met 'occulte HBV-infectie' bedoeld: HBV lijkt niet meer aanwezig, maar is misschien toch aanwezig en kan weer de kop opsteken. In strikt virologisch-diagnostische zin is de definitie van occulte HBV-infectie: het HBsAg is minstens 6 maanden niet (meer) aantoonbaar, maar HBV-DNA is wel aantoonbaar. Die 6 maanden zijn gekozen om occulte HBV-infectie af te grenzen van twee episoden tijdens recente/acute HBV-infectie. Bij recente/acute HBV-infectie is er een periode waarbij HBV-DNA al wel maar HBsAg nog niet aantoonbaar is en een periode waarbij HBsAg alweer verdwenen is, maar HBV-DNA nog enige tijd aantoonbaar is. Deze twee episodes noemt men wel de vroege window-fase en de trailing window-fase, dus niet 'occulte HBV-infectie'. Voor de veiligheid van bloedtransfusies zijn deze twee perioden van belang, niet voor de kliniek. Meer klinisch is het begrip 'occulte hepatitis B', waarbij daadwerkelijk leverschade optreedt door occulte HBV-infectie.

Gewone occulte HBV-infectie

Het is onbekend of HBV-infectie ooit echt volledig klaart. Blijft HBV na acute, klarende hepatitis B altijd latent in de lever aanwezig? Of blijft HBV bij de ene patiënt gedurende enige jaren aanwezig en bij de andere patiënt levenslang? Transplantatie van de lever van een orgaandonor met doorgemaakte, geklaarde HBV-infectie leidt – zonder preventieve maatregelen bij de ontvanger – soms wel, soms niet tot hepatitis B bij de ontvanger. Het is nu duidelijk dat zelfs in een individu het evenwicht met latente HBV dynamisch is: een gezonde, HBsAg-negatieve Nederlandse donor, met klinisch en serologisch lang geleden doorgemaakte hepatitis B, heeft met een grote tussenpoos enkele bloedontvangers wel met HBV besmet, maar de meesten niet. Af en toe was enig HBV in het gedoneerde bloed aanwezig, met uiteraard steeds negatieve HBsAg-uitslagen. Het is inmiddels een kunstfout als, voorafgaand aan serieuze immuunsuppressie, verzuimd wordt te controleren op actieve en doorgemaakte HBV-infectie. Voor de zekerheid moet men bij iedere anti-HBcore-positieve patiënt rekening houden met iatrogene reactivatie van HBV-infectie door immuunsuppressie.²

Bij HBsAg-negatieve, anti-HBcore-positieve HIV-patiënten is relatief vaak sprake van HBsAg-negatieve HBV-replicatie, waarbij HBV-DNA aantoonbaar is. HIV-therapie met als componenten tenofovir en emtricitabine onderdrukt HBV overigens zeer krachtig, een al dan niet occulte HBV-infectie wordt meebehandeld.

Na doorgemaakte HBV-infectie kunnen zowel de anti-HBs- als de anti-HBe-antistoffen in de loop der jaren verdwijnen, zodat het 'anti-HBcore only' testprofiel overblijft. Onderscheid tussen een correct positieve en een fout-positieve anti-HBcore-uitslag is niet goed mogelijk.

Correspondentieadres: H.L. Zaaijer, afdeling Klinische Virologie, Academisch Medisch Centrum (AMC), Amsterdam, hoogleraar Bloedoverdraagbare infecties, Sanquin, Amsterdam

Bij een deel van de personen met het 'anti-HBcore only' testprofiel is geen sprake van doorgemaakte HBV-infectie, maar van een fout-positieve test.

Bijzondere vormen van occulte HBV-infectie

Infectie met deltavirus

Superinfectie met hepatitis-delta-virus, of opvlamming van chronische deltavirusinfectie, kan tijdelijke onderdrukking van de HBsAg-productie veroorzaken, waarbij zelfs anti-HBs tijdelijk positief wordt.

Onderdrukte, subklinische HBV-infectie na vaccinatie

Vaccinatie tegen HBV is bijzonder effectief. De opgewekte immuniteit beschermt tegen klinische ziekte en chronische infectie; niet altijd tegen de infectie zelf. Uit de bloedbankpraktijk is duidelijk geworden dat na succesvolle HBV-vaccinatie, blootstelling aan HBV kan leiden tot tijdelijke asymptomatische viremie (met positieve HBV-PCR), waarbij de HBsAg-test negatief blijft.

Mono-infectie met HBV genotype G

Het is niet duidelijk waarom HBV-infectie met overmatige productie van HBsAg gepaard gaat. De laatste jaren zijn enkele tientallen infecties met het bijzondere HBV genotype G (HBV-G) beschreven, vrijwel exclusief bij mannen die seks hebben met mannen. Verschillende auteurs signaleren dat HBV-G-infectie altijd optreedt als co-infectie met HBV genotype A. Vooralsnog lijkt dit een aardige methodologische valkuil: de beschreven HBV-infecties zijn – zoals gebruikelijk – opgespoord op basis van een positieve HBsAg-test. Als HBV-G geen detecteerbaar HBsAg produceert, wordt HBV-G per definitie alleen gevonden als er ook een ander HBV aanwezig is dat wel HBsAg produceert. Toen bloedbanken brede screening op HBV-DNA startten, kwamen enkele HBsAg-negatieve HBV-G mono-infecties boven water. Mono-infectie met HBV-G lijkt te illustreren dat overmatige HBsAg-productie niet onmisbaar is voor HBV. Mono-infectie met HBV-G gaat gepaard met niet-detecteerbare, of nauwelijks en zeer kortdurend detecteerbare HBsAg-productie. De sequentie van de a-determinant van het HBV-S-gen is daarbij overigens niet afwijkend. Na klaring treedt wel een anti-HBs-respons op. Ook het e-antigeen blijft weg, er treedt zelfs geen anti-HBe-respons op. Een en ander is inmiddels bij twee bloeddonoren en enkele bloedontvangers beschreven.^{3,4}

HBsAg-mutanten

Bij mutaties in de a-determinant van het HBV-S-gen kan de serologische test op HBsAg falen. Dit kan imponeren als occulte (HBsAg-negatieve) HBV-infectie, maar in feite schiet de HBsAg-test te kort. De meeste HBsAg-tests zijn

inmiddels zodanig bijgesteld dat zij de meest voorkomende HBsAg-mutanten detecteren.

Occulte HBV-infectie bij de bloedbank

Van de klassieke pathogenen blijft HBV relevant voor de bloedbank, met ook in Nederland enkele transmissies per jaar. Om transmissie van HBV door bloeddonoren in de window-fase van HBV-infectie te verminderen, wordt in rijkere landen elke bloeddonatie behalve met een HBsAg-test, ook met een HBV-DNA-test gecontroleerd. Na acute, klarende HBV-infectie kan ook bij bloeddonoren occulte HBV-infectie optreden. Dergelijke HBsAg-negatieve bloeddonaties lijken vooral infectieus als de anti-HBs-spiegel minder is dan 100 E/l. Gedoneerd bloed van een donor met occulte HBV-infectie kan infectieus zijn terwijl de gevoelige test op HBV-DNA negatief is. Om deze reden voert Sanquin misschien naast de HBsAg- en de HBV-DNA-test ook screening van bloeddonoren op anti-HBcore in.

Conclusie

Het is onbekend hoe vaak en hoe lang na geklaarde HBV-infectie het virus occult aanwezig blijft. Om schade door reactiverende HBV-infectie te voorkomen, moet voorafgaand aan significante immuunsuppressie gecontroleerd worden of de patiënt HBV-infectie had of heeft.

Het belang van occulte HBV-infectie moet niet overschat worden. Bij een persoon met zojuist doorgemaakte, geklaarde HBV-infectie, waarbij geen sprake is van bijkomende pathologie, is het onjuist om te melden dat het virus misschien toch niet weg is. Voor een dergelijke patiënt blijft gelden: "Gefeliciteerd, u bent genezen en immuun".

Bij het uitslaan van een serologisch testpatroon dat past bij doorgemaakte HBV-infectie, is het voorstel dat de arts-microbioloog alleen in relevante gevallen wijst op de mogelijkheid van occult persisterende en mogelijk ooit reactiverende HBV-infectie.

Literatuur

1. Schmeltzer P, Sherman KE. Occult Hepatitis B: Clinical Implications and Treatment Decisions. *Dig Dis Sci*. 2010;55:3328-35.
2. Takkenberg RB, Zaaijer HL, ten Cate DF, Biemond BJ, Jansen PLM, Reesink HW. Reactivatie van het hepatitis-B-virus bij patiënten met een hematologische maligniteit. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:926-31.
3. Chudy M, Schmidt M, Czudai V, et al. Hepatitis B virus genotype G mono-infection and its transmission by blood components. *Hepatology*. 2006;44:99-107.
4. Zaaijer HL, Boot HJ, Swieten P van, Koppelman MH, Cuypers HT. HBsAg-negative mono-infection with hepatitis B virus genotype G. *J Viral Hepat*. 2010;doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01397.x

Behandel mogelijkheden van chronische hepatitis B

P. Arends, H.L.A. Janssen

Samenvatting

Chronische hepatitis B is een wereldwijd veelvoorkomend probleem met als gevolg één miljoen sterfgevallen per jaar. Door de beschikbaarheid van verschillende nieuwe antivirale middelen is het de laatste decennia voor vrijwel alle patiënten haalbaar de ziekte medicamenteus onder controle te houden door het induceren van een (blijvende) respons. De indicatie voor het starten van antivirale therapie is afhankelijk van het serum-HBV-DNA en serum-ALAT en/of de mate van fibrose in het leverbiopt. Bij de keuze van therapie dient bij patiënten zonder contra-indicaties voor peginterferon (PEG-IFN) dit als initiële behandeling te worden overwogen gezien de hogere kans op blijvende respons na het staken van de behandeling in vergelijking met nucleoside-analogen (NA's). Nadelen van PEG-IFN zijn de mogelijke bijwerkingen zoals griepachtige verschijnselen, myelosuppressie en psychische problematiek. Van de momenteel beschikbare NA's lijken entecavir en tenofovir de grootste mate van virale suppressie te geven, echter behandeling met NA's moet meestal langdurig worden gecontinueerd, waarmee de kans op virale resistentie toeneemt.

Trefwoorden: chronische hepatitis B, peg-interferon, nucleoside-analogen

Introductie

Chronische infectie met het hepatitis-B-virus (HBV) blijft, ondanks de introductie van veilige en effectieve vaccins ongeveer twee decennia geleden, een veelvoorkomend probleem. Alhoewel chronische hepatitis B (CHB) in Nederland met een prevalentie van 0,2% relatief zeldzaam is,¹ wordt de wereldwijde incidentie geschat op zo'n 350 miljoen patiënten en heeft zelfs een derde van de wereldbevolking ooit een infectie met HBV doorgemaakt.² Door progressie van hepatitis-B-geassocieerde leverziekte zoals de ontwikkeling van cirrose, leverfalen en hepatocellulair carcinoom (HCC) sterven jaarlijks één miljoen mensen.² De laatste jaren is er veel bekend geworden over het natuurlijke verloop van de ziekte, alsook de therapeutische mogelijkheden. Zo is met de introductie van nucleoside-analogen

(NA's), ongeveer tien jaar geleden, naast de sinds 1980 gebruikte interferonen, een belangrijke vooruitgang geboekt in de behandeling van CHB. De beste behandelstrategie blijft echter per patiënt discutabel. In dit artikel worden de verschillende behandel mogelijkheden besproken, waarbij recent gepubliceerde richtlijnen als leidraad zijn gebruikt.

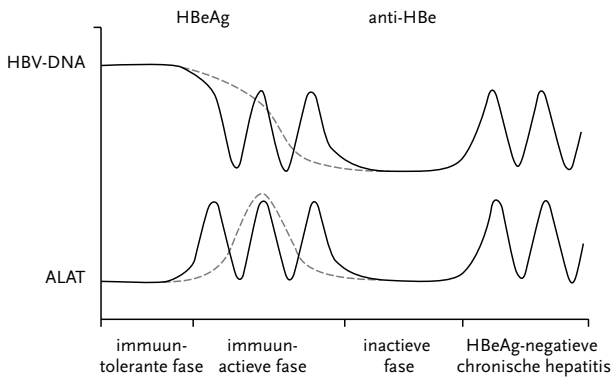
Natuurlijk beloop

Chronische HBV-infectie wordt gedefinieerd als 'seropositiviteit voor hepatitis-B-oppervlakte-antigeen (HBsAg) gedurende een periode van meer dan zes maanden'. De kans op het ontstaan van een chronische HBV-infectie is sterk gerelateerd aan de leeftijd waarop de primaire infectie plaatsvindt. Een infectie op volwassen leeftijd resulteert bij minder dan 5% van de patiënten in een chronische infectie. Infectie op jonge leeftijd daarentegen is geassocieerd met een aanzienlijk hoger risico op een chronische infectie, tot 90% in het geval van perinatale transmissie. Patiënten met een chronische HBV-infectie kunnen zich presenteren in één van de vier fases van infectie (*figuur 1*):³

- In de immuuntolerante fase, die gemiddeld 10 tot 30 jaar duurt, is het hepatitis-B-e-antigeen (HBeAg) aantoonbaar, de concentratie van het serum-hepatitis-B-virus-DNA (HBV-DNA) hoog ($> 1,0 \times 10^5$ kopieën/ml), het serum-alanineaminotransferase (ALAT) normaal en is er een minimale ontsteking in het leverbiopt.
- Tijdens de immunactieve fase treedt activiteit van het afweersysteem tegen het virus op, waardoor de hoeveelheid HBV-DNA fluctueert en het ALAT persisterend of intermitterend verhoogd is.
- Indien er HBeAg-seroconversie optreedt, i.e. verlies van HBeAg en vorming van de betrokken antistof (anti-HBe), is er sprake van inactief dragerschap.

P. Arends, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus MC Rotterdam.
Correspondentieadres: prof. dr. H.L.A. Janssen, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus MC, 's Gravendijkwal 230, Kamer Ha-206, 3015 CE Rotterdam, e-mail: h.janssen@erasmusmc.nl

Figuur 1. Fasen van chronische hepatitis-B-infectie¹⁷



Deze fase wordt gekenmerkt door een lage HBV-DNA-concentratie ($< 1,0 \times 10^4$ E kopieën/ml) en een genormaliseerd ALAT door een sterk onderdrukte virusrepliatie door het immuunsysteem. Deze fase gaat gepaard met een laag risico op het ontwikkelen van cirrose of HCC en heeft een gunstige prognose.

- Bij een aantal patiënten treedt er vervolgens, door mutaties in het HBV-genoom, reactivatie van ontstekingsactiviteit op met een terugval naar hoge viremie. In deze vierde fase ontwikkelen patiënten een actieve HBeAg-negatieve chronische hepatitis, waarvoor het fluctuerende beloop van zowel het HBV-DNA als ALAT karakteristiek is.

Een laatste fase, die ontstaat na verlies van HBsAg-positiviteit, is de HBsAg-negatieve fase, waarbij HBV-DNA meestal alleen nog detecteerbaar is in de lever. Deze patiënten hebben een zeer gunstige prognose, doch reactivatie kan nog altijd optreden in het geval van immuunsuppressie.

Behandelindicatie

Behandeling van chronische hepatitis B is geïndiceerd wanneer er sprake is van actieve replicatie van het hepatitis-B-virus, met een serum-HBV-DNA van minimaal $1,0 \times 10^5$ kopieën/ml met daarbij activiteit van leverziekte, weergegeven door de hoogte van het serum-ALAT en/of de ernst van necro-inflammatie in het leverbiopt.⁴ Hierbij wordt een serum-ALAT van meer dan twee keer de bovengrens van de normale waarde ($> 2 \times$ upper limit of normal, ULN) gedurende drie tot zes maanden beschouwd als een indicatie om antivirale behandeling te starten. Bij patiënten met HBV-DNA $> 1,0 \times 10^5$ kopieën/ml en persisterend milde ontsteking (ALAT $> 1-2 \times$ ULN) dient, als er sprake is van significante leverfibrose, eveneens antivirale behandeling te worden gestart. Bij patiënten zonder afwijkingen in het leverbiopt, maar met een HBV-DNA $1,0 \times 10^5$ kopieën/ml en/of een serum-ALT $> 1 \times$ ULN moet behandeling worden overwogen (figuur 2). Gezien het hoge

risico op progressie naar gedecompenseerde cirrose en HCC bij patiënten met gecompenseerde cirrose met een detecteerbare HBV-DNA-concentratie dient onafhankelijk van het serum-ALAT behandeling te worden gestart.⁵ Patiënten met gedecompenseerde cirrose behoeven snelle behandeling, omdat onderdrukking van virusrepliatie bij deze patiënten kan leiden tot een significante verbetering van de leverfunctie en een grotere kans op overleving.⁵ Patiënten zonder behandelindicatie moeten, gezien de mogelijkheid van een fluctuerend beloop van de ziekteactiviteit, afhankelijk van de viral load, eens per drie maanden tot jaarlijks gecontroleerd te worden.⁶

Doel van behandeling

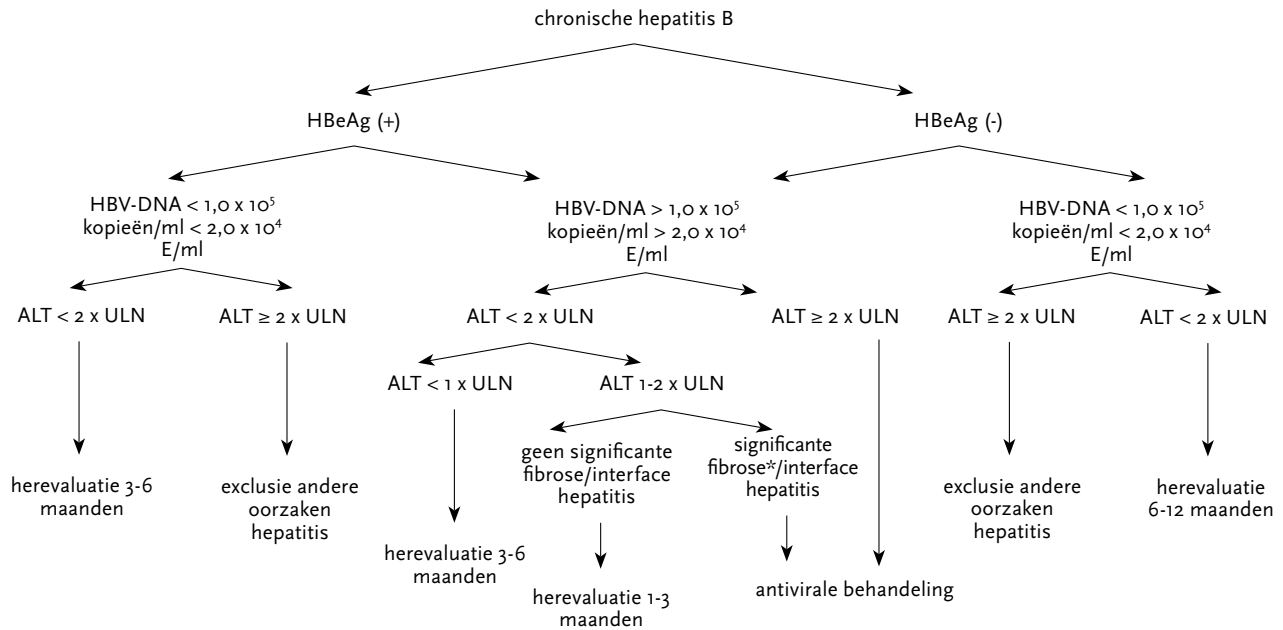
Doel van behandeling is de kwaliteit van leven en overleving van patiënten met CHB te verbeteren door het voorkómen van progressie van de ziekte. Als eindpunten zijn daarbij verlies van HBsAg en de vorming van de betrokken antistof anti-HBs het ultieme doel. Aangezien dit echter slechts in enkele gevallen wordt bereikt, zijn andere eindpunten gedefinieerd, waarbij met name HBeAg-seroconversie en daling van HBV-DNA van belang zijn.

