

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



De Mexicaanse griepandemie van 2009: een overzicht

•
MRSA-contactonderzoek: zin of onzin?

•
Generieke kwaliteitsindicatoren antibioticagebruik in het ziekenhuis

•
Complement en ontsteking

•
Een nieuw tijdperk voor hepatitis-C-behandeling

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



© 2011, Van Zuiden Communications B.V.

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

Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176

Inhoud

Van de redactie	4
Transmissieroute	5
Artikelen	
De Mexicaanse griep пандеміе van 2009: een overzicht met focus op Nederland <i>J.C. de Jong, G.F. Rimmelzwaan, G.A. Donker, A. Meijer, W. van der Hoek en A.D.M.E. Osterhaus</i>	6
De zin of onzin van MRSA-contactonderzoek bij medewerkers na beschermd contact <i>W. Maathuis-de Haan, E. van Luijtelaar-Boot, A. Troelstra</i>	13
Generieke kwaliteitsindicatoren antibioticagebruik in het ziekenhuis <i>C.M.A. van den Bosch</i>	19
Complement en ontsteking <i>B.L. Herpers, G.T. Rijkers</i>	22
Verenigingsnieuws	
Aankondiging Najaarsvergadering NVMM	32
CBG	
Een nieuw tijdperk voor hepatitis-C-behandeling <i>T. van Rossum, A. Vollaard, B. Voordouw</i>	33
Groeten uit het buitenland <i>D. Soeltan-Kaersenhout</i>	36
Samenvatting proefschrift	
<i>Staphylococcus aureus</i> and healthcare-associated infections <i>M. Ekkelenkamp</i>	38
Rubrieken	
Agenda	40
Promoties	41
Personalia	41
Auteursinstructies	42

Foto omslag: Centrum: Vaxigrip® Influenzavaccin, Sanofi Pasteur MSD.
Linksonder/rechtsboven: Immunofluorescentiekleuring van influenza-A in humane embryonale longfibroblasten

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

Stilte voor de storm?

Artikel 24 van de Universele Verklaring van de Rechten van de Mens stelt dat iedereen recht heeft op rust en vrije tijd. In Nederland werd dat in 1966 wettelijk bekrachtigd. Om meteorologische redenen gaan we in Nederland meestal in de zomer op vakantie. Wandelen door bos en over hei, avontuurlijke vakanties in verre landen, veel maaltijden in restaurants of boven een rokende barbecue, zwemmen in open water. Eigenlijk vormen alle vakantieactiviteiten een bron van infecties. Het onovertroffen boek *Infections of Leisure* van David Schlossberg kan weer een prominente plaats krijgen op het bureau. Want op dit moment bevinden we ons in een microbiologisch rustige periode. De EHEC-golf heeft ons land nauwelijks aangedaan en de *Klebsiella* OXA-48 is tot nu toe in slechts een paar ziekenhuizen binnengedrongen, maar we kunnen ons opmaken voor een stormachtige hoeveelheid patiënten met infecties uit de hele wereld. Leverbotten uit Italië, West-Nile uit Roemenië, malaria uit Griekenland, mazelen uit Frankrijk, dengue van de Bahama's en dan hebben we het nog niet gehad over de gewone gevallen van shigellose uit Egypte, waarbij overigens te verwachten valt dat door de revolutie aldaar en afname van het aantal toeristen ook het aantal importgevallen van shigellose zal afnemen, en alle kinderen met een gek vlekje die worden verdacht van de ziekte van Lyme.

Voordat u al uw aandacht zal moeten wijden aan die spannende puzzeltjes wil ik uw aandacht vestigen op een aantal zeer interessante artikelen in dit nummer van het NTMM. Jan de Jong en collega's bieden een evenwichtige terugblik op de Mexicaanse griep. Binnen de infectiepreventie bestaat een groot aantal initiatieven om tot een efficiënt gebruik van isolatie- en screeningsmiddelen te komen. Maathuis-de Haan en collega's hebben door middel van een enquête een inventarisatie gemaakt van het beleid na MRSA-contact en op basis van dit onderzoek wordt de richtlijn aangepast. In het artikel van Van den Bosch worden we attent gemaakt op de RIANt-studie, die tot doel heeft indicatoren te ontwikkelen die de kwaliteit van het gevoerde antibioticumbeleid kunnen meten. We kijken uit naar de resultaten van die studie.

Als laatste ben ik zeer verheugd dat de hoofdredactie, die na het vertrek van Michiel van Rijn als hoofdredacteur

van het NTMM, alleen uit mezelf bestond, is versterkt met Gunnar Andriessse. Hij stelt zichzelf hieronder aan u voor!

Veel leesplezier,
Wim Ang

Even voorstellen: nieuw redactielid

Gunnar Andriessse (1969): sinds kort vorm ik met Wim Ang de hoofdredactie van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* (NTMM). Ik ben opgegroeid in Vleuten, Bunnik en De Meern, na mijn middelbare school (Bonifatiuscollege te Utrecht) ben ik gaan studeren in Rotterdam (Erasmus Universiteit) om vervolgens weer terug te gaan naar Utrecht voor mijn promotieonderzoek (bij Prof. Gooszen en Prof. Akkermans) en opleiding tot arts-microbioloog (UMC Utrecht, Prof. Verhoef), om daarna weer terug te verhuizen naar Rotterdam, waar ik bijna zes jaar heb gewerkt als arts-microbioloog in zowel het Amphia Ziekenhuis, als het Franciscus Ziekenhuis en het Lievensberg Ziekenhuis (Maatschap Artsen-Microbioloog Brabant). Om ook de rest van Nederland beter te leren kennen, werk ik sinds 1 oktober 2010 voor het Laboratorium voor Infectieziekten (LVI) te Groningen op de locatie in Emmen. Gemiddeld blijf ik zo geografisch toch een beetje een Utrechenaar!



De brug met het veld, versteviging van een bestaande structuur

H.A. Bijlmer

De periode dat men in twee werelden tegelijk staat, is leerzaam. Recentelijk ben ik overgestapt van een laboratorium microbiologie 'in het veld' naar een 'centrum'. Het centrum is het RIVM van waaruit veel lijnen liggen naar het veld en veel lijnen samenkomen vanuit het veld. Door een lange opzegtermijn heeft de transmissie van de ene wereld naar de andere iets weg gekregen van een 'slow virus'-infectie, maar daar houdt de vergelijking op, want in tegenstelling tot een virus is hierover nagedacht.

In ieder geval stond ik gedurende een lange periode nog met één been in het veld en met het andere al in het centrum. In de nieuwe functie kom je dan in een bestaande, goed lopende, indrukmakende organisatie met een laboratoriumpotentieel waar je in het veld alleen van mocht dromen. De meeste dingen lopen prima, sommige dingen zijn nog niet geregeld, maar daaraan wordt gewerkt. En in dat laatste deel zitten de leerzame momenten.

Na een episode van inwerken begrijp je opeens waarom bepaalde initiatieven minder goed uit de startblokken zijn gekomen vanuit het centrum en ook waarom bepaalde wensen van het veld niet in vervulling gaan. Waarom leveren de collegae in het veld niet alle materialen en gegevens aan, zodat daarmee in het belang van de openbare gezondheidszorg verdere typering of surveillance kan worden gedaan? Waarom kan het centrum zijn resultaten niet snel, liefst elektronisch, terugrapporteren naar het veld, zodat daarmee de directe patiëntenzorg is gebaat? Je kunt de antwoorden op die vragen met de ene dan wel de andere pet op gemakkelijk beantwoorden, waardoor een beter begrip ontstaat voor het gehele proces en tegelijkertijd de schakels zijn te benoemen die ontbreken in de ketting.

De leermomenten worden door de dubbelganger ook beleefd wanneer met frisse blik en vol energie de waargenomen lacunes worden ingevuld. Het grote centrum blijkt niet makkelijk uit de startblokken te komen. De lijnen mogen dan kort zijn, het blijken er nogal veel te zijn, waardoor de instemming of advies van deze of gene al snel niet wordt gevraagd of ingewonnen. Bij een groot infectieprobleem is 'in het veld' een crisisteam binnen twee uur bij elkaar en zijn de taken verdeeld; bij de grote broer heeft dat meer voeten in de aarde. Ook kan het een verhelderende ervaring zijn wanneer je zowel de verzender bent van een bericht (met uiteraard een relevante boodschap) als de ontvanger van (weer) een bericht.

Laat ik echter niet te veel stil blijven staan bij de mogelijk minder soepel verlopende puntjes, maar hardop zeggen dat het buitengewoon leuk is om de stap naar een *Nationaal Referentie Instituut* te maken, met een andere invalshoek op infectieziekten te kijken vanuit een landelijk perspectief. Niet meer toekijken van een afstand naar de gebeurtenissen rond de Oxa-48-problematiek, de EHEC-uitbraak, de Q-koorts- of Lyme-diagnostiek, maar actief mee te werken aan mogelijke oplossingen. En dan blijkt dat er nog veel aan de weg kan worden getimmerd om de brug naar het veld te verstevigen.

