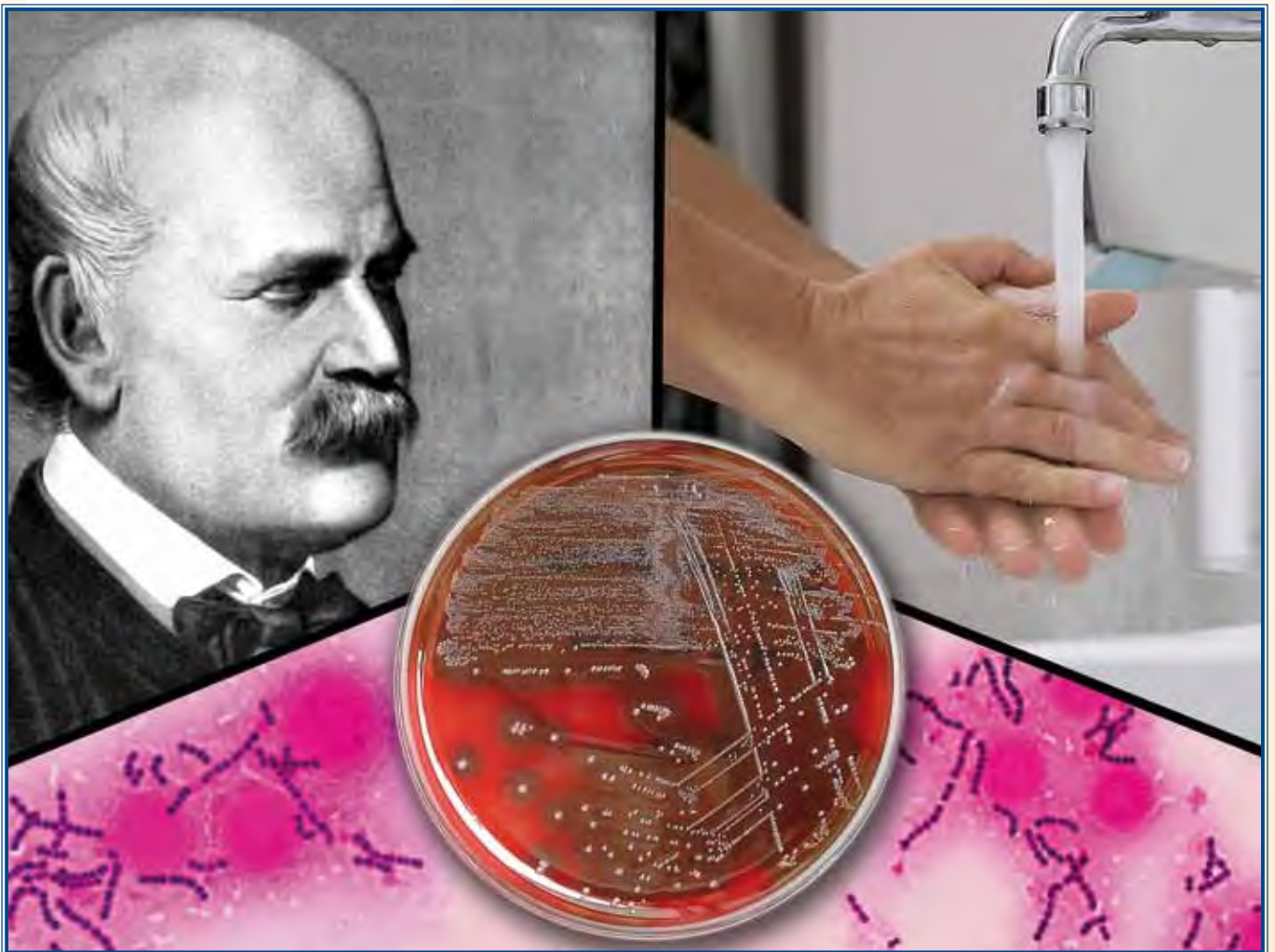


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Dertig jaar Werkgroep Infectiepreventie

Het immuunsysteem: het geheel van verdedigingsmechanismen tegen infecties

Appendicitis en epstein-barrvirusinfectie bij een adolescent

Tuberculose in Nederland en de wereld; goede, snelle diagnostiek is onmisbaar om verspreiding te stoppen

Geschiedenis van de microbiologie – Kraamvrouwenkoorts

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

dr. G. Andriess, 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. M. Kapteyn-Brus
Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122,
2400 CC Alphen aan den Rijn
Tel. (0172) 47 61 91,
Fax (0172) 47 18 82
E-mail:
kapteyn@vanzuidencommunications.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



VAN ZUIDEN
communications

© 2011, Van Zuiden Communications B.V.

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

Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176

Inhoud

Van de redactie	4
Transmissieroute	5
Artikelen	
Dertig jaar Werkgroep Infectiepreventie <i>P.J. van den Broek</i>	7
Het immuunsysteem: het geheel van verdedigingsmechanismen tegen infecties <i>G.T. Rijkers, P. Herbrink, A.J. van Houte</i>	13
Appendicitis en epstein-barrvirusinfectie bij een adolescent <i>L.Z. Jilderda, D.S.J. van Bommel-Slee, J. van Baarlen</i>	20
Tuberculose in Nederland en de wereld; goede, snelle diagnostiek is onmisbaar om verspreiding te stoppen <i>E.C. Bowles, C. Erkens, D. van Soelingen</i>	23
Geschiedenis van de microbiologie – Kraamvrouwenkoorts <i>T. Herremans</i>	28
Verslag van het wetenschapssymposium van de NVMM op 17 februari 2011	31
CBG	
Van sepsis naar bacteremie, een onmogelijke regulatoire discussie? <i>C. Geluk, A.C.G. Voordouw, A. Vollaard</i>	33
Samenvatting proefschrift	
Bacterial colonisation of the nasal and nasopharyngeal cavities in children. The Generation R Study <i>A. Lebon</i>	35
In memoriam	
Dr. J.H. Sloos (1962-2011) <i>F.J. Vlaspoolder</i>	37
Rubrieken	
Aankondigingen	38
Agenda	38
Oratie	40
Personalia	40
Promoties	41

Foto omslag: linksboven: Semmelweis; rechtsboven: handen wassen; onder *Streptococcus pyogenes* 1000 x; centrum: bloedagar 24 uur reinkweek *Streptococcus pyogenes*.

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

Komkommertijd

In tijden van honger, schaarste en overige catastrofes is het in Europa heel moeilijk om de ‘regionale reflex’ te onderdrukken. De EHEC/STEC-uitbraak in Duitsland is daarvan een goed voorbeeld. Het grootschalige transport van levensmiddelen van het ene land naar het andere is gemeengoed geworden. Van Spaanse komkommers, Argentijnse biefstuk, Griekse druiven tot Franse meloenen, Italiaanse ham en Belgische bonbons toe. Het is een hele opgave geworden om je eigen voedselinname een exclusief Nederlandse aangelegenheid te laten zijn. Na een eerste casecontrol-onderzoek in de EHEC-uitbraak werd meteen de Spaanse regio Almeria aangewezen als de bron van alle kwaad. Die veel te voorbarige conclusie is nu weer ingetrokken, maar het kwaad was al geschied. Enorme hoeveelheden groenten en fruit werden doorgedraaid op veilingen, faillissementen voor telers liggen op de loer. Natuurlijk was met een beetje logisch nadenken die uitspraak helemaal niet gedaan, want hoe kan het nou dat een regio in Spanje besmette komkommers exporteert naar heel Europa, maar dat alleen in Noord-Duitsland mensen ziek worden?

Voor de Duitse onderzoekers was het veel aantrekkelijker om in eerste instantie levensmiddelen uit een ander land als ‘besmet’ aan te wijzen dan om binnen de eigen regio op zoek te gaan naar besmettingsmomenten. Terwijl ik deze redactionele bijdrage schrijf, zijn de laatste bevindingen dat taugé en jonge spruiten van andere groenten, geproduceerd door een bedrijf dat is gevestigd op nog geen 100 kilometer van Hamburg, mogelijk een rol spelen. De tijd zal leren of dit deze bevinding tot de bron van de uitbraak leidt.

Na het bekend worden van de uitbraak staan ook de Nederlandse microbiologen weer volop in de schijnwerpers en kan de informatiemachine van het RIVM weer worden opgestart. Natuurlijk zullen er EHEC-gevallen in Nederland komen. Het bijzondere karakter van de stam maakt dat we waarschijnlijk de diagnostiek naar shiga-toxineproducerende bacteriën grondig zullen moeten herzien. Geen bleke kolonies of O:157-agglutinaties meer, we moeten op zoek naar het toxine, ook al worden we nu door een andere tegenstander, ESBL, een handje geholpen. Dat maakt het screenen van feces een stuk gemakkelijker en zal dit en passant een grote hoeveelheid gegevens opleveren over ESBL-dragerschap bij Nederlanders met diarree.

Het huwelijk tussen een ESBL-vormende *E. coli* en een shiga-toxineproducerende stam heeft de kenmerken van een satansverbond, mogelijk gemaakt door de alles verpletterende kracht van de kansberekening. Als er maar genoeg bacteriën zijn die beide eigenschappen bezitten, zal er vroeg of laat uitwisseling van genetische informatie plaatsvinden. Op dit moment verkeer ik in grote onzekerheid over wat dit gaat brengen voor de epidemiologie van resistente micro-organismen in Nederland. Hoe lang kunnen we de grootschalige influx van resistente micro-organismen nog in toom houden met screening en isolatie?

Wim Ang, hoofdredacteur

Voorjaar... DE tijd van de meetings

M.P.G. Koopmans

Ik wandel met collega's van het European network for imported viral diseases (ENIVD) door een prachtige Griekse stad, Pergamum genaamd. Deze stad is rond 1500 voor Christus gebouwd in Anatolië, en heeft een ingenieus stelsel van woningen, badhuizen met vloerverwarming, tempels, wegen en waterafvoer. Het ligt in de bergen, net als veel oude steden, om te ontsnappen aan overlast door muggen. We praten hier over de opmars van allerlei arbovirussen, met updates over de verspreiding van West Nile in Griekenland, Hongarije, Roemenië, Italië en Oostenrijk. Het lijkt erop dat deze infecties nu endemisch zijn in een steeds groter gebied. Daarnaast wordt gesproken over een paar gevallen van dengue in Frankrijk en in Kroatië door lokale verspreiding via muggen. Dit laatste heeft te maken met de aanwezigheid van *Aedes albopictus*, de Aziatische tijgermug, die inmiddels in delen van Europa vaste voet aan de grond heeft. De aanpak is nogal opmerkelijk: zowel in Zuid-Frankrijk als in Noord-Italië is syndroomsurveillance opgezet, en worden personen met koorts en huiduitslag standaard onderzocht op mogelijke arbovirusinfecties. Op geleide van positieve diagnostiek worden muggenbestrijdingsteams op pad gestuurd om de gangen van de patiënt na te gaan en als een ware ‘ghostbuster’ het ongedierte te lijf te gaan. Wat een vertrouwen: men gaat er van uit dat elke patiënt herkend wordt en een juiste diagnose krijgt opgeplakt. Als je daarbij nog bedenkt dat een flink deel van de infecties met deze virussen asymptomatisch verloopt, en dat muggenbestrijding niet erg veel impact heeft, waag ik te betwijfelen of deze aanpak veel zoden aan de dijk zet. Je kunt er wel druk mee zijn, blijkt uit de verhalen. Ook stijgen arbovirussen snel in populariteit als je Europese subsidies bekijkt: tijdens de meeting werden enkele EU-projecten gepresenteerd, waarbij gelukkig geprobeerd wordt om overlap te vermijden. Zelf zijn we betrokken bij het ontwikkelen van een database voor virologen en infectiologen, om op systematische manier gegevens over patiënten met dengue en Chikungunya in Europa te verzamelen. Wij maken daarin gebruik van dezelfde infrastructuur als die we onder andere voor typhoid (MERSA, enterovirus),

de wereldwijde norovirus-database, en de Europese TB-database gebruiken. Inmiddels zijn er plannen om ook West Nile toe te voegen. Door mee te doen, blijven we op de hoogte van de ontwikkelingen zonder al te grote investeringen. Immers, voor de Nederlandse infectieziektepraktijk zijn de arbovirussen nog behoorlijk ver van het bed en er zijn veel andere dingen te doen. Wel is ook in Nederland inmiddels een groepje actief dat bekijkt in hoeverre het nodig is om de aandacht voor arbovirussen te intensiveren. Sinds kort is de BV Nederland verrijkt met overzeese landsdelen waar bijvoorbeeld dengue een groot probleem is. Daarmee is de vraag gerezen wat dat betekent voor de referentielabfuncties ten behoeve van de openbare gezondheidszorg. Een nieuwe uitdaging dus.

Een tweede prominent agendapunt van Turkije was de nieuwe Europese opleiding “Public Health Microbiology”. Dat is een fellowship dat geschoeid is op de leerst van de Europese epidemiologie-opleiding (EPIET), bedoeld om microbiologen/virologen voor de openbare gezondheidszorg te interesseren. De focus daarbij ligt nadrukkelijk op laboratoriumwerkzaamheden die nodig zijn voor goed outbreak-onderzoek, surveillance, en toegepast onderzoek gericht op bestrijding. Vier fellows presenteerden een indrukwekkend overzicht van wat ze in korte tijd hadden gedaan. Het Europese CDC heeft besloten dit programma uit te breiden, waar ik – als leider van het desbetreffende thema binnen ENIVD – erg blij mee ben (en ook wel een tikkeltje trots). Ik vind het een stap in de goede richting, en hoop op veel aanmeldingen, ook uit Nederland. Zegt het voort!

De ‘Transmissieroute’ voert naar Henk Bijlmer, arts-microbioloog, Bronovo Ziekenhuis, Den Haag.

Correspondentieadres: prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoogleraar virologie, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, e-mail: m.koopmans@erasmusmc.nl

Dertig jaar Werkgroep Infectiepreventie

P.J. van den Broek

Trefwoorden: WIP, richtlijnen, historie

De werkgroep

In november 1980 vond de eerste vergadering van de Werkgroep Infectiepreventie (WIP) plaats. De bijeenkomst was een initiatief van de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ) en werd geleid door professor Peter Mouton, die de eerste voorzitter van de werkgroep werd. Het bestuur van de VIZ had geconstateerd dat in allerlei ziekenhuizen druk werd gewerkt aan het opstellen van richtlijnen zonder overleg of uitwisseling van kennis. Het was tijd om de krachten te bundelen en een werkgroep met een documentatiecentrum op te richten waar de resultaten van de plaatselijke inspanningen werden verzameld, toegankelijk gemaakt en verwerkt tot landelijke richtlijnen. Het bestuur van de VIZ vond steun voor dit idee bij de besturen van de Nederlandse Vereniging voor Microbiologie (NVMM), de Nederlandse Vereniging van Laboratoriumartsen (NVLA) en de Vereniging voor Hygiëne in de Intramurale Gezondheidszorg (VHIG). Zo stonden deze vier verenigingen aan de wieg van de WIP. De rol van de NVLA en de laboratoriumartsen werd later overgenomen door de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM).

In 1985 was het documentatiecentrum operationeel. Het werd gevestigd in Groningen en stond onder leiding van professor Jaap Dankert. Een documentalist werd aangehouden om het werk te doen. Het was echt een plek waar richtlijnen werden verzameld en literatuur op het terrein van de preventie van ziekenhuisinfecties.

In 1988 werd de stichting WIP opgericht. Dit was nodig omdat het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) een subsidie aan de werkgroep had toegekend die alleen geïnd kon worden als de werkgroep een stichting werd. De statuten uit 1988 vermelden als doelstelling van de stichting 'de bevordering van infectiepreventie in Nederland, in het bijzonder in de intramurale gezondheidszorg'. De doelstelling wordt bereikt door het publiceren van richtlijnen, het beheren van een documentatiecentrum, het organiseren van symposia en het stimuleren van wetenschappelijk onderzoek. Het documentatiecentrum kreeg als taken het uitgeven van richtlijnen, het onderhouden van een databank van

richtlijnen en literatuur en het beantwoorden van vragen. Het documentatiecentrum was intussen naar Leiden verhuisd en de enige werknemer van de WIP was tot dan een ziekenhuishygiëniste, Thea Daha. Het bestuur van de stichting werd gevormd door een deel van de leden van de werkgroep. Er zijn nog altijd drie bestuursleden per beroepsvereniging (de VIZ, de VHIG en de NVMM). Tweemaal per jaar wordt een bestuursvergadering gehouden voorafgaand aan de vergadering van de werkgroep, waarbij alle werkgroepleden aanwezig zijn. In deze vorm bleef de werkgroep de volgende 20 jaar functioneren.

In 1992 werd Peter Mouton als voorzitter opgevolgd door professor Christina Vandenbroucke-Grauls, die op haar beurt de voorzittershamer in 2002 doorgaf aan professor Peterhans van den Broek. In het zicht van het vertrek van laatstgenoemde per mei 2011 beraadt de werkgroep zich op haar toekomst. Het documentatiecentrum is gegroeid en er werken nu vier medewerkers. Behalve de ziekenhuishygiëniste, is er een secretaris voor het opstellen van de richtlijnen, een epidemioloog voor literatuuronderzoek en een secretaresse. In de persoon van Peterhans van den Broek hebben zich geleidelijk drie belangrijke posities binnen de werkgroep verenigd: het voorzitterschap van de stichting (sinds 2002), het voorzitterschap van de werkgroep (sinds 2002) en de functie van leidinggevende van de medewerkers (sinds 1992). Het beraad op de toekomst leidde tot nieuwe statuten die in 2009 bij de notaris passeerden. Het bestuur van de stichting werd losgemaakt van de werkgroep die vanaf dan verder ging als Adviesraad richtlijnen. Het documentatiecentrum werd omgedoopt tot bureau van de WIP omdat documentatie allang niet meer een activiteit was. Er kwam een driekoppig stichtingsbestuur met uit elke vereniging een vertegenwoordiger. Professor Jan Kluytmans werd voorzitter. Dr. Jan van Zeijl werd voorzitter van de

Correspondentieadres: prof. dr. P.J. van den Broek, Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Infectieziekten, C5-P, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, e-mail: p.j.van_den_broek@lumc.nl

Adviesraad richtlijnen, maar hij legde deze functie in november 2010 neer. Er was geld beschikbaar gekomen om iemand aan te stellen voor de begeleiding van het bureau. Sinds eind 2010 is de WIP op zoek naar een geschikte persoon voor deze nieuwe functie bij de WIP.

De doelstelling van de WIP is in de nieuwe statuten geformuleerd als 'bevordering van de preventie van zorginfecties'. De doelstelling wordt gerealiseerd door het opstellen en uitgeven van richtlijnen, het verrichten van systematisch literatuuronderzoek, het bekend maken van de inhoud van richtlijnen, het beantwoorden van vragen en het stimuleren van het gebruik van de richtlijnen.

Financiering

In 1988 werd de werkgroep een stichting, om subsidie van het ministerie van VWS te ontvangen. Tot op de dag van vandaag heeft dit ministerie onder verschillende namen de WIP financieel ondersteund. Sinds 2007 kwam de subsidie niet meer direct van het ministerie maar via het Centrum Infectieziektenbestrijding (CIb). In de eerste jaren van haar bestaan tot 1987 ontving de werkgroep een subsidie van het Praeventiefonds. Dankzij deze subsidie kon de werkgroep het documentatiecentrum starten en de eerste richtlijnen uitgeven. Het Praeventiefonds kende de werkgroep in 1998 nog een keer een kortlopende subsidie toe voor het opzetten van een website en het elektronisch beschikbaar maken van de richtlijnen. Tot 2004 kwam een deel van de benodigde gelden uit de verkoop van de richtlijnen. De prijs van een richtlijn was niet meer dan een paar gulden omdat alleen de drukkosten in rekening werden gebracht en niet de kosten verbonden aan het opstellen van de richtlijnen. Het grootste deel

van de verkoop verliep via abonnementen. In *figuur 1* is te zien hoe het aantal abonnementen voor de richtlijnen is gestegen. Vanaf 1999 kwamen de richtlijnen elektronisch beschikbaar en begon een overgangperiode die in 2003 eindigde met het kosteloos en alleen elektronisch beschikbaar stellen van de richtlijnen op de website van de WIP.

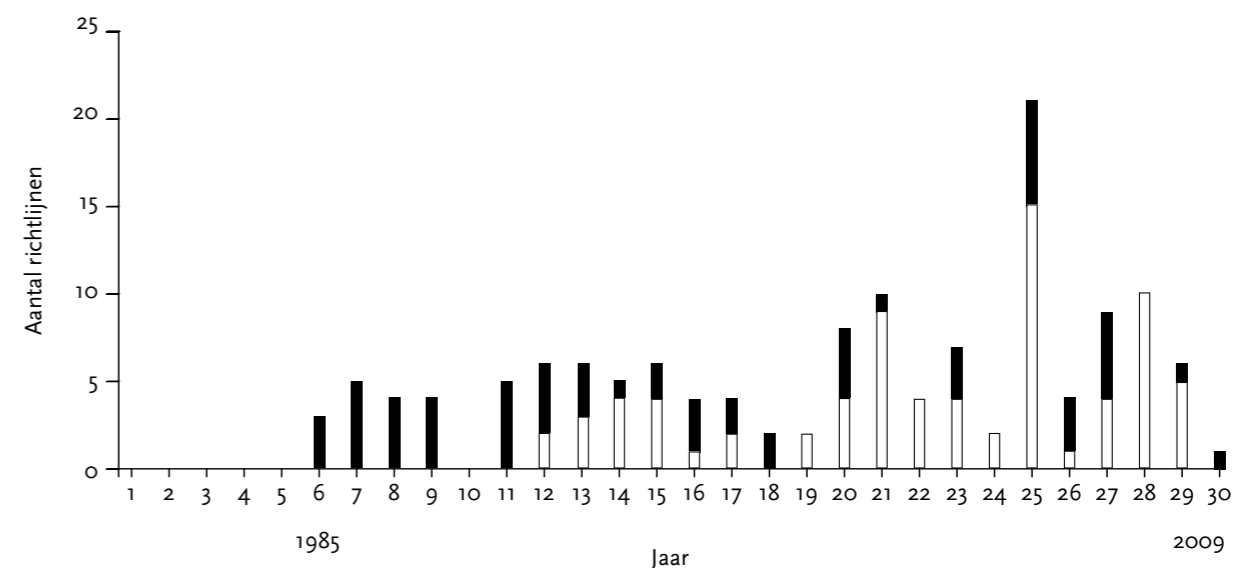
Richtlijnen

Het opstellen en uitgeven van richtlijnen is de kernactiviteit van de WIP. Eind 2010 stonden er op de website van de werkgroep 80 richtlijnen voor ziekenhuizen, 18 richtlijnen voor verpleeg-, woon- en thuiszorg, 16 richtlijnen voor revalidatiecentra en verder richtlijnen voor tandheelkunde, huisartsgeneeskunde, huidtherapie, acupunctuur, jeugdgezondheidszorg, ambulancezorg, verstandelijk gehandicaptenzorg en psychiatrische instellingen. De laatste twee zijn uitgegeven in samenwerking met het Landelijk Centrum voor Hygiëne en Veiligheid (LCHV).