Huidige therapieën

Momenteel zijn er zeven middelen geregistreerd voor de behandeling van hepatitis B. Enerzijds zijn er de immuunmodulerende interferonen en anderzijds de direct antivirale nucleoside-analogen (NA's), die weer in drie klassen onderverdeeld kunnen worden, te weten L-nucleosiden (lamivudine, telbivudine), deoxyguanosine-analogen (entecavir) en acyclische nucleosidefosfonaten (adefovir en tenofovir).

Interferonen Het (secundaire) antivirale effect van de immuunmodulerende interferonen werd voor het eerst beschreven in 1957 en sinds de jaren 80 van de vorige eeuw wordt interferon-alfa toegepast voor de behandeling van CHB. Sinds een aantal jaren is door het binden van een polyethyleenglycol(PEG)-molecuul aan interferon (PEG-IFN) bereikt dat de plasmahalfwaardetijd aanzienlijk langer is. Hierdoor kan door wekelijkse subcutane toediening van peginterferon-alfa een stabiele serumconcentratie worden verkregen, wat heeft bijgedragen aan de toegenomen effectiviteit van behandeling. Peginterferon is voor zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve patiënten geregistreerd voor een behandelduur van één jaar. Bij HBeAg-positieve patiënten treedt bij ongeveer 35% van de patiënten HBeAg-seroconversie op,^{7,8} wat bij 81% blijvend is gedurende een follow-up van 3 jaar.⁹ Bij 3-5% van deze patiënten treedt tevens HBsAg-seroconversie op binnen 6 maanden na de behandelperiode,¹⁰ oplopend tot 30% bij langdurige follow-up (5 jaar). Bij HBeAg-negatieve patiënten treedt gecombineerde respons van

Figuur 2. Stroomdiagram voor het beleid bij patiënten met chronische hepatitis B⁶



HBV-DNA < 1,0 x 10⁴ E kopieën/ml en normalisatie van het serum-ALAT op bij 36% en HBsAg-seroconversie bij 3% 6 maanden na behandeling.¹¹ Echter, de kans op relapse is in deze groep groter dan bij HBeAg-positieve patiënten. Drie jaar na het stoppen van PEG-IFN heeft 43% van de initiële responders nog een HBV-DNA < 1,0 x 10⁴ E kopieën/ml. Wel neemt de kans op HBsAg-verlies na 3 jaar toe tot 9%.¹² Nadelige effecten van PEG-IFN zijn subcutane toediening en het frequent optreden van bijwerkingen, zoals griepachtige verschijnselen, myelosuppressie en psychische problematiek, die overigens slechts in enkele gevallen leiden tot het staken van de therapie.

Nucleoside-analogen De laatste decennia is met de introductie van NA's grote vooruitgang geboekt in de behandeling van CHB. Door directe onderdrukking van de virale replicatie en door remming van het virale polymerase, leidt behandeling met NA's bij vrijwel alle patiënten na één jaar tot een daling van HBV-DNA en ALAT en verbetering van de leverhistologie. NA's worden dagelijks ingenomen en ze worden meestal goed verdragen. Een belangrijk nadeel is echter het lage percentage blijvende respons na het stoppen van de behandeling. In vergelijking met PEG-interferon treedt er veel minder vaak een actieve immunorespons op. Na het staken van de NA's treedt terugval op bij ten minste 40% van de HBeAg-positieve patiënten en 90% van HBeAg-negatieve patiënten.¹³⁻¹⁴ Zowel bij HBeAg-positieve als -negatieve chronische hepatitis B is dan ook niet goed bekend wanneer behandeling kan worden gestaakt.

Mogelijk is dit pas het geval wanneer HBsAg-seroconversie is opgetreden en HBV-DNA niet langer aantoonbaar is. Aangezien behandeling met NA's vaak langdurig gecontinueerd moet worden, neemt de kans op selectie van resistente mutanten toe. Initieel manifesteert zich dit met een virale doorbraak van het HBV-DNA, na enkele weken tot maanden gevolgd door een stijging van het ALAT indien de behandeling niet is aangepast. Het wordt aanbevolen tijdens behandeling met NA's patiënten initieel frequent te vervolgen (eenmaal per drie maanden) om de therapietrouw te vervolgen, resistentie tijdig te detecteren en een biochemische doorbraak te voorkómen.

Voorspellers van respons

Factoren die voor het starten van behandeling een goede kans op respons geven zijn voor zowel PEG-IFN als NA's een lage viral load (HBV-DNA < 5,0 x 10⁷ E/ml), hoog serum-ALAT (> 2-3 maal ULN), en hoge activiteitscores bij biopsie.¹⁵ Bij behandeling met PEG-IFN geldt daarnaast dat patiënten met een grotere kans op respons diegenen zijn die zijn geïnfecteerd met genotype A of B.⁷ Daling van HBV-DNA naar minder dan 1,0 x 10⁵ kopieën/ml in week 12 van de behandeling met PEG-IFN is geassocieerd met een 50% kans op HBeAg-seroconversie bij HBeAg-positieve patiënten.⁵ Voor de behandeling van HBeAg-negatieve patiënten met PEG-IFN werd recent aangetoond dat een combinatie van de mate van HBsAg-daling en serum-HBV-DNA de beste voorspeller is van de kans op blijvende respons.¹⁶ Tijdens behandeling met NA's is een virologische respons (ondetecteerbaar HBV-DNA) in

week 24 of 48 geassocieerd met een toegenomen kans op langdurige virologische respons, en HBeAg-seroconversie in HBeAg-positieve patiënten.

Keuze van therapie

Voor patiënten zonder contra-indicaties voor behandeling met PEG-IFN dient dit als initiële therapie te worden overwogen gezien de hogere kans op blijvende respons na het beëindigen van de behandeling en het ontbreken van antivirale resistentie in vergelijking met NA's.¹⁷ Patiënten met genotype A zijn hierbij de beste kandidaten. Bij patiënten met genotype B en C dient PEG-IFN ook te worden overwogen indien zij een hoog ALAT of een lage viral load hebben. Patiënten met genotype D hebben een zeer kleine kans op respons.^{7,18,19} Voor patiënten met contra-indicaties voor behandeling met PEG-IFN – voornamelijk patiënten met een auto-immuunziekte, pre-existente psychiatrische aandoeningen of gevorderde cirrose –, patiënten die eerder niet op PEG-IFN gereageerd hebben, of afhankelijk van de wens van de patiënt, kan een keus worden gemaakt uit verschillende NA's, waarbij de voorkeur uitgaat naar een middel met een hoge genetische barrière tegen resistentie en een sterke virale suppressie, zoals entecavir of tenofovir. Bij langdurige behandeling met lamivudine en in mindere mate ook adefovir is de kans op het optreden van antivirale resistentie na 5 jaar behandeling, respectievelijk 70 en 30%.^{20,21} Resistentie tegen entecavir komt vooralsnog weinig voor bij mensen die niet eerder met NA's zijn behandeld. Bij behandeling van naïeve patiënten met entecavir is de kans op het ontwikkelen van resistentie slechts 1,2% na 5 jaar.²² Echter, als een patiënt reeds een lamivudineresistentie heeft ontwikkeld, is behandeling met entecavir niet aanbevolen gezien de hogere kans op resistentie. Tenofovir-resistentie is vooralsnog niet aangetoond na 4 jaar monotherapie.²³ De plaats van initiële behandeling met een combinatie van NA's is nog niet duidelijk. Een combinatie van middelen zonder kruisresistentie zou antivirale resistentie mogelijk kunnen voorkomen, maar wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt. In het geval van resistentie wordt in elk geval geadviseerd een middel toe te voegen zonder kruisresistentie.⁵ Combinatietherapie van PEG-IFN met lamivudine heeft in het verleden niet geresulteerd in een grotere kans op respons.^{7,11} Recente onderzoeken die hebben gekeken naar het effect van het verlagen van de viral load met NA's vóór het starten van PEG-IFN lieten een significant hogere kans op langdurig HBeAg-verlies zien.²⁴ Nieuwe onderzoeken, ook met HBeAg-negatieve patiënten, zullen hierover in de toekomst meer inzicht moeten geven. Patiënten met co-infecties, zoals hepatitis C, hepatitis delta of HIV, pre-existente nierinsufficiëntie, zwangeren en patiënten die worden behandeld met chemotherapie behoeven individuele aanpassingen.

Conclusie

Met de beschikbaarheid van nieuwe antivirale middelen is het momenteel voor vrijwel alle patiënten haalbaar CHB medicamenteus onder controle te houden door het induceren van een blijvende respons met PEG-IFN, of het onderhouden van een respons door middel van langdurige NA-therapie. Echter, over het optimale behandelingschema is nog geen consensus bereikt. Het blijft dan ook van belang onderzoek te doen naar verschillende behandelstrategieën, waarbij combinatietherapie mogelijk een belangrijke stap is voor behandeling en genezing van CHB in de toekomst.

Abstract

Chronic hepatitis B (CHB) is one of the most serious health problems worldwide, accounting for one million deaths each year. With the introduction of new antiviral medications disease can be controlled in almost all CHB patients by inducing a sustained response or by obtaining viral suppression with continuous treatment. Indication for treatment depends on HBV-DNA-level, ALT-levels and/or the extent of fibrosis in liver biopsy. In patients without contra-indications for peginterferon (PEG-IFN)-treatment, this should initially be considered, given the higher chance of achieving sustained response after discontinuing treatment. Disadvantages of PEG-IFN include the possible adverse events such as flu-like symptoms, myelosuppression and psychological problems. Of all NA's entecavir and tenofovir seem to give the best viral suppression. However, because of long-term treatment with NA's, there is a risk of viral resistance.

Literatuur

1. Veldhuijzen I, Conyn-van Spaendonck M, Dorigo-Zetsma J. Seroprevalentie van hepatitis B en C in de Nederlandse bevolking. *Infectieziekten Bulletin*. 1999;10:182-4.
2. Lavanchy. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepatol*. 2004;11:97-107.
3. Wong SN, Lok AS. Treatment of hepatitis B: who, when, and how? *Arch Intern Med*. 2006;166:9-12.
4. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2261-7.
5. European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50:227-42.
6. Buster EH, Erpecum KJ van, Schalm SW, et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines. *Neth J Med*. 2008;66:292-306.
7. Janssen HL, Zonneveld M van, Senturk H, et al. Pegylated interferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365:123-9.
8. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol*. 2003;10:298-305.

9. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology*. 2008;135:459-67.
10. Chan HL, Hui AY, Wong VW, Chim AM, Wong ML, Sung JJ. Long-term follow-up of peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2005;41:1357-64.
11. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351:1206-17.
12. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alfa-2a. *Gastroenterology*. 2009;136:2169-79.
13. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2673-81.
14. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2003;37:748-55.
15. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S2-19.
16. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology*. 2010;52:454-61.
17. Buster EH, Janssen HL. Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection – immune modulation or viral suppression? *Neth J Med*. 2006;64:175-85.
18. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2682-95.
19. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology*. 2009;137:2002-9.
20. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125:1714-22.
21. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006;131:1743-51.
22. Tenney DJ, Pokornowski K, Rose RE, et al. Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance. *Hepatol Int*. 2008;2:S302.
23. Bommel F, Man R de, Ferenci P, et al. long-term follow-up evaluation of the efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in a european multicenter (nucleos(t)ide experienced) hepatitis B virus infected cohort. *Hepatology*. 2009;50.
24. Sarin SK, Sood A, Kumar M, et al. Effect of lowering HBV DNA levels by initial antiviral therapy before adding immunomodulator on treatment of chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:96-104.

Verkorte productinformatie Mycamine® 50 mg/100 mg (januari 2011) **Samenstelling:** Mycamine® 50 mg/100 mg poeder voor oplossing voor infusie (in natriumvorm). De toe te dienen hoeveelheid na reconstitutie is 10 mg/ml en 20 mg/ml, resp. (in natriumvorm). **Farmacotherapeutische groep:** Overige antimycotica voor systemisch gebruik, ATC-code: J02AX05. **Therapeutische indicaties:** **Volwassenen, adolescenten ≥ 16 jaar en ouderen:** Behandeling van invasieve candidiasis; Behandeling van oesofageale candidiasis bij patiënten voor wie intraveneuze therapie geschikt is; Prophylaxe van Candida infectie bij patiënten die allogene hematopoïetische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie lijden gedurende 10 dagen of langer. **Kinderen (inclusief neonaten) en adolescenten < 16 jaar:** Behandeling van invasieve candidiasis; Prophylaxe van Candida infectie bij patiënten die allogene hematopoïetische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie lijden gedurende 10 dagen of langer. Bij de beslissing Mycamine te gebruiken dient rekening gehouden te worden met het potentiële risico voor de ontwikkeling van levertumoren. Mycamine dient daarom uitsluitend te worden gebruikt als andere antifungale middelen niet in aanmerking komen. **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling van invasieve candidiasis: 100 mg/dag, 2 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht < 40 kg. Als de patiënt in onvoldoende mate reageert, bv. indien de kweken positief blijven of de klinische toestand niet verbetert, dan mag de dosis worden verhoogd tot 200 mg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg of tot 4 mg/kg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg. Prophylaxe van Candida infectie: 50 mg/dag, 1 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht < 40 kg. Behandeling van oesofageale candidiasis: 150 mg/dag, 3 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht < 40 kg. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** De ontwikkeling van foci van veranderde hepatocyten (FAH) en hepatocellulaire tumoren werd bij ratten waargenomen na een behandelperiode van 3 maanden of langer. De leverfunctie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens behandeling met micafungine. Om het risico op adaptieve regeneratie en mogelijk daaropvolgende levertumormorving te minimaliseren, wordt vroegtijdig staken aanbevolen indien significante en persisterende verhoging van ALT/AST optreedt. De micafungine behandeling dient uitgevoerd te worden na een zorgvuldige risico/voordelen bepaling, met name bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen of chronische leverziekten die preneoplastische aandoeningen vertegenwoordigen, of bij het tegelijkertijd ondergaan van een behandeling met hepatotoxische en/of genotoxische eigenschappen. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van micafungine bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. Er kunnen anafylactische/anafylactoïde reacties optreden, waarna de infusie met micafungine moet worden stopgezet en de juiste behandeling moet worden ingesteld. In zeldzame gevallen is er hemolyse gerapporteerd. In dit geval dient nauwlettend te worden gevolgd of er geen verslechtering optreedt en er dient een risico/baten analyse gedaan te worden van voortzetting van de therapie. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op verslechtering van de nierfunctie. Patiënten met zeldzame galactose intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit middel niet te gebruiken. **Interacties:** Patiënten die Mycamine in combinatie met sirolimus, nifedipine of itraconazol ontvangen, dienen te worden gecontroleerd op toxiciteit van sirolimus, nifedipine of itraconazol. Gelijktijdige toediening van micafungine met amfotericine B-desoxycholaat is alleen toegestaan wanneer de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's, met een scherpe controle op mogelijke toxiciteit van amfotericine B-desoxycholaat. **Bijwerkingen:** De volgende bijwerkingen deden zich vaak (≥ 1/100 tot < 1/10) voor: leukopenie, neutropenie, anemie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, hoofdpijn, flebitis, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, verhoogd bloedalkaline-fosfatase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd bilirubine in het bloed, afwijkende leverfunctietest, uitslag, pyrexie, koude rillingen. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tevens vaak thrombocytopenie, tachycardie, hypertensie, hypotensie, hyperbilirubinemie, hepatomegalie, acuut nierfalen en verhoogd bloedureum gemeld. In de volledige SPC tekst worden de soms en zelden voorkomende bijwerkingen gemeld. **Afleverstatus:** UR. **Overige productinformatie:** Astellas Pharma B.V. Elisabethhof 19, 2353 EW Leiderdorp. Tel.: 071-5455854 Fax: 071-5455850.

Referenties: 1. number of patient days calculated from Kg sold (Source: IMS Midas Kg sales 12/02 to 10/10) /Average daily dose over 14 days recommended treatment (Source:product SPC's). Patient treatment length assumed to be 14 days. Data on file (Source: Report to EMA 10/10)
 2. SmPC Mycamine 25042008 MYC2011-729



Dengue; epidemiologie, kliniek, diagnostiek en pathofysiologie. Een update

F.F. Stelma, J. Galama

Samenvatting

Dengue is wereldwijd de belangrijkste arbovirale infectie. Vijftig tot honderd miljoen mensen raken jaarlijks geïnfecteerd, vooral in verstedelijkte gebieden in de (sub) tropen. Koorts bij reizigers uit de tropen wordt steeds vaker veroorzaakt door het dengue-virus (DENV). Vooral reizigers die terugkeren uit Azië en Latijns-Amerika hebben een risico op dengue. De meeste infecties verlopen asymptomatisch. 10 tot 25% van de geïnfecteerde reizigers ontwikkelt een griepachtig beeld dat gepaard gaat met exantheem. Maar 2-3% ontwikkelt een ernstig ziektebeeld gekenmerkt door plasmalekkage en bloedingen (DHF/DSS). Het is belangrijk om de alarmsymptomen die geassocieerd zijn met een ernstig beloop van dengue vroegtijdig te herkennen. De diagnostiek van dengue is moeizaam door kruisreactiviteit met andere flavivirussen en een verschil in de dynamiek van markers bij primaire en secundaire infecties. De pathogenese van ernstige dengue is onduidelijk en complex. Het concept van Antibody Dependent Enhancement is een van de meest besproken verklaringen. Een ernstig beloop is echter multifactorieel bepaald en factoren zoals heterotypische herinfectie, trombopenie, gestoorde trombocytfunctie, variatie in virusvirulentie van verschillende DENV-serotypen en immunogenetische factoren worden besproken. Dit artikel besluit met de conclusie dat er veel onduidelijk is betreffende de diagnostiek en pathogenese van dengue, waardoor onderzoeken nodig zijn om een beter inzicht te krijgen.