De 'Transmissieroute' wordt voortgezet door Jan van Zeijl, arts-microbioloog, Izore, Friesland

Correspondentieadres: dr. H.A. Bijlmer, hoofd afdeling Bacteriologie en Parasitologie, RIVM-CIB-LIS, e-mail: henk.bijlmer@rivm.nl

De Mexicaanse griep pandemie van 2009: een overzicht met focus op Nederland

J.C. de Jong, G.F. Rimmelzwaan, G.A. Donker, A. Meijer, W. van der Hoek, A.D.M.E. Osterhaus

Samenvatting

In 2009 ontstond er vanuit Mexico een goedaardige pandemie veroorzaakt door een tot dan toe onbekend varkensinfluenza-A(H1N1)-virus. Doordat het grootste deel van de bevolking geen antilichamen tegen dit virus bezat, kon dit virus zich snel en wereldwijd verspreiden en verdrong het bijna volledig de seizoensinfluenza-virussen-A(H1N1) en -A(H3N2). In seizoen 2010/2011 heeft het virus de plaats als gewoon seizoensinfluenza-virus overgenomen van het oude A(H1N1)-virus, naast het teruggekeerde A(H3N2)-virus. Er werden in zeven maanden vaccins ontwikkeld die in Nederland halverwege de herfstepidemie werden toegediend en niet-risicogroepen 80-90% bescherming boden tegen virologisch bevestigde Mexicaanse griep.

De impact van de pandemie was in de orde van een seizoensepidemie. De leeftijdsverdeling van de ziektelast was echter anders. Kinderen van 0-14 jaar werden het meest getroffen, 15-44-jarigen het minst. Personen tussen de 45 en 64 jaar hadden een kleinere kans om ziek te worden dan kinderen, maar een even groot risico op intensievecare-opname en overlijden. De 65-plussers waren relatief immuun. In Nederland stierven in het seizoen 2009/2010 63 personen aan virologisch bevestigde Mexicaanse griep. De ziekenhuizen en intensievecare-afdelingen werden extra belast.

Trefwoorden: influenza, pandemie, influenza-A(H1N1) 2009, epidemiologie, vaccinatie

Inleiding

Na de Spaanse griep in 1918 en de (milde) Russische griep in 1977 ontstond in maart 2009 in Mexico de derde influenzapandemie veroorzaakt door een A(H1N1)-virus in 100 jaar. De Mexicaanse griep – officieel influenza-A(H1N1) 2009 genoemd – werd veroorzaakt door een tot dan toe onbekend varkensvirus.¹ Ziektegevallen bij reizigers uit Mexico en de Verenigde Staten (VS) werden reeds in april wereldwijd ontdekt.² Later in 2009 volgden er epidemieën in de winter van het zuidelijk halfrond (juni - augustus), in juli in Engeland³ en in de herfst in de rest van het noordelijk halfrond.

Was de Mexicaanse griep wel een pandemie?

Op 11 juni 2009 verklaarde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) de Mexicaanse epidemie tot pandemie. Deze beslissing werd bekritiseerd, omdat de impact niet ernstiger was dan van een gewone seizoensgriep. Toch werd voldaan aan de WHO-omschrijving van een pandemisch virus, versie 2009, opgesteld vóór het uitbreken van de Mexicaanse griep. Hierin waren (in tegenstelling met de vorige versie) geen criteria voor de pathogeniteit opgenomen.

1. Het Mexicaanse virus was van dierlijke oorsprong en week antigenetisch sterk af van de circulerende humane seizoensinfluenza-A(H1N1)-virussen.¹ Het grootste deel van de bevolking had er geen antilichamen tegen en het virus verspreidde zich snel en wereldwijd.

2. Tijdens de eerste epidemieën verdrong het nieuwe A(H1N1)-virus vrijwel volledig de oude seizoensinfluenza-A-virussen.⁴ Dit kunnen alleen pandemische virussen.

3. De Europese zomer laat geen significante verspreiding van seizoensinfluenzavirussen toe. Pandemische virussen kunnen dan wel epidemisch worden, omdat de afweer daartegen bij de bevolking veel lager is. De zomerepidemie in Engeland bevestigde dus het pandemisch karakter van de Mexicaanse griep.

In Nederland langzame verspreiding en een herfstepidemie

De eerste in Nederland herkende patiënt met Mexicaanse griep werd ziek op 27 april 2009. In de zomer van 2009 werden in Nederland twee kleine griepgolven van import-

Dr. J.C. de Jong, prof. dr. G.F. Rimmelzwaan en prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus, virologen, Erasmus MC, afdeling Virologie, Nationaal Influenza Centrum, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

Dr. G.A. Donker, huisarts-epidemioloog, NIVEL, Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg, afdeling CMR-peilstations Nederland, Postbus 1568, 3500 BN Utrecht.

Dr. A. Meijer, viroloog, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

Drs. W. van der Hoek, arts-epidemioloog, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

Correspondentieadres: dr. J.C. de Jong, Erasmus MC, Faculteit Geneeskunde, afdeling Virologie, Nationaal Influenza Centrum, Postbus 2040, 3000 CA, Rotterdam, e-mail: jong7662@planet.nl.

gevallen geregistreerd (figuur 1).⁵ Zoals ieder jaar werd de incidentie van (niet-virologisch onderzochte) influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) wekelijks berekend door het NIVEL.⁶ Begin oktober 2009 (week 41) lag de incidentie van IAZ voor het eerst boven de achtergronddrempel van 5,1 gevallen op 10.000 inwoners (figuur 1). Tegelijkertijd stegen de aantallen virusdetecties (figuur 1) en ziekenhuisopnamen, en twee weken later de aantallen sterfgevallen. Half november (week 46) bereikte de incidentie van IAZ de piek met 19 gevallen op 10.000 inwoners. Half december (week 51) eindigde de epidemie.

Omvang van de Mexicaanse griepidemieën

In 2009 werden na de epidemieën seroprevalentiepercentages tot 30-40% gevonden.^{3,7} Dergelijke hoge serologische *attack rates* werden ook tijdens de influenza-A(H3N2)-pandemie van 1968 gerapporteerd.

Op basis van gegevens uit Australië en de VS kan worden geschat dat in 2009 vijf tot 20% van de wereldbevolking symptomatisch werd geïnfecteerd met het Mexicaanse virus.^{8,9} Door een beleidsverandering begin augustus 2009 is voor Nederland deze *attack rate* tijdens de herfstepidemie niet te berekenen.⁵

Vooraf kinderen kregen de Mexicaanse griep

Engels onderzoek van sera toonde aan dat in de zomer-epidemie van 2009 van de nul- tot vierjarigen, vijf- tot

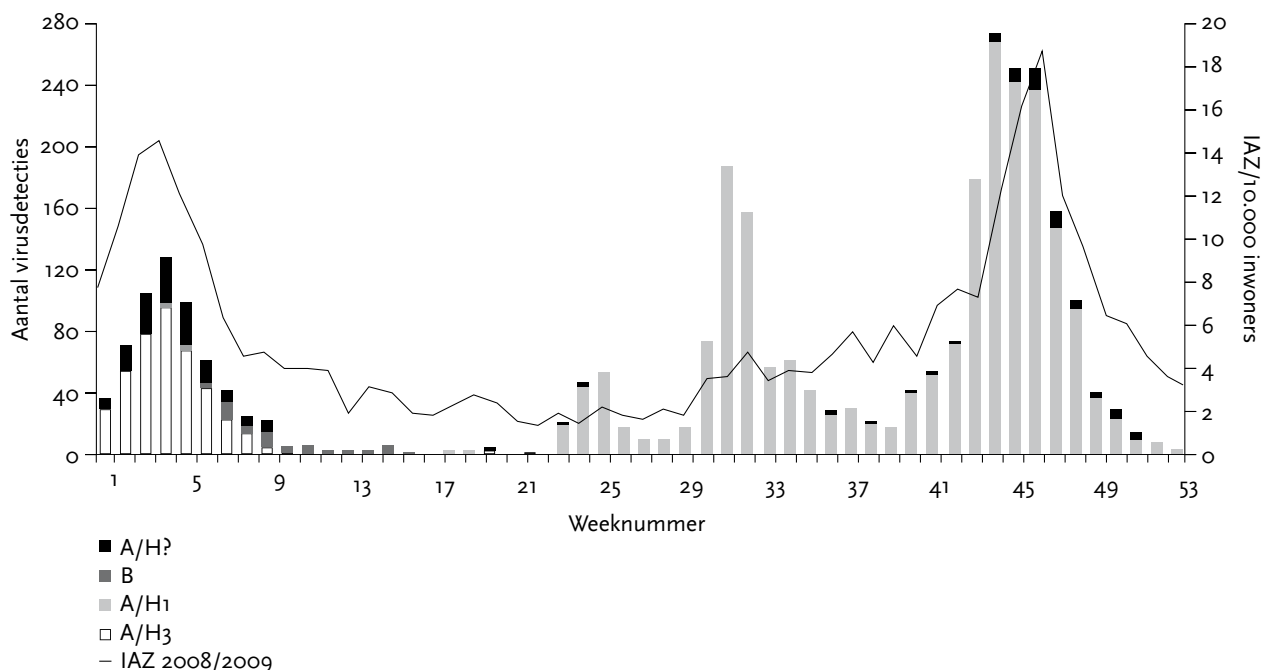
14-jarigen en 15-24-jarigen respectievelijk 21%, 42% en 21% werd geïnfecteerd met het Mexicaanse virus, terwijl in de hogere leeftijdsklassen de infectie niet kon worden aangetoond.³ In Nederland werden begin 2010 antilichamen gevonden bij 35% van de vijf- tot 19-jarigen, 7% van de 20-39-jarigen en minder dan 3% van de 40-60-jarigen.⁷ Figuur 2A geeft de incidenties van (niet-virologisch onderzochte) IAZ, berekend door het NIVEL. De hoogste incidentie lag bij nul- tot vierjarigen. Bij ernstiger ziektebeelden verschoven de incidentiepieken van virologisch bevestigde Mexicaanse griepgevallen naar hogere leeftijden (figuur 2B, 2C en 2D).¹⁰