De eerste richtlijnen voor ziekenhuizen verschenen in 1985 over persoonlijke hygiëne, handenreiniging en -desinfectie, en desinfectie en sterilisatie. In *figuur 2* is te zien hoe dit aantal door de jaren is gegroeid. In 1991 verschenen de eerste herzieningen van eerder uitgegeven richtlijnen. Door de jaren gaf de werkgroep gemiddeld 5,75 nieuwe of herziene richtlijnen per jaar uit.

Op verzoek van de Inspectie voor de Volksgezondheid begon de werkgroep in 1990 met het opstellen van richtlijnen voor verpleeghuizen. Hiervoor werd de subsidie verhoogd zodat voor dit project apart iemand kon worden aangesteld. In 1991 verschenen de eerste richtlijnen voor

Figuur 2. Aantal WIP-richtlijnen. De donkere balken betreffen nieuwe richtlijnen en de witte balken herzieningen van richtlijnen.

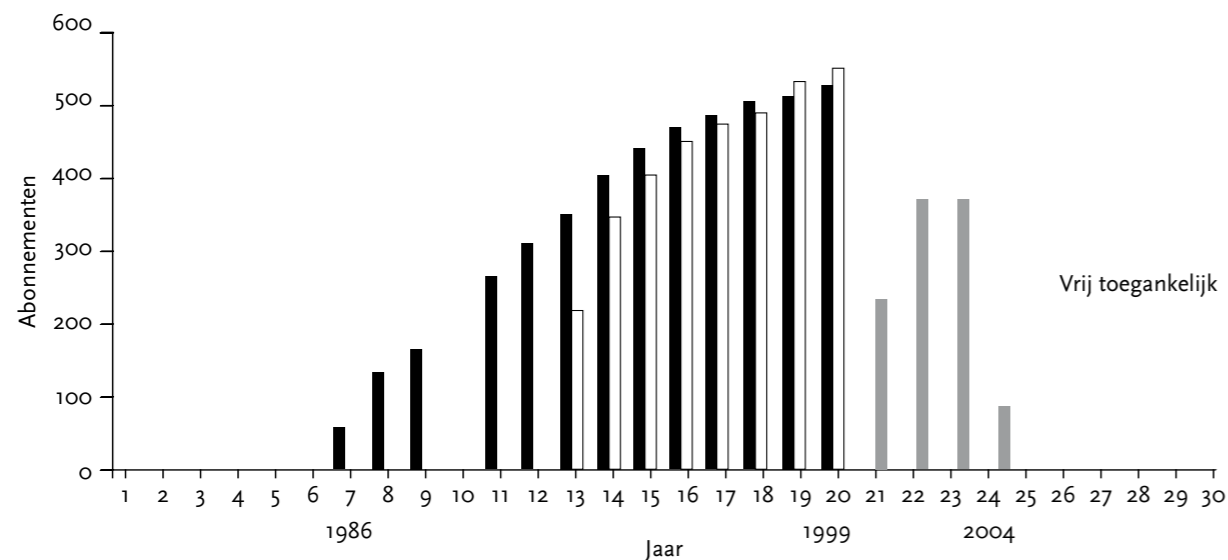


verpleeghuizen. Hierna kreeg de werkgroep steeds meer vragen voor het maken van richtlijnen buiten de ziekenhuizen. In 1995 volgde een richtlijn voor tandheelkunde, in 1997 voor de zorg voor verstandelijk gehandicapten, in 2001 voor de thuiszorg, in 2003 voor de ambulance, in 2004 voor de huisartsgeneeskunde en voor huidtherapeuten, in 2007 voor de jeugdzorg en in 2008 voor acupunctuurpraktijken en revalidatiecentra. *Figuur 3* laat zien hoeveel richtlijnen er jaarlijks werden verzonden. In totaal verstuurde de werkgroep 81.871 richtlijnen tussen 1986 en 2003 toen een eind kwam aan het op papier uitgeven van de richtlijnen.

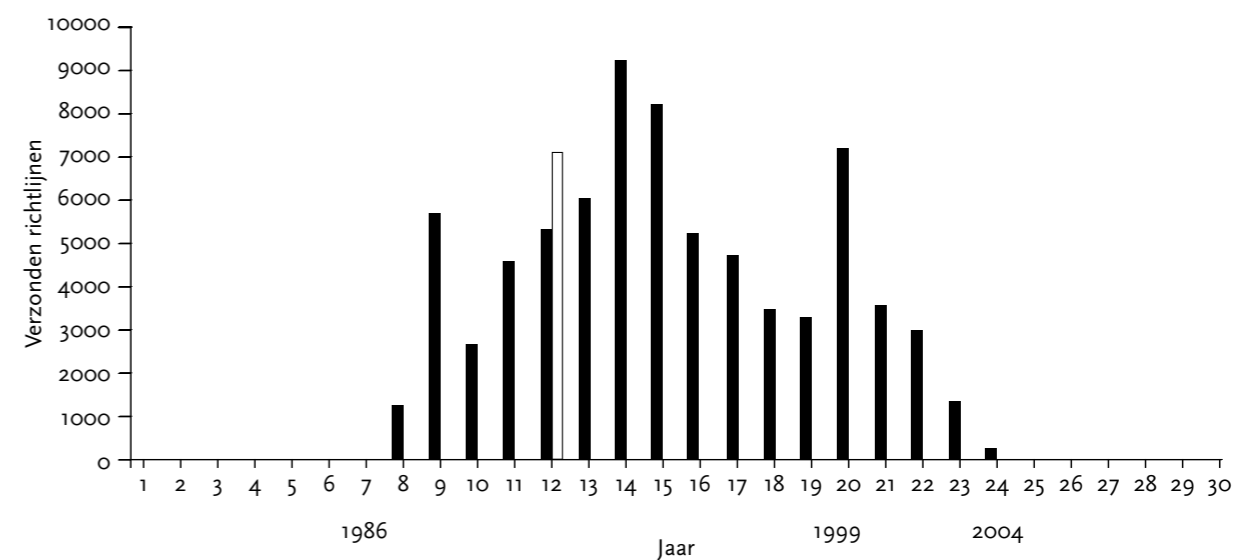
De inhoud van de richtlijnen

De WIP heeft voor zichzelf altijd normen gesteld waaraan haar richtlijnen moeten voldoen. Hierin is de werkgroep door de jaren geëvolueerd meegaande met de ontwikkelingen die landelijk en wereldwijd plaatsvonden op het terrein van het opstellen van richtlijnen. Op dit moment zijn de normen als volgt te benoemen: (1) de WIP is bij het opstellen van de richtlijnen onafhankelijk; (2) de WIP-richtlijnen zijn geschreven door mensen van de werkvloer voor mensen van de werkvloer; (3) de richtlijnen bevorderen eenheid in beleid; (4) de richtlijnen zijn 'evidence-based'; (5) de richtlijnen worden opgesteld

Figuur 1. Aantal abonnementen op WIP-richtlijnen. Voor de richtlijnen voor verpleeghuizen was er een apart abonnement (witte kolommen). In 2000 kwamen de richtlijnen elektronisch beschikbaar. Tot 2004 was voor de toegang tot de elektronische richtlijnen een abonnement nodig (grijze kolommen). Vanaf 2004 zijn de WIP-richtlijnen vrij beschikbaar.



Figuur 3. Aantal verzonden WIP-richtlijnen. De witte balk in 1991 betreft een bestelling van 7000 HIV-richtlijnen door de Inspectie voor de Volksgezondheid.



volgens een vaste procedure die de kwaliteit waarborgt; en (6) de richtlijnen vereisen uitwerking naar lokale omstandigheden.

Onafhankelijkheid

De WIP is onafhankelijk bij het opstellen van de richtlijnen. Dat wil zeggen dat de werkgroep het laatste woord heeft. Het staat iedereen vrij om commentaar te geven op en wensen te uiten aangaande de inhoud van de richtlijnen, maar de werkgroep bepaalt wat er uiteindelijk inkomt te staan. Dit is vanaf de allereerste richtlijn het uitgangspunt geweest van de werkgroep. Voorbeeld van deze onafhankelijkheid is hoe met de opmerkingen van de Gezondheidsraad wordt omgegaan. Het ministerie heeft aan het subsidiëren van de WIP als voorwaarde verbonden dat de richtlijnen beoordeeld worden door de Gezondheidsraad (Beraadsgroep Infectie en Immunitet). Tot 2003 gebeurde dit op inhoud en per richtlijn voordat de richtlijn door de werkgroep werd vastgesteld. Ook hierbij gold uitdrukkelijk de afspraak dat de WIP het laatste woord had. Nadat in 1998 het landelijk commentaar werd geïntroduceerd kreeg de beoordeling van elke afzonderlijke richtlijn door de Gezondheidsraad minder betekenis en werd in 2003 overgegaan op een jaarlijkse beoordeling op hoofdlijnen en kwaliteitscriteria.

Eenheid in beleid

Het is in eerste aanleg niet de bedoeling van de WIP geweest om eenheid in het Nederlandse beleid te bevorderen. Geleidelijk zijn de WIP-richtlijnen wel deze rol gaan vervullen. Een goed voorbeeld is het MRSA-beleid in Nederland. De WIP-richtlijnen zijn hierbij leidinggevend geweest. De eerste MRSA-richtlijn verscheen in 1988. Daarna is de richtlijn geregeld aangepast. Op dit moment wordt weer aan een herziening van de MRSA-richtlijn gewerkt.

'Evidence-based'

'Evidence-based' ontwikkeling van richtlijnen is nu vanzelfsprekend maar was bij de start van de WIP een onbekend fenomeen. Het is nu een zeer belangrijk, zo niet het belangrijkste kwaliteitscriterium voor richtlijnen zoals verwoord in het AGREE-instrument. De WIP kon en wilde niet achterblijven bij deze ontwikkeling. In 2001 kon de werkgroep volop aan de slag met het ontwikkelen van evidence-based richtlijnen doordat verhoging van de subsidie het mogelijk maakte een klinisch epidemioloog aan te stellen. Tot eind 2010 heeft de werkgroep ruim 30 systematic reviews gedaan en op haar website gepubliceerd. 11 systematic reviews werden in internationale tijdschriften gepubliceerd. Al deze systematic reviews zijn gebruikt voor het formuleren van aanbevelingen in WIP-richtlijnen. De eerste richtlijn waarin de evidence-based werkwijze van de WIP tot uiting kwam was de

herziene richtlijn 'Preventie van infecties als gevolg van blaaskatheterisatie via de urethra' in 2005. De richtlijn 'Flebitis en bloedbaaninfecties door intraveneuze infuus-katheters' uit 2010 toont hoe deze werkwijze zich verder heeft ontwikkeld.

Vaste werkwijze

Bij het opstellen van richtlijnen wordt een vaste werkwijze gevolgd. Een centrale rol hierbij wordt vervuld door de secretaris richtlijnen. De eerste ervaringen van de werkgroep maakten duidelijk dat het schrijven van richtlijnen moeilijk verloopt als de werkgroep daarbij geheel afhankelijk is van deskundigen die vrijwillig hun bijdrage leveren maar die de werkgroep op geen enkele wijze tot iets kan verplichten. Daarom is er voor gekozen het schrijven van de richtlijnen in eigen hand te houden door dit te laten doen door een medewerker van de werkgroep. In 1991 werd dit mogelijk gemaakt door een verhoging van de subsidie. De werkgroep heeft sindsdien verschillende secretarissen gehad: Bernard Moffie (1991), Constanze Schultz (1992-1995), Albert Schoenmaker (1995-1997), Maurits de Ridder (1997-2007), Arlène van Vliet (2007-heden). De huidige procedure is door de jaren heen gegroeid. Op dit moment zijn de achtereenvolgende stappen bij het opstellen van een richtlijn het vaststellen van het onderwerp, het formeren van een richtlijnwerkgroep, het opstellen van een conceptrichtlijn door deze werkgroep, beoordeling van het concept door de adviesraad, publicatie van het concept voor commentaar (sinds 1998), verwerking van het commentaar, vaststellen definitieve richtlijn door adviesraad en tot slot publicatie van de richtlijn.

Veilig werken

Eind 2010 waren er 14 richtlijnen te vinden op de website met als titel 'Veilig werken in de ...'. Het ontstaan van deze richtlijnen is een goed voorbeeld van hoe de richtlijnen van de WIP zijn beïnvloed door veranderende inzichten en uitgangspunten in de preventie van zorginfecties. In 1987 publiceerde de WIP een richtlijn voor de preventie van HIV-infecties in ziekenhuizen. Deze richtlijn was gebaseerd op de uitgangspunten van 'standard precautions'. Dat wil zeggen dat het gezien het feit dat er in de eerste fase van de ziekte nog geen antistoffen aantoonbaar zijn, nooit zeker is of iemand een bron van besmetting is of niet, en dat daarom bij mogelijk contact met bloed of lichaamsvloeistoffen met zichtbare bloedbijmenging voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen. Op verzoek van de Inspectie voor de Gezondheidszorg startte de WIP in 1986 een werkgroep (HIP) die HIV-richtlijnen opstelde voor specifieke afdelingen. In 1991 heeft de Inspectie 7000 HIV-richtlijnen besteld en verstuurd (zie figuur 2). In 1996 nam de WIP de taak voorlichting en advisering over HIV-preventie over van

de Nationale Commissie Aids Bestrijding (NCAB) die in dat jaar werd opgeheven. In 1999 werden de 'standard precautions' vervangen door 'universal precautions'. Het principe dat vaak niet bekend is of iemand een bron van besmetting is, werd niet alleen meer als geldig gezien voor HIV en andere bloedoverdraagbare aandoeningen maar voor alle mogelijke verwekkers van zorginfecties. De regel werd daarom dat de aard van de handeling en de mogelijkheid van contact met besmettelijk materiaal bepalen of voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen. De 'algemene voorzorgsmaatregelen' zoals de WIP het begrip 'universal precautions' vertaalde, werden leidinggevend voor de preventie van zorginfecties en beroepsinfecties bij medewerkers. De afdelingsgebonden HIV-richtlijnen werden na 1999 geleidelijk omgezet in richtlijnen met als titel 'Algemene voorzorgsmaatregelen in de....', wat later werd veranderd in 'Veilig werken in de ...' om aan te geven dat de richtlijnen beoogden een veilige omgeving te creëren voor patiënten (preventie zorginfecties) en medewerkers (preventie van beroepsziekten).

Status van de richtlijnen

In 1992 vroeg de voorzitter van de WIP, Peter Mouton, aan de Inspectie voor de Volksgezondheid of er een mogelijkheid is om de richtlijnen van de WIP meer status te geven. De Inspectie verklaarde hierop de WIP-richtlijnen te beschouwen als standaarden. Dat wil zeggen dat de inspectie het preventiebeleid van een instelling zal toetsen aan de WIP-richtlijnen. De interpretatie van de WIP is: als je afwijkt van de WIP-richtlijn, heb je iets uit te leggen, maar als je een goed verhaal hebt, heb je geen probleem.

Vormgeving van de richtlijnen

Aanvankelijk besteedde de werkgroep weinig aandacht aan de vormgeving van de richtlijnen. Het waren eenvoudige stencils voorzien van een gekleurd kaft. Naarmate het aantal richtlijnen groeide, werd de behoefte gevoeld de

Tabel 1. Cursussen

JAAR	ONDERWERP
1993	Richtlijnen voor infectiepreventie: wat komt er van terecht?
1997	Actualiteiten in de preventie van ziekenhuisinfecties
1999	Ziekenhuispathogenen
2001	Surveillance als kwaliteitsinstrument
2003	Het Nederlandse MRSA-beleid
2005	Evidence-based preventie van zorginfecties
2007	Preventie van zorginfecties: actualiteiten
2009	Richtlijnen. Nu de daad bij het woord

richtlijnen een duidelijk herkenbaar uiterlijk te geven. In 1990 kreeg de werkgroep een logo dat nog steeds dienst doet. In datzelfde jaar kregen de richtlijnen een vaste lay-out en werden ze als losbladige documenten uitgegeven die in speciaal hiervoor ontworpen ringbanden konden worden opgeborgen.

Cursussen

Onder de doelstellingen van de WIP staat in de statuten van 1988 het organiseren van symposia en in de statuten van 2009 het bekend maken van de inhoud van de richtlijnen. De WIP heeft deze doelstelling vorm gegeven door het organiseren van eendaagse cursussen rond thema's die relatie hebben met de WIP-richtlijnen. De eerste cursus werd georganiseerd in 1993 en had als onderwerp de implementatie van de richtlijnen (tabel 1). De cursus in 2009 heeft hetzelfde thema als onderwerp. Met uitzondering van de cursus in 1997 die werd georganiseerd door het postacademiale onderwijs in Amsterdam, werden alle cursussen in Leiden gehouden in samenwerking met de Boerhaavecommissie.

Het immuunsysteem: het geheel van verdedigingsmechanismen tegen infecties

G.T. Rijkers, P. Herbrink, A.J. van Houte

Samenvatting

Het immuunsysteem bestaat uit een groot aantal cellen en moleculen, die door onderlinge interactie in de lymfoïde organen zorgdragen voor een adequate immunrespons bij infectie. Het immuunsysteem wordt onderverdeeld in aangeboren immuniteit en verworven immuniteit. De verworven immuniteit reageert antigeen-specifiek maar ook verworven immuniteit maakt gebruik van herkenningsmoleculen zoals de toll-like receptoren. Aangeboren immuniteit vormt de eerstelijns verdediging tegen infecties. Tot het aangeboren immuunsysteem behoren onder andere granulocyten, monocyt, macrofagen, dendritische cellen en natural killer (NK)-cellen en een groot aantal humorale factoren zoals complement, lysozym, lactoferrine en interferonen. De verworven immuniteit komt wat langzamer op gang en leidt tot geheugenvorming waardoor bij een tweede contact met hetzelfde micro-organisme een snelle reactie op gang komt. De belangrijkste cellen van het verworven cellulaire immuunsysteem zijn de T-lymfocyten, die de cellulaire immuniteit verzorgen. Binnen de T-lymfocyten hebben de CD4⁺ T-lymfocyten een sterk regulerende functie, waarbij cytokineproductie voorop staat. De CD8⁺ T-lymfocyten omvatten de cellen met een cytotoxische functie, dat wil zeggen dat ze in staat zijn om met virus geïnfecteerde cellen te doden. De humorale immuniteit wordt verzorgd door B-lymfocyten en de hieruit ontwikkelde plasmacellen die antilichamen produceren. Door de nauwe samenwerking tussen aangeboren en verworven immuniteit, zowel bij de initiatie- als in de effectorfase van de immunrespons is het immuunsysteem in staat om het lichaam adequaat te beschermen tegen infecties.

Trefwoorden: immunrespons, aangeboren immuniteit, verworven immuniteit, cytokinen, T-lymfocyt, B-lymfocyt, antilichamen, toll-like receptoren

Inleiding

De mens leeft in een wereld omringd door micro-organismen waaronder virussen, bacteriën, schimmels en parasieten. Voor wat betreft hun interactie met het

immuunsysteem van de gastheer kunnen micro-organismen in drie categorieën ingedeeld worden: *the good*, *the bad* en *the ugly*. Tot de laatste categorie behoren micro-organismen die zelfs bij personen met een volledig functionerend immuunsysteem kunnen leiden tot ernstige morbiditeit en mortaliteit, zoals *Clostridium tetani* en het Ebola-virus. Tot de categorie *bad* behoren de micro-organismen die over het algemeen een milde, voorbijgaande ziekte veroorzaken, maar bij personen met een verzwakt immuunsysteem toch soms fataal kunnen verlopen. Een voorbeeld van een *bad* micro-organisme is het mazelen-virus. Van goede micro-organismen (*the good*) heeft de mens voordeel: goede micro-organismen dragen bij aan de spijsvertering en door kolonisatieresistentie voorkomen ze dat pathogene micro-organismen een infectie kunnen veroorzaken. Formeel bestaat er nog een vierde categorie: onschuldige micro-organismen die noch voordeel noch nadeel voor de mens geven.¹ Verder is het goed zich te realiseren dat eenzelfde micro-organisme zich, afhankelijk van de immunstatus van de gastheer, als *good*, *bad* of *ugly* kan gedragen.

Het immuunsysteem heeft als taak het lichaam te verdedigen tegen infecties, en dan met name tegen de *bad* en de *ugly* micro-organismen. Daarnaast verdedigt het immuunsysteem het lichaam ook tegen ongecontroleerde groei van tumorcellen. Indien de afweer tekort schiet, kan het immuunsysteem worden versterkt door vaccinatie of door immunotherapie. De effectormechanismen van het immuunsysteem zijn destructief van aard omdat potentieel ziekteverwekkende micro-organismen en tumorcellen moeten worden vernietigd. Dit kan leiden tot aanzienlijke

P. Herbrink, Diagnostisch Centrum SSDZ, Reinier de Graaf Groep, Delft; A.J. van Houte, afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, Diakonessenhuis, Utrecht.
Correspondentie: dr. G.T. Rijkers, afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, Sint Antonius Ziekenhuis, Postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein, e-mail: g.rijkers@antoniusziekenhuis.nl

(immuno-)pathologie en het is daarom belangrijk het immuunsysteem onder controle te houden.

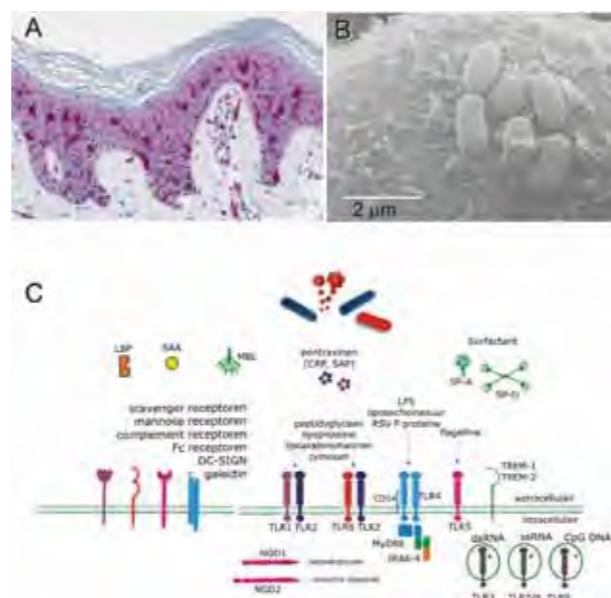
Het menselijk lichaam wordt in de eerste plaats beschermd tegen infecties door de mechanische barrières van huid en slijmvliezen. De intacte huid is de beste barrière, waterdicht, afgeschermd door meerdere lagen van dode cellen en bezet met een grote variëteit aan antimicrobiële eiwitten. De barrières van de slijmvliezen van de oro- en nasopharynx, van het maag-darmkanaal en van cervix en vagina zijn in principe wel doordringbaar, samenhangend met hun functie. Deze weefsels zijn bedekt met gespecialiseerde epitheelcellen, die tight junctions vormen, mucus uitscheiden en een scala aan antimicrobiële eiwitten produceren. Het maag-darmkanaal is met 200 m² verreweg het grootste lichaamsoppervlak dat in verbinding met de (microbiële) buitenwereld staat. Het grootste gedeelte van het immuunsysteem (zo'n 50-70%) is dan ook geassocieerd met de darm.² Het immuunsysteem functioneert als verdedigingsmechanisme tegen infecties en in die zin zijn de micro-organismen de aanvallers en het immuunsysteem de verdediging. Het immuunsysteem treedt pas in werking, hóeft ook pas in werking te treden, wanneer de barrières worden doorbroken en er gevaar dreigt. Tegen commensale micro-organismen wordt geen immuunrespons opgewekt. Tumorcellen daarentegen vormen een bedreiging voor het homeostatisch evenwicht van het lichaam en vereisen een reactie van het immuunsysteem. In de 'danger'-hypothese van Polly Matzinger wordt daarom gesteld dat niet het onderscheid tussen lichaamseigen en lichaamsvreemd centraal staat bij activatie van het immuunsysteem maar of er al dan niet gevaar dreigt.³ Wanneer er gevaar dreigt dan is het onderdeel van het immuunsysteem dat als eerste wordt geactiveerd, de zogenaamde aangeboren immuniteit.