Trefwoorden: dengue, epidemiologie, diagnostiek, kliniek, pathogenese

Inleiding

Dengue wordt veroorzaakt door het dengue-virus (DENV) dat behoort tot het genus flavivirus waartoe verder het gelekoortsvirus, westnijlvirus, Japanse-encefalitis-virus en teken-encefalitisvirus behoren. Van DENV bestaan 4 serotypen (DENV 1-4). Infectie met een serotype veroorzaakt levenslange bescherming tegen herinfectie met dat type, echter tegen infectie met andere serotypen

bestaat alleen een kortdurende bescherming van enkele maanden. DENV wordt voornamelijk overgebracht door *Aedes aegypti* die een leefpatroon heeft dat verregaand aangepast is aan een stedelijke omgeving en aan de mens als bloedbron. Andere *Aedes* species zoals de tijgermug (*Aedes albopictus*) kunnen eveneens als vector fungeren maar zijn voor een bloedmaal niet afhankelijk van de mens en horen thuis in een landelijke omgeving. Dengue is echter een ziekte van verstedelijkte gebieden. Een vochtig (sub)tropisch klimaat, overbevolking en stilstaand water in autobanden, potten en pannen, vormen de ideale biotoop waarbij de mug gedijt.¹ In de 17^e eeuw kwam dengue sporadisch voor, onder andere in Batavia (1779), en doofden de haarden vervolgens weer uit. Tijdens de Tweede Wereldoorlog hebben troepen- en goederen-transporten bijgedragen aan een mondiale verspreiding van diverse DENV-serotypen. De terugkeer van *Aedes* spp. in Latijns-Amerika na het falen van vectorcontrole en een ongekend snelle economische groei en bevolkingsaanwas in Azië hebben ertoe geleid dat de 4 DENV serotypen zich vanaf de jaren zeventig van de vorige eeuw wereldwijd hebben kunnen vestigen. Verstedelijking, bevolkingsgroei en migratie van landelijke naar verstedelijkte gebieden maken dat dengue nu op veel plaatsen endemisch is. Het reizigersverkeer met bijna 1 miljard vliegtuigpassagiers per jaar levert een belangrijke bijdrage aan de verspreiding, waardoor dengue ook regelmatig voorkomt in niet-endemische gebieden.² Wanneer meerdere serotypen gelijktijdig circuleren, spreekt men van een hyperendemische situatie. Op veel plaatsen in de wereld is momenteel sprake van een hyperendemische situatie.¹ Herinfectie met een tweede serotype

Dr. F.F. Stelma en prof. dr. J. Galama, Afdeling Medische Microbiologie, sectie virologie, St. Radboud UMCN, Nijmegen.
Correspondentieadres: dr. F.F. Stelma, Afdeling Medische Microbiologie, sectie virologie, St. Radboud UMCN, Route 574, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, e-mail: F.Stelma@mmb.umcn.nl

vormt een belangrijke risicofactor voor een gecompliceerd beloop gepaard met plasmalekkage, bloedingen en shock; “dengue hemorrhagic fever” (DHF) en het “dengue shock syndrome” (DSS). Dengue is dan ook een potentieel gevaarlijke ziekte. Het is inmiddels de belangrijkste vector-overdraagbare virusinfectie, met 50-100 miljoen infecties per jaar, waarvan 500.000 verlopen als DHF/DSS met ca. 20.000 sterfgevallen.^{1,3} In gematigde klimaatzones als Nederland is dengue een importziekte zonder veel potentie tot verspreiding. Wel moet men bij koorts na terugkeer uit de tropen bedacht zijn op dengue. In dit artikel zal worden ingegaan op de epidemiologie, de klinische presentatie, de diagnostiek van dengue, en de pathogenese en de onzekerheid rond de veiligheid van vaccins.

Epidemiologie

In de inleiding is al kort geschetst welke elementen bepalend zijn geweest voor de snelle wereldwijde opmars van dengue. De epidemiologie van endemische gebieden is tamelijk complex, met een cyclisch verloop van epidemische verheffingen. Hierbij spelen naast het regen seizoen, immuniteit voor eerder doorgemaakte infecties en geboorteanwas een rol.^{3,4} De belangrijkste dengue-endemische gebieden zijn Zuidoost-Azie en Latijns-Amerika. Na 1990 heeft het Indiase subcontinent ook een belangrijke plaats verworven. Voor Nederlanders zijn India, Thailand, Indonesië en het Caribisch gebied belangrijke reisdoelen. Dengue-epidemieën komen ook voor in Suriname en op de Antillen (Signaleringsoverleg RIVM verslag 18-II-2010).

In de endemische gebieden ligt de belangrijkste ziektelast bij kinderen. Van de terugkerende reizigers zijn vooral toeristen slachtoffer, mogelijk is dit een vertekend beeld omdat bij langdurig verblijf in het buitenland de infectie daar kan zijn doorgemaakt.^{5,7} In Nederland wordt het aantal importgevallen van dengue op vrijwillige basis geregistreerd via de virologische weekstaten. In 2010 zijn er 220 gevallen van dengue gemeld in Nederland. Er bestaat een Europese multicenter registratie waaruit blijkt dat ongeveer 2% van de reizigers met koorts na een tropenbezoek een dengue-infectie doormaakt, terwijl bij ca. 6% malaria wordt gediagnosticeerd.⁸ Aangezien slechts 10-25% van de infecties symptomatisch verloopt, is 2% een onderschatting.^{5,7} Meer dan 60% van de patiënten heeft de infectie opgelopen in Azië, 20-30% in Latijns-Amerika en minder dan 10% in Afrika.² Bij symptomatische dengue na terugkeer uit de tropen blijkt er bij 0,002-17% van de gevallen sprake van een secundaire infectie.^{2,7} De spreiding in de literatuur van dit getal is erg groot en een indicatie dat de exacte prevalentie van secundaire infecties bij reizigers nog onbekend is.

In het merendeel van deze gevallen was een eerdere dengue-infectie anamnestic niet bekend. Men mag verwachten dat frequent bezoek aan dengue-endemische

gebieden zal leiden tot een verdere toename van het aantal gevallen van secundaire dengue onder toeristen.

Klinische presentatie

Dengue verloopt meestal asymptomatisch. De klinische presentatie kan echter variëren van een niet-specifiek griepachtig beeld, tot koorts met een variabel aantal karakteristieke symptomen, of tot ernstige, soms levensbedreigende complicaties als DHF en DSS. Dengue-shocksyndroom komt echter maar heel zelden voor in Nederland. In tabel 1 zijn de meest voorkomende symptomen bij reizigers weergegeven. Bij 44% van de patiënten die geïnfecteerd zijn met dengue is een associatie gevonden tussen petechiae en een positieve tourniquettest.² Een positieve tourniquettest heeft dus maar een relatief beperkte voorspellende waarde voor het ontstaan van DHF/DSS.

Dengue-koorts heeft drie fasen: de febrile fase, de kritische fase en de herstelfase. Omdat de vroege

Tabel 1. Klinische presentatie van dengue bij reizigers (meerdere symptomen per patiënt mogelijk); gemodificeerde tabel²

KLINISCHE SYMPTOMEN	% SYMPTOMEN BIJ REIZIGERS
Koorts	93
Hoofdpijn	69
Vermoeidheid	57
Rash	53
Spierpijn	50
Retrorbitale pijn	44
Hemorragische diathese	26
Positieve tourniquettest	44
Petechiën	13
Spontane bloedingen	8
Epistaxis	3
Tandvlesbloedingen	2
Hypermenorroe	3
Spontane blauwe plekken	2
Bloedingen maag-darmkanaal	0,5
Diarree	25
Jeuk	21
Verandering van smaaksensatie	15
Braken	13
Splenomegalie	4
Lymfadenopathie	4
Neuropsychosociale symptomen	3
Hypotensie	0,5

presentatie verraderlijk onschuldig kan zijn, is het belangrijk om tekenen van een mogelijk ernstig beloop gedurende de kritische fase tijdig te herkennen. Een ernstig beloop wordt gekenmerkt door progressieve plasmalekkage die optreedt op het moment dat de koorts gaat dalen. Het is daarom essentieel om de patiënt nauwkeurig te volgen gedurende de eerste dagen van infectie. Een ernstig beloop is geassocieerd met secundaire infecties, maar dit gaat niet altijd op. Ook bij reizigers die voor het eerst een dengue-endemisch gebied hebben bezocht, kan dengue fataal verlopen, zij het dat dit zeldzaam is.

In 2009 werd door de WHO een nieuw classificatiesysteem voor de kliniek geïntroduceerd dat gebruik maakt van alarmsymptomen en alarmtekenen om het gevaar van een ernstig beloop vroegtijdig te herkennen.¹ Klinische alarmsymptomen bestaan uit buikpijn, persisterend braken, vochtretentie, slijmvliesbloedingen, lethargie, rusteloosheid en/of hepatomegalie. Laboratoriumafwijkingen die tot de alarmtekenen behoren zijn een combinatie van een oplopende hematocrietwaarde en een dalend aantal trombocyten. Ook waarden die een indicatie geven van orgaanbetrokkenheid (nier-, lever- en stollingsstoornissen) zijn alarmtekenen. Veelal dalen ook de leukocyten.

De WHO heeft een stroomschema opgesteld met als doel een klinische triage die het beleid mede kan helpen

bepalen (figuur 1). De combinatie van alarmsymptomen en -tekenen en enkele risicofactoren (kinderen, ouderen, zwangeren, alleenstaanden, patiënten met comorbiditeit zoals diabetes mellitus en nierinsufficiëntie) zijn belangrijk voor een triage in drie categorieën: A laag risico op ernstig beloop; B matig risico op ernstig beloop; C hoog risico op ernstig beloop. Momenteel wordt geëvalueerd of deze classificatie hanteerbaar is en een rationeel klinisch beleid tot gevolg heeft.

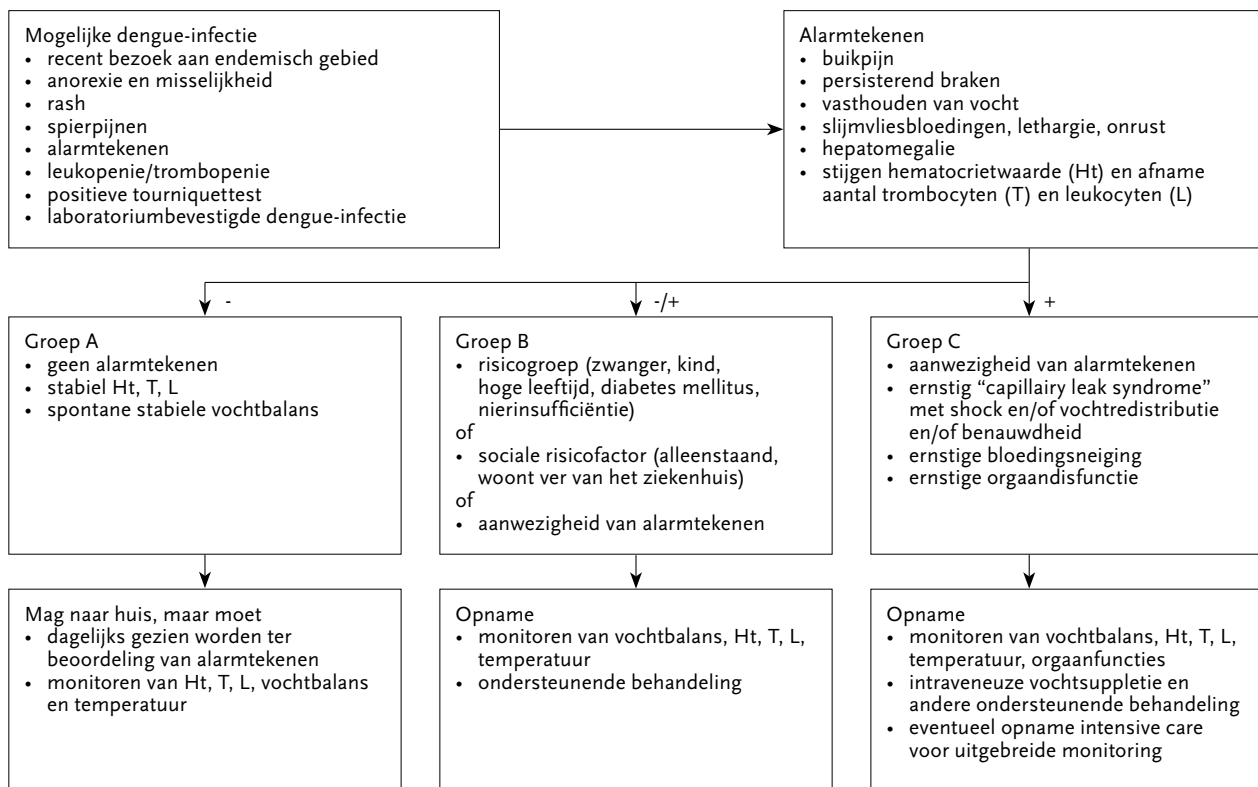
Diagnostiek

De virologische diagnostiek naar dengue-infectie maakt enerzijds gebruik van serologie (IgM/IgG), anderzijds kan men het virus aantonen door middel van PCR of antigeendetectie (NS1). Deze diagnostiek is om 2 redenen moeizaam:

- verschil in dynamiek tussen een primaire en secundaire infectie;
- kruisreactiviteit in de serologie.

Vershil in dynamiek tussen een primaire en secundaire infectie Het aantonen van virus met behulp van PCR en NS1-test is slechts kort mogelijk: bij een primaire infectie ca. 7 dagen vanaf het ontstaan van koorts en bij een secundaire infectie slechts enkele dagen (figuur 2). De sensitiviteit van PCR en NS1 zijn bij een primaire infectie in de eerste week respectievelijk 87-89% en 54-90%.⁹⁻¹¹

Figuur 1. Richtlijn voor klinisch beleid bij dengue-infectie volgens indeling in WHO-groepen A, B en C. Stroomschema is afgeleid van de recent opgestelde WHO-richtlijn¹

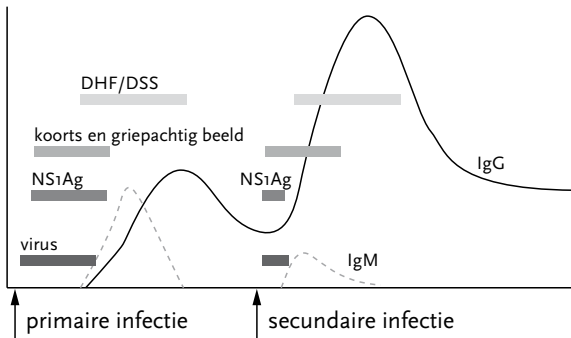


Figuur 2. Diagnostiek bij DENV-infecties

Primaire infectie: IgM-antistoffen zijn aan te tonen vanaf dag 4 tot 10 weken na de eerste ziektedag. IgG-antistoffen kunnen vanaf 2 weken na de eerste ziektedag aangetoond worden en blijven daarna levenslang aanwezig. NSI-antigeen en -virus zijn aantoonbaar gedurende de eerste week van infectie.

Secundaire infectie: zeer lage concentraties IgM-antistoffen zijn aantoonbaar bij 80% van de patiënten. IgG-antistoffen laten een abrupte titerstijging zien 1-2 dagen na de eerste ziektedag. Absolute waarden liggen gemiddeld hoger dan bij een primaire infectie. NSI-antigeen en -virus zijn maar kortdurend (2-3 dagen) aan te tonen.

*DHF = Dengue Haemorrhagic Fever; DSS = Dengue Schock Syndrome; tijdens primaire DENV-infecties is de kans dat deze complicatie optreedt vele malen kleiner vergeleken met secundaire DENV-infecties.



In de tweede week van een primaire infectie neemt de sensitiviteit snel af. Bij een secundaire infectie lijkt moleculaire diagnostiek en detectie van NSI-antigeen van minder waarde omdat de uitscheiding maar kort is. Veel onderzoek laat zien dat de sensitiviteit van NSI-detectie bij secundaire infecties 55-80% is.¹¹⁻¹³ De schattingen uit deze onderzoeken geven echter waarschijnlijk een vertekend beeld omdat de gouden standaard een viremie is. Dengue-viremie is sterk geassocieerd met NSI-secretie waardoor selectie en overschatting van de sensitiviteit optreedt door de onderzoeksopzet.

De serologische diagnostiek verloopt anders bij een primaire dengue-infectie vergeleken met een secundaire infectie; bij een primaire infectie kan men na 6-8 dagen virusspecifiek IgM detecteren en komt de IgG-productie pas na ca. 2 weken op gang. Bij een secundaire infectie wordt weinig IgM geproduceerd¹⁴ en zijn IgG-antistoffen al meteen meetbaar. Het serologisch bewijs voor een secundaire dengue-infectie bestaat uit een ten minste viervoudige titerstijging tussen een serumpaars (to en t14 dagen). Veelal heeft de titerstijging al plaatsgevonden op het moment van afname van het eerste monster waardoor vaak een viervoudige titerstijging wordt gemist.

Kruisreactiviteit in de serologie De serologische diagnostiek is vaak moeilijk te interpreteren door de sterke kruisreactiviteit van DENV met andere flavivirussen: gelekoorts-, Japanse-encefalitis-, westnijl- en teken-encefalitisvirus.¹⁵ Vaccinatie of infectie in het verleden met een

van deze virussen kan de interpretatie bemoeilijken. De gouden standaard blijft een virus-neutralisatietest die in de routine helaas niet uitvoerbaar is.

Het aandeel van secundaire infecties in Europese reizigers is geschat op 0,002-17%.^{2,7} In het geval van een secundaire infectie heeft laboratoriumdiagnostiek in de eerste week een beperkte sensitiviteit en wordt het beleid bepaald op basis van een waarschijnlijkheidsdiagnose en het bestaan van alarmsymptomen en -tekenen volgens het WHO-stroomschema (figuur 1).¹ Serologie kan hoogstens een bevestigende rol hebben.

Nieuwe generatie serologische testen Sinds enige tijd testen wij in ons laboratorium patiënten die uit de tropen terugkomen met koorts, niet alleen op malaria, maar ook op dengue. We doen dit met behulp van een sneltest op circulerend NSI-antigeen. Op dit moment loopt ook een pilotonderzoek met een nieuwe sneltest (SD BIOLINE Dengue Duo NSI Ag en IgG/IgM test; Standard Diagnostics) die de aanwezigheid van NSI-antigeen en van IgG- en IgM-antistoffen simultaan test. Met deze test hopen we de sensitiviteit te vergroten en tevens een onderscheid te kunnen maken tussen een primaire en secundaire dengue-infectie zoals al elders beschreven.¹⁶

Het combineren van verschillende testen met als doel de gevoeligheid te vergroten, is geen nieuwe gedachte. Een recent Fins onderzoek laat zien dat de combinatie van PCR en IgM een sensitiviteit van 99% gaf bij het testen in de eerste week van infectie. De combinatie van NSI-antigeen met IgM liet een sensitiviteit van 95,9% zien. Apart lieten de PCR, NSI-antigeentest en IgM een beperkte sensitiviteit zien van respectievelijk 60, 67 en 80%. Hierbij moet worden opgemerkt dat dit patiënten waren met een primaire dengue-infectie.⁹ Een recent onderzoek uit Maleisië laat zien dat de bovengenoemde duo-test van Standard Diagnostics een goede sensitiviteit heeft voor zowel primaire als secundaire dengue-infectie, respectievelijk 90 en 100%.¹⁶

Pathogenese

Inzicht in de pathogenese van dengue is om meer redenen van groot belang. Inzicht kan leiden tot ontwikkeling van specifieke markers voor het ontstaan van een ernstig beloop van DENV-infectie waardoor het aantal ziekenhuisopnamen en de daarmee samenhangende overbelasting van de gezondheidszorg drastisch kan worden gereduceerd. Inzicht is tevens noodzakelijk voor de ontwikkeling van veilige vaccins en antivirale interventies.

Ondanks veelvuldig onderzoek is het inzicht in het ontstaan van een gecompliceerd verloop van dengue nog zeer fragmentarisch. Risicofactoren voor DHF/DSS zijn heterotypische herinfectie, trombopenie en hoge virusconcentraties in bloed. DHF/DSS ontstaat na het hoogtepunt van koorts en viremie, in feite op het moment dat de

specifieke immuunrespons (gemeten aan antistofvorming) op gang komt en doorgaans herstel intreedt. DHF/DSS wordt daarom beschouwd als een immuungemedieerde complicatie. Enkele determinanten zijn:

- heterotypische herinfectie,
- verschil in virulentie van virussubtypen,
- trombopenie en gestoorde trombocytfunctie,
- immunogenetische factoren.