Ziektebeeld en sterfte

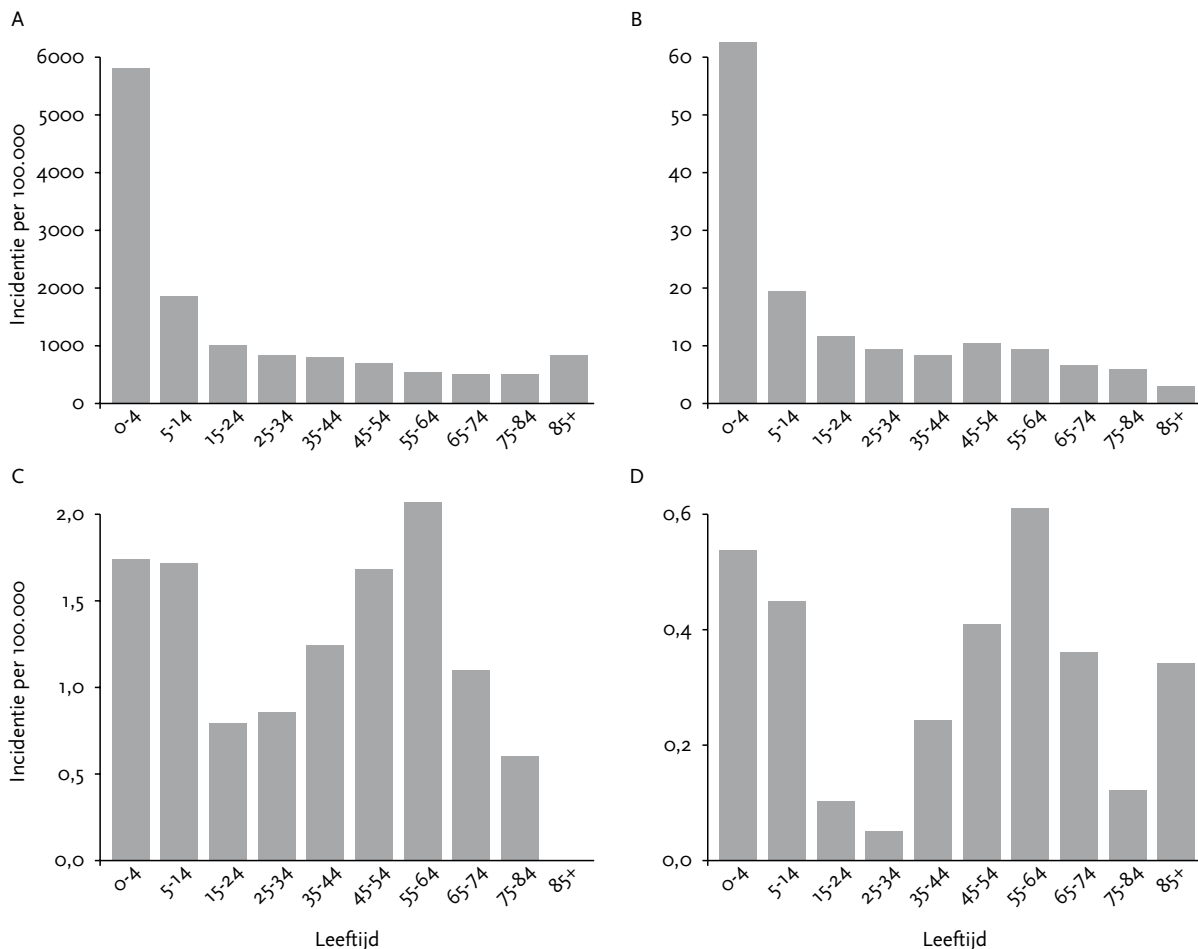
Buiten de risicogroepen had de pandemie vooral een goedaardig karakter. Complicaties werden het meeste gerapporteerd bij personen met onderliggend lijden. Tijdens de herfstepidemie hadden in Nederland rond 60% van de ziekenhuispatiënten en 90% van de overleden patiënten een medische problematiek.¹¹ Er was geen sprake van een opvallende toename in incidentie van pneumonie of een andere leeftijdsverdeling daarbij.

In Australië en Nieuw-Zeeland had rond 50% van de patiënten op intensievecare(IC)-afdelingen een virale pneumonie of het acuut respiratoir distresssyndroom (ARDS), waarbij antibiotica niet werkzaam zijn, 20% had een secundaire bacteriële longontsteking.¹²

Figuur 1. Incidenties in 2009 in Nederland per week van (niet-virologisch onderzochte) influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) per 10.000 inwoners (rechteras) en aantallen influenzavirusdetecties in klinisch materiaal uit ziekenhuizen en NIVEL-peilstations, ontvangen door het Nederlandse NIC (linkeras). Vóór week 20 waren de gedetecteerde A(H1N1)-virussen seizoensvirussen, na week 20 Mexicaanse influenza-A(H1N1)-virussen, behalve in week 31 en 33, toen er nog twee seizoens-A(H1N1)-virussen werden aangetoond. Vanaf week 32 waren alleen detecties van het Mexicaanse influenza-A(H1N1)-virus bij ziekenhuisopname of overlijden meldingsplichtig, waardoor vanaf die week de wekelijkse aantallen hiervan abrupt lager werden. Bronnen: NIC, Nationaal Influenza Centrum en NIVEL, Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg.



Figuur 2. Incidenties per 100.000 inwoners van de aangegeven leeftijdsklasse van influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) (A, n=632), ziekenhuisopnamen (B, n=1962), opnamen op een intensievecare(IC)-afdeling (C, n=219) en sterfgevallen (D, n=53) in Nederland in de periode van 5 juni t/m 31 december 2009 (week 23 t/m week 53). Paneel A betreft niet-virologisch onderzochte gevallen van IAZ, panelen B, C en D patiënten met virologisch bevestigde Mexicaanse griep. Paneel B geeft de ziekenhuisopnamen weer zonder de opnamen op een IC-afdeling. Bronnen: NIVEL, Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.



Het aantal bij de WHO gemelde sterfgevallen aan virologisch bevestigde Mexicaanse griep was wereldwijd 18.449, in de Europese Unie (EU) 3000, in de VS 2689 en in Nederland 63. Per miljoen inwoners was de mortaliteit respectievelijk 2,7, 6,1, 3,8 en 8,7. Deze getallen zeggen weinig. De verschillen kunnen – naast aan ongelijke viruscirculatie – ook worden toegeschreven aan verschillen in surveillance, socio-economische omstandigheden en comorbiditeit met onder meer roken en COPD. Bovendien lagen de werkelijke aantallen zeker hoger. Alleen al voor de VS kwam men tot een schatting van 12.470.⁹

In Nederland werden in het seizoen 2009/2010 slechts 63 sterfgevallen gerapporteerd.¹¹ Voor seizoensinfluenza wordt het jaarlijkse aantal aan influenza toe te schrijven sterfgevallen tussen 1980 en 1990 op gemiddeld rond 800 geschat.¹³ Het verschil met de pandemie lijkt groot. De gebruikte meetmethoden lopen echter sterk uiteen. Voor 2009 betreffen de cijfers (verplichte) meldingen van sterfgevallen met virologisch bevestigde Mexicaanse griep.