Aangeboren immuniteit

Aangeboren immuniteit (in de Angelsaksische literatuur aangeduid als 'innate immunity') reageert snel op het binnendringen van een micro-organisme (in een tijdsbestek van minuten tot uren). Hierdoor is aangeboren immuniteit altijd in staat om een infectie onder controle te houden, maar niet om die volledig te elimineren. Een tweede belangrijke taak van het aangeboren immuunsysteem is dan ook het op gang brengen van een respons van het verworven immuunsysteem (figuur 1).

De belangrijkste cellen van het aangeboren immuunsysteem zijn granulocyten, monocyt, macrofagen, dendritische cellen en NK-cellen. Neutrofiële granulocyten bezitten het vermogen om na adherentie aan geactiveerd vaatendotheel uit de bloedbaan te treden (diapedese) en op geleide van een concentratiegradiënt te migreren naar een ontstekingshaard, een proces dat chemotaxie wordt genoemd. Fagocyterende cellen bezitten op het celoppervlak receptoren voor koolhydraten en lipopoly-

Figuur 1. Interactie van micro-organismen met cellen en moleculen van het immuunsysteem



In de huid (panel A) bevinden zich in de epidermis een groot aantal immature dendritische cellen (ook cellen van Langerhans genoemd). De cellen van Langerhans brengen het CD1d-molecuul tot expressie wat hier immunohistochemisch rood is aangekleurd. De uitlopers van de cellen van Langerhans vormen een aaneengesloten netwerk waardoor ieder binnendringend micro-organisme gedetecteerd wordt. In de darm, vooral in follikel-geassocieerd epitheel van de platen van Peyer, bevinden zich M-cellen (panel B). Deze cellen zijn gespecialiseerd in de opname van micro-organismen vanuit het darmlumen en geven die door aan het onderliggende lymfoïde weefsel. Wanneer micro-organismen het lichaam zijn binnengedrongen dan worden ze gebonden door oplosbare of celgebonden moleculen van het aangeboren immuunsysteem (panel C). Tot de oplosbare moleculen van het aangeboren immuunsysteem behoren de collectinen waaronder mannose-bindende lectine (MBL) en de surfactantproteïnen A (SP-A) en D, de pentraxinen C-reactief proteïne (CRP) en serum amyloïd P (SAP), serum amyloïd A (SAA) en het LPS-bindende proteïne LBP. Een groot aantal celmembraangebonden of cytoplasmatische receptoren binden direct of indirect aan micro-organismen of onderdelen daarvan. Dit betreft scavenger-receptoren (bijvoorbeeld voor geoxideerd LDL), mannose-receptoren, complement- en IgG-Fc-receptoren, DC-SIGN (selectief op dendritische cellen), gallectin (receptor voor β -galactoside). Een belangrijke categorie van receptoren die moleculaire patronen op micro-organismen herkennen zijn de toll-like receptoren (TLR). TLR1, 2, 4, 5 en 6 komen tot expressie op veel verschillende celtypen en binden liganden zoals peptidoglycaan, LPS, en flagelline. TLR3, 7 en 9 bevinden zich in de cel in endosomale of lysosomale compartimenten en binden bacterieel of viraal DNA of RNA. NOD-eiwitten (NOD-1 en NOD-2) binden respectievelijk peptidoglycaan en muramyl-dipeptide.

sachariden (toll-like receptoren; zie verder), waardoor ze rechtstreeks micro-organismen kunnen binden en fagocyteren. Op deze wijze wordt een snelle eerste afweerreactie gevormd.

De efficiëntie van binding en fagocytose wordt drastisch verhoogd indien de micro-organismen beladen zijn met antilichamen en complement. In het daaropvolgende

proces worden de gefagocyteerde bacteriën gedood en verwijderd door zuurstofradicalen en enzymen in diverse granula.⁴ Defecten in chemotaxie, fagocytose of het killing proces kunnen leiden tot chronische of recidiverende infecties met onder andere *Staphylococcus aureus*.⁵

De cytotoxische activiteit van natural killer (NK)-cellen valt ook onder aangeboren immuniteit. NK-cellen kunnen tumorcellen en viraal geïnfecteerde cellen herkennen en doden, al dan niet via Fc-receptoren die celgebonden antilichamen kunnen binden. In het laatste geval spreken we van antilichaam-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC). Naast de eerdergenoemde cellen, wordt de aangeboren immuniteit ook gevormd door de activiteit van een groot aantal eiwitten en eiwitssystemen. Hiertoe behoren antimicrobiële eiwitten, lysozym, lactoferrine, CRP en het complementsysteem. In het volgende artikel in deze serie over immunologie wordt dieper ingegaan op de rol van complement bij de afweer.⁶

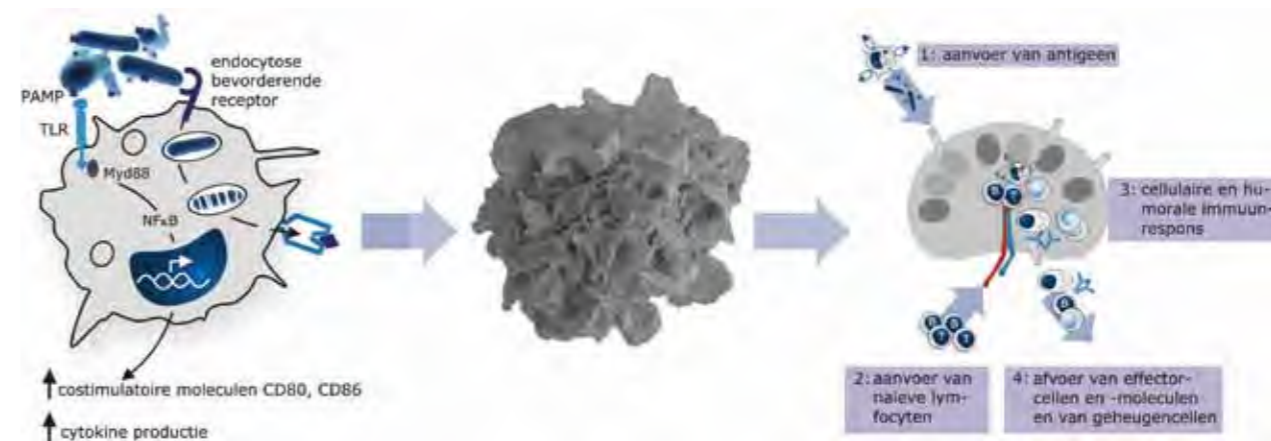
De aangeboren immuniteit wordt niet bij ieder contact met een micro-organisme geactiveerd; alleen wanneer er gevaar zou kunnen ontstaan dient gereageerd te worden ('danger'). Er is dus een soort herkenning van micro-organismen door het aangeboren immuunsysteem vereist om onderscheid te kunnen maken tussen de *good*, de *bad* en de *ugly*. Micro-organismen bezitten moleculaire structuren ('pathogen-associated molecular patterns'; PAMP's) zoals LPS, peptidoglycaan, eiwitten, lipoproteïnen en bacterieel CpG-DNA en deze structuren kunnen worden herkend door receptoren ('pattern recognition receptor'; PRR)

op cellen van het aangeboren immuunsysteem (figuur 1). De toll-like receptoren (TLR) zijn de belangrijkste en bekendste PRR's. Er bestaan 10 verschillende TLR's die tot expressie komen op de celmembraan of in endosomen van dendritische cellen, van macrofagen en ook van epitheelcellen van luchtwegen en spijsverteringskanaal. Herkenning van PAMP's door TLR's leidt tot activatie van de transcriptiefactor NF- κ B en vervolgens tot productie van pro-inflammatoire cytokinen als IL-1 en TNF- α .⁷ Hierdoor wordt de ontstekingsreactie in gang gezet. Herkenning van PAMP's door TLR2 op dendritische cellen, bijvoorbeeld in de huid, zet nog een ander proces in gang: de dendritische cel neemt het betreffende micro-organisme op en migreert vervolgens naar de drainerende lymfeklier. Aldaar aangekomen is de cel uitgedifferentieerd tot professionele antigeenpresenterende cel en zet hij een respons van het verworven immuunsysteem in gang (figuur 2).⁸

Verworven immuniteit

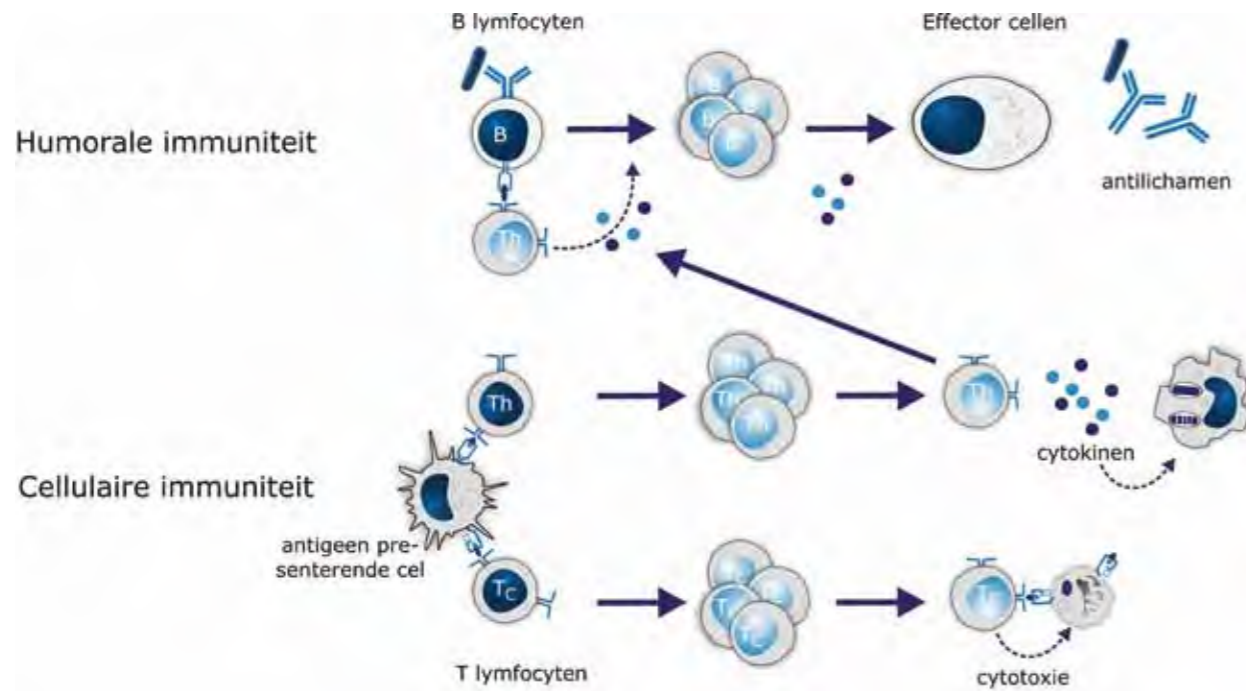
Verworven immuniteit komt na een eerste contact met een micro-organisme later op gang dan de aangeboren immuniteit (in een tijdsbestek van dagen, weken). Herhaald contact met hetzelfde antigeen leidt echter tot een snellere respons die bovendien heviger is (immunologisch geheugen). De verworven immuniteit wordt onderverdeeld in humorale en cellulaire immuniteit (figuur 3). Onder humorale immuniteit verstaan we B-lymfocyten/plasmacellen en hun effectormoleculen: de antilichamen, terwijl de cellulaire immuniteit wordt

Figuur 2. Dendritische cellen vormen de schakel tussen aangeboren en verworven immuniteit



Pathogeen geassocieerde moleculaire patronen (PAMP) op micro-organismen binden aan toll-like receptoren (TLR) op dendritische cellen. Dit leidt, via het adaptoreiwit MyD88, tot activatie van NF- κ B, waardoor cytokineproductie wordt geïnduceerd en de expressie van de costimulatoire moleculen CD80 en CD86 toeneemt. Na opname van het micro-organisme via een endocytosebevorderende receptor (een IgG-Fc-receptor of een complementreceptor) wordt het micro-organisme intracellulair afgebroken en peptiden van het micro-organisme worden in MHC-klasse-II-moleculen tot expressie gebracht. De geactiveerde dendritische cel verandert van morfologie omdat de vele uitlopers van de cel samensmelten waardoor de cel een gesluit uiterlijk krijgt (middenpaneel). De dendritische cel migreert naar de drainerende lymfeklier (rechterpaneel) alwaar hij het antigeen aanvoert (1). Via het bloed worden naïeve B- en T-lymfocyten aangevoerd (2). De histologische organisatie van de lymfeklier is zodanig dat immunrespons effectief kunnen worden uitgevoerd (3) en de gevormde effectormoleculen (antilichamen), effectorlymfocyten en geheugenlymfocyten weer worden afgevoerd en afgegeven aan de circulatie.

Figuur 3. Humorale en cellulaire immuunrespons



Een humorale immuunrespons start met binding van antigeen aan een specifieke B-lymfocyt. Deze cel gaat zich vervolgens delen en differentieert uiteindelijk tot antilichaamproducerende plasmacel. De uitgescheiden antilichamen zorgen voor het onschadelijk maken van het micro-organisme. Een cellulaire immuunrespons start met de specifieke, maar indirecte, herkenning van antigeen door een helper-T-lymfocyt (Th) of door een cytotoxische T-lymfocyt (Tc). Dit antigeen bevindt zich in moleculen van het *major histocompatibility complex* (MHC) op antigeenpresenterende cellen. De T-lymfocyt delen zich en differentieëren tot effector-helper-T-lymfocyt of tot effector-cytotoxische T-lymfocyt. De effector-helper-T-lymfocyt produceren cytokinen. Cytokinen reguleren en versterken een groot aantal immunologische processen, waaronder de fagocytose- en killing-capaciteit van macrofagen. Effector-helper-T-lymfocyt en cytokinen versterken ook de activatie en differentiatie van B-lymfocyt. Effector-cytotoxische T-lymfocyt herkennen viruseiwitten in het MHC van geïnfecteerde cellen, waarna de geïnfecteerde cel wordt gedood. Niet alle cellen die participeren in een humorale of cellulaire immuunrespons differentieëren tot effectorcel. Een gedeelte van de cellen differentieert tot geheugencel en zo worden er zowel geheugen-B-lymfocyt als geheugen- (zowel helper- als cytotoxische) -T-lymfocyt gevormd (niet in de figuur aangegeven).

verzorgd door T-lymfocyt en hun producten: cytokinen. We onderscheiden twee soorten T-lymfocyt: helper-T-lymfocyt (met CD4-moleculen aan het celoppervlak) en cytotoxische T-lymfocyt (met CD8-moleculen aan het celoppervlak). De respons van het verworven immuunsysteem is antigeenspecifiek. Deze specificiteit ligt verankerd in de antigeenreceptoren op lymfocyt. De antigeenreceptor van B-lymfocyt is membraangebonden immunoglobuline. Via dit molecuul wordt de B-lymfocyt specifiek geactiveerd door antigeen en dit kan zowel een oplosbaar eiwit of polysaccharide zijn of een celgebonden antigeen. De effectormoleculen van geactiveerde B-lymfocyt, de antilichamen, hebben dezelfde specificiteit als membraangebonden immunoglobuline. Antigeenherkenning door T-lymfocyt verloopt ook via specifieke receptoren (T-celreceptor) met één verschil in vergelijking met B-lymfocyt. De T-celreceptor herkent alleen antigenen (peptiden) die gebonden in HLA-moleculen worden 'aangeboden' door antigeenpresenterende cellen. Antigenen die door de cel zelf worden geproduceerd (endogene antigenen) worden op een andere manier gepresenteerd dan exogene antigenen zoals

bacteriën. Endogene antigenen kunnen virusantigenen, tumorantigenen en autoantigenen zijn. Al deze antigenen worden gebonden in de groeve van klasse-1-HLA-moleculen (HLA-A, -B en -C).⁴ Klasse-1-HLA-moleculen komen op alle kernhoudende cellen voor. De T-celreceptor van een CD8-cytotoxische effector-T-lymfocyt bindt aan antigeen gepresenteerd in klasse-1-HLA van doelwitcellen. Vervolgens wordt de doelwitcel gedood door geprogrammeerde celdood (apoptose): granzyme, een enzym dat door de cytotoxische T-lymfocyt wordt uitgescheiden en via door perforine gevormde openingen in de doelwitcelmembraan naar binnen stroomt, zet de doelwitcel aan tot apoptose. Op deze manier kunnen cytotoxische T-cellen virusgeïnfecteerde cellen en tumorcellen uitschakelen. Exogene antigenen, die door de antigeenpresenterende cel vanuit de omgeving worden opgenomen, worden gepresenteerd gebonden in klasse-2-HLA (HLA-DP, -DQ en -DR). CD4-T-lymfocyt herkennen antigenen gebonden in klasse-2-HLA (figuur 3). Klasse-2-HLA komt slechts op een beperkt aantal celtypen voor. Antigeenpresentatie in klasse-2-HLA is dus voorbehouden aan klasse-2-HLA-positieve cellen, met name dendritische cellen, monocyt,

macrofagen en B-lymfocyt.⁹ Het belang van HLA bij de cellulaire immuniteit wordt geïllustreerd door patiënten met het zogenaamde 'bare lymphocyte'-syndroom. Bij deze patiënten ontbreekt klasse-2-HLA (soms ook klasse 1). Dit resulteert in een ernstige cellulaire immunodeficiëntie.¹⁰ CD4-T-helper-lymfocyt hebben vooral regulerende functies. Op basis van hun functie kunnen effector-T-helper-lymfocyt worden onderverdeeld in Th1-, Th2-, Th17- en Treg-cellen. Th1-cellen produceren met name IL-2 en interferon- γ en deze cytokinen ondersteunen vooral de cellulaire immunoreactie. Th2-cellen produceren met name IL-4, IL-5 en IL-13, cytokinen die betrokken zijn bij antilichaamproductie.¹¹ Het evenwicht tussen Th1- en Th2-cytokinen is bij infecties en ontstekingsprocessen vaak (tijdelijk) verstoord. Bij een groot aantal tumoren is een abnormale productie van IL-10 beschreven met als gevolg een verminderde cellulaire immuunrespons.⁶ Treg-cellen produceren naast IL-10 ook 'transforming growth factor- β ' (TGF- β) en remmen de Th1-gemedieerde antitumorrespons.¹² Th17-cellen spelen een belangrijke rol bij regulatie van ontstekingsprocessen. In een volgende bijdrage in deze serie ('verstoorde immuunregulatie bij auto-immuniteit en allergie') wordt meer in detail ingegaan op de eigenschappen van de verschillende subsets van CD4-T-helper-lymfocyt en hun rol in de afweer tegen infecties, bij auto-immunziekten en bij allergie.

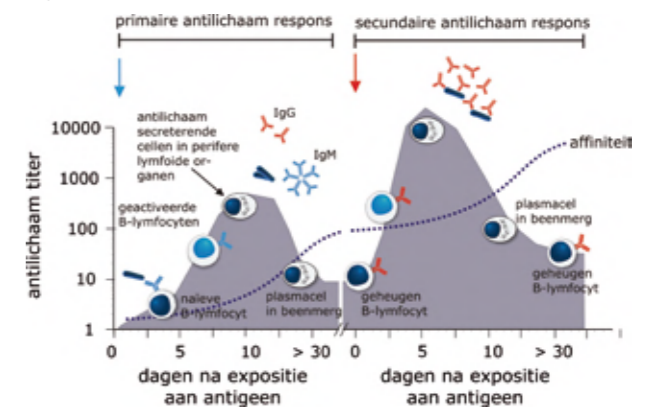
Tegen veel micro-organismen wordt zowel een respons van B-lymfocyt als van T-lymfocyt opgewekt. Als vuistregel kan men echter zeggen dat de humorale immuniteit (de B-lymfocyt en antilichamen) met name antibacterieel werkt en de cellulaire immuniteit (T-lymfocyt) met name antiviraal of antitumor. Antivirus-antilichamen kunnen verspreiding van het virus in het lichaam afremmen, maar zo blijkt uit een recente publicatie, antivirus-antilichamen kunnen ook een belangrijke rol spelen nadat het virus een gastheer cel is binnengedrongen.¹³ Het antilichaam wordt dan namelijk herkend door het TRIM21-molecuul en daardoor wordt het gehele complex getransporteerd naar het proteasoom, de intracellulaire eiwitversnipperaar. Op deze manier wordt het virus direct onschadelijk gemaakt en wordt virusreproductie voorkomen.

De reactie van het verworven immuunsysteem is specifiek voor het binnendringend micro-organisme. Zowel antilichamen als T-celreceptoren worden in een zodanige grote verscheidenheid aangemaakt dat het repertoire in principe volledig is, dit wil zeggen ieder mogelijk micro-organisme (of onderdeel ervan, een antigeen-epitop) wordt wel door één of meer antilichamen of receptoren herkend. Deze verscheidenheid komt tot stand in een proces van herschikking van de genen tijdens de ontwikkeling van B-lymfocyt in het beenmerg en van T-lymfocyt in de thymus.¹⁴ In een volwassen individu omvat het humorale immuunsysteem minimaal ongeveer 10^8

verschillende antilichaam-specificiteiten (met bijbehorende B-lymfocyt) en het cellulaire immuunsysteem eveneens minimaal 10^8 verschillende T-lymfocyt.