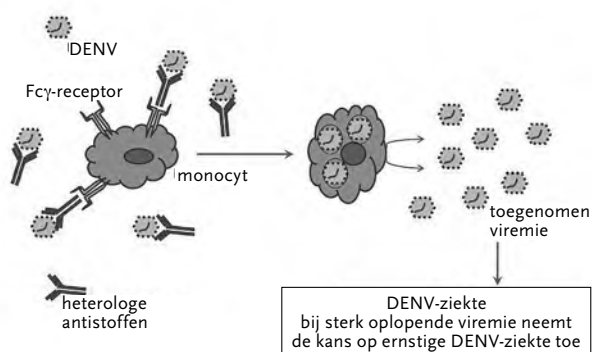
Deze rij overziende is men geneigd om van een multifactoriële pathogenese te spreken. Hier beperken we ons tot enkele aspecten, namelijk de rol van herinfectie, van het virussubtype en van trombopenie en trombocytfunctie.

De rol van heterotypische herinfectie Hoewel de homologe immuniteit na een infectie levenslang blijft bestaan is de heterologe immuniteit voor infectie met de overige serotypen van korte duur (slechts 3-5 maanden). Tal van onderzoeken hebben aangetoond dat het bestaan van heterotype immuniteit een risicofactor is voor het ontwikkelen van DHF/DSS.¹⁷⁻¹⁹ Verklaringen zijn gezocht in kruisreagerende antistoffen, kruisreagerende T-celreacties gepaard gaande met cytokinenstorm,²⁰ immuuncomplex-gemedieerde complementactivatie,²¹ en andere mechanismen. Begrip van het onderliggend mechanisme is cruciaal voor de ontwikkeling van een veilig vaccin.¹³

De rol van antistoffen en Antibody Dependent Enhancement (ADE)

In de literatuur gaat de meeste aandacht uit naar ADE, het fenomeen dat heterologe, niet-neutraliserende antistoffen via binding van Fcγ-receptoren de opname van DENV in mononucleaire cellen bevorderen. In verschillende modelonderzoeken, onder andere in vitro, leidt dit tot een toename van virusgroei in onder meer

Figuur 3. "Antibody Dependent Enhancement" (ADE) van virusrepliatie ontstaat als de gastheer in het bezit is van pre-existente heterologe, niet-neutraliserende antistoffen tegen DENV. Deze antistoffen binden aan het virus zonder het virus te neutraliseren. Het antistof-virus-complex bindt aan de Fcγ-receptor van circulerende monocyten en bevordert zo virusopname en virusrepliatie in de cel. Uiteindelijk neemt de viremie toe met ernstige DENV-ziekte als gevolg.



monocyten, macrofagen, B-cellen en DC's (figuur 3). Het effect is bij niet-humane primaten bevestigd en zou dus kunnen leiden tot hogere virustiters zoals worden waargenomen bij DHF/DSS.^{17,20} Niet ieder onderzoek steunt dit model, en de aanwezigheid van 'enhancing' antistoffen in serum heeft geen voorspellende waarde voor het ontstaan van DHF/DSS.²² Ook kan een antistof-gemedieerd effect niet eenvoudig worden gescheiden van de gelijktijdig geïnitieerde cellulair-immunologische geheugenreactie. Uitzondering hierop vormt de zuigeling die passief antistoffen heeft verworven van de moeder maar verder immunologisch naïef is. Onderzoeken onder zuigelingen bevestigen dat antistoffen een op zichzelf staande rol spelen bij het ontstaan van DHF/DSS.^{23,24} Een verdere ondersteuning voor de rol van kruisreagerende antistoffen vormt de vondst van een beschermend effect van een specifiek polymorfisme in de Fcγ-IIa-receptor die betrokken is bij ADE.²⁵ Kruisreactiviteit tussen verwante serotypen komt veelvuldig bij virussen voor, onder meer bij enterovirussen. Hoewel ook daarbij wel ADE is beschreven, leidt dit niet tot een verhoogde bloedingsneiging. Een verband tussen ADE en hemorragische complicaties is dan ook onduidelijk. Recent is gezocht naar andere verklaringen die wel een aanknopingspunt met een bloedingsneiging bieden. Trombocyten hebben Fcγ-IIa-receptoren op hun oppervlak en kunnen DENV op het oppervlak binden.^{26,27} Dit zou kunnen leiden tot een versneld trombocytenverbruik, maar ook hierin onderscheiden DENV's zich niet wezenlijk van enterovirussen. Recent is gewezen op de mogelijke rol van vrij circulerend en aan het oppervlak van endotheelcellen hechtend NSI. NSI is een sterk geconserveerd viraal eiwit en vormt immuuncomplexen met heterologe antistoffen. Deze immuuncomplexen leiden tot complementactivatie waarbij de splitsingsproducten vaak een bioactieve rol hebben, zoals het terminale SC5b-9-complex, dat in vitro een verhoogde endotheelpermeabiliteit veroorzaakt.²¹

Kruisreagerende T-celimmunitet en het fenomeen van Original Antigenic Sin (OAS)

Het OAS-fenomeen is gebaseerd op een versneld optreden van een geheugenrespons die per definitie gericht is tegen het oorspronkelijke virus van de primaire infectie. Hierbij zijn zowel B- als T-cellen betrokken. Het betreft grotendeels kruisreagerende antigenen, maar ook unieke antigenen van de primaire verwekker. Onderzoeken naar de rol van T-celimmunitet richten zich op versterkte cytokineproductie als gevolg van een uitgebreide geheugenrespons.²⁰ Hoewel er een correlatie is tussen ernst van de ziekte en cytokineconcentraties, blijft de vraag wat oorzaak is en wat gevolg. Het OAS-fenomeen is voor het eerst beschreven voor influenza en speelt een rol bij infectieziekten met multiële serotypen, zoals de al genoemde enterovirussen. Een relatie met trombopenie en

plasmalekkage is bij deze andere infecties niet gevonden. De bevinding dat ADE en DHF/DSS bij kinderen onder het jaar voorkomt maar zeldzaam is tijdens een primaire infectie op latere leeftijd, toont dat een secundaire cellulaire respons geen sluitende verklaring biedt. Dit geldt temeer omdat bij kinderen onder het jaar veel infecties betrekkelijk mild verlopen. Dit wordt wel verklaard door de geringe immunologische "bystander"-reactiviteit van een nog grotendeels naïef immuunsysteem waardoor weinig T-celgedeelteerde immunopathologie optreedt. Steun voor een rol van het cellulaire immuunsysteem komt uit een indirecte hoek van genetische predisposities voor DHF/DSS. Hoewel de meeste van deze onderzoeken van beperkte omvang zijn, wordt een relatie gevonden met bepaalde allelen van HLA klasse I en II, en met polymorfismen in enkele cytokinen zoals TNF α .³

In een beperkt onderzoek is gevonden dat een regulatorische T-celreactie die immunologische schade moet beperken, bij DHF/DSS in principe normaal verloopt, zij het dat de verhouding Treg/T-effectorcel significant lager is dan bij denguekoorts.²⁸

De rol van het virussubtype Uit epidemiologische observaties was al geruime tijd duidelijk dat binnen de 4 DENV-typen variatie in virulentie bestaat. Zo is DENV-2 uit Azië virulenter dan het homologe Latijns-Amerikaanse serotype dat geleidelijk door het Aziatische type is verdrongen.³ Ook is de opkomst rond 1989 van DHF/DSS in het Indiase subcontinent toegeschreven aan de introductie van een nieuw DENV-3 subtype III dat naast de bestaande serotypen ging circuleren en het homologe type heeft verdrongen. Inmiddels is een groot aantal DENV-sequentiedata gepubliceerd. Hieruit blijkt dat voor alle 4 serotypen subtypen bestaan. Genetische variatie wordt het meest uitgebreid in Azië waargenomen en het lijkt er op dat succesvolle subtypen vanuit Azië naar andere dengue-endemische gebieden migreren.³ Er zijn twee hypothesen om de associatie van nieuwe subtypen met een toename van DHF/DSS te verklaren: (1) een grotere virulentie zou leiden tot hogere virustiters, en (2) antigene drift die zou leiden tot subneutralisatie.²⁹ De laatste verklaring zou een ernstige belemmering inhouden voor de ontwikkeling van vaccins. Moleculaire epidemiologie duidt op een korte ontstaansgeschiedenis van de 4 DENV-serotypen (100-1500 jaar). Dit proces is waarschijnlijk nog steeds gaande en het is onzeker of vaccinatie het ontstaan van nieuwe serotypen vanuit de sylvatische pool van niet-humane DENV's kan bevorderen.

Trombopenie en trombocytenfunctie Bij dengue is een trombocytenaantal < 100.000 een alarmteken voor het ontwikkelen van DHF/DSS. Echter, het gemiddelde trombocytenaantal bij denguekoorts is ongeveer 110.000 en bij DHF/DSS ongeveer 70.000, dus vaak nog boven

een aantal (< 20.000) waarbij spontaan bloedingen ontstaan. De spreiding is groot, variërend tussen 10.000 en 300.000.^{2,30} Dit illustreert dat de relatie van trombocytenaantal met de hemorragische diathese bij dengue complex is. Waarschijnlijk is er tevens sprake van een gestoorde trombocytenfunctie. Trombocyten zijn belangrijke mediators van het immuunsysteem. Deze functie kan dus gestoord zijn, wat tot hoge virustiters kan leiden. Verder spelen trombocyten een cruciale rol bij het handhaven van de integriteit van het endotheel: een gestoorde functie zou het ontstaan van plasmalekkage kunnen verklaren.³¹ Opvallend kenmerk van DSS is dat de plasmalekkage van korte duur is en niet het gevolg van endotheelschade. Er zijn geen aanwijzingen voor een DENV-infectie van het endotheel. Het is opvallend dat petechiae en een positieve tourniquettest slecht correleren met de kans om DHF/DSS te ontwikkelen.³ Er is nog weinig onderzoek gedaan naar eventuele stoornissen van de trombocytenfunctie.

In dit artikel is een summier overzicht gegeven van de pathogenese van DHF/DSS en het toont een puzzel met vele losse stukjes. Er is nog uitgebreid onderzoek nodig om tot een uniforme hypothese te komen. Voor vaccinontwikkeling is dit een sombere constatering, temeer daar de veiligheid en effectiviteit van vaccins nog steeds moeilijk te voorspellen is.

Conclusie

Dengue wordt steeds vaker gediagnosticeerd bij reizigers die terugkomen uit endemische gebieden. Vroegtijdige herkenning van alarmsymptomen en -tekenen die geassocieerd zijn met het ontwikkelen van een ernstig ziektebeeld is van klinisch belang om ernstige complicaties te behandelen en een fatale afloop te voorkomen. De diagnostiek is moeizaam; men moet daarbij rekening houden met kruisreacties met andere flavivirussen en het verschil in dynamiek tussen een primaire en secundaire infectie. De pathogenese van ernstige dengue is nog niet opgehelderd en vormt een belangrijk obstakel voor het ontwikkelen van een veilig vaccin. Onderzoek is nodig voor het ontwikkelen van vroege biomarkers voor ernstige dengue-infectie en het beter begrijpen van de pathogenese van deze veel voorkomende arbovirale infectie. Zonder een beter inzicht in de pathogenese blijft vaccinatie een ongewisse stap.

Abstract

Worldwide, dengue is nowadays regarded as the most important arboviral disease of humans. Between 50 and 100 million people are affected each year, mainly in urban areas in (sub) tropical countries. Dengue virus (DENV) is increasingly recognized as the cause of fever in travelers from dengue endemic areas (Asia and Latin-America). Most infections are asymptomatic, however 10-25% of

travelers infected develop a self-limiting febrile illness with rash. Only 2-3% of infected cases develop severe disease characterized by increased capillary permeability and shock (DHF/DSS). It is important to early recognize warning signs and symptoms associated with severe disease. Reliable diagnosis of DENV infection is not easy. Cross-reactivity among Flaviviruses has been noted. Variation in diagnostic marker dynamics between primary and secondary DENV infections must be considered. The pathogenesis of severe DENV disease is not clear and very complex. Antibody Dependent Enhancement is a frequently forwarded causative hypotheses, however severe disease has a multi-factorial origin and factors like heterotypic reinfection, thrombocytopenia/pathy, DENV subtype virulence and immunological predisposition are discussed. This paper concludes by that further research is needed in order to understand diagnostic dynamics and immune pathogenesis better. Without profound understanding of the mechanisms leading to severe disease, the outcome of prevention by vaccination is uncertain.

Literatuur

- Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2009.
- Wichmann O, Gascon J, Schunk M, Puente S, Siikamaki H, Gjorup I, et al. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis.* 2007;195:1089-96.
- Guzman MG, Sierra B, Kouri G, Farrar J, Simmons C. Host and virus determinants of susceptibility and dengue disease severity (review). In: Hanley KA, Weaver SC, editors. *Frontiers in DENV Research.* p. 79-101. Caister Academic Press; 2010.
- WHO report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases – Dengue and dengue haemorrhagic fever. 2010.
- Gautret P, Schlagenhauf P, Gaudart J, Castelli F, Brouqui P, von Sonnenburg F, et al. Multicenter EuroTravNet/GeoSentinel study of travel-related infectious diseases in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1783-90.
- Jelinek T, Muhlberger N, Harms G, Corachan M, Grobusch MP, Knobloch J, et al. Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1047-52.
- Cobelens FG, Groen J, Osterhaus AD, Leentvaar-Kuipers A, Wertheim-van Dillen PM, Kager PA. Incidence and risk factors of probable dengue virus infection among Dutch travellers to Asia. *Trop Med Int Health.* 2002;7:331-8.
- Field V, Gautret P, Schlagenhauf P, Burchard GD, Caumes E, Jensenius M, et al. Travel and migration associated infectious diseases morbidity in Europe. *BMC.* 2008;10:330.
- Huhtamo E, Hasu E, Uzcategui NY, Erra E, Nikkari S, Kantele A, et al. Early diagnosis of dengue in travelers: comparison of a novel real-time RT-PCR, NS1 antigen detection and serology. *J Clin Virol.* 2009;47:49-53.
- Wattanaworawit W, Turner P, Turner CL, Tanganuchitcharnchai A, Jarman RG, Blacksell SD, et al. A prospective evaluation of diagnostic methodologies for the acute diagnosis of dengue virus infection on the Thailand-Myanmar border. *Trans.* 2010;105:32-7.
- Lima R, Nogueira RM, Schatzmayr HG, dos Santos FB. Comparison of three commercially available dengue NS1 antigen capture assays for acute diagnosis of dengue in Brazil. *PLoS.* 2010;4:e738.
- Dussart P, Petit L, Labeau B, Bremand L, Leduc A, Moua D, et al. Evaluation of two new commercial tests for the diagnosis of acute dengue virus infection using NS1 antigen detection in human serum. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2:e280.
- Tricou V, Vu HT, Quynh NV, Nguyen CV, Tran HT, Farrar J, et al. Comparison of two dengue NS1 rapid tests for sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *BMC.* 2010;10:142.
- Souza VA de, Tateno AF, Oliveira RR, Domingues RB, Araujo ES, Kuster GW, et al. Sensitivity and specificity of three ELISA-based assays for discriminating primary from secondary acute dengue virus infection. *J Clin Virol.* 2007;39:230-3.
- Teles FR, Prazeres DM, Lima-Filho JL. Trends in dengue diagnosis. *Rev Med Virol.* 2005;15:287-302.
- Wang SM, Sekaran SD. Early diagnosis of Dengue infection using a commercial Dengue Duo rapid test kit for the detection of NS1, IGM, and IGG. *Am.* 2010;83:690-5.
- Guzman MG, Kouri GP, Bravo J, Soler M, Vazquez S, Morier L. Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;42:179-84.
- Halstead SB, Nimmanitya S, Cohen SN. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *Yale J Biol Med.* 1970;42:311-28.
- Kliks SC, Nimmanitya S, Nisalak A, Burke DS. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg.* 1988;38:411-9.
- Mathew A, Rothman AL. Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis. *Immunol Rev.* 2008;225:300-13.
- Avirutnan P, Mehlhop E, Diamond MS. Complement and its role in protection and pathogenesis of flavivirus infections. *Vaccine.* 2008;26(Suppl 8):1100-7.
- Laoprasopwattana K, Libraty DH, Endy TP, Nisalak A, Chunsuttiwat S, Vaughn DW, et al. Dengue Virus (DV) enhancing antibody activity in preillness plasma does not predict subsequent disease severity or viremia in secondary DV infection. *J Infect Dis.* 2005;192:510-9.
- Halstead SB, Lan NT, Myint TT, Shwe TN, Nisalak A, Kalyanarooj S, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:1474-9.
- Chau TN, Hieu NT, Anders KL, Wolbers M, Lien le B, Hieu LT, et al. Dengue virus infections and maternal antibody decay in a prospective birth cohort study of Vietnamese infants. *J Infect Dis.* 2009;200:1893-900.
- Loke H, Bethell D, Phuong CX, Day N, White N, Farrar J, et al. Susceptibility to dengue hemorrhagic fever in Vietnam: evidence of an association with variation in the vitamin D receptor and Fc gamma receptor IIa genes. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;67:102-6.
- Noisakran S, Perng GC. Alternate hypothesis on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever (DHF)/dengue shock syndrome (DSS) in dengue virus infection. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008;233:401-8.
- Wang S, He R, Patarapotikul J, Innis BL, Anderson R. Antibody-enhanced binding of dengue-2 virus to human platelets. *Virology.* 1995;213:254-7.
- Luhn K, Simmons CP, Moran E, Dung NT, Chau TN, Quyen NT, et al. Increased frequencies of CD4+ CD25 (high) regulatory T cells in acute dengue infection. *J Exp Med.* 2007;204:979-85.
- Dowd KA, Pierson TC. Antibody-mediated neutralization of flaviviruses: a reductionist view. *Virology.* 2010;2011:19.
- Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. *J Infect Chemother.* 2007;13:125-33.
- Nachman RL, Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. *N Engl J Med.* 2008;359:1261-70.

Pre- en perinatale virale infecties

A.C.T.M. Vossen

Inleiding

Prenatale infecties zijn infecties die voor de geboorte optreden. Indien de pasgeborene gevolgen ondervindt van deze intra-uteriene infectie, noemen we dit voor het kind een congenitale infectie. Er zijn meerdere virussen die prenatale infectie kunnen veroorzaken, de belangrijkste zijn cytomegalovirus (CMV), rubellavirus, parvovirus B19, hiv en varicella-zoster-virus.

Perinatale infecties zijn infecties die optreden tijdens of direct na de geboorte. De belangrijkste transmissieroute hierbij is de gang door het baringskanaal (verticale transmissie), maar ook horizontale transmissie (van een familielid of gezondheidszorgmedewerker) of transmissie via de moedermelk kan voorkomen.

Indien de verschijnselen bij de pasgeborene zich uiten in de eerste 4 weken na geboorte spreken we van neonatale infectie. Virussen die een rol spelen bij perinatale infecties zijn hepatitis-B-virus, hiv, enterovirussen en parechovirussen, herpes-simplex-virus (HSV), varicella-zoster-virus en humaan papillomavirus.

Op het gebied van de pre- en perinatale virale infecties zijn betreffende enkele van bovengenoemde verwekkers nieuwe inzichten te melden op het gebied van kliniek, diagnostiek of pre- en postnatale behandeling. In dit overzicht wordt daarom ingegaan op deze specifieke verwekkers, te weten CMV, parvovirus B19, HSV en enterovirus en humaan parechovirus.