De sterfte aan de seizoensgriep daarentegen is berekend als het verschil tussen de waargenomen totale sterfte tijdens de influenza-epidemie en de sterfte in overeenkomstige perioden zonder influenza-activiteit. De waarde van deze zogenoemde oversterfte is als verschil tussen twee grote getallen onnauwkeurig. Toch is de mortaliteit tijdens de herfstepidemie van 2009 ongetwijfeld veel lager geweest dan bij de seizoensinfluenza. Dat blijkt ook uit het ontbreken van meetbare oversterfte.¹¹

Voor de letaliteit (*case fatality ratio*) van de Mexicaanse pandemie berekende men in Nieuw-Zeeland een waarde van 0,005% en in de VS 0,02%.⁹ Voor de pandemieën van 1918, 1957 en 1968 kan de letaliteit worden geschat op respectievelijk 2%, 0,3% en 0,1%.^{14,15} Deze gegevens suggereren dat de Mexicaanse griep goedaardiger was dan de grote pandemieën uit de 20^e eeuw en ook groter dan de seizoensgriep waarbij de letaliteit voor Nederland op 0,2% kan worden geschat.¹³

Eén van de redenen van de lage mortaliteit was de eerdergenoemde relatieve immuniteit van ouderen.

Verder hebben ook jongeren influenza-A-virusinfecties doorgemaakt. Deze gaven hen eveneens enige weerstand tegen het Mexicaanse virus, hoewel niet in de vorm van antilichamen. Infecties met influenzavirussen induceren ook T-cel-immuniteit. Deze vertoont een grote kruisreactiviteit tussen de verschillende influenza-A-subtypen en verschaft een zekere mate van kruisbescherming.

De totale ziektelast

Vanaf de leeftijd van 65 jaar daalden de incidenties van ziekenhuisopnamen, IC-opnamen en sterfgevallen aan Mexicaanse griep (figuur 2). Dit is bij seizoensepidemieën ongewoon. Daarbij vindt gemiddeld 95% van de sterfgevallen plaats bij 65-plussers,¹⁶ bij de Mexicaanse pandemie was dit 14%.¹¹ Bij vergelijking van de totale ziektelast van de Mexicaanse griep met die van een gemiddelde seizoensepidemie is het daarom zinvoller niet het aantal sterfgevallen maar het aantal door sterfte verloren levensjaren te berekenen. Met de methode van de zogenaamde *Disability Adjusted Life Years*, werkend op basis van incidentie, ziekteduur, complicaties en door sterfte verloren levensjaren, is gevonden dat de ziektelast van de pandemie vergelijkbaar was met die van een gemiddelde seizoensepidemie.¹⁷

De totale ziektelast omvat ook de morbiditeit met haar gevolgen, zoals de extra belasting van medische voorzieningen. Het aantal opnamen in ziekenhuizen (2156)¹¹ en IC-afdelingen (1472)¹⁸ was tijdens de pandemie slechts weinig verhoogd ten opzichte van een gewone seizoensepidemie (respectievelijk 1915 en 1366).¹³ Er was echter een extra belasting wegens de eis dat patiënten met Mexicaanse griep geïsoleerd moesten worden verpleegd. Toch zijn er voor zover bekend geen grote capaciteitsproblemen geweest die niet konden worden opgelost door patiënten naar een ander ziekenhuis te vervoeren. Ook was het gunstig dat de piek van de jaarlijkse RS-virusepidemie pas optrad na de pandemische herfstgolf.

De virusdiagnostische laboratoriumdiensten werden eveneens extra belast. Het aantal onderzochte monsters was in het Erasmus MC tijdens de pandemie ongeveer driemaal hoger dan in een gewone seizoensepidemie (rond 18.000 tegen rond 6000), de kosten bijna viermaal zo hoog (rond 1.100.000 tegen rond 300.000 euro). De werkdruk was ongeveer verdubbeld en af en toe moest er overwerk worden verricht.

Er waren diverse redenen voor de uitvoerige diagnostiek, die verschoven in de loop van de pandemie. In de zomer van 2009 werden alle bekende respiratoire patiënten bemonsterd om na te gaan in hoeverre het nieuwe virus al in de bevolking was doorgedrongen en hoe ernstig het ziektebeeld was teneinde de komende belasting van de medische voorzieningen te kunnen inschatten. In de herfst werden alleen nog ziekenhuispatiënten bemonsterd met als doel het beloop van de pandemie te volgen en

mogelijke veranderingen in ziektelast, ziektebeeld en pathogeniteit van het virus te kunnen signaleren. Bij vorige pandemieën werd soms een tweede golf met een hogere virulentie waargenomen, bijvoorbeeld tijdens de Spaanse griep van 1918, een ontwikkeling die zich gelukkig niet bij het nieuwe A(H1N1)-virus heeft voorgedaan. Een andere reden om patiënten te blijven bemonsteren, was om tijdig het ontstaan van resistentie van het virus tegen antivirale middelen te ontdekken. Dit verschijnsel is in 2008 bij het seizoensinfluenza-A(H1N1)-virus opgetreden en het is met name bij immuungecompromitteerde patiënten van belang dit te weten.

De relatieve immuniteit van ouderen

De (betrekkelijke) immuniteit van ouderen werd in vele landen gesignaleerd^{4,19} en werd ook waargenomen bij de pandemieën van 1918 (H1N1), 1957 (H2N2) en 1968 (H3N2).¹⁴ Bij de pandemie van 2009 was er evenwel meer aan de hand. In Australië bijvoorbeeld was de mediane leeftijd van de Mexicaanse griepgevallen 21 jaar en in 2008 voor het A(H3N2)-virus 33 jaar, maar in 2008 voor het seizoens-A(H1N1)-virus 23 jaar, niet significant afwijkend van die in 2009.⁴ De predispositie voor jongeren was – althans de laatste 100 jaar – karakteristiek voor subtype A(H1N1) in het algemeen.

Onverwacht waren in vele sera van 65-plussers – afgenomen in 2004 en 2005 – antilichamen tegen het Mexicaanse virus aantoonbaar. Boven de 80 jaar was zelfs de meerderheid seropositief, terwijl vrijwel alle personen jonger dan 65 jaar seronegatief waren.²⁰ Dit verklaart de genoemde weerstand van ouderen. Waarschijnlijk werd deze immuniteit verworven bij eerdere infecties met subtype-A(H1N1)-virussen, deels daterend van vóór 1957. Zelfs bleken antilichamen tegen het Mexicaanse virus ook het in 2005 gereconstrueerde Spaanse griepvirus uit 1918 te neutraliseren en vice versa.²¹

De immuniteit van ouderen bleek ook uit de bevindingen van het *Surveillance Network Infectieziekten Verpleeghuizen* van het RIVM dat in 2009 niet vaker IAZ of pneumonie en geen detectie van het Mexicaanse virus registreerde.¹¹

Vaccinatie: voorzichtigheid troef

Al vanaf de aanvang leek de Mexicaanse griep even goedaardig als de seizoensgriep en zou vaccinatie van de klassieke risicogroepen dus voldoende zijn. Er waren echter opmerkelijke overeenkomsten met de Spaanse griep. Bij beide was het virus subtype-A(H1N1) en beide hadden een predispositie voor jongeren. De Spaanse griep begon eveneens als milde ziekte en kreeg pas later haar ernstige verloop.¹⁵ Daarom wilde de Nederlandse overheid de optie van een algemene vaccinatie openhouden.

De vaccin formulering was een even lastig probleem. Bij vaccinstudies voor het vogelgriepvirus-A(H5N1) waren toevoeging van een adjuvans en twee vaccinaties

noodzakelijk gebleken om beschermende antilichaamtiteren te induceren. Meeegewogen werd ook dat bij een (te verwachten) aanvankelijk vaccintekort alle landen hetzelfde percentage van hun bestelling zouden ontvangen. Meer bestellen betekende meer ontvangen op een moment dat het vaccin het hardste nodig zou zijn. In juni 2009 bestelde Nederland 34 miljoen doses geadjuveerd vaccin. Later bleken de diverse kandidaatvaccins, ook de niet-geadjuveerde, al na één vaccinatie bevredigende antilichaamresponsen op te wekken. Deze trials waren echter uitgevoerd met kleine groepen gezonde vrijwilligers jonger dan 65 jaar. De Europese registratie-autoriteiten bleven daarom bij hun advies tweemaal te vaccineren. Het gebruik van een adjuvans is vaccindosisparend. De Nederlandse overheid heeft derhalve in november definitief gekozen voor de toediening van twee doses van een geadjuveerd vaccin.²²