Bij het eerste contact met een bepaald antigeen wordt een primaire reactie opgewekt. Dit eerste contact kan plaatsvinden tijdens een infectie of in de vorm van een vaccin. In beide gevallen worden de B-lymfocyt gestimuleerd die specifiek voor dit antigeen zijn. Deze stimulatie of activatie maakt dat deze specifieke B-lymfocyt zullen prolifereren (klonale expansie) en differentieëren tot antilichaamproducerende plasmacellen en tot geheugen-B-lymfocyt.¹⁵ Deze reactie duurt 10-14 dagen. Bij een tweede contact met hetzelfde antigeen verloopt de activatie sneller (3-7 dagen) en heviger. Indien een persoon na volledige vaccinatie in contact komt met het natuurlijk voorkomend pathogeen zal een activatie van geheugen-B-lymfocyt zeer snel leiden tot de aanmaak van grote hoeveelheden neutraliserende antilichamen die de persoon in kwestie zullen beschermen tegen ziekte (figuur 4). Voor de vorming van antilichamen tegen de meeste antigenen zijn er naast B-lymfocyt ook T-helpercellen nodig. De antilichaamrespons op dit soort antigenen wordt aangeduid als T-cel-afhankelijk. Bacteriën met een polysaccharidekapsel (bijvoorbeeld *Haemophilus influenzae* type b, pneumokokken, meningokokken) induceren een antilichaamrespons zonder de hulp van specifieke T-cellen. Daarom worden deze polysacchariden geklassificeerd als T-cel-onafhankelijke antigenen.¹⁶

Figuur 4. Primaire en secundaire antilichaamrespons



Verloop van de antilichaamtiter in het bloed tijdens een primaire en secundaire humorale immuunrespons. Bij een primaire respons worden naieve B-lymfocyt geactiveerd van waaruit in eerste instantie IgM-antilichamen gevormd worden. Wanneer tijdens de respons isotype-switch plaatsvindt zal ook IgG worden geproduceerd. De respons speelt zich vooral af in perifere lymfoïde organen. Bij een tweede contact met hetzelfde antigeen worden geschwichte geheugen-B-lymfocyt geactiveerd die sneller een grotere hoeveelheid IgG-antilichamen produceren. De respons speelt zich voor een belangrijk deel af in het beenmerg. De affiniteit van de geproduceerde antilichamen neemt tijdens een secundaire respons verder toe (affiniteitsmaturing; weergegeven als stippellijn).

Ook het cellulaire immuunsysteem ondergaat bij contact met een antigeen klonale expansie en er ontwikkelen zich geheugen-T-lymfocyten.¹⁷ Voor cytotoxische T-lymfocyten geldt dus evenals voor B-lymfocyten dat voorafgaande vaccinatie de immunrespons op een latere natuurlijke infectie kan versnellen en versterken.

Opbouw en organisatie van het immuunsysteem

De aanmaak van lymfocyten vindt plaats in de primaire lymfoïde organen: het beenmerg en de thymus. In het beenmerg bevinden zich de pluripotente stamcellen. Uit deze cellen ontstaan gecommiteerde (lymfoïde) stamcellen, die kunnen differentiëren tot ofwel voorloper-T-lymfocyt ofwel voorloper-B-lymfocyt. Uitrijping van de voorloper-T-lymfocyt vindt in de thymus plaats. Hier vindt het ingewikkelde proces van generschikking plaats waarbij door middel van recombinatie de grote diversiteit aan T-celreceptoren ontstaat.¹⁸ Omdat het proces van generschikking geheel willekeurig geschiedt, is er selectie nodig om de T-lymfocyten met een gewenste specificiteit te behouden en de overigen (vaak gericht tegen lichaamseigen antigenen) te elimineren. Deze selectieprocedure verloopt in twee fasen. Allereerst is er positieve selectie waarbij de T-celreceptor moet kunnen binden met HLA-moleculen op thymusepitheel. In een tweede selectieronde worden T-lymfocyten die lichaamseigen antigenen herkennen uitgeschakeld. Na dit selectieproces blijft ongeveer 2-5% van de T-lymfocyten aan de gestelde eisen te voldoen en komt als rijpe T-lymfocyt in de circulatie. De overige cellen sterven in de thymus door apoptose of worden anderszins geïnactiveerd.¹⁹ De uitrijping van B-lymfocyten vindt plaats in het beenmerg. Tijdens dit proces wordt eveneens via generschikking het diverse repertoire van antigeenreceptoren van B-lymfocyten membraangebonden immunoglobuline gevormd.¹¹ Ook bij de vorming van B-lymfocyten kunnen cellen ontstaan met ongewenste specificiteit voor lichaamseigen bestanddelen. Door middel van verschillende tolerantiemechanismen, zowel op centraal niveau in het beenmerg als perifeer in de secundaire lymfoïde organen, worden B-lymfocyten met lichaamseigen specificiteiten geëlimineerd.¹⁹ Eerder is beschreven hoe de cellen en moleculen van het immuunsysteem lichaamsvreemde micro-organismen herkennen en onschadelijk maken. Voorwaarde is wel dat de lymfocyt contact maakt met het micro-organisme: ze moeten elkaar tegenkomen als het ware. De meeste lymfocyten bevinden zich in lymfeknopen, de milt en in gespecialiseerd lymfoïd weefsel langs de luchtwegen (bronchus en 'nasal associated lymphoid tissue'; BALT en NALT) en de darm ('gastrointestinal associated lymphoid tissue'; GALT).²⁰ De circulatie van lymfocyten door het lichaam verloopt via een geordend patroon. Lymfocyten uit de bloedbaan dringen lymfoïd weefsel binnen door de wand van postcapillaire venulen. Via de lymfe worden

ze weer afgevoerd naar de ductus thoracicus en zo weer terug naar het bloed. De 'homing' van lymfocyten op specifieke plaatsen (bijvoorbeeld in GALT) wordt bepaald door receptoren op de lymfocyt die kunnen binden aan tegenstructuren (adressinen) op hoog-endotheel-venulen van het betreffend weefsel. Deze organisatiegraad van het lymfoïde weefsel is echter toch nog onvoldoende om adequaat immunosurveillance te kunnen uitoefenen op alle plaatsen in het lichaam. Immers, lymfocyten circuleren niet door alle organen. Zo is er geen continue surveillance van lymfocyten door de lever, bijvoorbeeld om hepatitisvirus aldaar te herkennen. Voor dat doel bevatten weefsels weefselmacrofagen en dendritische cellen (Kupffer-cellen in de lever, Langerhans-cellen in de huid enz.). Deze nemen het lichaamsvreemd materiaal op en transporteren dat naar drainerende lymfeknopen. Daar komt dan de specifieke respons van lymfocyten op gang.²¹ Op deze wijze werken aangeboren en verworven immuniteit nauw samen bij de initiatie van de immunrespons. Ook in de effectorfase wordt op verschillende niveaus samengewerkt tussen beide systemen. Zo binden complementeiwitten aan antilichamen en versterken zo bactericidie en fagocytose. Effector-T-lymfocyten kunnen door chemokinen naar de plaats van infectie getrokken worden om aldaar geïnfecteerde cellen op te ruimen. Aangeboren immuniteit én verworven immuniteit én innige samenwerking tussen beide systemen is dus vereist voor een optimale bescherming tegen infecties.

Abstract

The immune system is composed of a large number of cells and molecules. Through mutual interaction in the lymphoid organs these allow to mount an adequate immune response to infection. The immune system can be divided into an innate and acquired part with substantial interaction between both systems. Both innate and acquired immunity contain cellular and humoral components. Innate immunity is, after non-immunological defense mechanisms such as the skin and secretions, the first line of defense against infections. The cells of the innate immune system include granulocytes, monocytes, macrophages, dendritic cells and NK-cells. Humoral factors include lysozyme, lactoferrin, interferons and complement. Acquired immunity takes time to develop and leads to immunologic memory which results in a faster and higher immune response the second time a particular antigen is encountered. Within the T-lymphocytes, the key cells of the cellular immune system, the CD4 positive T-lymphocytes have a strong regulatory function, in which cytokines play an important role, while CD8 T-lymphocytes have cytotoxic functions. B-lymphocytes and their products provide the humoral immune response. The structure and function of these cells and most important molecules of the immune system are discussed as well as the organization

of the immune system, the initiation and regulation of the immune response and interaction between specific and non-specific immunity.

Acknowledgement

We danken dr. P. Kabel, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg, voor zijn waardevolle bijdrage tijdens de totstandkoming van dit artikel.

Literatuur

1. Rijkers GT. De afweer van de mens. In: Rijkers GT, Kroese FG, Kallenberg CG, Derksen RH, redacteurs. Immunologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2009. p. 1-21.
2. Sansonetti PJ. War and peace at mucosal surfaces. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:953-64.
3. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002;296:301-5.
4. Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity.* 2010;33:657-70.
5. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol.* 2006;145:204-14.
6. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science.* 2011;331:44-9.
7. Yamamoto M, Takeda K. Current views of toll-like receptor signaling pathways. *Gastroenterol Res Pract.* 2010;2010:20365.
8. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science.* 2010;327:291-5.

9. Rocha N, Neeffjes J. MHC class II molecules on the move for successful antigen presentation. *EMBO J.* 2008;27:1-5.
10. Krawczyk M, Reith W. Regulation of MHC class II expression, a unique regulatory system identified by the study of a primary immunodeficiency disease. *Tissue Antigens.* 2006;67:183-97.
11. Chapoval S, Dasgupta P, Dorsey NJ, Keegan AD. Regulation of the T helper cell type 2 (Th2)/T regulatory cell (Treg) balance by IL-4 and STAT6. *J Leukoc Biol.* 2010;87:1011-8.
12. Kandulski A, Malfertheiner P, Wex T. Role of regulatory T-cells in H. pylori-induced gastritis and gastric cancer. *Anticancer Res.* 2010;30:1093-103.
13. Mallery DL, McEwan WA, Bidgood SR, Towers GJ, Johnson CM, James LC. Antibodies mediate intracellular immunity through tripartite motif-containing 21 (TRIM21). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:19985-90.
14. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S33-40.
15. Gatto D, Brink R. The germinal center reaction. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:898-907.
16. Mond JJ, Kokai-Kun JF. The multifunctional role of antibodies in the protective response to bacterial T cell-independent antigens. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;319:17-40.
17. Walker JM, Slifka MK. Longevity of T-cell memory following acute viral infection. *Adv Exp Med Biol.* 2010;684:96-107.
18. Blom B, Spits H. Development of human lymphoid cells. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:287-320.
19. Von Boehmer H, Melchers F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2010;11:14-20.
20. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science.* 2010;330:1768-73.
21. Roozendaal R, Mebius RE, Kraal G. The conduit system of the lymph node. *Int Immunol.* 2008;20:1483-7.

Appendicitis en epstein-barrvirusinfectie bij een adolescent

L.Z. Jilderda, D.S.J. van Bommel-Slee, J. van Baarlen

Samenvatting

Appendicitis en infecties met het epstein-barrvirus (EBV) komen veel voor op de kindereleeftijd. Wij beschrijven een casus van een 17-jarige adolescente die zich presenteert met het beeld van acute appendicitis. Bij laparotomie is de appendix rood en bevat deze een fecoliet. Na een ongecompliceerd postoperatief beloop meldt patiënte zich opnieuw met klachten van aanhoudende abdominale pijn, nausea en verminderde eetlust. Beeldvorming toont op dat moment geen aanwijzingen voor complicaties. Wel blijken er in het bloedbeeld aanwijzingen te zijn voor epstein-barrvirusinfectie, hetgeen serologisch wordt bevestigd. Vervolgens wordt ook bij histologisch onderzoek van de appendix infiltratie met EBV aangetoond. Deze casus beschrijft de bijzondere combinatie van EBV en appendicitis en gaat in op de mogelijke mechanismen die hieraan ten grondslag zouden kunnen liggen.

Trefwoorden: appendicitis, epstein-barrvirus, mononucleosis infectiosa

Inleiding

Patiënten met een epstein-barrvirusinfectie (EBV; mononucleosis infectiosa of M. Pfeiffer) worden vooral door de huisarts gezien. De populatie die uiteindelijk in het ziekenhuis terechtkomt, kenmerkt zich door de ernst van de ziekte of door de ongebruikelijke klinische presentatie; deze casus behoort tot de laatste categorie.

Casus

Een 17-jarige patiënte presenteert zich op de spoedeisende hulp met sinds vijf dagen bestaande klachten van hoofd- en nekpijn, gevolgd door buikpijn. Dit laatste staat bij presentatie op de voorgrond. De pijn bevindt zich in de rechter onderbuik, straalt uit naar de onderrug en neemt toe tijdens vervoer. Daarbij is patiënte misselijk en is de eetlust verminderd; zij heeft niet gebrakt. Aan de defecatie en mictie zijn geen bijzonderheden opgemerkt. Bij lichamelijk onderzoek zien wij een niet-acuut ziek meisje, haar temperatuur is 38,5°C. Over het abdomen wordt levendige peristaltiek gehoord en bij palpatie is

sprake van pijn over McBurney, contralaterale drukpijn en loslaatpijn. Er zijn geen weerstanden palpabel in de buik, wel voelen we enkele kleine klieren in de liezen. Verder lichamelijk onderzoek draagt niet bij.

Oriënterend laboratoriumdiagnostiek toont de volgende relevante uitslagen: Hb 7,9 mmol/l (7,5-10), CRP 48 mg/l (0-10), leukocyten 9,6 x E⁹/l (4-10), glucose 4,6 mmol/l (4,0-6,4). Een echo van het abdomen toont forse mesenteriale lymfadenopathie in de rechter onderbuik; de darmwand en de appendix zijn niet verdikt.

Vanwege de klinische aanwijzingen voor peritoneale prikkeling is de werkdiagnose appendicitis, waarop een laparoscopische appendectomie volgt. Macroscopisch heeft de appendix een rode top en bovendien is er een faecoliet aanwezig. Na een ongecompliceerd postoperatief beloop wordt patiënte twee dagen later uit het ziekenhuis ontslagen.

Binnen een dag meldt zij zich opnieuw vanwege toegenomen buikpijn. Ze heeft enkele malen gebrakt en haar eetlust is geheel verdwenen. Wij zien een niet-acuut ziek meisje, haar temperatuur is 37,6°C. Bij lichamelijk onderzoek is er enige percussiepijn in de linker onderbuik en zijn er geen tekenen van peritoneale prikkeling.

Laboratoriumdiagnostiek is dan als volgt: Hb 7,8 mmol/l, bezinking 32 mm/uur (0-20), CRP 53 mg/l, leukocyten 13,1 x E⁹/l, trombocyten 229 x E⁹/l (150-400). Bilirubine totaal 54 µmol/l (1-17), bilirubine geconjugeerd 54 µmol/l (< 5), alkalische fosfatase 173 U/l (35-120), γGT 213 U/l

L.Z. Jilderda, arts-assistent, Ziekenhuis Groep Twente, locatie Almelo, thans werkzaam in het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen; D.S.J. van Bommel-Slee, kinderarts, Ziekenhuis Groep Twente, locatie Almelo; J. van Baarlen, patholoog, Medisch Spectrum Twente, Enschede.
Correspondentieadres: L.Z. Jilderda, ANIOS kindergeneeskunde, afdeling kindergeneeskunde, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen, e-mail: lindajilderda@gmail.com

(0-40), ASAT 162 U/l (0-40), ALAT 115 U/l (0-45), LDH 671 U/l (125-250). Een overzichtsfoto van het abdomen laat geen vrije lucht zien en echografie toont geen afwijkingen.

Vanwege de gecombineerde cholestatische en parenchymateuze leverfunctiestoornissen, samen met de vergrote abdominale lymfeklieren, wordt op dat moment differentiaal diagnostisch vooral gedacht aan een virale infectie, mogelijk op basis van EBV of cytomegalovirus (CMV). Ook de hoofd- en nekpijn die bij de eerste opname vermeld werden, kunnen hiermee verklaard worden.

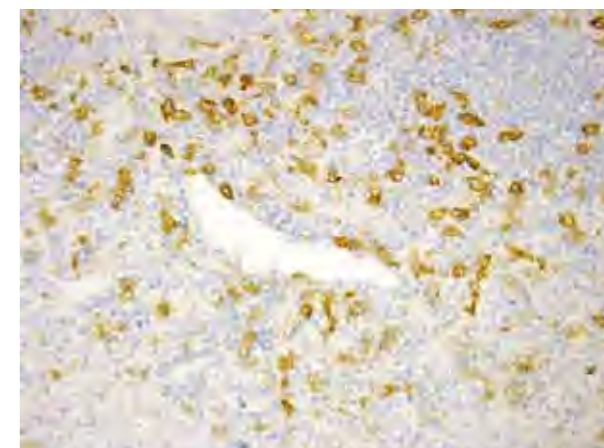
Aanvullend onderzoek is dan ook hierop gericht: de leukocytendifferentiatie laat een lymfocytose zien (11,9 x E⁹/l) met atypische lymfocyten. Uit de EBV-serologie blijkt dat het anti-EBV-virus capside antigen (VCA) IgM meer dan 160 E/ml (< 20) bedraagt. Het anti-EBV-VCA IgG is 56,8 E/ml. Het anti-Epstein-Barr Nuclear Antigen (EBNA) is 3,0 E/ml (< 5) en het Early Antigen is 22,9 E/ml (dubieus = 10-40). Deze serologische bevindingen passen bij een acute dan wel recent doorgemaakte infectie met EBV. CMV-serologie is negatief.

Pathologisch onderzoek van de appendix toont een geringe endo-appendicitis met intraluminale fecale stase. Verspreid in de lamina propria bevinden zich reactieve kiemcentra. Op meer plaatsen zijn velden met immunoblasten en voorstadia gezien. Er is plaatselijk apoptose; er worden geen Hodgkin- of Reed-Sternberg-cellen gezien. Met immunohistochemische kleuringen blijkt dat de blasten deels van T-cel en deels van B-cel origine zijn. Er is een hoge proliferatieve activiteit. Herpes-simplex-virus (HSV) 1 en 2 en CMV zijn beide negatief. De EBER in situ hybridisatie is positief, waaruit blijkt dat er sprake is van een epstein-barrvirus gerelateerde lymfoïde reactie (figuur 1 t/m 3).

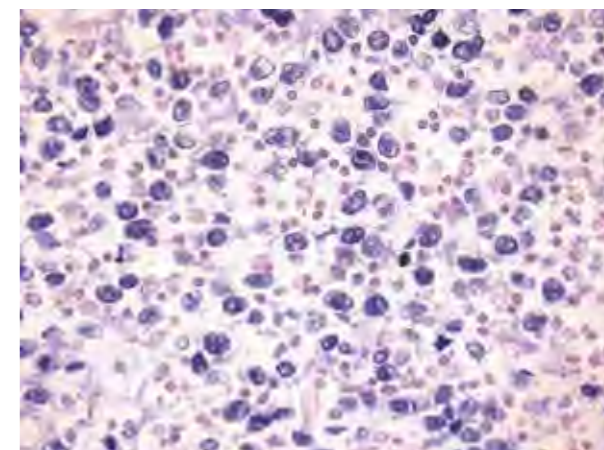
Figuur 1. CD20-immunohistochemische kleuring met een reactief kiemcentrum (rechtsboven) en verspreid liggend perifolliculaire B-blasten.



Figuur 2. CD30-immunohistochemische kleuring met een follikel (rechtsboven) en veel perifolliculaire positieve blasten.



Figuur 3. EBER in situ hybridisatie kleuring van een perifolliculair gebied met kern aankleuring van veel lymfoïde blasten.



Beschouwing

Buikpijn is een van de meest voorkomende redenen voor kinderen (en hun ouders) om zich bij een arts te melden. In een minderheid van de gevallen is daarbij sprake van een zogenaamde acute buik. Wanneer dit wel het geval is, is onder de leeftijd van 4 jaar invaginatie de meest waarschijnlijke diagnose, bij kinderen ouder dan 4 jaar is dat acute appendicitis.

De appendix heeft dezelfde 4 lagen als de rest van de darm, maar onderscheidt zich doordat de mucosa en submucosa rijk zijn aan lymfoïd weefsel. Bij jonge mensen vormt dit weefsel een volledige laag van lymfocellikels en pulpa. Deze laag atrofieert later in het leven volledig.¹ Gedurende de kinderjaren ontstaat er hyperplasie van lymfocellikels en neemt de follikelgrootte toe, met een maximum tijdens de adolescentie. Deze piek komt overeen met de piekincidentie van appendicitis.²

Acute appendicitis heeft waarschijnlijk een multifactoriële etiologie, waarbij ischemische schade aan de

Tuberculose in Nederland en de wereld; goede, snelle diagnostiek is onmisbaar om verspreiding te stoppen

E.C. Bowles, C. Erkens, D. van Soelingen

mucosa, in combinatie met bacteriële overgroei en enige lumenale obstructie leidt tot inflammatie van de appendix.³ Reactivatie van de follikel kan echter ook plaatsvinden door virale of parasitaire infecties.⁴ Histologische criteria voor het stellen van de definitieve diagnose zijn niet universeel. Over het algemeen wordt neutrofiële infiltratie van de muscularis propria als minimaal diagnostisch criterium aangewezen.³

Uit sero-epidemiologisch onderzoek blijkt dat 50-65% van de kinderen tussen 4 en 12 jaar oud antistoffen heeft tegen EBV.⁵ Primo-infectie met EBV treedt meestal op in de kinderjaren, met een piek in de leeftijdscategorie van 1 tot 5 jaar.⁶ Een infectie verloopt dan veelal mild of subklinisch. Wanneer infectie op latere leeftijd plaatsvindt, kan een klinisch beeld van mononucleosis infectiosa (MI) ontstaan.⁷ De trias van koorts, tonsillitis en lymfadenopathie wordt veroorzaakt door uitgebreide lymfoproliferatieve T-celrespons tegen met EBV geïnfecteerde B-lymfocyten.^{6,7} Vrijwel alle organen en weefsels kunnen aangedaan zijn bij MI, hoewel buikpijn een weinig voorkomende klacht is. Deze berust dan veelal op een lymfadenitis mesenterica of een hepatosplenomegalie; appendicitis ligt hier zelden aan ten grondslag.⁸

Aangezien zowel primo-infecties met EBV als appendicitiden veel op de kinderleeftijd voorkomen, is het mogelijk dat deze aandoeningen vaker naast elkaar bestaan dan tot nu toe werd gedacht. Omdat herpesvirussen latent kunnen worden in de appendix, zouden zij onder bepaalde omstandigheden een ontstekingsproces in gang kunnen zetten. Recent werd de rol van 7 herpesvirussen bij het ontstaan van acute appendicitis onderzocht. Bij 38 kinderen werd naar viraal DNA gezocht in de appendix, het omentum en in perifeer bloed. Bij niet minder dan 60% van de kinderen was daadwerkelijk viraal DNA in de appendix aanwezig. Daarbij werden het cytomegalovirus en het humaan herpesvirus 6 het meest frequent geïsoleerd, in resp. 21% en 7,8% van de gevallen. Slechts 3 kinderen waren serologisch EBV-positief; er werd echter in geen van de gevallen EBV-DNA in de appendix zelf aangetroffen.⁴

Conclusie

Appendicitis en infecties met het Epstein-Barrvirus komen beide veel voor op de kinderleeftijd en hebben een leeftijdsafhankelijke klinische presentatie. In de literatuur is weinig bekend over appendicitis als uiting van een EBV-infectie. Het is denkbaar dat EBV-infecties kunnen leiden tot infiltratie van de appendix, aangezien deze rijk is aan lymfoïde weefsel. Het is echter de vraag of hier sprake is van een appendicitis of van latente aanwezigheid van EBV-geïnfecteerde B-cellen.