Trefwoorden: prenatale virale infecties, perinatale virale infecties

Congenitale CMV-infectie

Epidemiologie (transmissie en incidentie/prevalentie)

Cytomegalovirus is de meest voorkomende verwekker van congenitale virale infectie wereldwijd. In een meta-analyse uit 2007 wordt een gecombineerde geboorteprevalentie van congenitale CMV van 27 viruskweek-gebaseerde onderzoeken, voornamelijk uit Europa en Noord- en Zuid-Amerika, gevonden van 0,64% (95%-BI: 0,6-0,69%).¹ Een eerder onderzoek naar de geboorteprevalentie in Nederland toonde een opvallend lage prevalentie van 0,09%.² Recent is een grote steekproef (n = 6500) van hielprikkaarten getest uit het geboortecohort 2007 op

CMV-DNA (manuscript in voorbereiding). Op basis van de resultaten van dit onderzoek is de geschatte geboorteprevalentie in Nederland 0,54% (95%-BI: 0,36-0,72%), wat neerkomt op ongeveer 1000 pasgeborenen met congenitale CMV per jaar. Indien een zwangere een CMV-infectie heeft tijdens de zwangerschap, is de kans op verticale transmissie bij een primaire infectie 32% en bij een reïnfectie/reactivatie 1,4%. Echter, op populatieniveau speelt reactivatie/reïnfectie een grote rol als oorzaak van ten minste 25% van de congenitale CMV-infecties.³ Er bestaat zelfs een positieve correlatie tussen de maternale CMV-seroprevalentie en de geboorteprevalentie van congenitale CMV.¹

Het lijkt erop dat de verticale transmissiekans niet echt beïnvloed wordt door de zwangerschapsduur. Wel is het zo dat infecties in het eerste trimester leiden tot ernstiger symptomen bij de pasgeborene en tot slechtere langetermijntoekomst.

Kliniek en langetermijntoekomst

Congenitale CMV presenteert zich bij 10-15% van de pasgeborenen bij de geboorte met symptomen, die kunnen variëren van het ernstig klinische beeld van cytomegalic inclusion disease met hepatosplenomegalie, trombopenie, petechiën, icterus en microcefalie tot vele mildere beelden met uitsluitend enige leverenzymstijging en trombopenie. Een review uit 2007 zet alle langetermijngevolgen van congenitale CMV uiteen.⁴ Van de bij geboorte symptomatische pasgeborenen zal 40-58% op lange termijn permanente neurologische schade overhouden, terwijl dit bij asymptomatische pasgeborenen 13,5% is. Van de totale groep kinderen met congenitale CMV zal 17-20% permanente problemen overhouden; hiervan was twee derde bij de geboorte asymptomatisch. De langetermijngevolgen zijn vooral sensorineuraal gehoorverlies, maar ook psychomotorische retardatie. De grote rol van congenitale

Correspondentieadres: dr. A.C.T.M. Vossen, arts-microbioloog, LUMC, Afd. Medische Microbiologie, E4-P, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, e-mail: a.vossen@lumc.nl

CMV als oorzaak van niet-genetische aangeboren slechthorendheid is recent weer bevestigd met een Nederlands onderzoek. In dit DECIBEL-onderzoek is bij een groep 5-jarige kinderen (n = 179) met matig tot ernstig bilateraal gehoorverlies PCR uitgevoerd met behulp van de opgeslagen hielprikkaart. Bij 8% van deze kinderen kon CMV-DNA worden aangetoond in de hielprikkaart, bij analyse van de groep met zeer ernstig gehoorverlies (> 90 dB) was zelfs 23% CMV-DNA-positief.⁵

Diagnostiek prenataal⁶

Aangezien CMV-infectie bij een zwangere veelal asymptomatisch verloopt, zal de infectie vaak niet onderkend of gediagnosticeerd worden tijdens de zwangerschap. Mocht er toch op basis van afwijkingen op de (structurele) echografie een vermoeden bestaan van een intra-uteriene infectie, dan is het vaststellen daarvan niet eenvoudig. De IgM-anti-CMV kan negatief zijn door een "te late" meting of door een CMV-reinfectie/reactivatie, maar het IgM kan ook langdurig positief blijven na infectie of fout-positief zijn bij zwangeren. Toch blijft het aantonen van IgM een aanwijzing voor een mogelijke (primo-)infectie en dient op basis daarvan verder onderzoek plaats te vinden. Het meten van CMV-IgG-aviditeit heeft veel toegevoegd aan de diagnostiek van primaire CMV-infecties in de zwangerschap. Het vaststellen van een seroconversie of het aantonen van de IgG-titerstijging is bewijzend of een aanwijzing voor recente CMV-infectie.

Hierna kan een intra-uteriene infectie worden vastgesteld door het uitvoeren van de CMV-DNA-PCR op vruchtwater. Ook hier is de timing van groot belang. Voor de hoogste sensitiviteit moet de PCR minstens 6 tot 8 weken na het vaststellen van de primo-infectie worden uitgevoerd.

Diagnostiek postnataal

Indien men tijdig denkt aan een congenitale CMV-infectie, is de diagnose postnataal eenvoudig te stellen, namelijk via CMV-viruskweek of -PCR op urine binnen de eerste twee weken na de geboorte. Urine die later na de geboorte is afgenomen, kan CMV-positief zijn als gevolg van een perinatale of postnatale infectie. CMV-IgM-detectie is te weinig sensitief en specifiek om gebruikt te worden voor postnatale diagnostiek.

Op oudere leeftijd kan men CMV-IgG bepalen. Als deze negatief is, is congenitale CMV-infectie uitgesloten. Bij positieve CMV-IgG kan uitsluitend via het uitvoeren van CMV-DNA-PCR op de hielprikkaart, die tot en met de leeftijd van 5 jaar wordt opgeslagen, de diagnose worden gesteld. De DNA-isolatiemethode is van belang voor het bereiken van voldoende analytische sensitiviteit. Er is helaas veel variatie in de mate waarin de verschillende laboratoria in staat zijn om ook lage virus loads te kunnen detecteren, zoals blijkt uit QCMD-rondzendingen op dit gebied.⁷

Prenatale preventie en behandeling

Primaire preventie door middel van CMV-gB-vaccinatie is recent beschreven door Pass et al.⁸ Het betrof een fase-II gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek met 441 seronegatieve vrouwen van vruchtbare leeftijd. De vaccinatie-effectiviteit was 50% in het voorkomen van CMV-infectie in een follow-up periode van 3,5 jaar. In deze periode werd 40% van deze vrouwen zwanger. In de vaccingroep werd één kind geboren met congenitale CMV-infectie, in de placebogroep drie. Het onderzoek had onvoldoende power om hier betrouwbare statistiek op uit te voeren.

Als secundaire preventie heeft het toedienen van CMV-hyperimmunoglobuline (HIG) i.v. aan zwangeren met een bewezen primaire CMV-infectie mogelijk potentie. In 2005 toonde Nigro et al. de eerste veelbelovende resultaten.⁸ Bij een groep zwangeren met vastgestelde foetale infectie reduceerde de HIG-toediening het ontstaan van CMV-ziekte van 50% (7/14) tot 3% (1/31), terwijl bij een groep zwangeren met nog niet aantoonbare/aangetoonde foetale infectie HIG-toediening een reductie van het aantal pasgeborenen met congenitale CMV tot gevolg had van 40% (19/47) tot 16% (6/37). Een belangrijk bezwaar van dit onderzoek is het ontbreken van randomisatie. Daarnaast is dit een kostbare en intensieve (maandelijks intraveneuze) behandeling. Er is op dit moment een gerandomiseerde gecontroleerde trial gaande om de effectiviteit van HIG bij CMV primo-infecties op het voorkomen van congenitale CMV vast te stellen. De verwachting is dat in 2011 de resultaten hiervan zullen worden gepubliceerd.

Postnatale behandeling

Er is slechts één gerandomiseerde gecontroleerde trial op het gebied van postnatale behandeling van congenitale CMV gepubliceerd. In dit onderzoek van Kimberlin et al. werden symptomatische pasgeborenen met CZS-verschijnselen 6 weken i.v. met ganciclovir behandeld en werd op de leeftijd van 6 maanden en 1 jaar het bestaan en de ernst van gehoorverlies gemeten.⁹ Op de leeftijd van 1 jaar had in de onbehandelde groep 68% verslechtering van het gehoor, terwijl in de behandelde groep slechts 21% gehoorverslechtering had. De conclusie van dit onderzoek was dan ook dat 6 weken postnatale antivirale behandeling gehoorverlies kan voorkomen. Ondanks de kritiek op het grote percentage lost-to-follow-up in dit onderzoek, wordt antivirale behandeling voor deze specifieke groep kinderen in het algemeen zinvol geacht.¹⁰ De belangrijkste bijwerking van ganciclovir is het optreden van neutropenie. In het eerder genoemde onderzoek trad bij 63% van de behandelde pasgeborenen neutropenie op in vergelijking met 21% in de onbehandelde groep. Deze weliswaar frequent gevonden significante toxiciteit is reversibel bij dosisreductie en indien nodig moet voortijdig gestopt worden met de behandeling.

De suggestie bestaat dat langduriger behandeling meer effect zou hebben. In een lopende trial wordt 6 weken

valganciclovir vergeleken met 6 maanden valganciclovir om op deze vraag een antwoord te krijgen. Over behandeling van mild symptomatische of asymptomatische pasgeborenen zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar.

Postnatale CMV-infectie

Er is de laatste jaren veel discussie over de risico's van postnatale CMV-infectie verkregen via moedermelk bij premature kinderen. Hoewel er meerdere casusbeschrijvingen zijn over ernstige sepsisachtige beelden bij prematuren met een zeer laag geboortegewicht, is het van belang om beleid te maken op basis van goede prospectieve case-control onderzoeken. In een recente systematische review komen de auteurs tot de conclusie dat de gemiddelde postnatale transmissiekans bij prematuren 22,8% is, het risico op (in het algemeen self-limiting) symptomatische infectie gemiddeld 3,7% en op sepsis-like symptomen 0,7%.¹¹ Er zijn geen harde aanwijzingen voor lange termijn neurologische of gehoorschade. De adviezen over het gebruik van al dan niet gepasteuriseerde moedermelk bij premature kinderen varieert wereldwijd. De potentiële voordelen van het geven van moedermelk moeten goed afgewogen worden tegen de bovengenoemde nadelen. De suggestie dat het geven van postnatale IVIG aan prematuren met een zeer laag geboortegewicht, verticale transmissie kan reduceren, verdient verder onderzoek.¹²

Samenvatting congenitale CMV-infectie

De geschatte geboorteprevalentie van congenitale CMV-infectie in Nederland is 0,64% (95%-BI: 0,6-0,69%). Van alle kinderen met congenitale CMV zal 17-20% permanente problemen overhouden, met name sensorineuraal gehoorverlies en mentale retardatie; van deze kinderen was twee derde bij de geboorte asymptomatisch. De diagnose congenitale CMV-infectie tijdens de zwangerschap berust op CMV-serologie (IgM, IgG(aviditeit)) op meerdere sera en CMV-PCR op vruchtwater. De postnatale diagnose kan in de eerste 2 weken na de geboorte gesteld worden op urine middels kweek of PCR en later door PCR op de hielprikkaart. Mogelijk kan het toedienen van CMV-HIG tijdens de zwangerschap bij een bewezen primaire CMV-infectie het risico op verticale transmissie verlagen en de kans op klinische congenitale CMV-infectie verminderen. Postnatale antivirale behandeling wordt aanbevolen bij pasgeborenen met congenitale CMV-infectie met CZS-verschijnselen.

Intra-uteriene parvovirus B19-infectie

Epidemiologie (transmissie en incidentie/prevalentie)

Parvovirus B19-infecties komen wereldwijd voor en vertonen in gebieden met een gematigd klimaat een seizoensvariatie met een hogere incidentie in de late winter en vroege lente met een 3-6 jarige cyclus. De seroprevalentie onder zwangeren is ongeveer 70%. Seroconversie tijdens de zwangerschap is aangetoond bij 1-2%, maar kan oplopen tot 15% tijdens een epidemische verheffing.¹³ Indien een zwangere een infectie oploopt is de kans op verticale transmissie ongeveer 30%. Als de infectie optreedt in de eerste 20 weken van de zwangerschap kan dit leiden tot intra-uteriene vruchtdood (vooral in het eerste trimester) en hydrops foetalis (vooral bij infecties tussen de 9 en 20 weken) bij ongeveer 9% van de zwangeren. Recent is ook in enkele onderzoeken intra-uteriene vruchtdood beschreven laat in de zwangerschap. Deze bevinding wordt door andere onderzoeken nog niet bevestigd.¹⁴⁻¹⁶

Langetermijnuitkomst

De lange termijn neurologische ontwikkeling van een groep van 16 kinderen na congenitale parvovirus B19-infectie met anemie en ernstige hydrops, waarvoor intra-uteriene transfusie is gegeven, is onderzocht in één studie. Op de leeftijd van 6 maanden tot 8 jaar vertoonde 68% (11/16) een normale ontwikkeling, en bij 5 kinderen werd een ontwikkelingsachterstand gevonden. Dit fenomeen verdient verder onderzoek.¹⁷

Diagnostiek prenataal

De prenatale diagnostiek berust op IgG-seroconversie of IgM-detectie bij de zwangere. Dit laatste kan minder betrouwbaar zijn door enerzijds langdurig aantoonbaar blijven van IgM en anderzijds de snelle daling van de IgM-titers op het moment van foetale symptomen. De diagnose foetale infectie kan worden aangetoond met parvovirus B19-PCR op vruchtwater of foetaal bloed. Verbeterde niet-invasieve technieken hebben sterk bijgedragen aan het vaststellen van de ernst van de hydrops foetalis (foetale echoscopie) en foetale anemie (Dopplerechografisch onderzoek van de piekbloedstroomsnelheid in de arteria cerebri media).¹⁵

Prenatale preventie en behandeling

Er is geen humaan parvovirus-vaccin beschikbaar. Gezien de relatief hoge seroprevalentie, het lage risico op ernstige foetale complicaties en het ontbreken van preventieve mogelijkheden is het universeel screenen van zwangeren niet zinvol. Ook is er geen antivirale behandeling beschikbaar. Secundaire preventie kan plaatsvinden door het vroeg aantonen van de infectie, eventueel gevolgd door intra-uteriene transfusie. Bij contact met een bron met (verdenking op) de vijfde ziekte in de eerste 20 weken van de zwangerschap, moet er serologie plaatsvinden om vast te stellen of de zwangere beschermd is (IgG-positief) of vatbaar voor infectie. Bij seronegatieve zwangeren moet 2-3 weken later een tweede serum worden getest. Bij vaststelling van parvovirus B19-infectie zou foetale follow-up moeten plaatsvinden tot 12 weken na het vaststellen van de infectie.¹⁸

Samenvatting parvovirus B19-infectie

Na parvovirus B19-infectie van een zwangere in de eerste 20 weken van de zwangerschap kan intra-uteriene infectie leiden tot intra-uteriene vruchtdood of hydrops foetalis bij ongeveer 9% van de gevallen. Recent is beschreven dat ernstige anemie en hydrops, ondanks intra-uteriene transfusie, bij een deel van de kinderen kan leiden tot ontwikkelingsachterstand. Bij vaststellen van een parvovirus B19-infectie bij een zwangere kan follow-up met behulp van non-invasieve diagnostiek met (Doppler-) echografie gevolgd door eventuele intra-uteriene transfusie levensreddend zijn voor de foetus.

Herpes neonatorum

Epidemiologie (transmissie en incidentie/prevalentie)

In Nederland is herpes neonatorum zeer zeldzaam met een al jaren stabiele incidentie van 3/100.000 levendgeborenen.¹⁹ In Nederland wordt tot ongeveer de helft van deze infecties door HSV-1 veroorzaakt. Het is hierbij nog niet duidelijk via welke transmissieroute deze infectie verloopt. Van de primaire herpes-genitalis-infecties die werden vastgesteld via de nationale soasurveillance bij soacentra werd in 2009 42% veroorzaakt door HSV-1 en 51% door HSV-2.²⁰ Het risico op verticale transmissie is 25-50% bij een primaire herpes genitalis in de laatste zes weken van de zwangerschap, terwijl dit minder dan 1% is bij een herpes-reactivatie.

Kliniek en langetermijnuitkomst

Er zijn drie klinische verschijningsvormen van neonatale herpes te onderscheiden. Een vorm waarbij uitsluitend de huid en de slijmvliezen van ogen en/of mond zijn betrokken (S(kin) E(ye) M(outh)-ziekte). Deze vorm wordt bij bijna de helft van de gevallen gezien. Daarnaast bestaat er een CZS-geassocieerde infectie (ongeveer 30%) en een gegeneraliseerde infectie. De symptomen zijn meestal sepsisachtige verschijnselen als koorts, sufheid, geprikeldheid en slecht drinken. Ook kunnen er convulsies optreden. Er zijn zeker niet altijd blaasjes aanwezig. Bij een gegeneraliseerde infectie en CZS-infectie is de mortaliteit zonder antivirale therapie hoog (85 respectievelijk 50%). Langetermijngevolgen hangen zowel af van de klinische presentatievorm, het vroegtijdig starten van adequate behandeling alsook het type HSV. Bij betrokkenheid van het CZS zijn er ondanks adequate behandeling bij meer dan de helft van deze kinderen lange termijn neurologische afwijkingen.^{21,22}

Diagnostiek postnataal

Bij klinische verdenking op herpes neonatorum wordt geadviseerd om op verschillende materialen HSV-PCR (of kweek) uit te voeren, namelijk uitstrijken van orofarynx/conjunctiva, blaasjes uitstrijken, plasma en liquor. Het

uitsluitend uitvoeren van een PCR-HSV op liquor bij een neonaat met sepsis/meningitis met herpes neonatorum in de differentiaal diagnose voldoet niet.

Prenatale preventie en behandeling

In Nederland wordt een terughoudend beleid gevoerd bij zwangeren op basis van klinische (genitale) verschijnselen rondom de partus. Bij aanwijzingen voor primaire herpes genitalis wordt een sectio geadviseerd.²³ In Amerikaanse richtlijnen wordt antivirale suppressieve therapie geadviseerd aan zwangeren bekend met recurrenthe herpes genitalis gedurende het derde trimester. Antenatale profylaxe reduceert virale shedding, het aantal klinische recidieven bij de partus en daarmee de noodzaak om een sectio caesarea uit te voeren. Het effect op herpes neonatorum kan niet geschat worden.²⁴

Postnatale behandeling

Elke pasgeborene met een klinische verdenking op herpes neonatorum moet in afwachting van de diagnose behandeld worden met aciclovir i.v. Pasgeborenen met aangetoonde herpes neonatorum met SEM-presentatie moeten behandeld worden met 60 mg/kg/dag aciclovir i.v. gedurende 14 dagen, en kinderen met gedissemineerde ziekte of CZS-ziekte gedurende 21 dagen. Na neonatale herpes kunnen er zowel neurologische als cutane reactivaties optreden. Binnenkort worden de resultaten verwacht van een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van langdurige suppressieve therapie met (val) aciclovir bij zowel SEM- als CZS-patiënten.²⁵

Samenvatting

Herpes neonatorum is een zeldzame perinatale infectie in Nederland. Bij verdenking op deze infectie, moet adequate diagnostiek op meerdere materialen worden uitgevoerd en moet vroegtijdig met antivirale behandeling worden gestart. Hierbij is dosering en behandelduur van belang. Er zijn aanwijzingen dat langdurige suppressieve therapie de lange termijn klinische uitkomst gunstig beïnvloedt.

Perinatale enterovirus- en parechovirus-infecties^{26,27}

Epidemiologie (transmissie en incidentie/prevalentie)

Verticale transmissie van enterovirussen kan leiden tot neonatale enterovirus-infectie. Transmissie vindt in zeldzame gevallen plaats in utero, maar veel vaker perinataal, via maternaal bloed, genitale secreties en faeces tijdens de partus. Ook postnatale transmissie via moeder, andere gezinsleden of verzorgenden is beschreven, inclusief nosocomiale infecties. Enterovirus-infecties op neonatale leeftijd zijn vooral in de zomer en vroege herfst niet zeldzaam, maar betrouwbare incidentiecijfers ontbreken. Ook humaan parechovirus (HPeV)₃ is een frequente verwekker van neonatale infecties.