Vaccinatie: doelgroepen, effectiviteit en bijwerkingen

In Nederland waren de doelgroepen voor het vaccin de klassieke risicogroepen en bovendien zwangeren in het tweede en derde trimester, kinderen van zes maanden tot en met vier jaar, gezondheidspersoneel en mantelzorgers van risicopatiënten.²² De eerste vaccinaties werden half november gegeven, toen de epidemie al halverwege haar beloop was. De opkomstpercentages varieerden van 50 tot 76% (tabel 1). De maatregel in november 2009 om zwangeren te vaccineren, was gebaseerd op het verhoogde risico op ernstige complicaties en overlijden tijdens eerdere pandemieën bij deze groep. Bij de opstelling van aanbevelingen voor het influenzavaccin voor het seizoen 2010/2011 is in de Europese Unie (EU) uitvoerig gediscussieerd over de vraag of deze indicatie moest worden gehandhaafd. In tegenstelling tot bijvoorbeeld Engeland heeft de *Nederlandse Gezondheidsraad* gemeend dat de ervaringen in 2009 hiervoor onvoldoende ondersteuning gaven.²³ Het Mexicaanse griepvirus heeft tot nu toe geen significante antigene verandering ondergaan.²⁴ Diverse studies vonden dan ook vaccineffectiviteiten tegen virologisch bevestigde Mexicaanse griep van 80-90% bij niet-risicogroepen van verschillende leeftijden.²⁵ Dit gold zowel voor vaccins zonder als met adjuvans en voor één zowel als twee vaccinaties. De bijwerkingen waren even gering als die bij de jaarlijkse griepvaccinatie.²⁶ Wel verschenen er berichten uit Finland, Zweden en IJsland over gevallen van narcolepsie na vaccinatie (vooral met Pandemrix®) tegen de Mexicaanse griep.²⁷ In Finland en Zweden was de incidentie van narcolepsie bij gevaccineerde kinderen en adolescenten significant verhoogd tot ongeveer één op 20.000 gevaccineerden. Uit andere landen zijn geen soortgelijke meldingen ontvangen, zodat er bij genoemde landen waarschijnlijk moet worden gedacht aan lokale genetische of omgevingsfactoren.²⁸ Toch waren deze berichten aanleiding voor de EMA (*European Medicines*

Tabel 1. Opkomstpercentages in 2009 bij de vaccinaties tegen de Mexicaanse griep in Nederland

CATEGORIE	1 OF 2 VACCINATIES	2 VACCINATIES	REFE-RENTIE
Medische risicogroepen	76%	70%	SNPG-RIVM *
Zorgpersoneel	ruwe schatting: 50% **		SNPG-RIVM *
Kinderen 6 maanden t/m 4 jaar	73% ***	60% ***	RCP ****
Huisgenoten 5 t/m 59 jaar van baby's van 0 t/m 5 maanden	64% ***	52% ***	RCP ****

* SNPG-RIVM: Stichting Nationaal Programma Grieppreventie. De gegevens zijn afkomstig uit de SNPG-database en een enquête voor zorginstellingen. De rapportage is gemaakt onder verantwoordelijkheid van het RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek en de Stichting Nationaal Programma Grieppreventie.

** Het opkomstpercentage wisselde sterk tussen de diverse instellingen
*** In de hier vermelde opkomstpercentages bij de GGD-campagne is geen rekening gehouden met de personen uit de doelgroepen die al eerder waren uitgenodigd en mogelijk waren gevaccineerd als behorende tot een medische risicogroep of als medewerker van een zorginstelling. De opkomstpercentages zijn derhalve een onderschatting van de acceptatiepercentages. De opkomstpercentages bij de eerste twee categorieën zijn wel gelijk te stellen aan de acceptatiepercentages.

**** RCP: Regionale Coördinatie Programma's. De gegevens zijn afkomstig uit de rapportage over het oproepen en de opkomst in de GGD-vaccinatiecampagne tegen de nieuwe influenza A (H1N1), november 2009 t/m januari 2010. Regionale Coördinatie Programma's (RCP), RIVM, 28 januari 2010.

Agency) om voor de gehele EU aan te bevelen het gebruik van Pandemrix® te beperken tot die gevallen waarin het trivalente seizoensvaccin niet kan worden toegepast.²⁸ Overigens is in China ook na infectie met het Mexicaanse griepvirus bij niet-gevaccineerde kinderen een significant hoger aantal gevallen van narcolepsie waargenomen.

De raadselachtig stille winter van 2009/2010

In de winter van 2009/2010 kwam de IAZ-incidentie in Nederland niet boven het achtergrondniveau. Dit is sinds het begin van de NIVEL-registratie in 1969/1970 niet voorgekomen. Verder werd in deze winter geen van de drie seizoensinfluenzavirussen-A(H1N1), -A(H3N2) en -B aangetoond, hetgeen sinds 1968 evenmin is gebeurd. Diverse factoren kunnen hierbij een rol hebben gespeeld. Het influenza type-B-virus slaat vaker een seizoen over, maar de herfstepidemie lijkt wel de waarschijnlijkste oorzaak van de afwezigheid van de influenza-A-virussen, hoewel een verklaring van deze interferentie ontbreekt. Mogelijk is de eerdergenoemde T-cel-immuniteit tegen de bij influenza-A-virussen gemeenschappelijke interne viruseiwitten hiervoor verantwoordelijk.

De toekomst

De verrassende Mexicaanse pandemie heeft opnieuw aangetoond dat de epidemiologie van het influenzavirus zich moeilijk laat voorspellen. Over de toekomst willen we daarom volstaan met enkele relevante feiten.

Bij het Mexicaanse virus is (nog) geen sprake van toegenomen pathogeniteit. Wel zijn sporadisch potentieel ongunstige mutaties waargenomen, waaronder oseltamivir-resistentie.^{29,30} Deze mutanten werden evenwel niet op andere dan nauwe contacten overgedragen.

In de herfst van 2009 en de volgende seizoenen bouwt de bevolking groepsimmunitet op. Zoals in het verleden kan het virus deze in de toekomst omzeilen door antigene veranderingen. Na 1968 duurde het overigens nog vier jaar vóór het nieuwe A(H3N2)-virus zo'n 'antigene drift' vertoonde.

In 1957 en 1968 verdrong het pandemische subtype het oude subtype abrupt en volledig.¹⁵ Dat was bij de Mexicaanse pandemie niet het geval. Het seizoensinfluenza-A(H3N2)-virus heeft het afgelopen jaar wereldwijd – hoewel niet in Europa – alweer intensief gecirculeerd. Het seizoensinfluenza-A(H1N1)-virus is sinds 2009 slechts sporadisch in enkele landen aangetoond. Als de groepsimmunitet tegen het nieuwe A(H1N1)-virus voldoende is opgebouwd, kan een terugkeer van het oude A(H1N1)-virus naar het vroegere prevalentieniveau echter niet worden uitgesloten, omdat het genetisch beter aan de mens is aangepast dan het nieuwe A(H1N1)-virus.

Lessen voor een toekomstige pandemie

Les 1 is verbetering van de influenzasurveillance. Bij een goede surveillance in Mexico zou het nieuwe virus ten minste een maand eerder zijn ontdekt. In dat geval hadden de vaccinaties een maand eerder kunnen beginnen, in Nederland aan het begin van de herfstepidemie in plaats van halverwege.

Tot nu toe is de Mexicaanse griep goedaardig gebleven. Gelet op de ervaringen bij vorige pandemieën lijkt het echter ook bij een volgende gelegenheid niet verantwoord erop te vertrouwen dat een aanvankelijk milde pandemie dit karakter zal behouden.

Ondanks de jarenlang uitgesproken goede bedoelingen van de internationale gemeenschap hebben de armere landen het vaccin te laat en in volstrekt onvoldoende hoeveelheden ontvangen. Hieraan droeg bij dat diverse Europese landen (waaronder Nederland) op advies van de Europese registratie-autoriteiten vasthielden aan een tweevaccinatie-regime en de VS geen toestemming gaf voor het gebruik van vaccinosissparende adjuvantia. In een toekomstig vergelijkbare situatie is het naar onze mening wegens mondiaal-ethische redenen nodig deze voorzichtigheden opzij te zetten. De WHO heeft onlangs aanbevelingen opgesteld om de ontwikkelingslanden beter in staat te stellen griepvaccinatie het hoofd te bieden.

Abstract

The Mexican influenza A(H1N1) swine virus that emerged in 2009 caused a mild pandemic. In the absence of specific antibodies in the majority of the population, it spread rapidly and worldwide, almost completely replacing the seasonal influenzaviruses A(H1N1) en A(H3N2). In seven months, vaccines were developed, which were administered halfway the autumn epidemic offering non-risk groups 80-90% protection against virologically confirmed Mexican influenza. In the 2010/11 season, together with the returned A(H3N2) virus the new A(H1N1) virus caused an average seasonal epidemic.

The total burden from the Mexican influenza pandemic was of the same magnitude as from seasonal influenza but the age distribution was different. The pandemic was affecting the group of individuals 0-14 years of age mostly. People 15-44 years of age were least involved. Individuals aged 45-64 years were at low risk for infection and influenza-like illness but had an equally high risk of dying as children. People over 65 years of age were relatively immune. In the 2009/10 season, in the Netherlands, 63 persons died from laboratory confirmed Mexican influenza. There were more admittances to hospitals and critical care services than in an average influenza season.