Voor beide ziekte-entiteiten geldt dat atypische presentaties regelmatig worden beschreven. Het aanvragen van een leukocyten-differentiatie en van leverfuncties is vrij laagdrempelig en kan de arts ondersteunen in het

bepalen van verder beleid. Bij aanwijzingen voor EBV in het bloedbeeld of vanuit EBV-serologie, in combinatie met een lymfadenitis mesenterica wordt dan, zeker bij kinderen ouder dan 4 jaar, wellicht eerder voor een expectatief beleid gekozen. Dit is zeker het geval wanneer de appendix bij beeldvormend onderzoek niet duidelijk ontstoken is. Ten slotte leert deze casus ons dat PA-onderzoek van de appendix onontbeerlijk blijft en soms tot verrassende inzichten kan leiden.

Abstract

Epstein-Barr virus infections, as well as appendicitis are common disorders of childhood. A 17-year old female presented with clinical symptoms of appendicitis. At laparotomy, the appendix was red and contained fecal mass. The postoperative course was uneventful, so our patient was discharged soon after surgery. However, she returned with persisting abdominal pain, nausea and a lack of appetite. Abdominal X-Ray and ultrasonography revealed no evidence of appendicitis or surgery related complications. Laboratory investigations showed evident lymphocytosis and mild elevation of hepatic enzymes. On histologic examination, there was predominant lymphoid infiltration and the immunohistochemical staining was consistent with Epstein-Barr virus infection. In this case report, we discuss the combination of appendicitis and infection with Epstein-Barr virus, as well as the possible mechanisms that lead to this exceptional diagnosis.

Acknowledgement

Met dank aan collega N. Al Naiemi, arts-microbioloog bij het Laboratorium voor Microbiologie Twente en Achterhoek, voor het beoordelen van het artikel.

Literatuur

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999.
2. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does this child have appendicitis? JAMA. 2007;298:438-51.
3. Rabah R. Pathology of the appendix in children: an institutional experience and review of literature. Pediatr Radiol. 2007;37:15-20.
4. Katzoli P, Sakellaris G, Ergazaki M, Charissis G, Spandidos DA, Sourvinos G. Detection of herpes viruses in children with acute appendicitis. J Clin Virol. 2009;44:282-6.
5. Svahn A, Berggren J, Parke A, Storsaeter J, Thorstensson R, Linde A. Changes in seroprevalence to four herpesviruses over 30 years in Swedish children aged 9-12 years. J Clin Virol. 2006;37:118-23.
6. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. NEJM. 2010;362:1993-2000.
7. Vetsika EK, Callan M. Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. Expert Rev Mol Med. 2004;6:1-16.
8. Lopez-Navidad A, Domingo P, Cadafalch J, Farerons J, Allende L, Bordes R. Acute Appendicitis complicating infectious mononucleosis: case report and review. Reviews of infectious diseases. 1990;12:297-302.

Samenvatting

Tuberculose (TB) is wereldwijd een belangrijke veroorzaker van morbiditeit en mortaliteit. Naar schatting een derde van de wereldbevolking is latent geïnfecteerd met *Mycobacterium tuberculosis*. Deze ruim 2 miljard mensen vormen een enorm reservoir van actieve tuberculose voor de toekomst.¹ Een ander probleem is de toename van resistentie tegen tuberculostatica. Drugresistentie is geassocieerd met een substantieel verhoogde kans op therapiefalen, relaps, gecontinueerde transmissie en verdere resistentie-ontwikkeling onder therapie.²

Voor de conventionele laboratoriumdiagnostiek van TB zijn geavanceerde laboratoriumfaciliteiten en hoog gekwalificeerd laboratoriumpersoneel nodig. Resultaten zijn pas na 1 tot 2 maanden beschikbaar. In Nederland zijn zowel de conventionele methoden als snelle moleculaire technieken beschikbaar voor iedere patiënt. In de meeste hoog endemische landen is echter de laboratoriumcapaciteit bijzonder beperkt. Er is daarom dringend behoefte aan een simpele, snelle diagnostische test die dicht bij de patiënt uitgevoerd kan worden. De GeneXpert MTB/RIF is een volautomatische PCR die binnen twee uur zowel *Mycobacterium tuberculosis* als rifampineresistentie aan kan tonen in sputum. De evaluaties zijn zeer positief en de WHO beveelt deze vorm van diagnostiek aan. Deze test zou daarom weleens een daadwerkelijk verschil kunnen gaan maken in de bestrijding van tuberculose.

Trefwoorden: *Mycobacterium tuberculosis*, diagnostiek

Tuberculose in Nederland

Epidemiologie

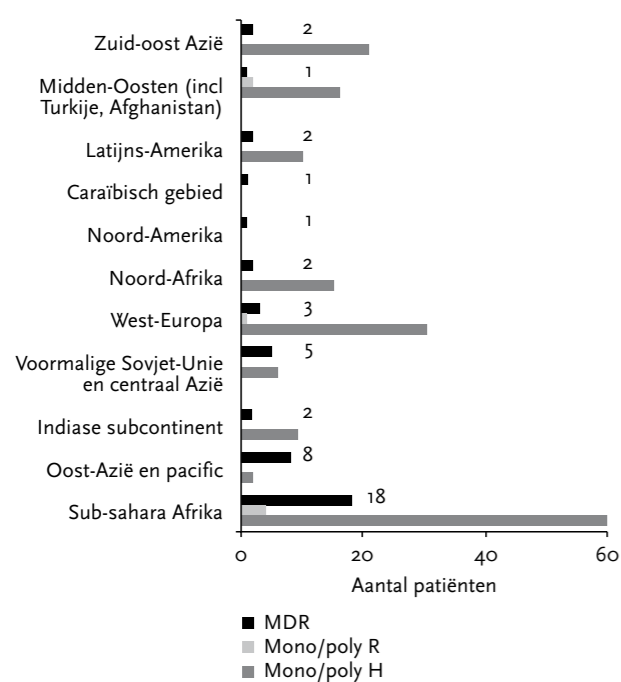
Tuberculose komt in Nederland relatief weinig voor. De gemiddelde incidentie in 2009 was 7 nieuwe ziektegevallen per 100.000 inwoners. Ter vergelijking: wereldwijd ligt dat cijfer op gemiddeld 137 nieuwe gevallen per 100.000 mensen. Vanaf het begin van de vorige eeuw is de incidentie in Nederland flink gedaald. Sinds de jaren 70 is Nederland een zogenoemd laag-incidentieland. Dat betekent dat de

incidentie onder de 20 per 100.000 inwoners ligt. De incidentie onder de autochtone bevolking daalt gestaag verder en was in 2009 nog slechts 1,6 per 100.000 inwoners. De epidemiologie van tuberculose in Nederland wordt als gevolg daarvan meer en meer bepaald door de instroom van personen uit hoogendemische gebieden. Op dit moment wordt zo'n 70% van de ongeveer 1000 nieuwe TB-gevallen per jaar gevonden bij mensen van niet-Nederlandse afkomst. De incidentie in eerste generatie allochtonen is 49,8/100.000 inwoners, waarvan de meerderheid afkomstig is uit Afrika, gevolgd door Azië. Onder tweede generatie allochtonen is de incidentie 4,6/100.000. De incidentie van tuberculose onder immigranten weerspiegelt die van het land van herkomst. Bijna 40% van de immigranten met tuberculose ontwikkelt de ziekte in de eerste 2,5 jaar na binnenkomst in Nederland. Opvallend hoog is de incidentie van 942/100.000 onder eerste generatie Somaliërs in ons land. In deze bevolkingsgroep komen relatief veel extrapulmonale vormen van tuberculose voor, met name in perifere lymfeklieren. Omdat resistente tuberculose wereldwijd een groot probleem is, komt resistentie ook in Nederland regelmatig voor. Van alle isolaten die het RIVM in 2009 ontving, werd bij 11,7% een vorm van resistentie vastgesteld. Bij 2,6% ging het om multidrugresistentie (MDR-TB), gedefinieerd als resistentie tegen zowel isoniazide als rifampicine. Dat was meer dan in voorgaande jaren, toen tussen de 1 en 2% van de isolaten een multiresistente tuberculose betrof. Er waren in 2009 ook 3 gevallen van extensief resistente tuberculose (XDR-TB), waarbij sprake is van MDR-TB met tevens resistentie voor fluoroquinolone en aminoglycoside.

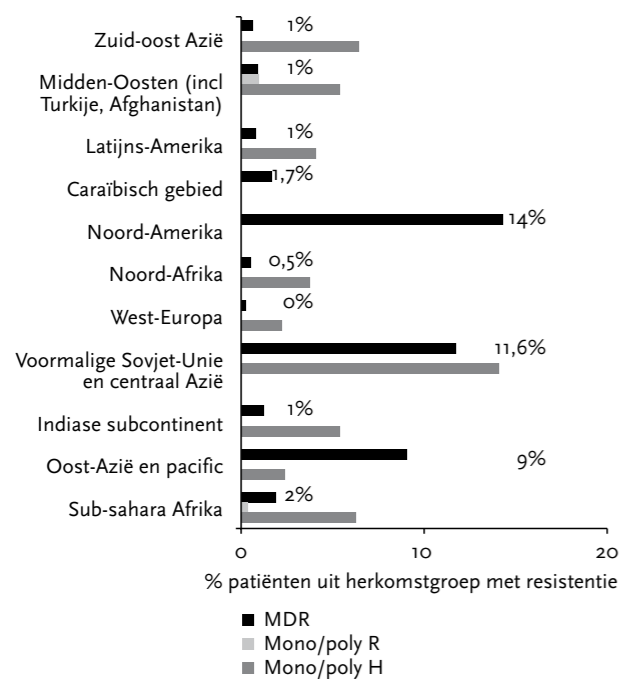
C. Erkens, arts-consulent tbc-bestrijding KNCV Tuberculosefonds, Den Haag. Prof. dr. D. van Soelingen, hoofd Tuberculose Referentielaboratorium, RIVM, Bilthoven, en als professor verbonden aan de Radboud Universiteit te Nijmegen. Correspondentieadres: E.C. Bowles, arts-microbioloog, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn/Zutphen, e-mail: e.bowles@gelre.nl

Deze vorm van resistentie is nog moeilijker te behandelen dan MDR-TB en is geassocieerd met een slechte prognose. Het overgrote deel van de patiënten met MDR en XDR-TB was afkomstig uit sub-Sahara Afrika en verbleef nog maar kort in Nederland (figuur 1 en 2).³

Figuur 1. Aantal patiënten met resistentie 2006-2009



Figuur 2. Percentage resistentie naar herkomst uit WHO-regio, 2006-2009



Diagnostiek in Nederland

In Nederland bestaat sinds 2006 de Richtlijn 'Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek'.⁴ Hierin wordt het gehele diagnostische proces van afname, transport en microscopie tot kweek en moleculaire diagnostiek beschreven. Collega Vlaspolder berichtte in een eerder nummer van dit tijdschrift uitgebreid over de stand van zaken aangaande de tuberculosedagnostiek in Nederland in 2008.⁵

M. tuberculosis is een Biosafety Level 3 (bioveiligheidsklasse 3, BSL3) micro-organisme. Bij het werken met kweken van *M. tuberculosis* wordt de kans op verspreiding en infectie van medewerkers aanzienlijk geacht. Het werken met *M. tuberculosis* dient derhalve te gebeuren in een BSL3-laboratorium onder andere voorzien van een sluis, onderdruk, HEPA-filters en minstens een klasse II bioveiligheidskabinet. De medewerkers dienen goed geschoold en getraind te zijn in het veilig werken. Ook dienen zij in een periodieke tuberculosescreening opgenomen te zijn om een mogelijke infectie zo vroeger mogelijk te onderkennen. Uit een enquête in 2008 bleek dat een aanzienlijk deel van de Nederlandse laboratoria mycobacteriële kweken uitvoert in een laboratorium dat niet voldoet aan BSL3-eisen. Ook bleek er in de laboratoria veel onduidelijkheid te bestaan over de eisen aangaande de veiligheidsvoorzieningen en de wijze van inperking.⁵ Er is zelfs een inspectierapport van het ministerie van VWS verschenen waarin gesteld wordt dat er veelal niet gewerkt wordt conform de wettelijke eisen die voor deze diagnostiek gelden.⁶ Hierop is door het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM een commissie ingesteld die zich heeft gebogen over de gedetailleerde beschrijving van alle aspecten van bioveiligheid van de verschillende onderdelen van de TB-diagnostiek. In de loop van 2011 verschijnt deze uitgebreide leidraad over het veilig werken in tuberculosedagnostiek, die tot stand is gekomen door een samenwerking van het Nationaal Referentie Laboratorium voor mycobacteriën van het RIVM, de KNCV Tuberculosefonds, het platform bioveiligheid en afgevaardigden van de NVMM.

Tuberculose in de wereld

Epidemiologie

Eén derde deel van de totale wereldbevolking is actief dan wel latent geïnfecteerd met *Mycobacterium tuberculosis*. De geschatte 'case detection rate' is wereldwijd in de afgelopen jaren gestegen van minder dan 50% in 1995 tot 60-67% in 2009.¹ Dit betekent echter dat nog altijd een enorm aantal ongediagnosticeerde, potentieel besmettelijke patiënten rondloopt. In 2010 werd bijvoorbeeld een onderzoek gepubliceerd vanuit Nigeria, waarin bij 13% van de cliënten die zich aanmelden bij een tandartskliniek in Ibadan *M. tuberculosis* werd gekweekt uit sputum.⁹

Volgens de getallen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) werden er in 2009 wereldwijd 14 miljoen tuberculosepatiënten geregistreerd. Van de 9,4 miljoen nieuwe gevallen die in 2009 gediagnosticeerd werden, was 11-13% HIV positief en 80% hiervan leefde in Afrika.¹ Er stierven volgens de registratie in 2009 1,7 miljoen mensen als gevolg van tuberculose. Hiervan was 22% geïnfecteerd met HIV. De meesten van deze patiënten woonden in Zuidoost-Azië en Afrika.

In 2009 ontvingen 80.000 mensen met HIV isoniazideprophylaxe. Hoewel dit een toename is in vergelijking met voorgaande jaren, is het nog steeds slechts 1% van het totale aantal HIV-positieven. Het starten met antiretrovirale therapie is mogelijk een betere manier van tuberculosepreventie. Wereldwijd kregen 37% van de mensen met HIV antiretrovirale therapie.¹

Resistentie

Jaarlijks worden wereldwijd ongeveer 440.000 nieuwe gevallen van MDR-TB gerapporteerd. Omdat er in veel gebieden geen resistentiebepalingen worden uitgevoerd is de werkelijke omvang van dit probleem waarschijnlijk veel groter.

De WHO schat dat ongeveer 4,3% van de TB-gevallen MDR-TB is. Hiervan is slechts bij 12% een microbiologische diagnose gesteld. Verder krijgt maar een klein deel van de gediagnosticeerde MDR-TB gevallen de juiste behandeling.¹ In Europa werden in de periode 2003-2006 ongeveer 2500 gevallen van MDR-TB gevonden. In een DNA-fingerprintproject van het RIVM en het toenmalige Euro-TB in Parijs werd gevonden dat ongeveer de helft hiervan het gevolg was van directe transmissie van multiresistente stammen.⁷ Bij uitgebreide analyse van de resistentieprofielen van de kweken bleek dat zo'n 10% van deze gevallen eigenlijk XDR-TB vertegenwoordigde in plaats van MDR-TB.⁸ XDR-TB is dus geen nieuw fenomeen, zoals in 2006 wereldkundig werd gemaakt, maar is zich al langer aan het verspreiden. XDR-TB is inmiddels in alle continenten geïdentificeerd, ook in Nederland.

Diagnostiek

Om TB-transmissie te voorkomen is het belangrijk om de diagnose zo vroeg mogelijk te stellen. Een snelle start van een effectieve behandeling verkort de besmettelijke periode. Daarom is het van belang snel geïnformeerd te zijn over het gevoeligheidspatroon van de oorzakelijke bacteriën. Onder inadequate therapie duurt de transmissie van het resistente micro-organisme voort en kan de bacterie zelfs additionele resistentiemutaties verzamelen. Maar juist in hoog endemische gebieden en regio's waar veel resistentie voorkomt, zijn laboratoriumfaciliteiten uiterst beperkt.

Diagnostische mogelijkheden beperken zich in de meeste derde-wereld-landen tot sputummicroscopie en

een thoraxfoto. De detectiegrens van de Ziehl-Neelsen-sputum microscopie is 5000-10.000 bacteriën per ml. De sensitiviteit varieert daarmee van 34 tot 80%.¹⁰ Fluorescentie-microscopie verbetert de sensitiviteit (78%) en door de introductie van de LED-lamp (Light Emitting Diode) is deze techniek betaalbaar geworden voor lage-inkomen-landen.¹¹

Kweek is gevoeliger dan microscopie, maar vergt een goed uitgerust laboratorium en hoog gekwalificeerde laboratoriummedewerkers. In de hoogendemische gebieden zijn vaak geen tot slechts enkele laboratoria waar kweek en adequate identificatie van gekweekte mycobacteriën mogelijk is. De resultaten laten vaak lang op zich wachten. Kweek op vloeibare kweekmedia gaat sneller (gemiddeld 14 dagen), maar is veel duurder dan kweek op de vaste media. Verder is de implementatie van kweek zonder mogelijkheid tot identificatie van de gekweekte micro-organismen sterk af te raden.¹²

Het manipuleren van gekweekte *M. tuberculosis* in vloeibare of vaste media dient altijd plaats te vinden onder BSL3-condities. Laboratoria met een BSL3-faciliteit zijn in de hoogendemische gebieden zeer schaars. Het opbouwen en in stand houden van een BSL3-laboratorium in deze gebieden is nog bijna nergens gelukt.

Er zijn experimenten aan de gang met het plaatsen van mobiele BSL3-units in Zambia en dit ziet er voorspog veelbelovend uit. Met de introductie van (semi-automatische) moleculaire technieken zoals de GeneXpert zal wellicht de noodzaak tot kweken in dit soort gebieden sterk afnemen.

Het belang van snelle diagnostiek in de tuberculosebestrijding

Uit bovenstaande wordt duidelijk dat het gebrek aan snelle, betrouwbare en goedkope diagnostiek die dicht bij de patiënt kan worden uitgevoerd een belangrijk obstakel is in de bestrijding van de wereldwijde tuberculose-epidemie.¹³ In de afgelopen jaren is er een toenemende aandacht ontstaan voor de ontwikkeling van een nieuwe, snelle test, die zonder high tech laboratorium uitgevoerd kan worden. Een dergelijke test dient aan een aantal eisen te voldoen; een hoge sensitiviteit, grote mate van veiligheid, goedkoop en gemakkelijk uitvoerbaar. Ook moet zo'n test een snelle inventarisatie van de gevoeligheid voor eerstelijns tuberculostatika kunnen geven.

Een voorbeeld van een innovatieve test die aan bovenstaande eisen voldoet en goed toepasbaar is in ontwikkelingslanden is de Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA). In veel Nederlandse laboratoria is de GeneXpert al bekend als real-time PCR-platform voor onder andere de diagnostiek van MRSA. De Xpert MTB/RIF gebruikt hetzelfde platform met een andere cartridge. Hierin vindt een real-time PCR plaats die *M. tuberculosis complex* en

rifampicine-resistentie aantoonde in zowel ZN-positief als negatief sputum, in slechts 2 uur. Het is een gesloten automatisch, semi-kwantitatief systeem dat – na een korte voorbereiding van het sputummonster en het pipetteren hiervan in de cartridge – de amplificatie en de detectie van de doelsequentie integreert. Alle reacties vinden plaats in één wegwerp cartridge die gedurende het gehele proces gesloten blijft. Dit minimaliseert het risico op amplicon contaminatie.

De doelsequentie is de 81 basenpaar-tellende ‘hotspot’ regio van het *rpoB* gen. Dit bevat een specifieke sequentie voor de identificatie van *M. tuberculosis complex*, terwijl ook het merendeel van de mutaties die met rifampicine-resistentie geassocieerd zijn, op dit stukje DNA liggen. Rifampicine-resistentie is ook een vrij betrouwbare surrogaatmarker voor multidrugresistentie.¹⁴

De Xpert MTB/RIF is getest met 1730 samples uit Peru, Azerbeidzjan, India en Zuid-Afrika en leverde bijzonder goede resultaten. De sensitiviteit in ZN positieve sputa was 98,2% (551/561) en in ZN negatieve sputa 72,5% (124/171). Het herhalen van de test in ZN negatieve sputum verhoogde de sensitiviteit tot 90,2%. De specificiteit bedroeg 99,2% (604/609). De sensitiviteit voor het aantonen van rifampicine-resistentie was 97,6% (200/205) en de specificiteit 98,1% (504/514).¹⁵

Er werd een detectielimiet gevonden van 4,5 bacteriën per ml, wat aangeeft dat dit apparaat zeer gevoelig is, al lijkt de kweek nog steeds iets gevoeliger te zijn.¹⁶

Wij hebben in Nederland ook de Xpert MTB/RIF getest met bevroren en verse sputummonsters van Universitair Longcentrum Dekkerswald (tabel 1). De 40 ZN en kweek positieve sputum samples die wij testten waren allemaal positief in de Xpert MTB/RIF (sensitiviteit 100%). Van de 24 ZN negatieve kweek positieve sputum samples waren er 20 positief in de Xpert MTB/RIF (sensitiviteit 83,3%). Van de kweek negatieve monsters was er 1 positief in de Xpert MTB/RIF (specificiteit 95,8%). Interessant was dat dit ene sample afkomstig was van een patiënt waarvan het monster dat 11 dagen later afgenomen werd, wel kweek positief was. Hier was de Xpert MTB/RIF dus gevoeliger dan de kweek; de gouden standaard.¹⁷

Het bioveiligheidsrisico van de Xpert MTB/RIF is klein, nog kleiner dan dat van ZN microscopie. Dit betekent dat deze test in een eenvoudig (BSL2) laboratorium kan worden uitgevoerd. Voor Nederlandse laboratoria is deze test een nuttige aanvulling op het al bestaande arsenaal aan diagnostische mogelijkheden. Hij vergt weinig hands-on tijd en de resultaten zijn binnen 2 uur beschikbaar. Ook het RIVM biedt deze test aan voor patiënten met een verhoogd risico op resistentie (tabel 2).¹⁸ De Xpert MTB/RIF is bijzonder simpel uit te voeren, ook door personeel dat slechts een basale laboratoriumtraining gehad heeft. Dit alles maakt de test uiterst geschikt voor gebruik in de derde wereld op plaatsen waar de meeste

Tabel 1. Prestaties van de Xpert MTB/RIF vergeleken met kweek

TOTAAL N=89	ZN POSITIEF EN NEGATIEF SAMEN	
	Kweek positief*	Kweek negatief
Xpert MTB/RIF positief	60	2
Xpert MTB/RIF negatief	4	23

*positief voor *Mycobacterium tuberculosis complex* bacterien

Tabel 2. Risicofactoren voor MDR tuberculose

Eerdere behandeling voor tuberculose
Contact gehad met besmettelijke bron met MDR-tuberculose
Contact met risicogroepen voor MDR-tuberculose binnen of buiten Nederland (als reiziger)
Afkomstig uit de voormalige Sovjet-Unie (ongeacht de duur van verblijf in Nederland)
Afkomstig uit hoogendemische gebieden en korter dan 2,5 jaar in Nederland

tuberculosepatiënten worden aangetroffen: plattelands gezondheidscentra. Aanwezigheid van elektriciteit is de enige noodzakelijke voorwaarde.