Kliniek en langetermijuitkomst

Enterovirus- en HPeV-infecties zijn geassocieerd met een breed spectrum aan klinische verschijnselen, van asymptomatisch of een niet-specifieke koortsende ziekte tot neonatale sepsis/meningitis.

Symptomen zijn dan koorts of hypothermie, geprikkeldheid, voedingsproblemen en sufheid. Soms is er een rash aanwezig. De meerderheid van neonatale enterovirus/HPeV is self-limiting en leidt tot volledig herstel. Ernstiger enterovirus/HPeV3-beelden kunnen samen gaan met hepatitis (levernecrose), coagulopathie, myocarditis, multi-orgaan falen en encefalitis. Deze beelden kunnen gepaard gaan met hoge mortaliteit en restschade, in de vorm van leverdisfunctie of neurologische afwijkingen.

Diagnostiek postnataal

Het inzetten van diagnostiek op verschillende materialen, waaronder keeluitstrijk, faeces, plasma en liquor, levert de grootste opbrengst. Het uitvoeren van een enterovirus-PCR heeft vooral meerwaarde bij plasma (bij sepsis) en liquor. Omdat HPeV minder goed kweekbaar is, is voor adequate HPeV-diagnostiek PCR op alle materialen noodzakelijk.

Postnatale behandeling

Gezien het normaal benigne beloop van enterovirus/HPeV-infecties is ondersteunende behandeling veelal afdoende. Bij ernstiger gegeneraliseerde enterovirus-infecties zou het geven van immuunglobulinen waardevol geweest zijn voor de uitkomst in enkele onderzoeken, hoewel dit door andere onderzoeken niet bevestigd kan worden. Mogelijk heeft dit te maken met de aan- of afwezigheid van een voldoende hoge titer van typespecifieke antistoffen. Voor HPeV-infecties zijn er geen aanwijzingen dat immuunglobulinen effectief zijn. De meeste ervaring op antiviraal gebied is opgedaan met pleconaril bij enterovirus-infecties, maar er zijn nog onvoldoende gegevens over de effectiviteit bij neonatale infecties. Pleconaril is niet geregistreerd en op dit moment niet verkrijgbaar. Meer onderzoek is noodzakelijk naar antivirale middelen die effectief zijn tegen enterovirussen en HPeV.

Samenvatting

Perinatale enterovirus- en parechovirus-infecties zijn een frequente oorzaak van neonatale sepsis/meningitis. In het algemeen betreft het een mild en self-limiting ziektebeeld. In een uitzonderlijk geval kunnen er ernstige gegeneraliseerde infecties optreden, die gepaard gaan met hoge mortaliteit. Uitbreiding van behandelingsmogelijkheden is gewenst.

Literatuur

1. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:253-76.
2. Gaytant MA, Galama JM, Semmekrot BA, Melchers WJ, Sporken JM, Oosterbaan HP, et al. The incidence of congenital cytomegalovirus infections in The Netherlands. *J Med Virol.* 2005;76:71-5.

3. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA.* 2003;289:1008-11.
4. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:355-63.
5. Korver AM, de Vries JJ, Konings S, de Jong JW, Dekker FW, Vossen AC, et al. DECIBEL study: Congenital cytomegalovirus infection in young children with permanent bilateral hearing impairment in the Netherlands. *J Clin Virol.* 2009;46 Suppl 4:S27-S31.
6. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2008;41:192-7.
7. Vries JJ de, Claas EC, Kroes AC, Vossen AC. Evaluation of DNA extraction methods for dried blood spots in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2009;46 Suppl 4:S37-S42.
8. Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang ML, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1191-9.
9. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143:16-25.
10. Coll O, Benoist G, Ville Y, Weisman LE, Botet F, Anceschi MM, et al. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med.* 2009;37:433-45.
11. Kurath S, Halwachs-Baumann G, Muller W, Resch B. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1172-8.
12. Capretti MG, Lanari M, Lazzarotto T, Gabrielli L, Pignatelli S, Corvaglia L, et al. Very low birth weight infants born to cytomegalovirus-seropositive mothers fed with their mother's milk: a prospective study. *J Pediatr.* 2009;154:842-8.
13. Gessel PH van, Gaytant MA, Vossen AC, Galama JM, Ursem NT, Steegers EA, et al. Incidence of parvovirus B19 infection among an unselected population of pregnant women in the Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128:46-9.
14. Enders M, Klingel K, Weidner A, Baisch C, Kandolf R, Schalasta G, et al. Risk of fetal hydrops and non-hydrops late intrauterine fetal death after gestational parvovirus B19 infection. *J Clin Virol.* 2010;49:163-8.
15. Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Kim SK, et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG.* 2011;118:175-86.
16. Tolfvenstam T, Broliden K. Parvovirus B19 infection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:218-21.
17. Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol.* 2007;109:42-7.
18. Jong EP de, de Haan TR, Kroes AC, Beersma MF, Oepkes D, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Clin Virol.* 2006;36:1-7.
19. Poeran J, Wildschut H, Gaytant M, Galama J, Steegers E, van der Meijden W. The incidence of neonatal herpes in The Netherlands. *J Clin Virol.* 2008;42:321-5.
20. Vriend HJ, Koedijk FDH, van der Broek IVF, van Veen MG, Op de Coul ELM, van Sighem AI, et al. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2009. *RIVM-rapport 21-261007;2010.*
21. Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, Bellizzi A, Barucca V, Chiarini F, et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virol J.* 2009;6:40.
22. Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med.* 2009;361:1376-85.
23. CBO richtlijn Seksueel overdraagbare aandoening en herpes neonatorum. 2002.
24. Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD004946.
25. James SH, Whitley RJ. Treatment of herpes simplex virus infections in pediatric patients: current status and future needs. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88:720-4.
26. Harvala H, Wolthers KC, Simmonds P. Parechoviruses in children: understanding a new infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:224-30.
27. Tebruegge M, Curtis N. Enterovirus infections in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:222-7.

Evaluatie van opschaling van laboratoriumdiagnostiek tijdens de influenzapandemie

M. Koopmans, S. Dittrich, H. Bijlmer, A. Meijer

Samenvatting

Tijdens de influenza-A-(H1N1)-pandemie in 2009 werd voor het eerst gewerkt met een model voor opschaling van laboratoria onder coördinatie van het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb). Deze opschaling werd geëvalueerd aan de hand van een enquête onder opschalingslaboratoria en overige laboratoria met en zonder moleculaire diagnostiek. De respons op de opkomst van een nieuw influenzavirus is snel op gang gekomen. Laboratoria die diagnostiek aanboden en die gereageerd hebben op deze enquête hadden ruim voor de eerste door hen gediagnosticeerde patiënt de mogelijkheid tot validatie van hun methoden met behulp van kwaliteitsrondzendingen. Suggesties ter verbetering lagen vooral op het vlak van verduidelijken van de communicatiestructuur, financiële compensatie en logistiek. Vooral voor laboratoria zonder mogelijkheden voor moleculaire diagnostiek was de voorbereiding suboptimaal en zou onderzocht moeten worden hoe dat bij een volgende gelegenheid verbeterd kan worden. Bij een generiek opschalingsdraaiboek zullen ook mogelijkheden voor vergroten van de capaciteit van opschaling en vooral vereenvoudiging van de logistiek van gegevensuitwisseling bekeken moeten worden. De meeste respondenten gaven aan bereid te zijn ook in de toekomst aan een dergelijk model voor opschaling te willen meewerken.

Trefwoorden: opschaling, influenzapandemie, regie

Achtergrond

Op 24 april 2009 maakte de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) voor het eerst melding van een nieuw humaan influenza-A-virus van het subtype H1N1. De snelle verspreiding leidde tot activering van de pandemiedraaiboeken die werden gemaakt in de voorgaande jaren.¹ Daarin was per fase in een pandemie aangegeven wat de verwachte bestrijdingsactiviteiten zijn, met welk doel die worden ingezet, en wat daarbij de rol is van betrokken partijen. Ook voor laboratoria waren specifieke beschrijvingen opgenomen in het draaiboek, aangezien zij verantwoordelijk zijn voor betrouwbare diagnostiek. Belangrijk

bij een pandemie is dat die diagnostiek evolueert: een nieuw geïntroduceerd virus kan dusdanig afwijkend zijn dat het niet of slecht te detecteren valt met gangbare methoden. Bovendien zijn de eigenschappen van een dergelijk nieuw virus niet meteen duidelijk. De eerste fase na introductie en mens-op-mens-transmissie van een nieuw influenzavirus is gericht op containment, dus pogingen om verdere verspreiding te voorkomen of te vertragen. Hierbij is het uitgangspunt dat het nieuwe influenzavirus dusdanig afwijkt van seizoensinfluenza dat bestaande immuniteit geen of nauwelijks bescherming biedt en daardoor op grote schaal mensen geïnfecteerd kunnen worden. Hoe groot de uiteindelijke impact is hangt uiteraard af van de ernst van de klachten, die moeilijk te voorspellen valt. In pandemiedraaiboeken wordt uitgegaan van een andere leeftijdsverdeling van zieken dan bij seizoensgriep, en meer infecties, met als uiteindelijke resultante een grotere impact, zelfs bij een virus dat niet veel ernstiger klachten geeft dan een seizoensgriepvirus. Omdat in de aanloop naar een pandemie relatief weinig personen werkelijk influenza hebben is specifieke diagnostiek en goede differentiaal diagnostiek belangrijk. Deze moet bovendien dusdanig snel gedaan kunnen worden dat op geleide van bevestigingsdiagnostiek behandeling van patiënten en hun contacten ingezet kan worden. In de latere fasen in de pandemie wordt diagnostiek volgens de draaiboeken minder belangrijk gevonden, en is voorzien dat men zou kunnen overschakelen op behandeling op geleide van klinische symptomen.

Dr. Sabine Dittrich, fellow European Public Health Microbiology Program, Europees CDC, Stockholm, Zweden. Dr. Henk Bijlmer, arts-microbioloog, adviseur, Laboratorium voor Infectieziekten en Screening. Dr. Adam Meijer, viroloog, hoofd sectie Respiratoire Virussen, afdeling Virologie, Laboratorium voor Infectieziekten en Screening.

Correspondentieadres: prof. dr. M. Koopmans, Hoofd Virologie, Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM, Antonie van Leeuwenhoeklaan 89, 3720BA Bilthoven, e-mail: marion.koopmans@rivm.nl

Wel zou gericht monitoren op eventuele resistentie-ontwikkeling plaatsvinden, en onderzoek van virussen bij ernstig zieke patiënten om mogelijke afwijkingen vroegtijdig te kunnen opsporen.¹

Voor deze verschillende fasen in een pandemie werd in 2006 door het Clb en Erasmus MC in samenwerking met vertegenwoordigers van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie van de NVMM (NWKV) een model samenwerking opschalingslaboratoria opgezet om de bestrijding te ondersteunen.² De discussie rondom opschaling werd gestart naar aanleiding van een presentatie tijdens een van de bijeenkomsten van de NWKV. Hierbij werd besproken wat er van de pandemie-draaiboeken van laboratoria werd verwacht. Conform nationaal beleid wordt bij een uitbraak, die regio-overschrijdende consequenties heeft of kan hebben, de coördinatie van responsactiviteiten gedaan door de GGD en onder verantwoordelijkheid van de directeur van het Clb. Als onderdeel daarvan werd bijvoorbeeld triagering van patiënten voor diagnostiek gedaan door de LCI. Ter ondersteuning van de voorbereiding voor laboratoria werd op basis van syndroomsurveillance geschat wat de te verwachten toeloop zou kunnen zijn voor diagnostiek in de beginfase van een pandemie.³ Omdat duidelijk was dat de gemiddelde laboratoriumcapaciteit flink zou kunnen worden overschreden, werd opschaling voorbereid. Criteria voor deelname werden opgesteld, en waren:

1. 24/7 beschikbaarheid voor diagnostiek;
2. capaciteit van minimaal 100 monsters per dag gedurende minimaal 2-3 maanden voor moleculaire diagnostiek van respiratoire virussen;
3. mogelijkheid om monsters uit te pakken (en inactiveren) onder BSL3-condities;
4. beschikbaarheid van moleculaire diagnostiek voor influenzavirussen;

5. een doorlooptijd van 24 uur na ontvangst van monsters;
6. gebruik van interne controles in de PCR-diagnostiek; en
7. bereidheid tot deelname aan (extra) rondzendingen en delen van resultaten.

Kritische reagentia werden geïnventariseerd, en afspraak was dat diagnostiek bij eventuele introductie van een nieuw influenzavirus in de eerste fase zou worden gedaan door de 2 centrale laboratoria (RIVM en Erasmus MC). Deze laboratoria zouden tevens spoedvalidatie van protocollen doen, kits met reagentia en controles beschikbaar stellen en een extra rondzending verzorgen ter validatie van implementatie van de protocollen in de opschalingslaboratoria en vervolgens in overige laboratoria met moleculaire diagnostiek.

Tijdens de influenza-A(H1N1)-pandemie in 2009 werden dit plan en het netwerk van opschalingslaboratoria geactiveerd. Veranderingen in beleid werden besproken in het OMT en in het landelijke responsteam. Informatie werd verspreid via Labinf@ct conform afspraken met de voorzitter van de NVMM (tabel 1). Toen de generieke meldingsplicht voor influenza A (H1N1) beperkt werd tot opgenomen patiënten met ernstige influenza A (H1N1) en patiënten overleden tengevolge van influenza A (H1N1) werden de opschalingslaboratoria gevraagd wekelijks overzichten van aantal geteste patiënten, opgesplitst naar inzender (GGD, ziekenhuis, huisarts), leeftijdsgroep, en resultaat (positief, negatief) te rapporteren.

Om de ervaringen tijdens de pandemie te evalueren werd een feitenreconstructie gemaakt en een enquête opgesteld. Doel van de enquête was ervaringen van laboratoria met betrekking tot capaciteit, communicatie, logistiek, en impact op de organisatie te evalueren, en vervolgens de resultaten te gebruiken als input voor een generiek opschalingsdraaiboek voor laboratoria tijdens een grote uitbraak.

Tabel 1. Rolverdeling met betrekking tot laboratoriumactiviteiten tijdens de verschillende fasen van opschaling tijdens de pandemie

Functie	CATEGORIE LABORATORIUM		
	Centraal	Opschaling	Overige
Diagnostiek	Ontwikkeling	Implementatie	Implementatie (of verwijzen)
Kwaliteitsrondzending	Organisatie, samenstellen, distribueren en analyseren	Uitvoering en rapportage	Uitvoering en rapportage
Referentiewerk (o.a. resistentiebepaling)	Ontwikkeling	Implementatie	Implementatie of doorsturen
Surveillance	Coördinatie, rapportage, moleculaire surveillance	Gestratificeerde rapportage	(deels) Geaggregeerde rapportage
Communicatie	Internationale referentielabs Responsteam afstemming Ondersteuning communicatieteam Clb en VWS MML's	Regiopartners, ketenpartners, inzenders	Ketenpartners

Materiaal en methoden

Een feitenreconstructie werd gemaakt waarin de specifieke voor het laboratorium relevante acties tijdens de pandemie op een tijdsas werden samengevat. Deze zal als onderdeel van een volledige feitenreconstructie influenzapandemie worden gepubliceerd.³ Voor de evaluatie van de opschaling werden de virologische weekstaten en het OSIRIS-meldingssysteem voor opschalingslaboratoria geraadpleegd.

Een online vragenlijst werd ontwikkeld, met vragen gericht op (problemen met) het opschalingsplan, het opzetten van geschikte diagnostiek voor de nieuwe influenza A (H1N1) 2009, de kwaliteitsrondzendingen, de (gevraagde) capaciteit van het laboratorium, communicatie, logistiek, en het opschalingsplan. Voor opschalingslaboratoria werden vragen toegevoegd ter evaluatie van de (beleving van) de opschaling zelf. Een derde vragenlijst werd opgesteld, gericht op ervaringen van laboratoria zonder moleculaire diagnostiek (vragenlijsten zijn opvraagbaar bij de auteurs). De link naar de vragenlijsten werd verstuurd naar hoofden van laboratoria via de verzendlijst van de NVMM. Vragenlijsten konden anoniem worden ingevuld. Alle opschalingslaboratoria namen deel aan de evaluatie, evenals 30 andere laboratoria. Niet alle vragen werden consistent ingevuld, waardoor de noemer per rubriek kan verschillen.

Resultaten

In tabel 2 zijn relevante tijdstippen uit de feitenreconstructie tijdens de pandemie weergegeven, voor zover die relevant zijn voor het onderwerp van deze publicatie. Een

Tabel 2. Tijdstippen uit de feitenreconstructie die relevant zijn voor deze evaluatie

WEEK	ACTIE
17	24 april, aankondiging fase 5 door WHO
17	25 april, sequenties nieuw A (H1N1) 2009 influenza-virus beschikbaar via GISAID database; beschikbaar gesteld door CDC-WHO-NICs
17	27 april, eerste versie PCR beschikbaar
18	1 ^e Labinf@ct, brief NVMM over triage, advies diagnostiek
19	eerste diagnose in Nederland
20	Labinf@ct testalgoritme EMC-C1b, info over opschalingslaboratoria
21	opschalingslaboratoria
25	kwaliteitsrondzending naar opschalingslaboratoria
25	evaluatie rondzending opschalingslaboratoria
25	optimalisatie protocollen op basis van resultaten EQA kwaliteitsrondzending verstuurd naar overige laboratoria; advies diagnostiek
26	tweede kwaliteitsrondzending en geoptimaliseerd protocol naar opschalingslaboratoria
27	Labinf@ct Info NVMM-voorzitter over triage en opschaling
29	opschaling
30	opschalingslaboratoria nemen diagnostiek van centrale labs over
	Labinf@ct informatie over resistentie-monitoring overschakeling van containment naar mitigatie (geen contactopsporing meer)

week na het eerste bericht van de WHO over de nieuwe influenza A (H1N1) 2009 werd de eerste diagnose gesteld in Nederland. In week 2 werd een eerste kwaliteitsrondzending samengesteld voor de opschalingslaboratoria die de beschikbaar gestelde protocollen en testkits op basis van gegevens van het CDC evalueerden na lokale implementatie.⁴ Daarbij bleek dat de generieke influenza-PCR, gebaseerd op het M-gen, geschikt was voor gebruik, maar dat verdere optimalisatie nodig was voor voldoende specifieke identificatie van de nieuwe variant.

Kwaliteits rondzendingen

Zes van de zeven opschalingslaboratoria die de vraag over kwaliteitsrondzendingen beantwoordden vonden de toezending van de kwaliteitsrondzending tijdig, en de protocollen en testkits bruikbaar. De resultaten van de rondzending waren binnen 1 week beschikbaar voor alle opschalingslaboratoria, en gaven aanleiding tot bijstelling van de protocollen in een laboratorium en verdere optimalisatie van de specifieke H1 en N1 identificatie.⁴

De eerste diagnoses door opschalingslaboratoria vonden plaats vanaf circa 6 weken na de evaluatie van de rondzendingen, 10 weken na de eerste melding door de WHO. Gemiddeld hadden de opschalingslaboratoria circa 3 weken nodig om zich voor te bereiden (range 2 tot 50 dagen). Die periode werd gebruikt voor validatie van de protocollen met behulp van de kwaliteitsrondzending van de centrale laboratoria, aanpassingen van protocollen aan de eigen apparatuur, en training van extra medewerkers. Als absoluut minimum werd een periode van circa 2 weken aangegeven (range 2-30 dagen).