Dankbetuigingen

De auteurs willen hun erkentelijkheid betuigen aan de virologische laboratoria en de peilstationhuisartsen en de LINH-praktijken van het NIVEL voor hun bijdragen aan de virologische influenzasurveillance in het jaar 2009. De auteurs danken R. van Beek (Erasmus MC), M. Bagheri, T. Marzec, S. Jenny, P. Overduin, T. van 't Klooster en F. Dijkstra (RIVM), en M. Heshusius-van Valen (NIVEL) voor de uitstekende technische ondersteuning en M.-L. Heijnen, P. de Hoogh en P. Fraaij voor hun informatie.

Literatuur

1. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009;325:197-201.
2. CDC. Update: novel influenza A(H1N1) virus infections – worldwide, May 6, 2009. *MMWR* 2009;58:453-8.
3. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet*. 2010;375(9720):1100-8.
4. Kelly H, Grant K. Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination. *Euro Surveill*. 2009;14(31):19288.
5. Vriend HJ, Hahné SJM, Donker T, Meijer A, Timen A, Osterhaus ADME, et al. en het Nederlandse nieuwe influenza-A(H1N1)-onderzoeksteam. De nieuwe influenza-A(H1N1)-epidemie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:A969.
6. Donker G, Gravestein, J. De beste tijd voor griepvaccinatie. *Huisarts en Wetensch*. 2007;50:41.
7. Steens A, Waaijenborg S, Teunis PFM, Reimerink JHJ, Meijer A, van der Lubben M, et al. Age-dependent patterns of infection and severity explain the low impact of 2009 influenza A(H1N1): evidence from serial serological surveys in the Netherlands. *Am J Epidemiol*. 2011; in press.

8. Lum ME, McMillan AJ, Brook CW, Lester R, Piers LS. Impact of pandemic (H1N1) 2009 influenza on critical care capacity in Victoria. *Med J Aust.* 2009;191:502-6.
9. http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm.
10. Klooster TM van 't, Wielders CC, Donker T, Isken L, Meijer A, Wijngaard CC van den, et al. Surveillance of hospitalisations for 2009 pandemic influenza A(H1N1) in the Netherlands, 5 June – 31 December 2009. *Euro Surveill.* 2010;15(2):19461.
11. http://www.rivm.nl/cib/binaries/H1N1overzicht_tcm92-61018.pdf.
12. ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361:1925-34.
13. Genugten MLL van, Heijnen MLA, Jager JC. Scenario analysis of the expected number of hospitalisations and deaths due to pandemic influenza in the Netherlands. RIVM rapport 282701002/2002.
14. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis.* 1998;178:53-60.
15. Potter CW. Chronicle of influenza pandemics. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, editors. *Textbook of influenza.* Oxford: Blackwell Science;1998. p. 3-18.
16. Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated mortality and hospitalisations. *Eur Respir J.* 2007;30:1158-66.
17. Wielders CC, van Lier EA, van 't Klooster TM, van Gageldonk-Lafeber AB, van den Wijngaard CC, Haagsma JA, et al. The burden of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in the Netherlands. *Eur J Public Health.* Published online 2010, Dec 22.
18. Annual Report IC Kinderen 2009, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands.
19. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/surveillanceqa.htm>.
20. Ikonen N, Strengell M, Kinnunen L, Osterlund P, Pirhonen J, Broman M, et al. High frequency of cross-reacting antibodies against 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus among the elderly in Finland. *Euro Surveill.* 2010;15(5):19478.
21. Cohen J. Swine flu pandemic. What's old is new: 1918 virus matches 2009 H1N1 strain. *Science.* 2010;327:1563-4.
22. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200916%2025nov2009.pdf>.
23. Gezondheidsraad. Vaccinatie van zwangere vrouwen tegen seizoensgriep 2010-2011. Advies nr 2010/14, Den Haag 31-8-2010.
24. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;86(10):81-92.
25. Wichmann O, Stocker P, Poggensee G, Altmann D, Walter D, Hellenbrand W, et al. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. *Euro Surveill.* 2010;15(18):19561.
26. <http://www.ema.europa.eu/influenza/updates>.
27. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, Desautels A, Einen M, Lin L. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep.* 2010;33:1428-30.
28. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109182.pdf.
29. Herfst S, Chutinimitkul S, Ye J, de Wit E, Munster VJ, Schrauwen EJ, et al. Introduction of virulence markers in PB2 of pandemic swine-origin influenza virus does not result in enhanced virulence or transmission. *J Virol.* 2010;84(8):3752-8.
30. Kilander A, Rykkvin R, Dudman SG, Hungnes O. Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza (H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009-2010. *Euro Surveill.* 2010;15(9):19498.

De zin of onzin van MRSA-contactonderzoek bij medewerkers na beschermd contact

W. Maathuis-de Haan, E. van Lijstelaar-Boot, A. Troelstra

Samenvatting

In Nederland is de prevalentie van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) nog steeds laag ten opzichte van andere landen dankzij het gehanteerde *search and destroy*-beleid. Eén van de maatregelen betreft het screenen op MRSA van medewerkers die contact hebben gehad met een MRSA-positieve patiënt, ook al werden beschermende maatregelen gehanteerd tijdens het contact.

Voor het hier beschreven onderzoek werd een schriftelijke enquête gestuurd naar 211 ziekenhuishygiënist werkzaam in de 89 Nederlandse ziekenhuizen, met vragen over het beleid rondom contactonderzoek bij medewerkers na beschermd contact met een MRSA-positieve patiënt en over de eigen cijfers over 2008.

In 24 van de 50 responderende ziekenhuizen werden geen controlekweken afgenomen na beschermd contact. In de 26 ziekenhuizen die wel controlekweken uitvoerden, werd bij 8 van de in totaal 5473 gekweekte medewerkers (0,15%) dezelfde MRSA-stam gevonden als bij de (bekend) MRSA-positieve indexpatiënt, hetgeen € 355.745,- kost. Dit is € 44.468,- per gevonden case.

Het onderzoek laat zien dat screening van medewerkers na beschermd contact nog maar in de helft van de ziekenhuizen wordt uitgevoerd en weinig effectief is. De conclusie luidt dan ook dat screening na beschermd contact veilig afgeschaft kan worden, waarmee een aanzienlijk bedrag kan worden bespaard.

Trefwoorden: *search and destroy*-beleid, MRSA

Inleiding

Het Nederlandse *search and destroy*-beleid voor MRSA houdt onder meer in dat patiënten die drager zijn van MRSA of een verhoogd risico hebben drager te zijn van MRSA, met uitgebreide hygiënische maatregelen te maken krijgen bij opname of behandeling in het ziekenhuis. Opname vindt plaats in een gesluisde eenpersoonskamer. Medewerkers dragen een masker, overschort met lange mouwen, handschoenen en muts; dit is conform de voorgeschreven strikte isolatierichtlijn van de WIP.¹ Medewerkers die op deze wijze beschermd contact hebben gehad met MRSA-positieve patiënten worden door de WIP-richtlijn

ingedeeld in categorie 3; dit houdt in dat controlekweken moeten worden afgenomen.

De exacte uitvoering van dit onderdeel van het MRSA-beleid verschilt per ziekenhuis; medewerkers worden actief door ziekenhuishygiënist benaderd om controlekweken af te nemen of krijgen een algemene instructie waarin wordt aangegeven dat zij zelf kweken moeten aanleveren of het kweken wordt achterwege gelaten. Ook de frequentie van kweken varieert; in sommige ziekenhuizen wordt wekelijks gekweekt, andere schrijven dagelijkse kweekafnames voor. De kweekafname kan na de dienst plaatsvinden of in andere ziekenhuizen bij aanvang van de eerstvolgende dienst. De kosten per medewerker voor een MRSA-screening bedragen circa € 65 (kweekset met twee neus- en twee keelkweken).

Navraag onder ziekenhuishygiënist leert dat zij contactonderzoek onder beschermde contacten weinig effectief vinden. Er worden slechts zelden positieve medewerkers opgespoord. Bovendien blijkt de typering van het MRSA-isolaat van de medewerker veelal te verschillen van het isolaat van de index patiënt. Ook komt het voor dat achteraf blijkt dat er toch sprake is geweest van onbeschermd contact met de bron.

Het *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu* (RIVM) typeert weliswaar alle MRSA-isolaten van medewerkers en patiënten en verzamelt informatie over de bron (bijvoorbeeld of er sprake is van beschermd contact van een medewerker met een bekende MRSA-drager). Of de typering van een dergelijk isolaat overeenkomt met het isolaat van de MRSA-bron wordt echter niet vastgelegd.

E. van Lijstelaar-Boot, ziekenhuishygiënist, Afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn/Zutphen.

A. Troelstra, arts-microbioloog, Medische Microbiologie, Ziekenhuishygiëne en Infectiepreventie, UMC Utrecht, Utrecht.
Correspondentieadres: W. Maathuis-de Haan, ziekenhuishygiënist, Afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Postbus 9014, 7300 DS, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn/Zutphen.