Onlangs heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) bekend gemaakt dat zij deze test ondersteunt en ernaar streeft de test betaalbaar te maken voor ontwikkelingslanden. Dit kan een enorme verbetering geven in de ‘case detection rate’ en het vroeg onderkennen van resistentie tegen eerstelijnsbehandeling, waardoor patiënten snel adequate behandeling krijgen en transmissie van resistente tuberculose onder therapie kan stoppen.

Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van tuberculose

Omdat de resistentieproblematiek sterk toeneemt wereldwijd en er in feite veel te weinig alternatieve antibiotica beschikbaar zijn, wordt er gezocht naar nieuwe middelen. De verwachting is dat deze binnen enkele jaren beschikbaar zullen komen en de behandeling aanzienlijk zullen verkorten. Toch is er ook een hernieuwde belangstelling voor het gebruik van al bestaande middelen voor de behandeling van TB. Al decennia geleden was bijvoorbeeld bekend dat neuroleptica zoals methyleenblauw een goede activiteit hebben tegen *M. tuberculosis*. Deze middelen gaven echter veel bijwerkingen en met de ontwikkeling van specifieke antibiotica verdween de belangstelling voor dit soort middelen. Later werden minder toxisch derivaten zoals thioridazine ontwikkeld en vanwege de toename van de resistentie tegen de bekende TB-middelen is dit medicijn recent getest in een TB-muisenmodel, waarbij het een goede effectiviteit bleek te hebben tegen gewone en MDR-TB.¹⁹ Belangrijk hierbij is dat thioridazine uit

zijn patentperiode is en dus zeer goedkoop geworden is. Verder is inmiddels een nog minder toxische structuur analoog bereid die ook uitgebreid getest zal worden in de nabije toekomst.

Naast de ontwikkeling van nieuwe middelen wordt ook onderzoek gedaan naar de farmacokinetiek van bestaande middelen en of er een andere dosering mogelijk is. Er worden op dit moment bijvoorbeeld hogere doseringen van rifampicine toegepast in een trial in Tanzania die georganiseerd wordt door de Radboud Universiteit.

Literatuur

- World Health Organisation, Global Tuberculosis Control 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf
- Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2008;149:123-34.
- Slump E, Erkens CG, Kalisvaart NA, Rest J van, Sebek M, Soolingen D van. Tuberculose in Nederland 2009, surveillancerapport. KNCV Tuberculosefonds: 2010.
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. Richtlijn Mycobacteriële Laboratoriumdiagnostiek. 2006.
- Vlaspolder F. Laboratoriumdiagnostiek van tuberculose in Nederland. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2010;2:12-7.
- Medisch microbiologische laboratoria leveren verantwoorde zorg, maar het kan nog beter. Rapport Inspectie voor de Volksgezondheid: 2008.
- Devaux I, Kremer K, Heersma H, Soolingen D van. Clusters of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* cases, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2009;7:1052-60.
- Devaux I, Manissero D, Fernandez de la Hoz K, Kremer K, van Soolingen D; EuroTB network. Surveillance of extensively drug-resistant tuberculosis in Europe, 2003-2007. *Euro Surveill.* 2010;11: pii=19518.

- Cadmus SI, Okoje VN, Taiwo BO, Soolingen D van. Exposure of dentists to *Mycobacterium tuberculosis*, Ibadan, Nigeria. *Emerg Infect Dis.* 2010;9:1479-81.
- Davies PDO, Pai M. The diagnosis and misdiagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;11:1226-34.
- Kivihya-Ndugga LE, Cleeff M van, Githui WA, Kibuga DK, Odhiambo JA, Klatser PR. A comprehensive comparison of Ziehl-Neelsen and fluorescence microscopy for the diagnosis of tuberculosis in a resource-poor urban setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;12:1163-71.
- Anthony RM, Cobelens FG, Gebhard A, Klatser PR, Rüsck-Gerdes S, Soolingen D van. Liquid culture for *Mycobacterium tuberculosis*: proceed, but with caution. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;9:1051-3.
- World Health Organisation 2009. Pathways to better diagnostics for tuberculosis: a blueprint for the development of TB diagnostics by the new diagnostics working group of the Stop TB Partnership.
- Luo T, Zhao M, Li X, Xu P, Gui X, Pickerill S, et al. Selection of mutations to detect multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Shanghai, China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;3:1075-81.
- Boehme C, Nebeta P, Hilleman D, et al. Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance. *N Engl J Med.* 2010;11:1005-15.
- Helb D, Jones M, Story E, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin-resistance using on demand near patient technology. *J Clin Microbiol.* 2010;48:229-37.
- Bowles EC, Freyde B, Ingen J van, Mulder L, Boeree MJ, Soolingen D van. The Xpert MTB/RIF, a novel automated PCR-based tool for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* [accepted].
- Erkens C, Altena R van, Deutekom H van, Soolingen D van. Criteria voor toepassing van moleculaire testen in de diagnostiek van MDR/XDR-TB. Tegen de Tuberculose 2009;3:3-4.
- Soolingen D van, Hernandez-Pando R, Orozco H, et al. The antipsychotic thioridazine shows promising therapeutic activity in a mouse model of multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS One.* 2010;9: pii:e12640.

NEDERLANDSTALIGE TUBERCULOSE DIAGNOSTIEK DAGEN

In 2009 en 2010 werden bij het RIVM de Nederlandse Tuberculose Diagnostiek Dagen georganiseerd, waarbij veel tuberculosegerelateerde onderwerpen uitgebreid aan bod kwamen.

Ook in 2011 zal een Nederlandstalig tuberculosecongres plaatsvinden. Ditmaal zijn de uitgebreide Belgische en Nederlandse expertise in dit vakgebied gebundeld.

Er is een interessant programma samengesteld waarin, naast de state-of-the-art van de tuberculosedagnostiek, de nadruk ligt op het verkennen van overeenkomsten, verschillen en sterke punten van de Vlaamse en Nederlandse tuberculosebestrijding.

De cursus vindt plaats in Antwerpen op 30 juni en 1 juli 2011 en is bedoeld voor alle professionals die zich met de diagnostiek van en de zorg voor tuberculosepatiënten bezighouden.

Nadere informatie is te vinden op www.tuberculosis.rivm.nl

Geschiedenis van de microbiologie – Kraamvrouwenkoorts

T. Herremans

Maart 1847, Allgemeine Krankenhaus, Wenen, Oostenrijk
 “Kom hier en kijk eens goed naar de lever en de milt, en vertel me wat je weet over de doodsoorzaak.” Verlegen stapten de studenten naar voren. Op de sectietafel lag een jonge vrouw, met opgezwollen gezicht en haar huid vol met donkerpaarse vlekken. In de buikholte waren de organen nauwelijks nog te herkennen.

Herr Professor Kolletschka ging zo op in zijn werk dat hij niet merkte dat een van zijn studenten bleek weg trok en dreigde flauw te vallen. Heinz, een gedreven jonge arts, ving zijn medestudent op en zette hem in een hoekje op de grond om weer wat bij te trekken. Onverstoorbaar ging de professor door met de sectie en zijn betoog.

“Jij. Ja jij daar. Help me eens even om de baarmoeder vrij te prepareren, ja goed zo.” Met trillende hand begon Heinz het aangetaste weefsel los te snijden, maar het mes verloor zijn grip ...

“Verdammt nog mal!” vloekte de professor en veegde zijn bebloede vinger af aan zijn schort. “Entschuldigung Herr Professor.” “Niets aan de hand, mein Jungen, het is maar een klein wondje.”

Een paar dagen later viel Kolletschka doodziek neer op zijn bed, met hoge koorts in een delirium, en met de zelfde

paarse vlekken over zijn lichaam. Tegen de tijd dat de zon op kwam de volgende ochtend was hij gestorven aan de vloek die dit ziekenhuis al jaren in zijn greep had.

's Werelds eerste beschreven dodelijke labinfectie

Het verhaal van Jakob Kolletschka (1803-1847) is waarschijnlijk een van de eerste beschreven, in een laboratorium opgelopen, infectie met dodelijke afloop. De aandoeningen waarmee hij te maken kreeg voor hij stierf, waren bilaterale pleuritis, pericarditis, peridontitis en meningitis. Het is zeer aannemelijk dat hij stierf aan een streptokokkensepsis. Deze verschijnselen waren identiek aan de aandoeningen waaraan vele honderden kraamvrouwen in die tijd overleden. Het vaststellen van de doodsoorzaak van de professor was niet moeilijk. Hij stierf doordat deeltjes van het lijk in zijn bloedsomloop terecht kwamen. Was het mogelijk dat dit soort deeltjes ook bij zieke kraamvrouwen in de bloedsomloop waren beland?

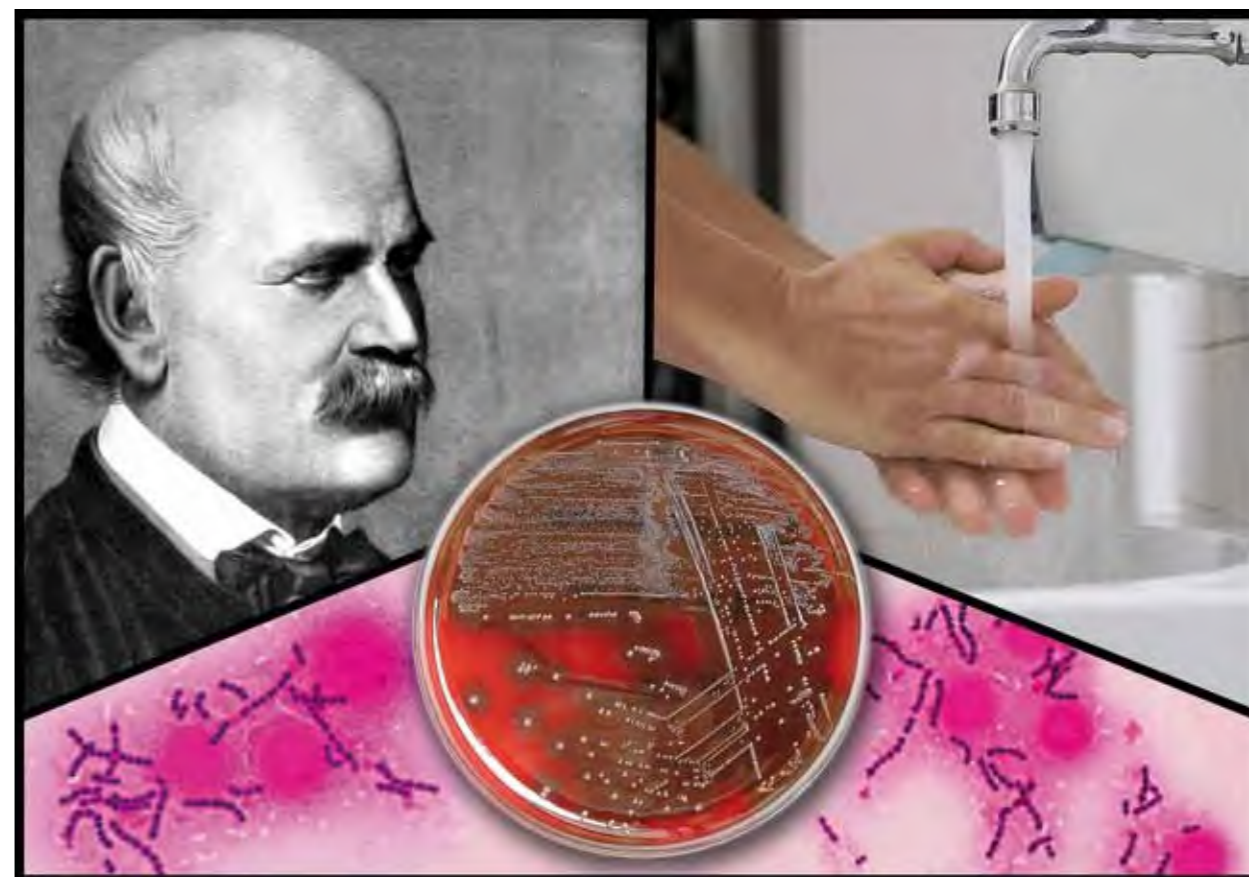
Op de goede slechte oude tijd

Klagen zit in onze genen. Zoals klagen over hoe vroeger alles beter was, in vergelijking met de wereld van nu. Met enige regelmaat is er veel te doen over het te hoge sterftecijfer bij zuigelingen en pasgeborenen. In Nederland sterven 9 vrouwen en kinderen per 100.000 bevallingen. Dit cijfer is natuurlijk nog altijd te hoog. Maar nog maar een eeuw geleden was dat cijfer zelfs 50 keer hoger. Een van de belangrijkste gevaren voor aanstaande moeders was kraamvrouwenkoorts, die vaak fataal afliep voor zowel moeder als kind. Vrouwen kwamen gezond bij het ziekenhuis aan om te bevallen, maar stierven kort daarna met hoge koorts. In de negentiende eeuw werd een aantal van de beste ziekenhuizen in Europa er door geteisterd.



Het Allgemeine Krankenhaus in Wenen

Correspondentieadres: dr. T. Herremans, RIVM, Centrum voor Infectieziektebestrijding LIS, postbak 22, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, e-mail: Tineke.Herremans@rivm.nl



Een van die ziekenhuizen was het Allgemeine Krankenhaus in Wenen. Tussen 1841 en 1846 hielpen artsen meer dan 20.000 vrouwen bij de bevalling en bijna 2000 van hen (1 op de 10) stierven aan kraamvrouwenkoorts. Een schokkend hoog aantal, maar de artsen hadden geen idee wat ze konden doen om dit hoge sterftecijfer te laten dalen. Er waren verschillende theorieën over de oorzaak, waarvan de meeste ons nu absurd in de oren klinken, en waarbij de schuld doorgaans bij de vrouwen zelf werd gelegd. Misschien omdat er in die tijd alleen mannelijke artsen waren? Er waren theorieën over onzuivere lucht in de operatiezalen, te strakke korsetten, te snel opstaan na de bevalling, de aanwezigheid van mannelijke artsen, waardoor de eerbaarheid van de vrouwen die toch veelvuldig onderzocht moesten worden geweld werd aangedaan. Of was het dat de vrouwen die werden opgenomen in de kliniek van de artsen, zo in paniek raakten door alle sterfgevallen die daar plaatsvonden dat ze daardoor juist de ziekte opliepen?

Artsen tegen de vroedvrouwen: 0-1

In het jaar 1847, het jaar dat Ignaz Semmelweis, een jonge arts uit Hongarije, naar Wenen kwam, stierf zelfs een op de zes jonge moeders aan kraamvrouwenkoorts.

Hij ging uit alle macht op zoek naar de oorzaak van dit enorme sterftecijfer. Het eerste verstandige wat hij deed, was erkennen dat met de kennis van toen de artsen geen idee hadden. Waarom was het veel gevaarlijker om te bevallen in een modern ziekenhuis, met kundige artsen aan je bed, dan gewoon thuis, op je eigen matras met de vroedvrouw uit het dorp? Toen Semmelweis de statistische gegevens van zijn eigen ziekenhuis bekeek, ontdekte hij een opvallend patroon. Het ziekenhuis had twee aparte kraamklinieken. Op de ene werkten mannelijke artsen, op de andere vroedvrouwen. Tussen die twee afdelingen was een enorm verschil in het aantal sterfgevallen: 9,9% bij de artsen tegen 3,9% bij de vroedvrouwen, zonder dat er een verschil was in de populatie van beide afdelingen. Hij ontdekte ook dat vrouwen met meer dan 24 uur ontsluiting vrijwel altijd ziek werden.

De ontdekking van Semmelweis

De tragische dood van Kolletschka, een collega en vriend van Semmelweis, zette hem op het goede spoor. In het Allgemeine Krankenhaus werd op iedereen die daar overleden was, ook op de vrouwen die gestorven waren aan kraamvrouwenkoorts, sectie verricht. En maar al te vaak gingen artsen naar de kraamafdeling nadat ze – en dan zat

Verslag van het wetenschapssymposium van de NVAMM op 17 februari 2011

het nog mee – na een sectie vluchtig hun handen hadden afgeveegd. Het zou nog een jaar of twintig duren voordat de medische wetenschap levende micro-organismen als oorzaak van ziekte zou ontdekken. Maar Semmelweis trok wel de conclusie dat de artsen verantwoordelijk waren voor kraamvrouwenkoorts, omdat ze na een sectie deeltjes van de dode lichamen overbrachten op bevallende vrouwen. Het verklaarde ook waarom vrouwen die lange tijd ontsluiting hadden, bijna altijd koorts kregen: hoe langer het duurde, hoe vaker hun baarmoeder werd onderzocht door een peloton artsen in opleiding, hun handen nog onder de resten van hun laatste sectie.

Een simpele en goedkope oplossing, maar erkenning ho maar!

Semmelweis bedacht een heel simpel experiment: hij dwong alle artsen en studenten om na elke sectie hun handen te wassen met een desinfecterende chlooroplossing voordat ze de kraamvrouwen onderzochten. Zijn keus voor chloor was ingegeven doordat deze stof als beste in staat bleek de putride stank van de weefsels bij autopsie te verwijderen, zodat het “giftige” agens, het “lijkgengif” zou worden vernietigd. Het resultaat was verbluffend. Het aantal sterfgevallen dook omlaag, naar net 1%. Binnen een jaar werden met deze eenvoudige maatregel 300 moeders en 250 baby’s het leven gered, in één ziekenhuis! De resultaten spraken voor zichzelf. Maar nadat Semmelweis in 1847 het geheim van de kraamvrouwenkoorts had opgelost, werd hij niet alom als held geëerd. Integendeel. Andere artsen weigerden hem simpelweg te geloven. Het sterftecijfer in de Weense kliniek was wel sterk gedaald na het introduceren van het handen wassen en het koste ook nog eens vrijwel niets. Maar Semmelweis’ vindingen gingen in tegen het heersende wetenschappelijke dogma dat ziekte niet te voorkomen was. Er kwam kritiek dat er geen wetenschappelijk bewijs was voor zijn theorie. Zijn conclusies werden genegeerd en hij werd zelfs belachelijk gemaakt. Zo zei een belangrijke tegenstander: “Doctors

are gentlemen, and gentlemen's hands are clean.” Het kon toch niet zo zijn dat deze gruwelijke ziekte te verhelpen was door simpelweg alleen maar je handen te wassen? Verder wilden de artsen uit die tijd – bepaald niet de meest bescheiden beroepsgroep – niet aan het idee dat juist zij zelf onwetend, vele doden hadden veroorzaakt.

Om gek van te worden ...

Semmelweis werd ontslagen en raakte verbitterd en gefrustreerd en noemde iedereen die kritiek had op zijn theorie een moordenaar van vrouwen en baby’s. In 1865 kreeg hij een zenuwzinking en werd hij naar een gesticht gelokt. Toen hij zich verzette, kreeg hij rake klappen van de bewaarders. In een van de wonden ontwikkelde zich gasgangreen, twee weken later was hij dood. Pas postuum werd zijn gelijk aangetoond door het onderzoek van Louis Pasteur naar micro-organismen. Daarna werd het standaardpraktijk dat artsen grondig hun handen reinigden voor ze patiënten behandelden. En het was Joseph Lister die uiteindelijk Semmelweis postuum de eer gaf die hem toekwam als vader van de antiseptische methode.

Zijn artsen nu wel gentlemen met schone handen?

Doen artsen vandaag de dag nog wat Semmelweis voorschreef? Uit een hele serie onderzoeken blijkt dat gezondheidswerkers in nog niet de helft van de gevallen waar dat nodig is hun handen wassen of desinfecteren om ziekenhuisinfecties te voorkomen. De artsen gaan hierbij het vaakste de fout in. Dus zorg dat de dokter, voor hij of zij bij u in de buurt komt, de handen heeft gewassen. Maar wees heel erg dankbaar dat u in de medische wereld van vandaag leeft ...

Literatuur

1. Nuland BS, The doctor's plague: Germs, Childbed Fever and the strange story of Ignaz Semmelweis. 2003: Atlasbooks. ISBN 0393052990

Op 17 februari j.l. vond al weer de 18^e editie plaats van de wetenschapsdag in het KNAW-gebouw in Amsterdam. Traditiegetrouw bezochten artsen-microbioloog, AIOS medische microbiologie en andere belangstellenden het symposium.

Professor Roel Coutinho begon de dag met een mooi overzicht van de geschiedenis van vaccinaties van infectieziekten en het Rijksvaccinatieprogramma. Ook behandelde hij onderwerpen als de uitbraken van onder andere polio, mazelen en rode hond onder niet-gevaccineerden, de recente bofepidemie onder Nederlandse, gevaccineerde studenten en de weerstand die werd ondervonden bij de invoering van het HPV-vaccin. Het blijft een uitdaging om te zorgen dat de vaccinatiegraad van ernstige infectieziekten hoog blijft in de huidige kritische maatschappij; zeker bij de jongere generatie die niet bekend is met de klinische beelden.

Dr. Cecile van Els van het voormalig Nederlands Vaccin Instituut (NVI, nu onderdeel van het RIVM) behandelde daarna uitgebreid de basis immunologie die een rol speelt bij vaccinaties. Behalve dat haar presentatie voor de meesten onder ons een opfrissing immunologie was, benadrukte ze de noodzaak van dit opkomend specialisme bij de ontwikkeling van nieuwe vaccins.

Dr. Aalzen de Haan uit Groningen gaf aan hoe de ontwikkeling is geweest van het RSV-vaccin sinds de jaren '60 van de vorige eeuw. Dieper ging hij in op de ontwikkelingen ten aanzien van een geïnactiveerd vaccin met een Toll-Like Receptor (TLR) ligand adjuvans. Hiermee kan een ernstige bronchiolitis worden voorkomen na blootstelling en wordt er een goede immuunrespons opgewekt met hoog-affiene antistoffen. Kortom, de ontwikkelingen voor een RSV-vaccin zijn hoopvol.