Van de overige laboratoria die deze vraag beantwoordden (n = 12), waren de resultaten vergelijkbaar. Twee respondenten vonden de tweede kwaliteitsrondzending niet tijdig genoeg. In totaal werd door 18 niet-opschalingslaboratoria de tweede kwaliteitsrondzending aangevraagd. De resultaten werden tussen eind juni en begin september door de aanvragende laboratoria teruggerapporteerd (39% binnen 1 week, 50% binnen 2 weken, 67% binnen 3 weken, maximale tijd tot terugrapportage 7 weken). Voor laboratoria die bij de eerstgeboden mogelijkheid aan de rondzending deelnamen en tevens deelnamen aan de virologische weekstaten was het mogelijk om de tijd tussen rondzending en eerste melding van een positieve patiënt te berekenen. Deze periode was minimaal 5 weken (range 5-17 weken). Vier laboratoria die aan de rondzending meededen hebben geen positieve patiënten gemeld.

In de fase van opschaling werd ook door andere laboratoria in toenemende mate diagnostiek uitgevoerd. Dit werd gedaan vanwege de grote vraag van huisartsen en ziekenhuizen (11/14), omdat de kennis aanwezig was (12/14), om financiële redenen (6/14) of omdat men de opschalingsstructuur niet zinvol vond (1/14). Vijf respondenten hadden opmerkingen over de support van opschalingslaboratoria,

variërend van “onvoldoende steun” (1), “geen 24/7 beschikbaarheid” (1), “niet snel genoeg” (3).

Ook hier werd de vraag gesteld hoe lang het gemiddeld duurde van start opzet van een specifieke PCR totdat de eerste monsters werden getest, en waar die tijd voor werd benut. Gemiddeld had men 3 weken tijd nodig voor testvalidatie met behulp van de beschikbaar gestelde kwaliteitsronzending (10/13), aanpassing van de protocollen en training van medewerkers (9/13), en “stock piling” (10/13).

Communicatie via Inf@ct en Labinf@ct

De meeste niet-opschalingslaboratoria beschouwden Inf@ct en LabInf@ct als de belangrijkste communicatiekanalen. Eén opschalingslaboratorium vond dat er te weinig informatie werd verstrekt, dat (te) vaak beslissingen werden genomen zonder de specifieke wensen van het laboratorium in acht te nemen, en dat er te weinig controle mogelijk was op de keuze van het protocol. Een op de 4 respondenten gaf opmerkingen bij deze vraag. Daarbij vond men dat de informatie teveel/te vaak was (13%), te weinig (4%), onduidelijk (4%), of te weinig praktijkgericht (4%). De overige respondenten hadden geen opmerkingen.

Maximumcapaciteit

Voorafgaand aan de opschaling was een inschatting gemaakt van de verwachte maximumcapaciteit die geleverd zou kunnen worden zonder aanpassingen aan de laboratoriumroutineservice.² Het maximum aantal aanvragen bleef ruim onder dit geschatte maximum (mediaan 30%, range 10-45%), hoewel de grens van de mogelijkheden in de meeste laboratoria in zicht kwam. In de centrale laboratoria was het aantal aanvragen tot aan week 23 beperkt (tot 5% van de geschatte maximumcapaciteit). Daarna liep het aantal aanvragen snel op. In week 25 werd het parallel testen – dat aanvankelijk werd gedaan door beide centrale laboratoria – stopgezet. In week 27 werden de opschalingslaboratoria geactiveerd en werden positieve monsters en een selectie van negatieve monsters geconfirmeerd op één van de centrale laboratoria totdat de diagnostiek volledig geïmplementeerd was.

Om de toegenomen monsterstroom te kunnen verwerken werden bij de opschalingslaboratoria in totaal 21 extra medewerkers ingezet voor de influenzadiagnostiek. Drie laboratoria deden minder reguliere diagnostiek. Gemiddeld werd 20 keer zoveel overuren uitbetaald in vergelijking met dezelfde periode in het voorgaande jaar, vooral in de laboratoria die geen extra personeel ter beschikking hadden.

Als hoofdreden voor de overschatting van de maximum haalbare capaciteit werd logistiek genoemd, vooral de tijd die nodig was voor complexe dataverzameling voor en communicatie met andere partijen dan de reguliere inzenders (de LCI, GGD en anderen). Op de vraag wat de laboratoria, met de kennis van nu, haalbaar vinden geven

de meeste respondenten aan dat 50-100 patiënten per dag haalbaar is. Zes opschalingslaboratoria hadden geen tekorten aan materiaal of apparatuur. De overige 3 kwamen PCR-apparatuur (2) of keelwatten (1) tekort.

Door respondenten van niet-opschalingslaboratoria worden gemiddeld iets lagere aantallen als haalbaar beschouwd, maar met een maximum van 200 monsters per dag. Eén niet-opschalingslaboratorium meldde een tekort aan keelwatten.

Tijdigheid

De opschalingslaboratoria gaven aan dat naar schatting 70% van de resultaten binnen 24 uur na ontvangst van monsters werden gerapporteerd. Van de respondenten uit de overige laboratoria gaf 75% aan dat testresultaten binnen 24 uur beschikbaar waren. Op de vraag wat vertragend werkte voor snelle terugrapportage van diagnostiek bij niet-opschalingslaboratoria noemde men technische beperkingen (7/10), andere diagnostiek prioriteiten (3/10), en gebrek aan staf (2/10). Desondanks gaven 5 laboratoria aan dat ze meestal binnen 24 uur konden terugrapporteren.

Opschalingsstructuur

Laboratoria zonder mogelijkheid tot moleculaire diagnostiek van influenza werd gevraagd om hun aanvragen naar een laboratorium door te sturen dat die mogelijkheid wel kon bieden. 13 van de 16 respondenten uit deze groep gaven aan dat ze de aanbevelingen van het Clb volgden en doorstuurden naar een opschalingslaboratorium. Drie laboratoria deden dat alleen in het begin. Het laboratorium waarnaar werd verwezen was gekozen op basis van afstand (9/16), op basis van persoonlijk contact (6/16), omdat ze hulp boden bij de logistiek (6/16), of omdat ze als opschalingslaboratorium werden genoemd (6/16). In de meeste gevallen koos men voor laboratoria waarmee al een vorm van samenwerking bestond (13/16). Kosten werden niet genoemd als onderdeel van de keuze. 10 van de 16 niet-opschalingslaboratoria vond de logistiek ingewikkelder dan gewoonlijk, door het ontbreken van mogelijkheden voor spoedvervoer (7), de noodzaak van snelle uitslagen (6), en meer papierwerk (4). Verder werden een tekort aan monsternamesets (4), en diverse andere logistieke knelpunten genoemd, waaronder het ontbreken van afname-instructies voor huisartsen, ontbreken van geschikt verzendmateriaal, problemen met versturen van materiaal afgenomen bij de huisarts, etc. Slechts één laboratorium heeft geen knelpunten ervaren.

Voorafgaand aan de pandemie was in het landelijke draaiboek ingeschat dat de fase van opschaling ongeveer drie maanden zou duren, maar uiteindelijk werd dat aanzienlijk langer. Op de vraag of het mogelijk was om de verhoogde paraatheid lang vol te houden gaven 8 van de 9 opschalingslaboratoria aan dat dat mogelijk was, en alle

laboratoria dat zij ook een volgende keer zouden willen fungeren als opschalingslaboratorium. Ook de niet-opchalingslaboratoria die reageerden op deze vraag gaven aan dat de verhoogde diagnostiekvraag goed vol te houden was.

Toekomst opschalingsplan

In totaal 22 laboratoria van de 25 die deze vraag beantwoordden, en alle opschalingslaboratoria, zouden ook in de toekomst willen meewerken aan een dergelijk systeem. 3 respondenten vonden dat het CIb niet mag beslissen wie diagnostiek kan doen.

Conclusie en discussie

De respons op de opkomst van het nieuwe influenzavirus A (H1N1) 2009 is snel op gang gekomen. Laboratoria die diagnostiek aanboden en die gereageerd hebben op deze enquête hadden ruim voor de eerste gediagnosticeerde patiënt mogelijkheid tot validatie van hun methoden met behulp van kwaliteitsrondzendingen. Een groot deel van de laboratoria maakte daarvan gebruik, en vond de rondzendingen nuttig en tijdig. Terugkoppeling van de resultaten van deze rondzendingen aan het CIb door opschalingslaboratoria was gemiddeld sneller dan die van overige laboratoria. Dat heeft waarschijnlijk te maken met afspraken die hierover waren gemaakt: opschalingslaboratoria waren de verplichting aangegaan om resultaten van de kwaliteitsrondzending met de meegestuurde primers en probes kits snel terug te rapporteren waarna ze per omgaande de samenstelling van de rondzending kregen toegestuurd. Hiermee was snelle aanpassing van de centrale protocollen mogelijk, wat een essentiële voorwaarde is voor adequate regie tijdens een uitbraak. Diverse niet-opchalingslaboratoria hadden de tweede kwaliteitsrondzending op voorhand opgevraagd terwijl ze nog met opzetten van de PCR bezig waren, wat de langere terugkoppeltijd deels verklaart.

Een discussiepunt is de noodzaak tot regie, die door een klein aantal respondenten werd bestreden. Echter, de auteurs staan op het standpunt dat in een beginfase van een nieuwe infectieziekte-uitbraak geen enkel laboratorium over adequaat gevalideerde testen kan beschikken. Samenwerking van betrokken laboratoria kan dan snel tot de inzichten leiden die nodig zijn voor optimale respons op een dergelijke uitbraak. De laboratoria van het CIb hebben daarbij de opdracht om dergelijke activiteiten en het werk van de LCI (regie op uitbraken) optimaal te ondersteunen. Dat kan niet anders dan in samenwerking, en de influenza-opschaling biedt de mogelijkheid om een model te ontwikkelen dat ook bij toekomstige uitbraken van ziekte veroorzaakt door influenzavirus of andere micro-organismen gebruikt kan worden. Suggesties ter verbetering lagen vooral op het vlak van verduidelijken van de communicatiestructuur, financiële compensatie en logistiek. Juist voor laboratoria zonder mogelijkheden voor

moleculaire diagnostiek was de voorbereiding suboptimaal en zou onderzocht moeten worden hoe dat bij een volgende gelegenheid verbeterd zou kunnen worden. Bij een generiek opschalingsdraaiboek zullen ook mogelijkheden voor vergroten van de capaciteit van opschaling en vooral vereenvoudiging van de logistiek van gegevensuitwisseling bekeken moeten worden. De meeste respondenten gaven aan bereid te zijn om ook in de toekomst aan een dergelijk model voor opschaling te willen meewerken.

Abstract

During the pandemic of influenza A H1N1 in 2009, an outbreak response laboratory network under coordination of the center for infectious disease control was deployed for the first time. This response was evaluated through a web-based questionnaire, offered to outbreak response laboratories and other laboratories with and without molecular diagnostic facilities. The laboratory response to the emergence of pandemic influenza H1N1 was mounted fast. Laboratories offering diagnostics and that participated in this evaluation had been able to validate their protocols using reference panels provided well ahead of the first patient diagnosis. Suggestions for improvement mostly involved clarification of the communication structure, financial compensation and logistics. In particular laboratories without molecular diagnostic facilities were less prepared, and future preparedness planning should address this. In a generic outbreak response plan for laboratories, options for increasing the capacity and simplification of logistics of data exchange are priorities. Most respondents would agree to participate in coordinated outbreak response in the future.

Dankwoord: de auteurs danken alle deelnemers aan de enquête voor hun medewerking.

Literatuur

1. Influenza: Operationeel deeldraaiboek 3 - Bestrijding influenzapandemie. Landelijk Centrum Infectieziekten; 2006.
2. Asten L van, Lubben M van der, Wijngaard C van den, Pelt W van, Verheij R, Jacobi A, et al. Strengthening the diagnostic capacity to detect Bio Safety Level 3 organisms in unusual respiratory viral outbreaks. *J Clin Virol.* 2009 Jul;45:185-90.
3. Stein M, Vliet J van, Timen A. Chronologisch overzicht van de Nieuwe Influenza A (H1N1) 2009/2010 pandemie en de reactie van het Centrum Infectieziektebestrijding RIVM. RIVM [in voorbereiding].
4. Meijer A, Beerens A, Claas E, Hermans M, Jong A de, Molenkamp R, et al. Preparing the outbreak assistance laboratory network in the Netherlands for the detection of the influenza virus A(H1N1) variant. *J Clin Virol.* 2009 Jul;45:179-84.

Drie decennia registratie van antibiotica – interview met Simon Simonian

M.L. Bilgin, T. van Rossum, A.C.G. Voordouw

Na ruim 33 jaar voor het CBG te hebben gewerkt gaat onze belangrijkste beoordelaar op het gebied van HIV en antibiotica met pensioen: dr. Simon Simonian. Zijn afscheid is een mooi moment om terug te kijken op de ontwikkelingen op het gebied van antibiotica van de afgelopen drie decennia.

Wat was het eerste antibioticum dat u voor het CBG heeft beoordeeld?

Amoxicilline. Hiernaar had ik kort daarvoor onderzoek gedaan en ik vond het interessant dat het net werd ingeschreven toen ik bij het CBG begon.

Overigens was zidovudine (AZT) het eerste anti-HIV-middel dat ik heb beoordeeld samen met een externe deskundige, ongeveer 25 jaar geleden.

Wat is er veranderd in 33 jaar beoordeling?

De kwaliteit en de kwantiteit van het klinisch-farmacologisch onderzoek ten behoeve van de registratie van geneesmiddelen is omvangrijker geworden en verbeterd. Het heeft meer diepgang gekregen mede door wetenschappelijke ontwikkelingen, ook voor wat betreft de eisen voor klinisch onderzoek en ten aanzien van criteria die gevolgd moeten worden voor de indicatie. De diagnostische methoden zijn veranderd in de loop der tijd en veranderen nog steeds. Vanuit het veld heeft een evolutie plaatsgevonden voor de toetsing van een aanvaardbare indicatie. Zo zal een “lagere-luchtweginfectie” nu in de bijsluitertekst omschreven worden als “Pneumonie en/of acute bacteriële bronchitis”, eventueel met nog aanvullende specificaties. De beoordelingsrapporten zijn langer geworden qua omvang; minimaal vijf keer zo groot.

Het werk is tegenwoordig ook meer gericht op Europa ten aanzien van beoordelingscriteria en in de laatste 15 jaar zijn de nieuwe aanvragen voor antibiotica dan ook vooral via de Europese procedures ingediend en beoordeeld. Oudere antibiotica zijn meestal nog nationaal geregistreerd.

Wat zijn de meest opmerkelijke verschillen tussen de antibiotica van toen en nu?

In de afgelopen drie decennia kwamen er steeds nieuwe klassen antibiotica. Na de semi-synthetische penicillines kwamen bijvoorbeeld de fluorquinolones, nieuwe klassen cephalosporines, en nieuwe tetracyclines en macroliden. Deze nieuwe antibiotica binnen bekende klassen en nieuwe klassen hebben vooral als doel bepaalde hiaten van oude middelen ten aanzien van het werkzaamheids-spectrum tegen bepaalde pathogenen te verbeteren en/of de resistentiebestendigheid te verbeteren.

Welke antibioticum aanvraag/welk beoordelingstraject staat u nog het meeste bij?

Fluorquinolones werden eerst met zeer groot enthousiasme in het veld ontvangen, maar vervolgens kwamen er problemen met resistentie en veiligheid, zoals cardiale neveneffecten van moxifloxacin en levertoxiciteit van trovafloxacin. De meeste fluorquinolones zijn nu niet meer zo aantrekkelijk om te gebruiken.

Zijn er antibiotica waarvan u “met de kennis van nu” het jammer vindt dat ze het niet hebben gehaald; of waarvan u juist vindt dat ze niet geaccepteerd hadden mogen worden?

Een antibioticum dat niet geaccepteerd had mogen worden is het eerste antibioticum dat via de Europese registratieprocedure werd aangevraagd, namelijk trovafloxacin (Trovan®). Nederland was hiervoor rapporteur, wat betekent dat het de aanvraag samen met een ander

M.L. Bilgin, T. van Rossum, A.C.G. Voordouw
Correspondentieadres: dr. A.C.G. Voordouw, klinisch hoofd beoordelaar farmacotherapeutische groep IV (anti-infectiva),
Collegie ter Beoordeling van Geneesmiddelen, e-mail:
ac.voordouw@cbg-meb.nl

land voor de overige Europese lidstaten in eerste instantie heeft beoordeeld. Eerst waren we positief voor meerdere indicaties, en ongeveer 1 jaar na registratie werd vooral in de Verenigde Staten door explosieve marketing het middel heel vaak gebruikt. Vervolgens werden er ernstige hepatotoxische bijwerkingen met fatale afloop gerapporteerd, waardoor het geneesmiddel wereldwijd van de markt werd gehaald. Op grond van het experimenteel toxicologisch en klinisch onderzoek was dit niet verwacht. Het middel is met de kennis van toen terecht ingeschreven, maar vervolgens op grond van de onverwachte leverschade ook terecht van de markt gehaald.

Een geneesmiddel waarvan ik het jammer vind dat het niet is ingeschreven, was recentelijk ceftobiprole. Dit middel voldeed aan alle voorwaarden en de beoordeling was positief, maar er waren een aantal GCP-problemen. Voor de Europese registratie-autoriteiten was dit niet aanvaardbaar. Wat hiervan kan worden geleerd, is dat het bij het uitvoeren van klinisch geneesmiddelenonderzoek reden te meer is om de GCP-richtlijnen goed na te leven.

Wanneer werd de factor resistentie belangrijk in de beoordeling?

Bij antibioticabeoordelingen hebben we hier altijd al rekening mee moeten houden. De klinische en de experimenteel-toxicologische onderbouwing waren altijd al in het dossier aanwezig, maar mettertijd zijn de eisen wel aangescherpt.

Waar wel steeds meer rekening mee wordt gehouden is dat resistentiemechanismen niet voor iedere bacterie gelijk zijn. Fluorquinolones hebben meerdere resistentiemechanismen, penicillines hebben relatief minder resistentiemechanismen.

In Europa zijn er verschillende resistentiepatronen, wat betekent dit tegenwoordig voor het beoordelen van antibiotica?

Wij zitten in één Europese omgeving voor wat betreft geneesmiddelenbeoordeling, waarbij alle EU-landen zijn betrokken. Er moet rekening worden gehouden met resistentiepatronen die een rol spelen voor het gebruik van antibiotica in de diverse EU-landen. Bij de toelating van het antibioticum tot de markt voor een bepaalde indicatie

wordt rekening gehouden met de bruikbaarheid van het antibioticum in regio's die minder resistentie tegen het antibioticum te zien geven. In de technische basistekst voor de bijsluiter worden tegenwoordig ook de Europese afkappunten voor resistentie opgenomen. Tenslotte wordt gewaarschuwd om het antibioticum niet te gebruiken in regio's met hoge resistentie, tenzij de resultaten van lokale gevoeligheidsbepaling gebruik van het antibioticum toelaten.

Hoe zit u de ontwikkeling van antibiotica in de toekomst? Waar liggen er kansen, waar is extra aandacht voor nodig?