Daardoor kan uit de door het RIVM verzamelde informatie geen conclusie worden getrokken over de effectiviteit van MRSA-contactonderzoek na beschermd contact. Ook de literatuur verschaft geen duidelijkheid hierover.

In het hier beschreven onderzoek is de effectiviteit van contactonderzoek bij beschermde contacten onderzocht door de opbrengst van dergelijk contactonderzoek in alle Nederlandse ziekenhuizen te inventariseren. Tevens is de naleving van de WIP-richtlijn over contactonderzoek bij beschermde contacten geïnventariseerd.

Methode

In september 2009 werd een digitale vragenlijst gestuurd aan 211 ziekenhuishygiënisten die zijn ingeschreven als lid van de *Vereniging voor Hygiëne en Infectiepreventie in de Gezondheidszorg* (VHIG) en die werkzaam zijn in de 89 Nederlandse ziekenhuizen.

De vragenlijst bevatte 28 vragen over de situatie in hun eigen ziekenhuis met betrekking tot algemene informatie, kliniek, polikliniek, operatieafdeling, redenen om al dan niet te kweken na beschermd contact en aanpassingen in het gehanteerde MRSA-beleid gedurende de onderzochte periode (1 januari 2008 tot en met 31 december 2008), bijvoorbeeld met betrekking tot veegerelateerde MRSA.

De kerngegevens van de betreffende ziekenhuizen werden verzameld uit de jaarverslagen die beschikbaar zijn bij het *Centraal Informatiepunt Beroepen Gezondheidszorg* van het Ministerie van VWS.

Voor onderzoek naar mogelijke selectiebias werden de ziekenhuizen die niet reageerden op het digitale verzoek, in januari 2009 telefonisch benaderd met de vraag of er in 2008 controlekweken werden afgenomen na beschermd contact en of hierbij gerelateerde MRSA-positieve medewerkers waren opgespoord.

Voor de verwerking en analyse van de verzamelde gegevens werd gebruikgemaakt van MS Excel, Access en GraphPad.

Resultaten

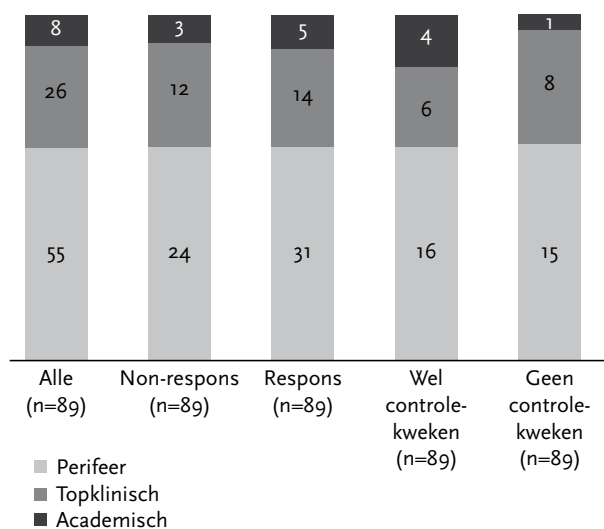
Reacties werden verkregen uit 68 van de 89 ziekenhuizen (79%) waarbij hygiënisten uit 50 (56%) ziekenhuizen daadwerkelijk de enquête invulden (respondenten). De verdeling ten aanzien van het type ziekenhuis (perifeer, topklinisch of academisch) kwam overeen voor respondenten versus non-respondenten (figuur 1); dit geldt ook voor de geografische verdeling van respondenten over het land (figuur 2).

Van de 50 responderende ziekenhuizen gaven 23 ziekenhuizen aan hoeveel opnames van MRSA-positieve patiënten zij gedurende de studieperiode zagen. Zij namen in totaal 428 MRSA-positieve patiënten op (per ziekenhuis gemiddeld 19 patiënten, mediaan 13, range 0-75 opnames). Bij 60 patiënten betrof het een veterinaire MRSA.

Huidig kweekbeleid na beschermd contact

In 24 van de 50 deelnemende ziekenhuizen (48%) werden controlekweken bij medewerkers na beschermd contact helemaal niet meer verricht; 26 ziekenhuizen deden dat wel. In alle 26 ziekenhuizen werden controlekweken afgenomen na beschermd contact met klinische patiënten. In één ziekenhuis (2%) werden ook controlekweken afgenomen na beschermd contact met OK-patiënten, en in 15 ziekenhuizen (30%) ook na beschermd contact met poliklinische patiënten. De frequentie van afname van

Figuur 1. Responsanalyse ziekenhuizen



Figuur 2. Geografische verdeling van respondenten



controlekweken liep uiteen van dagelijks aan het einde van de dienst, tot eenmalig na ontslag van de MRSA-positieve patiënt; 14 van de 26 ziekenhuizen die controlekweken afnamen, deden dat eenmaal per week.

In drie van de 26 ziekenhuizen werd het MRSA-beleid aangepast voor veterinaire MRSA; één ziekenhuis nam geen controlekweken meer af na beschermd contact met veterinaire MRSA in de kliniek.

In zeven ziekenhuizen werd in 2009 het screeningsbeleid gewijzigd naar aanleiding van het ontbreken van MRSA-bevindingen onder de vele medewerkers die werden gekweekt na beschermd contact. De wijzigingen varieerden van het verlagen van de kweekfrequentie, het beperken of afschaffen van de controlekweken voor polikliniekmedewerkers tot het geheel afschaffen van controlekweken.

Van de 24 ziekenhuizen die geen controlekweken meer afnamen na beschermd contact gaven 18 ziekenhuizen aan dat zij volledig vertrouwden op de protocollaire maatregelen en dat zij geen aanwijzingen hebben gezien deze beslissing terug te draaien. Zo vermeldde één respondent in een periode van ruim 19 jaar geen verspreiding na beschermd contact te hebben waargenomen. Eén andere respondent gaf aan dat na een half jaar durende intensieve verpleging van een MRSA-positieve patiënt onder beschermende maatregelen, geen van de medewerkers positief werd bevonden.

Ziekenhuizen gaven aan dat zij alternatieven zien voor de controle op het naleven van de beschermende maatregelen. Zo werd het uitsluitend op indicatie van aard en omvang van de MRSA-kolonisatie het afnemen van controlekweken als optie genoemd. Ook werd het afnemen van omgevingskweken rondom de MRSA-positieve patiënt genoemd om het risico van overdracht te objectiveren. Het door ziekenhuis hygiënisten uitvoeren van observaties, bezoeken van afdelingen en poliklinieken, het beantwoorden van vragen, het signaleren van knelpunten en het eventueel bijsturen van maatregelen werd eveneens gezien als alternatief voor het afnemen van controlekweken. Het belang van het consequent typeren van ieder nieuw MRSA-isolaat werd onderstreept; hiermee kan de epidemiologie van MRSA in het ziekenhuis gevolgd worden en kan klonale verspreiding aan het licht komen.

Contactonderzoek na beschermd contact

Klinische patiënten

Negentien van de 26 ziekenhuizen (73%) die kweken afnamen na beschermd contact, leverden gegevens over de aantallen medewerkers die in 2008 werden gekweekt. Het aantal medewerkers bedroeg in totaal 5.255, met een gemiddelde van 276 (range 0-1605) per ziekenhuis. Met deze kweken werden in vijf ziekenhuizen 12 MRSA-positieve medewerkers gevonden. Zeven van de 12 (58%) hadden dezelfde stam als de indexpatiënt. De

transmissie bij contactonderzoek onder medewerkers na beschermd contact is dus 0,13%. Het betrof verspreiding in twee ziekenhuizen, onder vijf respectievelijk twee medewerkers. In beide gevallen ging het om een niet-veterinaire MRSA.

Bij vijf medewerkers met een andere MRSA-stam dan de indexpatiënt werd door de screening een toevallsbevinding MRSA gezien; het SPA-type verschilde van de indexpatiënt.

Poliklinische patiënten

Twintig van de 26 ziekenhuizen leverden informatie over het kweken na beschermd contact op de polikliniek. In totaal werden in 20 ziekenhuizen 178 medewerkers (gemiddeld 8,9 range 0-116) onderzocht. Eén polikliniek-medewerker (transmissierate 0,56%) bleek MRSA-positief te zijn met dezelfde stam als de indexpatiënt. Medewerkers met een veterinaire stam of toevallsbevindingen werden niet gevonden.

Patiënten op de operatieafdeling

Van de 26 ziekenhuizen die kweken afnamen na beschermd contact werd in zeven ziekenhuizen een aangepast beleid gehanteerd voor OK-medewerkers. Vijf ziekenhuizen kweken OK-medewerkers helemaal niet, en twee ziekenhuizen kweken de OK-medewerkers pas in de tweede ring, na aantonen van MRSA in de eerste ring. Als onderbouwing voor deze beleidsaanpassing werd aangegeven dat de kans op overdracht naar OK-medewerkers erg laag wordt geschat, doordat zij beschermde kleding, muts en masker dragen tijdens het contact met de patiënt. Slechts door vier ziekenhuizen werden aantallen OK-medewerkers gerapporteerd. In totaal kweekten zij een niet-gerelateerde MRSA bij één OK-medewerker nadat het materiaal van 40 medewerkers werd gekweekt.