Professor Joep Galama van het Universitair Medisch Centrum Nijmegen besprak de WHO polio-eradicatie campagne die polio had moeten uitroeien in 2000 en de progressie die daarmee is gemaakt. Door het gebruik van het orale poliovaccin (OPV) in grote delen van de wereld, is polio bijna verdwenen. Uitbraken werden voornamelijk in Afrika groots aangepakt door honderdduizenden inwoners tegelijk te vaccineren. Onderzoeken die monovalent (m) OPV vergeleken met bivalent (b)OPV en trivalent (t)OPV toonden aan dat een betere wereldwijde eradicatie bewerkstelligd kan worden met het bOPV-vaccin. Daarna kan met

het IPV, dat altijd in Nederland gebruikt is geweest, de eradicatie gehandhaafd blijven.

De toename van kinkhoest in Nederland was het volgende onderwerp, besproken door dr. Sabine de Greeff. Zij promoveerde in 2010 op het onderzoek vanuit het RIVM naar de effectiviteit, veiligheid en de gevolgen van de invoering van het acellulair vaccin, naast de verandering in de leeftijden waarop gevaccineerd wordt. Vanwege de meldingsplicht van kinkhoest vindt landelijke surveillance plaats. Daaruit blijkt dat er meer kinkhoest wordt gediagnosticeerd; waarschijnlijk als gevolg van afnemende immuniteit onder de bevolking en de toename in circulatie van nieuwe stammen die meer pertussis-toxines produceren. De morbiditeit onder (jong-)volwassenen valt mee, maar de morbiditeit en mortaliteit onder jonge zuigelingen is nog steeds aanzienlijk. Daarom pleitte De Greeff voor het vaccineren van gezinsleden van jonge babies. Of zouden zwangeren al gevaccineerd moeten worden?

Professor Joost Ruitenbergh begon de middagsessie met een voordracht over de rol van de Gezondheidsraad bij de advisering (en invoering) van nieuwe vaccins. Hij gaf een overzicht van de introductie van de verschillende vaccins sinds de invoering van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) in 1957 en de criteria die gebruikt worden bij de besluitvorming ten aanzien van een advies naar de minister van VWS. Het meest recente advies betrof het hepatitis-B-vaccin dat per 2011, bij kinderen geboren vanaf augustus, zal worden ingevoerd.

De (mogelijke) bijwerkingen van vaccins werden voorheen gemeld aan het NVI. Sinds het NVI is ingelijfd bij het RIVM, vertelde dr. Hans Rümke, is dit overgeheveld naar de LAREB. Van belang is natuurlijk het onderscheid tussen bijwerkingen die geen relatie hebben met het vaccin en bijwerkingen die dat wel hebben. Het onderscheid tussen levend verzwakt vaccin en “dood” vaccin en het optreden van lokale of systemische klachten kwam aan de orde.

Correspondentieadres: Marion Kolader, AIOS Medische Microbiologie, AMC, afdeling Medische Microbiologie, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, e-mail: M.Kolader@amc.uva.nl

Van sepsis naar bacteremie, een onmogelijke regulatoire discussie?

C. Geluk, A.C.G. Voordouw, A. Vollaard

Daarnaast is het van belang om bij het overlijden van een kind na een vaccinatie, duidelijk de relatie met het vaccin te onderzoeken. In de moderne maatschappij, waarbij velen kritisch staan tegenover vaccinaties, is het registreren en onderzoeken van de relaties van klachten na vaccinaties essentieel.

In de laatste sessie van de dag gaf internist-infectioloog dr. Luc Gelinck van de MC Haaglanden Groep uit Den Haag een overzicht van de verschillende afweerstoornissen die van invloed zijn op de immuunrespons en de complicaties na vaccinatoediening. Patiënten die stoornissen hebben in de humorale afweer, cellulaire afweer, of andere aandoeningen die verhoogde infectierisico's met zich meebrengen, passeerden de revue. Ook de immuunrespons na vaccinatie bij verschillende patiënten met afweerstoornissen of patiënten die medicatie gebruikten die hun afweer beïnvloedden, werden behandeld.

Professor Hanneke Schuitemaker wijdde daarna uit over de vorderingen met het HIV-vaccin. Het HIV-virus is over de decennia veranderd, waardoor de immuunrespons ook is veranderd: het HIV-virus is in toenemende mate resistent tegen de humorale en cellulaire immuniteit, wat vaccinontwikkeling voor HIV bemoeilijkt.

Professor Robert Sauerwein sloot deze interessante dag af met een levendig betoog over malaria en de hoopvolle ontwikkelingen ten aanzien van een malariavaccin, waarbij vrijwilligers werden geïnfecteerd met malaria, terwijl zij chloroquine slikten. Maar een klein percentage van de deelnemers kreeg malaria na hernieuwde blootstelling. Naast de ontwikkelingen naar een malariavaccin blijft het natuurlijk noodzakelijk om ook door middel van andere preventiemaatregelen deze dodelijke ziekte wereldwijd aan te pakken.

Tijdens de afsluitende borrel werd al duidelijk dat deze dag genoeg stof opleverde voor discussies. De wetenschapscommissie vond het een uitdaging om een boeiende, leerzame dag te organiseren. Uit de reacties tot nu toe blijkt het symposium wederom geslaagd te zijn.

Wij willen hiermee alle sponsors, sprekers, voorzitters en met name alle aanwezigen bedanken voor een interessante dag. Wij hopen dat iedereen heeft genoten. Tot volgend jaar!

Mede namens de wetenschapscommissie,
*Marion Kolader, Lonneke Bode, Felix Geeraedts,
 Joost Hopman en Anneloes Vlek*

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 hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie lijden gedurende 10 dagen of langer. *Kindere (inclusief neonaten) en adolescenten < 16 jaar:* Behandeling van invasieve candidiasis; Prophylaxe van Candida infectie bij patiënten die allogene hematopoëtische 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 kwaken 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 levertumorvorming 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 preneoplasische 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 bloeddurem 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- MAT 12 months sales 12/10) /Average daily dose over 14 days recommended treatment (Source:product SPC's) 2. SmPC Mycamine 25042008 MYC2011-729



Het handhaven van de indicatie sepsis bij breedspectrum-antibiotica is al lange tijd een punt van discussie voor de verschillende registratie-autoriteiten in Europa. Sepsis is een inflammatoire respons op een microbiële invasie die in ernst kan variëren afhankelijk van de contraregulatoire respons.¹ Een recent Europees onderzoek op intensive-care-afdelingen laat zien dat sepsis een hoge kans op sterfte geeft: 32,2% bij ernstige sepsis tot 54,1% in geval van septische shock.² In het geval van een vermoede onderliggende infectie, in de meeste gevallen bacterieel van aard, is bestrijding van de infectie met antibiotica een belangrijk onderdeel van de empirische behandeling van sepsis.

In het verleden zijn diverse antibiotica, zoals bijvoorbeeld imipenem, geregistreerd voor de behandeling van sepsis. Naar aanleiding van de ontwikkeling van de richtlijn van de Europese registratie-autoriteit voor de beoordeling van antibacteriële middelen, werd in 2004 vastgesteld dat, in het kader van registratiestudies en de beschrijving in de productinformatie, algemene indicaties (bijvoorbeeld 'lagere luchtweginfecties') niet meer aanvaardbaar waren en door specifiekere indicaties (bijvoorbeeld 'community acquired pneumonia') vervangen dienden te worden.³ Omdat de indicatie 'sepsis', zonder deze te relateren aan een intiële infectiehaard, moeilijk te onderbouwen was met klinische onderzoeken en te weinig informatief was voor voorschrijvers, werd deze indicatie onvoldoende specifiek bevonden. In de praktijk is, in het kader van *antibiotic stewardship*, rationeel voorschrijven van antibiotica essentieel; enerzijds voor adequate behandeling en anderzijds voor preventie van het ontstaan van resistentie. Daarbij is sepsis een syndroombeschrijving van milde systemische ontsteking zonder ernstige klinische gevolgen tot multi-orgaan falen en hypotensie. De keuze van antimicrobiële therapie is daarbij afhankelijk van de ernst van de sepsis, de aard en locatie van de veronderstelde primaire infectie en de gevoeligheid van de betrokken pathogenen, wat de noodzaak voor een specifiekere indicatie nog meer benadrukt. Na 2004 werd sepsis als indicatie in de productinformatie daarom niet meer geaccepteerd. Wat niet wegneemt dat in veel verouderde productinformatie-teksten, algemene indicaties, waaronder sepsis, nog wel voorkomen.

In het licht van recente pogingen om indicaties en doseringen in de productinformatie van antibiotica in het algemeen, en imipenem/cilastatine, ceftazidim en piperacilline/tazobactam in het bijzonder, in alle Europese landen te harmoniseren, is binnen de Europese registratie-autoriteit de discussie over de indicatie sepsis weer opgelaaaid. Gezien de belangrijke plaats voor antibiotica in de behandeling van sepsis, is een alternatief voor deze indicatie voor behandelaars gewenst, en is gezocht naar mogelijke formuleringen die een dergelijke indicatie wel voldoende specifiek en informatief maken. Het probleem hierbij is onder meer de grote diversiteit in terminologie en definities die voor deze aandoening gehanteerd worden in de omschrijving van de indicaties in de productinformatie. Dit geldt niet alleen voor verschillende producten, maar ook voor verschillende landen en daarmee verschillende behandelpraktijken, en maakt de discussie noodzakelijk, maar ook bijna onmogelijk. Daarnaast is het primaire doel van productinformatie het vaststellen van een rationeel doseringsadvies in een bruikbare indicatie. Hiertoe dient, voor het gebruik van antibiotica in de behandeling van sepsis, de balans werkzaamheid-schadelijkheid van de antimicrobiële therapie als onderdeel van de totale behandeling onderzocht te zijn in relatie tot de onderliggende infectie.

Uiteindelijk is men voor de bovengenoemde antibiotica tot een compromis gekomen in de omschrijving van de indicatie, die enerzijds recht doet aan de noodzakelijke multisysteem behandeling van een heterogeen syndroom als sepsis, en anderzijds voldoende richting geeft voor effectieve en veilige antimicrobiële therapie als onderdeel van die behandeling.⁴ Voor imipenem/cilastatine, ceftazidim en piperacilline/tazobactam heeft

C. Geluk, A.C.G. Voordouw, A. Vollaard
 Correspondentieadres: dr. A.C.G. Voordouw, klinisch hoofd
 beoordelaar farmacotherapeutische groep IV (anti-infectiva),
 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, e-mail:
 ac.voordouw@cbg-meb.nl

dit geresulteerd in de vervanging van de indicatie ‘sepsis’ door: ‘Treatment of patients with bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above.’, waarbij ‘any of the infections listed above’ verwijst naar de indicaties waarvoor het middel geregistreerd is.^{5,7} Een Nederlandse vertaling voor deze indicatie is momenteel nog niet vastgesteld.

Literatuur

- Munford RS (1994). Sepsis and septic shock. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th Edition. McGraw-Hill, Inc.
- Vincent J, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri M, Reinhart K, Gerlach H, et al.; on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006;34:344-53.

- European Medicines Agency. Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Londen: 2004. CPMP/EWP/558/95 rev 1.
- European Medicines Agency. Draft guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Londen: 2010. CPMP/EWP/558/95 rev 2.
- Tienam – Article 30 Referral – Annex III Summary of Product Characteristics http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tienam_30/WC500099970.pdf
- Fortum – Article 30 Referral – Annex III Summary of Product Characteristics http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Fortum_30/WC500098366.pdf
- Tazocin – Article 30 Referral – Annex III Summary of Product Characteristics http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tazocin_30/WC500098367.pdf

Bacterial colonisation of the nasal and nasopharyngeal cavities in children. The Generation R Study

A. Lebon

Inleiding

Op 16 maart 2011 promoveerde Ankie Lebon aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op het proefschrift *Bacterial colonisation of the nasal and nasopharyngeal cavities in children. The Generation R Study*. Promotores waren prof. dr. H.A. Moll en prof. dr. dr. A. van Belkum.

Onderzoek

Nasale kolonisatie met *Staphylococcus aureus* en nasofaryngeale kolonisatie met *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok), *Haemophilus influenzae* en *Moraxella catarrhalis* is meestal onschuldig, maar verhoogt wel het risico op verspreiding van deze pathogenen op populatieniveau en auto-infectie in het individu. Gezien de recente ontwikkelingen in vaccinbeleid en onderzoeken die de rol bespreken van deze pathogenen in de ontwikkeling van atopische en infectieziekten op jonge leeftijd beoogt dit proefschrift het vóórkomen en de determinanten van kolonisatie bij jonge kinderen te beschrijven, evenals de consequenties op het niveau van de humorale immuunrespons, luchtwegsymptomen en atopische dermatitis. De onderzoeken in het kader van dit proefschrift vonden plaats in het Generation R-onderzoek, een populatiegebaseerd prospectief geboortecohort in Rotterdam.

Prevalentie en determinanten van bacteriële kolonisatie

S. aureus-kolonisatie in het eerste levensjaar is beduidend anders dan bij volwassenen, ondanks het feit dat pasgeborenen een vergelijkbare kolonisatieprevalentie hebben als volwassenen, rond de 50%. Deze prevalentie daalt in de loop van het eerste levensjaar tot 11,9%. Permanent dragerschap blijkt in het vroege leven nog niet aan de orde te zijn. De associatie tussen glucocorticoïdreceptor single nucleotide polymorfismen (SNP) en *S. aureus*-kolonisatie zoals bij volwassenen werd aangetoond, is ook nog niet te zien op jonge leeftijd. Bij driejarigen lijkt er echter een eerste associatie zichtbaar te zijn, die vergelijkbaar is met die bij volwassenen. Een eerste aanwezigheid dat de zogehete host-pathogeen-match, die leidt tot permanent dragerschap, wellicht op die leeftijd begint te ontstaan.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT

Kolonisatie met *S. pneumoniae*, *H. influenzae* en *M. catarrhalis* is qua prevalentie precies omgekeerd aan de prevalentie van *S. aureus*-kolonisatie. Kolonisatie met deze pathogenen is laag bij de geboorte en neemt toe in de volgende levensjaren met prevalenties tot 43,5%, 31,7% en 29,6%, respectievelijk. Het fenomeen van crowding (kinderdagverblijfbezoek en/of aanwezigheid van broertjes en zusjes) is geassocieerd met een hoger risico op kolonisatie met deze micro-organismen.

Specifieke humorale immuunrespons en bacteriële kolonisatie

Het huidige pneumokokkenvaccin biedt bescherming tegen een beperkt aantal pneumokokken-serotypen; de typen die het meest ziekte veroorzaken. Sinds de introductie van het pneumokokkenvaccin is een verschuiving in ziekteveroorzakende serotypen waargenomen. Een breder vaccin zou hier mogelijk een oplossing tegen bieden. In dit proefschrift wordt de humorale immuunrespons tegen specifieke pneumokokken en *S. aureus* virulentie-eiwitten beschreven bij jonge kinderen. Zowel antipneumokokken als antistafylokokken IgG-niveaus waren hoog bij de geboorte en daalde in de eerste 6 maanden conform verwachting, waarna de antistofproductie toe nam. IgA en IgM waren laag in het navelstrengbloed en stegen direct vanaf de geboorte. Maternale antistoffen tegen pneumokokken- en stafylokokkenproteïnen beschermden de kinderen niet tegen kolonisatie met pneumokokken en *S. aureus*. Verder waren maternale antipneumokokken IgG-niveaus niet gecorreleerd met luchtweginfecties. Vanaf de leeftijd van 6 maanden waren verscheidene antistoffen tegen pneumokokken virulentieproteïnen, namelijk IgG gericht

Correspondentieadres: dr. A. Lebon, Erasmus MC - Sophia kinderkliniek, De Generation R Studie Groep, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, e-mail: a.lebon@erasmusmc.nl

<p>Medische vragen over een Pfizer geneesmiddel? Bel gratis Pfizer bv 0800-medinfo (633 46 36).</p> <p>Verkorte productinformatie VFEND (januari 2011). Samenstelling: VFEND 50 mg en 200 mg filmomhulde tabletten bevatten respectievelijk 50 mg en 200 mg voriconazol. VFEND 1.V., poeder voor oplossing voor infusie, bevat 200 mg voriconazol per flacon, overeenkomend met een 10 mg/ml oplossing na reconstitutie. VFEND 40mg/ml poeder voor orale suspensie bevat per ml 40 mg voriconazol. Indicaties: Behandeling van invasieve aspergillose, candidemie bij niet-neutropenische patiënten, fluconazol-resistente ernstige invasieve Candida-infecties, ernstige schimmelinfecties, veroorzaakt door <i>Scedosporium</i> spp en <i>Fusarium</i> spp. VFEND dient in eerste instantie te worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties. Farmacotherapeutische groep: Antimycotica voor systemisch gebruik; triazolodivaten; ATC code: J02A C03. Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen; gelijktijdige toediening van de CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, kindine, en van rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, ergotamine-alkaloiden (ergotamine, dihydro-ergotamine), ritonavir (in een dosering van tweemaal daags 400 mg en hoger) en siolimuz; gelijktijdig gebruik van voriconazol en simvastatin. Waarschuwingen en voorzorgs: Voorzichtigheid bij toediening aan patiënten met een overgevoeligheid voor andere azolen. Sommige azolen, met inbegrip van voriconazol, zijn geassocieerd met een verlenging van het QT-interval. Er deden zich zeldzame gevallen voor van tonsade de pointes bij patiënten behandeld met voriconazol, die risicofactoren vertoonden en die gelijktijdig geneesmiddelen toegediend kregen die mogelijk aan deze voorvallen hadden bijgedragen. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van voriconazol aan patiënten met potentieel pro-arritmische factoren. Elektrolytstoornissen dienen voor aanvang van de behandeling met VFEND te worden gecontroleerd en gecorrigeerd. Ernstige hepatische reacties, die meestal eversibel zijn na staken van de dosis infusie, kunnen optreden. Controle van de leverfunctie dient zowel bij kinderen als bij volwassenen en zowel bij aanvang van de behandeling als bij patiënten met abnormale leverfunctiewaarden routinematig tijdens de behandeling te worden uitgevoerd. Er zijn meldingen geweest van langdurige ongewenste voorvallen met betrekking tot het zicht, inclusief troebel zicht, optische neuritis en papilloedeem. Acuta nierfalen kan voorkomen, daarom is een controle van de nierfunctie noodzakelijk. Patiënten, vooral kinderen, met risicofactoren voor acute pancreatitis dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens behandeling met VFEND. Controle van serumamylase of -lipase kan worden overwogen. Patiënten ontwikkelen zelden radiatieve huidreacties tijdens VFEND behandeling. Bij uitbreiding van deze reacties dient VFEND toediening te worden gestopt. Daarnaast is VFEND geassocieerd met fototoxiciet en pseudoephorie. Bij patiënten met fototoxiciet en bijkomende risicofactoren werd plaveiselcarcinoom van de huid gemeld. Stopzetting van de behandeling met VFEND moet dan overwogen worden. Patiënten dienen tijdens de behandeling intense of langdurige blootstelling aan direct zonlicht te mijden en zo nodig maatregelen te nemen zoals beschermende kleding en zonnbrandcrème. Onder de leeftijd van twee jaar zijn de veiligheid en effectiviteit van VFEND niet aangetoond. Voriconazol is geïndiceerd voor pediatrische patiënten van twee jaar of ouder. De orale biologische beschikbaarheid kan beperkt zijn bij pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar met malabsorptie en een voor de leeftijd zeer laag lichaamsgewicht. In dat geval is de intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen. Bij gelijktijdig gebruik met fenytoïne of rifabutine wordt een zorgvuldige controle van de fenytoïnespiegels of volledige bloedzetting (bij rifabutine) aanbevolen. Een frequente controle op methadongestabilisatie ongewenste voorvallen en toxiciteit, waaronder, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van voriconazol. Een dosisvermindering van methadon kan noodzakelijk zijn. Verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten die een op alfentanil gelijkende structuur hebben en door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met voriconazol. Aangezien de halfwaardetijd van alfentanil viervoudig verlengd wordt wanneer alfentanil gelijktijdig met voriconazol wordt toegediend en aangezien het gelijktijdig gebruik van voriconazol met fentanyl resulteert in een verhoging van de gemiddelde AUC 0-∞ van fentanyl, kan het nodig zijn de opioïdgerelateerde bijwerkingen regelmatig te controleren (inclusief een langer toezicht op de ademhaling). Verlaging van de dosis oxycodon en andere langwerkende opiaten die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met voriconazol. Het kan nodig zijn de opioïdgerelateerde bijwerkingen regelmatig te controleren. De gelijktijdige toediening van oraal voriconazol en oraal fluconazol resulteerde in een significante verhoging van de Cmax en AUCv van voriconazol bij gezonde proefpersonen. Controle van de met voriconazol geassocieerde bijwerkingen is aanbevolen als voriconazol openvoërgind na fluconazol wordt gebruikt. Gelijktijdige toediening van voriconazol en lage dosis ritonavir (tweemaal daags 100 mg) dient vermeden te worden, tenzij de risico/ batenanalyse het rechtvaardigt. Wanneer voriconazol gelijktijdig met efavirenz wordt toegediend, dient de dosis voriconazol te worden verhoogd tot 400 mg om de 12 uur en dient de dosis van efavirenz te worden verlaagd tot 300 mg om de 24 uur. De tabletten bevatten lactose en mogen niet gebruikt worden bij Lapp-lactase deficiënte of glucose-galactose-malabsorptie patiënten. De orale suspensie bevat saccharose en mag niet gebruikt worden bij patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van fructose-intolerantie, sucrose-isomaltase-deficiënte of glucose-galactose-malabsorptie. Bijwerkingen: De meest gerapporteerde, zeer vaak voorkomende bijwerkingen (≥1/10) zijn: pijnleer oedeem, hoofdpijn, visusstoornis (inclusief troebel zicht, chromatische en fotofobie), buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, huiduitslag en pyrexie. Verder zijn vaak (≥1/100, <1/10) waargenomen: verhoogde leverfunctiewaarden (met inbegrip van ASAT, ALAT, alkalische fosfatase, gammaGT, LDH, bilirubine), verhoogde bloedcreatininespiegel, pancytopenie, beenmergdepressie, leukopenie, trombocytopenie, purpura, anemie, duizeligheid, verwardheid, tremor, agitatie, paresthesie, Acute respiratory distress-syndroom, longpedeem, ademnood, thoraxpijn, acuut nierfalen, hematurie, exfoliatieve dermatitis, angstichthoedeem, lichthoeveroeligheidsreactie, maculo-papulaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, oedeem, pruritus, atopische erytheem, rugpijn, hypokaliëmie, gastro-enteritis, griepachtige symptomen, hypotensie, tromboflebitis, flebitis, reactie/ontsteking op de injectieplaats, rillingen, asthenie, sinusitis, geelzucht, cholestaatische geelzucht, depressie, angst, hallucinaties. Soms (≥1/1.000, < 1/100) zijn waargenomen: verlengd geëncigeerd QT interval op het electrocardiogram, verhoogde bloeddruempiegel, verhoogde bloedcholesterolspiegel, ventrikelfibrillatie, ventriculaire aritmie, syncope, supraventriculaire aritmie, supraventriculaire tachycardie, tachycardie, bradycardie, diffuse intravasculaire coagulatie, agranulocytose, lymfadenopathie, eosinofilie, heseoedeem, ataxie, diplopie, vertigo, hyposthesie, papilloedeem, oogenestosems (inclusief optische neuritis), nystagmus, scleritis, blefaritis, pancreatitis, peritonitis, duodenitis, gingivitis, glossitis, gezwollen tong, dyspepsie, constipatie, nefritis, proteïnurie, syndroom van Stevens-Johnson, angioneurotisch oedeem, allergische dermatitis, urticaria, geneesmiddelovergevoeligheid, psoriasis, artritis, bijnierschorsinsufficiënte, anafylactische reactie, overgevoeligheid, leverfalen, hepatitis, hepatomegalie, cholecystitis, cholelithiasis. Zelden (≥1/10.000, <1/1.000) komen voor: tonsade de pointes, ventriculaire tachycardie, volledig atrioventriculair blok, bundle-branch-block, nodaal sine, convulsie, anecefaliepatie, syndroom van Guillain-Barré, entropion, oculaire symptomen, perifere neuropathie, slapeloosheid tijdens infusie, retinae bleeding, optische atrofie, oogdrainage, corneastroebeling, hypoaacus, tinnitis, dysgeusie, tubulaire necrose van de nier, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, discoidie lupus erythematosus, pseudoephorie, hypertensie, hyperthyreoïdie, pseudomembraneuze colitis, lymfagitis, hepatisch coma, insomnie. Afleveringsstatus: U.R. Verpakking en Registratienummer: VFEND, filmomhulde tabletten 50 mg: EU/1/02/212/006 (30 stuks), filmomhulde tabletten 200 mg: EU/1/02/212/018 (30 stuks) VFEND, poeder voor oplossing voor infusie 200 mg: EU/1/02/212/025 (1 injectieflacon) VFEND, poeder voor orale suspensie: EU/1/02/212/026 (1 flacon). Vergoeding en prijs: VFEND, filmomhulde tabletten en poeder voor orale suspensie worden volledig verged binnen het GVS, VFEND 1.V. wordt verged volgens de Beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen*. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z Index tase. Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636). De volledige productinformatie (SPC van 20 december 2010) is op aanvraag verkrijgbaar. Registratieadres: Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.</p>	<p>Postbus 37 2900 AA Capelle aan den IJssel www.pfizer.nl</p> <p>11.NE.1.6</p>
<p>Referenties: 1.Herbrecht et al. (2002) NEJM:374 (6) 408-415 2. SmPC september 2010</p>	



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

tegen BVH-3, NanA, SP1003, PpmA, PsaA, SlrA SP0189, geassocieerd met een verlaagd risico op luchtweginfecties bij kinderen. Een aantal van deze specifieke antistoffen zijn eveneens gecorreleerd met eerdere kolonisatiestatus, mogelijk in reactie op kolonisatie en een eventueel daarbij horende klinische dan wel subklinische infectie. Deze specifieke antistoffen lijken echter geen bescherming te geven tegen toekomstige asymptomatische kolonisatie. In de literatuur is een negatieve correlatie beschreven tussen *S. aureus* en pneumokokken. Er is echter geen rol weggelegd voor specifiek maternaal IgG, en ook niet voor IgG- en IgA-respons tegen *S. aureus* en pneumokokken proteïne-antigenen geproduceerd door het kind zelf, in deze negatieve correlatie.