De ontwikkeling van nieuwe antibiotica vereist grote investeringen en om deze terug te verdienen wordt inzicht in de toegevoegde waarde steeds belangrijker, bijvoorbeeld ten aanzien van resistentiepatroon, veiligheid bij gebruik en toepasbaarheid voor meerdere indicaties. Dit betekent dat al bij de initiële ontwikkeling een visie over het totale ontwikkelingsplan nodig is. Ontwikkeling binnen de belangrijke infecties (zoals pneumonie, gecompliceerde huidinfecties en intra-abdominale infecties) lijken de logische keus. Maar in de praktijk blijkt dat er ook een toenemende behoefte aan meer diepgang is, naar bijvoorbeeld goede doseringsadviezen en veilige toepassing van het nieuwe middel bij ernstig verzwakte patiënten of bij infecties veroorzaakt door relatief minder frequent voorkomende veroorzakers zoals *Acinetobacter* of ESBL-producerende bacteriën. Er is sterke behoefte aan de ontwikkeling van middelen tegen infecties veroorzaakt door multidrug resistente (MDR) bacteriën. Idealiter zou het nieuwe middel in hoge doseringen met korte en waar nodig verlengde doseringsschema's toepasbaar moeten zijn en het *in vitro* activiteitsspectrum zou het uit de praktijk gewenste profiel moeten hebben. Diverse antibiotica zijn thans in ontwikkeling. De kansen hiervoor liggen in een goede mix van dit gewenste profiel en de behoefte uit de praktijk. Om de ontwikkelingspaden te verkennen is interactie met academia en regulatoire autoriteiten hierbij van groot belang. Bruikbaar hierbij is ook de CHMP Guideline "Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections". De 2^e revisie hiervan wordt dit jaar verwacht.

STRIKE!



**Wereldwijd al meer dan
600.000 patiënten behandeld¹**

Hoog gebruiksgemak

- Geen oplaaddosis²
- Geen dosis aanpassing²
- Geen specifieke bewaarcondities²

Voor alle leeftijden (0-99)²

Is This an Outbreak? A retrospective evaluation of syndromic surveillance for emerging infectious disease

C.C. van den Wijngaard

Inleiding

Op 9 december 2010 promoveerde Kees van den Wijngaard aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op het proefschrift *Is This an Outbreak? A retrospective evaluation of syndromic surveillance for emerging infectious disease*. Promotores waren prof. dr. M.P.G. Koopmans en prof. dr. N.J.D. Nagelkerke, copromotor was dr. W. van Pelt.

Onderzoek

Dit proefschrift evalueert het nut van realtime syndroom-surveillance voor een snellere signalering van nieuwe infectieziekteproblemen, zoals een influenzapandemie of SARS uitbraak. Snelle detectie van nieuwe infectieziekte-uitbraken is van groot belang voor de publieke gezondheidszorg. Maar snelle detectie is moeilijk, aangezien patiënten met gevaarlijke infecties als SARS of een nieuw pandemisch influenzavirus zich kunnen presenteren met symptomen typisch voor “normale griep”, zoals koorts, vermoeidheid, een beetje misselijk en wat hoesten. Dagelijks melden zich vele patiënten met dergelijke symptomen bij hun (huis)arts, en bij een uitbraak door ongewone of onbekende pathogenen zal een individuele arts hoogstens enkele extra patiënt(en) zien. Omdat daarnaast vaak ook geen laboratoriumtesten worden gedaan bij zulke gebruikelijke symptomen, kunnen ongewone uitbraken gemist worden. Syndroomsurveillance zou zulke blinde vlekken van de gangbare surveillance – die gebaseerd is op oplettende artsen en laboratoriumtesten – kunnen opvangen. Syndroomsurveillance signaleert namelijk verdachte toenames in het aantal patiënten met bepaalde symptomen en syndromen zoals “pneumonie door onbekend pathogeen”, of toenames in andere niet-diagnostische data zoals het gebruik van hoestmiddelen. Dit proefschrift onderzoekt de toegevoegde waarde van syndroomsurveillance ten opzichte van de gangbare surveillance wat betreft de vroege (realtime) detectie van ongewone infectieziekte-uitbraken. Voor het onderzoek zijn retrospectieve data verzameld uit bestaande Nederlandse medische registraties die mogelijk geschikt

zijn voor syndroomsurveillance. Deze registraties bevatten gegevens over ziekteverzuim, huisartsbezoek, medicijngebruik, ziekenhuisopnames, laboratoriumtestaanvragen en sterfte. Vervolgens zijn respiratoire, gastro-enteritis- en neurologische syndromen gedefinieerd voor deze registraties.

Uit de resultaten blijkt dat de syndroomsurveillance-data uit de medische registraties de gangbare activiteit van pathogenen inderdaad detecteert, en daarom hoogstwaarschijnlijk ook ongewone infectieziekte-activiteit kan detecteren. Ook blijkt dat met syndroomsurveillance de ernst van infectie door gangbare pathogenen beter bepaald kan worden. In de syndroomsurveillance-data werden ook voorheen onbekende lokale pneumonie-clusters gedetecteerd, waarvan het aannemelijk is dat ze door Q-koorts zijn veroorzaakt. Syndroomsurveillance zal in de praktijk vaak gebruikt worden om de afwezigheid of beperkte omvang van ongewone ziekte-uitbraken in de bevolking vast te stellen, bijvoorbeeld bij epidemieën in naburige landen of tijdens grote publieke evenementen.

Bij de start van dit onderzoek was in Nederland nog geen sprake van realtime syndroomsurveillance. Inmiddels is begonnen met een wekelijkse sterftesurveillance die gebruik maakt van data uit de bestaande mortaliteitsregistratie. Realtime datacollectie wordt momenteel ook geïmplementeerd voor de in dit proefschrift genoemde landelijke huisartsconsult-registratie. Het zou verder onderzocht moeten worden of realtime collectie van syndroomsurveillance-data kan worden ingebouwd in (toekomstige) medische registraties, zoals het elektronisch patiëntendossier (EPD).

Correspondentieadres: C.C. van den Wijngaard, RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Epidemiologie en Surveillance, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, e-mail: kees.van.den.wijngaard@rivm.nl

AANKONDIGINGEN

Public health in de Europese Unie

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

Doelgroep: professionals in de publieke gezondheidszorg met belangstelling voor internationale aspecten van public health. U beschikt over vier jaar werkervaring op beleidsniveau in de openbare gezondheidszorg.

Data: dinsdag 26 april en 10 mei 2011

Kosten: € 770,-

Locatie: Amsterdam

Link: <http://www.nspoh.nl/page.oc1?pageid=32&id=64>

Inlichtingen: www.nspoh.nl, telefoon 020-4097000, e-mail info@nspoh.nl

Outbreakonderzoek

Aan de hand van casestudies, afgewisseld met theorie, doorloopt u het onderzoek van enkele outbreaks (klein en groot).

Doelgroep: artsen en sociaal-verpleegkundigen werkzaam in de infectieziektebestrijding, bedrijfsartsen, huisartsen, dierenartsen en medisch microbiologen.

Data: dinsdag 1, 8, 15 en 22 november 2011

Kosten: € 1540,-

Locatie: Amsterdam

Link: <http://www.nspoh.nl/page.oc1?pageid=32&id=91>

Inlichtingen: www.nspoh.nl, telefoon 020-4097000, e-mail info@nspoh.nl

AGENDA

Diverse data in 2011

Regionaal Infectiemenu, een diner met lezingen

Diverse regio's, Noord, Midden en Zuid

Informatie: www.infectiemenu.nl

1-2 april 2011

ESCMID Conference on the Impact of Vaccines on Public Health

Praag, Tsjechië

Informatie: <http://www.escmid.org/index.php?id=829>

7 april 2011

Uitbraken door virussen in voedsel

Rotterdam

Informatie: <http://www.nvmm.nl/%5Bmenu-trail-parents-raw%5D/symposium-uitbraken-door-virussen-voedsel-7-april-2011>

7-11 april 2011

15th Congress Panamericano de Infectiologia

Punta de Este, Uruguay

Informatie: http://www.promedmail.org/pls/apex/f?p=2400:1501:2717478212201378:::F2400_P1501_CAL_EVENT_ID:546

11-15 april 2011

Intensive Tropical Medicine Course

Blantyre, Malawi

Informatie: 010-7034855 Erasmus Lung foundation, e-mail: o.swinnen@erasmusmc.nl, corry.griffioen@nycomed.com

13-14 april 2011

VHIG-congres 2011: Infectiepreventie, zien we nog bomen door het bos

Garderen

Informatie: www.vhig.nl

18-20 april 2011

Voorjaarsvergadering Nederlandse Vereniging voor Microbiologie

Papendal

Informatie.: B.M.J. Vlamincx, tel. 030-6093696, b.vlaminckx@antoniusziekenhuis.nl

7-10 mei 2011

21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Milaan, Italië. AKM Congress Service, P.O. Box, CH-4005 Basel, Zwitserland

Informatie: <http://www.eccmid-icc.org/>
<http://www.eccmid-icc2011.org/>

8-11 mei 2011

27th Clinical Virology Symposium (CVS)

Daytona Beach, Florida, VS

Informatie: www.virology.org/cvs.html

19-22 mei 2011

10th European Oral Microbiology Workshop

Zeist

Informatie: <http://www.eomw2011.org>

25-28 mei 2011

Landelijke Hepatitisweek

Amersfoort

Informatie: http://www.hepatitis.nl/beroepsgroep/agenda/DU764_7e-Landelijke-Hepatitisweek.aspx

26-27 mei 2011

Lustrumsymposium 50-jarig bestaan van de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie

Dalfsen

Informatie: <http://www.parasitologie.nl/index.php?id=30>

ORATIES

9 december 2010 - Prof. dr. H.L. Zaaijer, hoogleraar Bloedoverdraagbare Infecties. Bloedoverdraagbare infecties. AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde.

16 december 2010 - Prof. dr. H.J.C. de Vries, hoogleraar Huidinfecties, in het bijzonder lepra. Spectrum van huidinfecties: van schandvlek tot zorg. AMC Amsterdam, afd. Dermatologie.

26 januari 2011 - Prof. dr. M. Grobusch, hoogleraar Tropische Geneeskunde. What does Tropical Medicine stand for today? AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectiepreventie.

3 maart 2011 - Prof. dr. W. Bitter, hoogleraar Medische en Moleculaire Microbiologie. Wat een tering secreet. VUmc Amsterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectiepreventie.

AFSCHEIDSREDE

29 april 2011 - Prof. dr. J.M.D. Galama, hoogleraar Virologie. Virus en gastheer: een tango op glad ijs. UMC St. Radboud Nijmegen, afd. Medisch Microbiologie.

PERSONALIA

Nieuwe leden

- Prof. dr. A.W. Friedrich, UMC Groningen, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 30001, 9700 RB Groningen
- A.E. Budding, VU Medisch Centrum, Afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam
- M.P.M. van der Linden, 2e Daalsedijk 105, 3551 ED Utrecht
- Mw. J. da Silva Voorham, Vijverweide 29, 9791 EA Ten Boer
- Mw. A.L. Klink, Leids Universitair Medisch Centrum, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden
- Mw. C. Trouvé, Dennendreef 1, B-8300 Knokke-Heist, België
- R. Detert Oude Weme, Rijksuniversiteit Groningen, Afd. Moleculaire Genetica, Nijenborgh 7, 9747 AG Groningen
- Mw. M.J.D. Dautzenberg, Hettenheuvellaan 5, 5628 DP Eindhoven
- Mw. M. van den Brand, Semarangstraat 22 D, 1095 GD Amsterdam
- R.J.L. Gaajetaan, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht

- Mw. A.A. Ramcharan, Renier Nafzgerstraat 6 A, 6221 SP Maastricht
- H. Vennema, RIVM, Clb, LIS, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven
- E.A.J. Arnoldussen, Van Zwietenlaan 1, 6957 AJ Laag Soeren
- Dr. E.C.M. van Gorp, Beekestijn 4, 1187 GN Amstelveen
- Mw. dr. K.Z. Zlateva, Leids Universitair Medisch Centrum, Afd. Medische Microbiologie, E4-P, Postbus 9600, 2300 RC Leiden
- Dr. A.L. Zomer, Radboud Universiteit Nijmegen, Laboratorium Kinderinfectieziekten, 224, Kapittelweg 29, 6525 EN Nijmegen
- Dr. R.P. van Weeghel, Zebra Bioscience, Research & Development, Wethouder Beversstraat 185, 7543 BK Enschede

Adreswijzigingen

- Mw. M.P. Deege, Saltro, Mississippi-dreef 83, 3565 CE Utrecht

PROMOTIES

6 oktober 2010 - H.M.W. den Besten

Proefschrift: *Quantification of Bacillus cereus stress responses*
Promotores: prof. dr. ir. M.H. Zwieterin en prof. dr. T. Abee.
Copromotor: dr. R. Moezelaar.
Wageningen Universiteit, afd. Agrobiotechnologie en Voeding

8 oktober 2010 - P.J. Roubos-van den Hil

Proefschrift: *Bioactive components of fermented soya beans effective against diarrhoea-associated bacteria*
Promotores: prof. dr. ir. M.H. Zwieterin en
prof. dr. ir. H. Gruppen. Copromotor: dr. M.J.R. Nout.
Wageningen Universiteit, afd. Agrotechnology & Food
Sciences Group

30 november 2010 - C.I.A. Balog

Proefschrift: *Metabolomics, peptidomics and glycoproteomics studies on human schistosomiasis mansoni*
Promotor: prof. dr. A.M. Deelder. Copromotor:
dr. O.A. Mayboroda.
LUMC Leiden, afd. Parasitologie

17 december 2010 - M. Melchers

Proefschrift: *Improving HIV-1 envelope glycoprotein vaccines*
Promotor: prof. dr. B. Berkhout. Copromotor: dr. R.W. Sanders
AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie

22 december 2010 - J.A.M. Labout

Proefschrift: *Bacterial carriage in infancy: risk factors and consequences. The Generation R study*
Promotores: prof. dr. H.A. Moll en prof.dr. P.W.M. Hermans.
Erasmus MC, afd. Kindergeneeskunde

10 januari 2011 - M.C. de Goffau

Proefschrift: *Microbial physiology in relation to the availability of water*
Promotores: prof. dr. J.M. van Dijl en prof. dr. J.E. Degener.
Copromotor: dr. H.J.M. Harmsen.
UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie

21 januari 2011 - D.E. Matas

Proefschrift: *Within-host HIV-1 evolution in relation to viral coreceptor use and host environment*
Promotor: prof. dr. H. Schuitemaker. Copromotor:
dr. A.B. van 't Wout.
AMC Amsterdam, afd. Experimentele Immunologie

28 januari 2011 - G.G.G. Baaten

Proefschrift: *Infectious souvenirs: the toll of travel?*
Promotor: prof. dr. R.A. Coutinho. Copromotores:
dr. J.A.R. van den Hoek en dr. G.J.B. Sonder.
AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde.
RIVM Bilthoven, Centrum Infectieziektebestrijding

3 februari 2011 - M.A. Kramer

Proefschrift: *Travel and migration: HIV and STIs among ethnics groups in the Netherlands*
Promotor: prof. dr. R.A. Coutinho. Copromotores:
dr. M. Prins en dr.ir. E.L.M. Op de Coul. AMC Amsterdam,
afd. Inwendige Geneeskunde.
RIVM Bilthoven, Centrum Infectieziektebestrijding

17 februari 2011 - J.C.F.M. Dortmans

Proefschrift: *Virulence determinants of Newcastle disease virus*
Promotor: prof. dr. P.J.M. Rottier. Copromotores:
dr. B.P.H. Peeters en dr. G. Koch.
UMC Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, Dept. Infectie-
ziekten en Immunologie, afd. Virologie

17 februari 2011 - C. van Nieuwkoop

Proefschrift: *Towards new strategies in complicated urinary tract infection*
Promotor: prof. dr. J.T. van Dissel. Copromotor:
dr. J.W. van 't Wout.
LUMC Leiden, afd. Infectieziekten

15 maart 2011 - M.G.J. de Boer

Proefschrift: *Risk factors and new markers of pulmonary fungal infection. Pneumocystis pneumonia and invasive aspergillosis following transplantation: indicators of transmission, risk and disease*
Promotor: prof. dr. J.T. van Dissel. Copromotor: dr. F.P. Kroon.
LUMC Leiden, afd. Infectieziekten

29 maart 2011 - A.M. van der Does

Proefschrift: *Enhancement of the host defence against pathogens by antimicrobial peptides. A new approach to combat microbial drug resistance*
Promotor: prof. dr. J.T. van Dissel. Copromotor:
dr. P.H. Nibbering.
LUMC Leiden, afd. Infectieziekten

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 farma

Medicamenten of farma worden alleen met generische naam vermeld.

Nomenclatuur

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

Tabellen en figuren

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

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

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

Inzenden manuscript

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

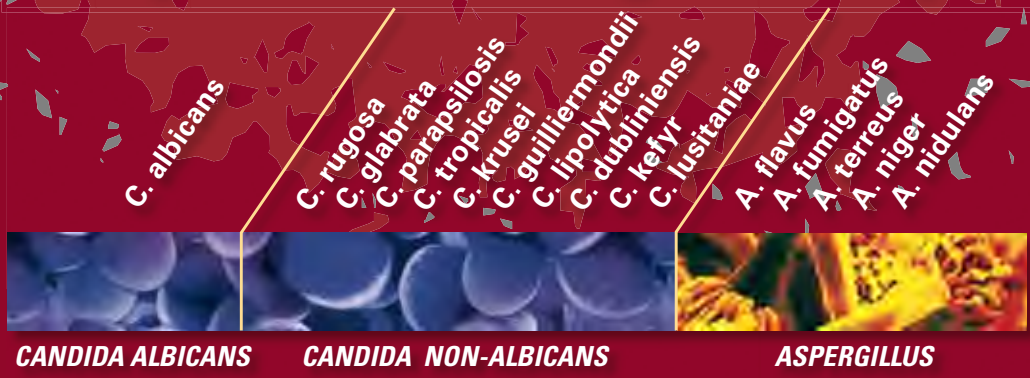
Redactiesecretariaat

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

Evidence. Experience. Confidence.

bij

- Invasieve candidiasis¹
- Invasieve aspergillose²
- Empirische antifungale therapie³



- **Bewezen effectiviteit¹**
- **Gunstig veiligheidsprofiel⁴**
- **Bij volwassenen en kinderen^{5,6}**

Referenties:

1. Mora-Duarte J.: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Eng J Med* 347:2020-9, 2002.
2. Maertens J.: Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant for conventional antifungal therapy. *CID* 2004;39:000-000. 3. Walsh T.J.: Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Eng J Med* 2004; 351:1391-402. 4. David W. Denning: Echinocandin antifungal drugs. *The Lancet* 362: 1142-51, 2003. 5. Walsh T.J.: Pharmacokinetics, safety and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *AAC* 49: 4536-4545, 2005. 6. Zaoutis TE: A prospective, multicenter study of caspofungin for treatment of documented candida or aspergillus infections in pediatric patients. *Pediatrics* 123:877-884, 2009.

Raadpleeg eerst de volledige productinformatie alvorens CANCIDAS voor te schrijven

MSD Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC Haarlem
Tel. 0800-9999000, email medicalinfo.nl@merck.com
www.msd.nl, www.univadis.nl

Candidas[®]
(caspofungin, MSD)

Evidence. Experience. Confidence.

This is the time to choose efficacy first

**Invasive Aspergillosis:
use VFEND® first-line**

Higher Efficacy

VFEND® demonstrated better responses and improved survival when compared to Amphotericin B in Invasive Aspergillosis¹

Broad Spectrum

VFEND® is indicated for the first-line treatment of:

- Invasive aspergillosis
- Candidemia in non-neutropenic patients
- Serious fungal infections caused by *Scedosporium* spp. and *Fusarium* spp.

Flexibility

VFEND is available in IV and oral formulation



EFFICACY WHEN IT MATTERS MOST