Bacteriële kolonisatie en ziekte-uitkomst

Nasale kolonisatie met *S. aureus* in het eerste levensjaar is geassocieerd met atopische dermatitis in het eerste en tweede levensjaar. In het bijzonder kolonisatie bij 6 maanden en frequente kolonisatie in het eerste levensjaar waren geassocieerd met atopische dermatitis en de ernst van de symptomen. Deze associatie tussen *S. aureus*-

kolonisatie en atopische dermatitis lijkt afhankelijk te zijn van het glucocorticoïdreceptorgen. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* en *M. catarrhalis* zijn geassocieerd met luchtwegsymptomen zoals wheezing en luchtweginfecties. Frequente kolonisatie met deze pathogenen in het eerste levensjaar is geassocieerd met een verhoogd risico op klachten van wheezing in het daaropvolgende jaar. Echter, de kans op luchtweginfecties lijkt verlaagd te zijn na frequente kolonisatie in het eerste levensjaar. Dit beschermende effect van frequente kolonisatie op het ontstaan van luchtweginfecties ontstaat wellicht door de productie van een (humorale) immuunrespons na een klinische of subklinische infectie rond het moment van kolonisatie.

Bacteriële kolonisatie op de jonge kinderleeftijd is een dynamisch proces. Interacties tussen pathogenen, omgevings- en genetische factoren spelen een belangrijke rol in kolonisatieprevalentie, -dynamiek, en de ontwikkeling van infecties en atopische ziekten. Verder onderzoek zal een beter begrip van het fenomeen kolonisatie moeten brengen, vooral om betere preventie tegen de consequenties te kunnen ontwikkelen.

Verkorte productinformatie ECALTA (november 2010). **Samenstelling:** ECALTA bevat 100 mg anidulafungin per injectieflacon, overeenkomend met een 3,33 mg/ml oplossing na reconstitutie met water voor injecties. De verdunde oplossing bevat 0,77 mg/ml anidulafungin. **Indicaties:** Behandeling van invasieve candidiasis bij volwassen niet-neutropenische patiënten. ECALTA is hoofdzakelijk onderzocht bij patiënten met candidemie en slechts bij een beperkt aantal patiënten met diepgelegen *Candida* infecties of met abcesvorming. **Farmacotherapeutische groep:** Antimycotica voor systemisch gebruik, andere antimycotica, ATC-code: J02 AX 06. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen; overgevoeligheid voor andere geneesmiddelen uit de groep van echinocandinen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** De werkzaamheid van ECALTA bij neutropenische patiënten met candidemie en bij patiënten met diepgelegen *Candida* infecties of intra-abdominaal abces en peritonitis is niet vastgesteld. De klinische werkzaamheid is hoofdzakelijk beoordeeld bij niet-neutropenische patiënten met *C. albicans* infecties en bij een kleiner aantal patiënten met niet-*albicans* infecties, voornamelijk *C. glabrata*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis*. Patiënten met *Candida*-endocarditis, -osteomyelitis of -meningitis en bekende *C. krusei* infectie zijn niet onderzocht. Verhoogde waarden van leverenzymen zijn waargenomen bij gezonde personen en patiënten die met anidulafungin werden behandeld. Er zijn geïsoleerde gevallen van significante leverstoornis, hepatitis of leverfalen gerapporteerd. Bij patiënten met verhoogde leverenzymen tijdens behandeling met anidulafungin dient te worden gecontroleerd op tekenen van verslechterende leverfunctie en dient het risico/voordeel van voortzetting van behandeling met anidulafungin geëvalueerd te worden. In een onderzoek bij ratten is verergering van infusie-gerelateerde reacties door gelijktijdige behandeling met anesthesica waargenomen waarvan de klinische relevantie onbekend is. Men dient voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van anidulafungin en anesthesica. Patiënten met een zeldzame erfelijke fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Bijwerkingen:** Bijwerkingen in klinische studies waren meestal licht tot matig en leidden zelden tot stopzetting van de behandeling. De meest gerapporteerde, vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) zijn: coagulopathie, convulsies, hoofdpijn, diarree, braken, misselijkheid, verhoogd creatininegehalte in het bloed, uitslag, pruritus, hypokaliëmie, flushing, verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde aspartaat-aminotransferase, verhoogd bilirubine in het bloed, verhoogde gamma-glutamyltransferase. Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) zijn waargenomen: pijn in de bovenbuik, urticaria, hyperglykemie, hypertensie, opvliegers, pijn op de infusieplaats, cholestase. Bijwerkingen uit spontane meldingen met frequentie Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn: hypotensie, bronchospasmen, dyspneu. **Afleveringsstatus:** UR. **Verpakking en Registratienummer:** ECALTA, 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie: EU/1/07/416/002 (1 injectieflacon met 100 mg poeder). **Vergoeding en prijzen:** ECALTA wordt vergoed volgens de 'Beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen'. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-Index taxen. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (8334636).** De volledige productinformatie (SPC van 12 oktober 2010) is op aanvraag verkrijgbaar. **Registratiehouder:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**

Referenties:

1. Ecalta® 2009 Summary of Product Characteristics.
2. CHMP Assessment report for ECALTA (EMA/CHMP/323008/2009, 29 May 2009)
3. Reboli AC, Rolstein G, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine* 2007;356(24):2472-82.*
4. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Weston IE. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:227-33.
5. Dowell JA, Schranz J, Baruch A, Foster G. Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:1373-82.
6. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Damle B. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:305-14.
7. Dowell JS, Stogniew M, et al., Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol*, 2007. 47:461-70.

* In deze studie werd anidulafungin-IV vergeleken met fluconazol-IV bij 245 patiënten met invasieve candidiasis. Het primaire eindpunt was globale respons (microbiologisch en klinisch) aan het eind van de IV-behandelingsperiode.



ECT-10-009

IN MEMORIAM

Sjaak Sloos

F. Vlaspolder

Met verbijstering nam ik kennis van het plotseling overlijden van dr. J.H. Sloos, arts-microbioloog, op 13 april 2011. Hij werd slechts 48 jaar. Sjaak Sloos werd geboren op 22 mei 1962 te Uden (Noord-Brabant). Zowel zijn artsopleiding als zijn specialisatie voltooide hij in Leiden met prof. dr. C.P.A. van Boven als opleider. Hij werd in 1996 als arts-microbioloog ingeschreven in het specialistenregister. Na een jaar in Gouda werkzaam te zijn geweest op het Streeklaboratorium, versterkte hij vanaf april 1998 de afdeling Medische microbiologie in Alkmaar en Den Helder. Al vanaf het begin van zijn aantreden binnen de ziekenhuizen vond hij dat er zinnig met de diagnostiek en de antimicrobiële therapie om gesprongen diende te worden. Mede op zijn initiatief zijn er jarenlang

arts-assistenten vanuit de medische microbiologie actief geweest op diverse verpleegafdelingen om het voorgeschreven antibioticabeleid te monitoren en in overleg met de artsen-microbioloog te finetunen. In een periode van vier jaar zijn er 4000-5000 consulten gedaan. Onder zijn voorzitterschap van het antibioticumplatform is het eerste digitale formularium voor het Medisch Centrum Alkmaar en het Gemini Ziekenhuis tot stand gekomen. Tijdens de eerste vier jaren van zijn verblijf in onze ziekenhuizen besteedde hij naast zijn normale werkzaamheden tijd aan zijn promotie, die hij in 2002 voltooide. Na zijn promotie begon hij met veel enthousiasme aan ons kwaliteitssysteem te werken en de CCKL-accreditatie was in 2008 een feit. Ook zijn interesse in automatisering resulteerde in het papierloos werken op het laboratorium voor medische microbiologie.

Hij kwam veelal afstandelijk en formeel over. Ik heb hem leren kennen als iemand die veel betrokkenheid toonde als er iemand binnen of buiten het laboratorium zijn hulp nodig had.

Niet alleen zijn familie en vrienden, maar ook de degenen die hem tijdens zijn werkzame periode hebben meegemaakt, zullen hem missen.

Alkmaar, mei 2011



Dr. J.H. (Sjaak) Sloos, 1962-2011

Correspondentieadres: dr. F. Vlaspolder, arts-microbioloog, Medisch Centrum Alkmaar, afdeling Medische microbiologie, Postbus 501, 1800 AM Alkmaar, e-mail: f.vlaspolder@mca.nl

AANKONDIGINGEN

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.ocl?pageid=32&id=91>
Inlichtingen: www.nspoh.nl, telefoon 020-4097000, e-mail info@nspoh.nl

AGENDA

23 juni 2011

Symposium mycologie

Maastricht Infection Center, Maastricht UMC
Informatie: www.minc.eu

23 juni 2011

Schimmels en toxinen in de levensmiddelenindustrie

Hotel de Biltse Hoek, De Bilt
Informatie: www.foodmicro.nl/sym.htm

29 juni-2 juli 2011

International Conference on Prevention & Infection Control, IPIC

Genève, Zwitserland
Informatie: www.icpic2011.com

30 juni-1 juli 2011

Tuberculosis Diagnostiek Dagen

Congrescentrum Elzenveld, Antwerpen
Informatie: www.tuberculosis.rivm.nl

30 juni 2011

SWAB-symposium

Mediaplaza, Utrecht
Informatie: www.swab.nl; www.congresscare.com

30 juni 2011

Old Herborn University Seminar; bacterial species as partners and pathogens

Hohe Schule, Herborn-Dill, Duitsland
Informatie: www.old-herborn-university.de

10-11 augustus 2011

2nd International Workshop on Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis

Curaçao
Informatie: www.hinmax2011.org

5 september 2011

Werkgroep Algemene Medische Microbiologie (voorheen werkgroep Oost & West)

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein; aanvang 14.00 uur
Informatie: T. Schulin, 024-3614356; R.W. Vreede, 015-2604305

17-20 september 2011

51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)

Chicago, VS
Informatie: ASM, 1752 N Street, NW Washington, DC 20036-2804, VS ICAAC@asmusa.org; ICAAC@itsmeetings.com; www.icaac.org

21-24 september 2011

European Society for Clinical Virology (ESCV), 14th Annual Meeting

Funchal, Madeira, Portugal
Informatie: ggomes.funchal@abreu.pt;
www.escv2011madeira.com

28 september 2011

VMS Veiligheidsprogramma's thema's (lijn) sepsis, POWI en vitaal bedreigde patiënt

Reehorst, Ede
Informatie: www.nivaz.nl

2-5 oktober 2011

5th Trends in Medical Mycology

Valencia, Spanje
Informatie: www.TIMM2011.org; www.CongressCare.com

3 oktober 2011

Werkgroep Hygiëne en Infectiepreventie (HIP)

Hoog Brabant, Utrecht; aanvang 15.00 uur
Informatie: Hans Koeleman (secretaris), 010-4616076

3-6 oktober 2011

7th European Congress on Tropical Medicine and International Health

Barcelona, Spanje
Informatie: www.festmihbarcelona2011.org/HomeWeb.aspx

4 oktober 2011

Nederlandse Werkgroep Klinisch Virologie (NWKV)

Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch
Informatie: Ann Vossen (secretaris), 071-5263931;
www.nvmm.nl/nwkv

12-14 oktober 2011

7th European Meeting on Molecular Diagnostics

Kurhaus, Den Haag
Informatie: www.molecularmeeting.com

26-30 oktober 2011

42nd World Conference on Lung Health

Lille, Frankrijk
Informatie: Scientific2011@theunion.org; www.theunion.org

17 november 2011

Najaarsvergadering NVMM en VIZ

Rotterdam
Informatie: www.nvmm.nl

24 november 2011

Using the flexible endoscope. Opening Pandora's box?

UMC Groningen; aanvang 9.30 uur. Programma volgt.

30 november 2011

Bijeenkomst van de Werkgroep West, medische microbiologie

Gouda; aanvang 14.00 uur
Informatie: R.W. Vreede, 015-2604305

12 december 2011

330e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie

Huize Heyendaal, Nijmegen; aanvang 14.30 uur
Informatie: S. Kuipers.

12 december 2011

Werkgroep Hygiëne en Infectiepreventie (HIP)

Hoog Brabant, Utrecht; aanvang 15.00 uur
Informatie: Hans Koeleman (secretaris), 010-4616076;
www.nvmm.nl/hip

2012

10 januari 2012

Nederlandse Werkgroep Klinisch Virologie (NWKV)

Alysis Ziekenhuis, Velp
Informatie: Ann Vossen (secretaris), 071-5263931;
www.nvmm.nl/nwkv

9 februari 2012

NVAMM-symposium

KNAW-gebouw, Amsterdam

31 maart-3 april 2012

22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Londen, Engeland
Informatie: AKM Congress Service, P.O. Box, CH-4005 Basel, Zwitserland

13-16 juni 2012

15th International Congress on Infectious Diseases (ICID), in collaboration with the Infectious Disease Association of Thailand

Bangkok, Thailand
Informatie: www.isid.org/15th_icid

ORATIE

11 mei 2011 - Prof. dr. ing. D. Soolingen, bijzonder hoogleraar met leeropdracht Translationeel onderzoek tuberculose. Kleine oorzaken, grote gevolgen. UMC St Radboud Nijmegen, Faculteit der Medische Wetenschappen.

PERSONALIA

Nieuwe leden

- Mw. M.P. Bos, Baarnseweg 111, 3734 CB Den Dolder
- Mw. A.J.H. Cremers, Spreeuwenstraat 8, 6542 XJ Nijmegen
- Dr. D.A. Diavatopoulos, UMC St Radboud, Laboratorium Kindergeneeskunde Infectieziekten (LKI), 224, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
- F.C.G. Geeraedts, F. Leggerstraat 34, 9728 VS Groningen
- Mw. J. Heidema, Rendierstraat 10, 3523 ST Utrecht
- W.T. Hendriksen, Goudsesingel 16, 3011 KB Rotterdam
- R. Heymans, Saskerstraat 146, 1831 CP Koedijk
- Mw. A. Karczmarek, Check-Points, R&D, Binnenhaven 5, 6709 PD Wageningen
- C.H. van den Kieboom, Weezenhof 3460, 6536 GV Nijmegen
- Mw. F. Koene, Maastricht University Medical Centre, Afd. Medische Microbiologie, P. Debeyelaan 25, 6229 HX Maastricht
- Mw. dr. E. van Pelt-Verkuil, Hazewinkelstraat 114, 2313 EW Leiden
- Mw. J.M. Refos, Erasmus MC, Afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam

- Mw. I.A. Rodenhuis, Universitair Medisch Centrum Groningen, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 30001, 9700 RB Groningen
- Mw. A. Russcher, Maredijk 80, 2316 VP Leiden
- Mw. T. Schoffelen, Groenestraat 120, 6531 HV Nijmegen
- P.D. Terpstra, Kanaalstraat 29', 1054 WZ Amsterdam
- Mw. J. Veenemans, Bassecour 38, 6701 EB Wageningen
- Mw. M.E.P. Vissers, Draaiom 40, 6545 PA Nijmegen

Adreswijzigingen

- S.A. de Jager, Zaans Medisch Centrum, Afd. Medische Microbiologie, Koningin Julianaplein 58, 1502 DV Zaandam
- Dr. J. Murk, Erasmus MC, Afd. Virologie, 's-Graven-dijkwal 230, 3015 CE Rotterdam
- M. Fijnenberg, R/Biopharm AG, An der Neuen Bergstrasse 17, 64297 Darmstadt, Duitsland
- F. Hagen, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten, Weg door Jonkerbos 100, 6532 SZ Nijmegen
- A. Molijn, DDL Diagnostic Laboratory, Fonteynen-burghlaan 7, 2275 CX Voorburg
- Mw. H. Berkhout, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen

PROMOTIES

26 oktober 2010 - E. Plasmeijer

Proefschrift: *Exploring betapapillomavirus infections and their association with cutaneous squamouscell carcinoma development*

Promotores: prof. dr. A.C.M. Kroes en prof. dr. A. Green.
Copromotor: dr. M.C.W. Feltkamp.

LUMC Leiden, afd. Medische Microbiologie

1 december 2010 - J. Liefhebber

Proefschrift: *Hepatitis C virus intracellular host interaction*

Promotor: prof. dr. W.J.M. Spaan. Copromotor: dr. H.J. van Leeuwen.

LUMC Leiden, afd. Medische Microbiologie

4 februari 2011 - F.J. Slim

Proefschrift: *Functioning with leprosy impairments in The Netherlands: the consequences and diagnosis of foot disabilities*

Promotores: prof. dr. F. Nollet en prof. dr. W.R. Faber (emeritus). Copromotores: dr. C.H.M. van Schie en dr. M. Maas.

AMC Amsterdam, afd. Revalidatie en afd. Dermatologie

8 februari 2011 - M.A. van Geer

Proefschrift: *Adenovirus targeting for gene therapy of pancreatic cancer*

Promotor: prof. dr. R.P.J. Oude Elferink. Copromotor: dr. P.J. Bosma.

AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde

1 maart 2011 - T. Johannes

Proefschrift: *Experimental strategies in the treatment of acute renal failure in sepsis*

Promotor: prof. dr. ir. C. Ince.

AMC Amsterdam, Afd. Anesthesiologie

8 maart 2011 - C.J. Duncombe

Proefschrift: *Outcomes of antiretroviral therapy in Thai adults*

Promotores: prof. dr. J.M.A. Lange en prof. dr. D. Cooper.
AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde; University of New South Wales, Sydney, Australië

9 maart 2011 - N.B. Tran

Proefschrift: *Tuberculosis epidemiology in Vietnam: The Role of HIV, drug resistance and genotype*

Promotor: prof. dr. M.W. Borgdorff.

AMC Amsterdam, afd. Klinische Epidemiologie en Biostatistiek

16 maart 2011 - A. Lebon

Proefschrift: *Bacterial colonisation of the nasal and nasopharyngeal cavities in children – The Generation R Study*

Promotores: prof. dr. A. van Belkum en prof. dr. H.A. Moll.
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten en afd. Kindergeneeskunde

30 maart 2011 - S. van der Borgh

Proefschrift: *Making HIV programmes work. The Heineken workplace programme to prevent and treat HIV infection 2001-2010*

Promotores: prof. dr. T.F. Rinke de Wit en prof. dr. J.M.A. Lange. Copromotor: dr. M.F. Schim van der Loeff.

AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde

1 april 2011 - M.J. van Gils

Proefschrift: *Cross-reactive neutralizing humoral immunity in HIV-1 disease: Dynamics of host-pathogen interactions*

Promotor: prof. dr. H. Schuitemaker.

AMC Amsterdam, afd. Experimentele Immunologie

1 juni 2011 - S.J.C. Verhaegh

Proefschrift: *Epidemiology and pathogenesis of Moraxella catarrhalis colonization and infection*

Promotor: prof. dr. A. van Belkum. Copromotor: dr. J.P. Hays.
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

17 juni 2011 - M.B.B. McCall

Proefschrift: *Pro-inflammatory cytokine response against Plasmodium falciparum: Induction, dynamics and protective role of Interferon-gamma in malaria*

Promotores: prof. dr. R. Sauerwein en prof. dr. M.G. Netea.
UMC St Radboud Nijmegen, afd. Medische Microbiologie en afd. Interne Geneeskunde

24 juni 2011 - D. van Manen

Proefschrift: *The influence of host genetic factors on HIV-1 infection*

Promotor: prof. dr. H. Schuitemaker. Copromotor: dr. A.B. van 't Wout.

AMC Amsterdam, afd. Experimentele Immunologie

7 juli 2011 - S.M. Bol

Proefschrift: *Host genetic effects on HIV-1 replication in macrophages*

Promotor: prof. dr. H. Schuitemaker. Copromotor: dr. A.B. van 't Wout.

AMC Amsterdam, afd. Experimentele Immunologie

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 tegelijdertijd 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 leektaal.

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 paginnummer die verschillen van het eerste paginnummer, 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