Kosten

De 26 ziekenhuizen die deelnamen aan deze studie, namen bij 5473 medewerkers kweken af. Het kost derhalve € 355.745,- (5473 x € 65,-) om acht medewerkers met een kruisbesmetting op te sporen, dus 44.468,- euro per opgespoorde medewerker.

Evaluatie niet-responderende ziekenhuizen

Om uit te sluiten dat de gevonden resultaten representatief zijn voor de niet-responderende ziekenhuizen werd besloten de betreffende hygiënisten nogmaals schriftelijk en telefonisch te benaderen. Gevraagd werd of in 2008 controlekweken na beschermd contact werden afgenomen en of hierbij gerelateerde MRSA-positieve medewerkers werden opgespoord. Hiermee kon worden vastgesteld dat in 44 van alle 89 Nederlandse ziekenhuizen (49%) het uitvoeren van controlekweken na beschermd contact werd afgeschaft. Dit komt goed overeen met het eerdergevonden percentage van 48% in de responsgroep.

Het aanvullend onderzoek onder de niet-responderende leverde vier extra medewerkers op die positief werden bevonden naar aanleiding van screening na beschermd contact in de 39 niet-responderende ziekenhuizen. Het totale aantal medewerkers dat in deze ziekenhuizen in contactonderzoek werd gekweekt, is niet bekend.

Discussie

De respons van 56% op de digitale enquête is weliswaar laag, maar ligt boven de gemiddeld waargenomen respons (< 50%) voor een dergelijke enquête. De responderende en niet-responderende ziekenhuizen zijn vergelijkbaar qua ziekenhuiscategorie (perifeer, topklinisch, academisch), grootte en verspreiding over het land. Daarbij bleek uit ons aanvullend onderzoek naar niet-responderende ziekenhuizen dat er geen selectiebias was opgetreden. Het verkregen beeld van de situatie in de Nederlandse ziekenhuizen kan daarom als representatief worden beschouwd. De onderdelen van de vragenlijst waarin cijfers over 2008 werden gevraagd, werden slechts door de helft van de 50 deelnemende ziekenhuizen ingevuld; de reden hiervoor is dat deze cijfers niet in alle ziekenhuizen routinematig worden bijgehouden. Dit pleit voor automatisering van de infectiepreventie waardoor dit soort gegevens kunnen worden gegenereerd.

De deelnemende ziekenhuizen hebben alle in meer of mindere mate te maken met de opname van MRSA-positieve patiënten. De ziekenhuizen die deze cijfers registreerden, zagen 1303 MRSA-positieve patiënten in 2008. Hiervan hadden 444 (34%) een veegerelateerde stam. Dit is iets lager dan het percentage gerapporteerd in de literatuur in 2008 (41,5%).²

Slechts bij de helft van de deelnemende ziekenhuizen werden controlekweken afgenomen. Hierdoor werd bij 0,15% van de medewerkers transmissie aangetoond hetgeen € 355.745,- kostte.

Het Nederlandse *search and destroy*-beleid resulteert nog altijd in een lage MRSA-prevalentie in Nederland. Het beleid is opgebouwd uit verschillende interventies. Een van

de interventies betreft het screenen van medewerkers die beschermd contact hebben gehad met een MRSA-positieve patiënt. De effectiviteit van de verschillende interventies is inmiddels door middel van mathematische modellering onderzocht. Het kan aannemelijk worden gemaakt dat de verschillende interventies die bijdragen aan de lage prevalentie van MRSA niet allemaal tegelijk noodzakelijk zijn om de lage prevalentie te behouden.³

Systematisch onderzoek naar de toegevoegde effectiviteit van verschillende interventies is in de Nederlandse ziekenhuizen nooit uitgevoerd. De reden hiervoor is dat het moeilijk is een significant effect aan te tonen van een enkele interventie. Daarom wordt op het gebied van de infectiepreventie vaak gewerkt met bundels van interventies waarvan een effect wel is aangetoond.

De hier gepresenteerde gegevens laten zien dat screening na beschermd contact nog maar in de helft van de ziekenhuizen wordt uitgevoerd en weinig effectief is. De onderzoekers concluderen dan ook dat screening na beschermd contact veilig kan worden afgeschaft. Hiermee kan een aanzienlijk bedrag worden bespaard. Eventueel kunnen kweken worden afgenomen in uitzonderlijke situaties, zoals bij zeer langdurig intensief contact of na calamiteiten.

Het onderzoek was aanleiding voor de Werkgroep Infectie Preventie (WIP) om het beleid ten aanzien van screening na beschermd contact te heroverwegen, en inmiddels heeft de WIP een concept beleidsaanpassing rondgestuurd voor commentaar waarin deze kweken niet meer voorkomen.⁴

Literatuur

1. Werkgroep Infectiepreventie. Richtlijn MRSA, ziekenhuis, Leiden, maart 2008. www.wip.nl.
2. Haenen APJ, Huijsdens XW, Pluister GN, et al. Surveillance van MRSA in Nederland in 2008: Infectieziektenbulletin, jaargang 12, juni 2010.
3. Bootsma MCJ, Diekmann O, Bonten MJM. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: quantifying the effects of interventions and rapid diagnostic testing (2006). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 5620-5.
4. Werkgroep Infectiepreventie. Herziened richtlijn MRSA, ziekenhuis, Leiden, (verwacht januari 2012). www.wip.nl.

Generieke kwaliteitsindicatoren antibioticagebruik in het ziekenhuis

C.M.A. van den Bosch, M.E.J.L. Hulscher, J. Wille, S. Natsch, B.H.B. van Benthem, J.M. Prins, S.E. Geerlings

Trefwoorden: kwaliteitsindicatoren, antibioticagebruik, richtlijnen, RIANT-studie

Antimicrobiële therapie

Resistentie tegen antimicrobiële therapie is ook in Nederland een groeiend probleem. Met name bij gramnegatieve bacteriën neemt het resistentiepercentage tegen de gangbare middelen langzaam maar zeker toe.¹ Met het ontstaan van breedspectrum bètalactamases, zoals ESBL (*Extended Spectrum Beta-Lactamases*) en KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemases*), neemt de omvang en de ernst van dit probleem nog verder toe.^{2,3} De belangrijkste drijfveer in de ontwikkeling van resistentie is de totale consumptie van antibiotica in de humane en in de veterinaire sector.^{3,4} Recent werd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* de situatie als zeer kritiek omschreven en werden er diverse maatregelen voorgesteld om dit probleem aan te pakken.⁴

De antimicrobiële resistentie heeft grote gevolgen voor de patiënt, omdat infecties veroorzaakt door resistente pathogenen zijn geassocieerd met een hogere morbiditeit en mortaliteit.⁵ Het geven van duurder tweedelijns-antibiotica en het toedienen van intraveneuze in plaats van orale antibiotica zijn vaker noodzakelijk. Ook liggen patiënten met infecties veroorzaakt door resistente micro-organismen gemiddeld langer in het ziekenhuis.⁶ Dit leidt tezamen tot een substantiële toename in de kosten.⁶ Gezien de zeer beperkte ontwikkeling van nieuwe antibiotica is de toenemende resistentie een grote bedreiging voor de maatschappelijke gezondheid.² De *World Health Organization* (WHO) heeft dan ook gesteld dat, om dit probleem onder controle te krijgen, juist gebruik van antibiotica absoluut noodzakelijk is. Gestandaardiseerde behandeling volgens richtlijnen moet worden aangemoedigd om het voorschrijven van incorrecte antimicrobiële therapie te verminderen.⁷ Soortgelijke doelen zijn ook geformuleerd door de *European Academies Science Advisory Council* (EASAC).⁸ Daarnaast moet er bij artsen meer besef komen ten aanzien van de ernst van de situatie; vaak richten artsen zich in de eerste plaats op de effecten van de infectie en het starten van antimicrobiële therapie bij de individuele patiënt en is er minder aandacht

voor het risico bij te dragen aan de toename van antimicrobiële resistentie binnen de samenleving.⁹

Studies laten zien dat 30-40% van de patiënten niet de medische zorg krijgt die aanbevolen wordt in richtlijnen.^{10,11} Ongeveer 20-30% van alle patiënten krijgt medische behandelingen die onnodig blijken te zijn.^{11,12} Ditzelfde geldt voor het voorschrijven van antimicrobiële therapie. Naar schatting wordt binnen het ziekenhuis 20-50% van de antibiotica onjuist voorgeschreven.^{13,14} De belangrijkste voorbeelden zijn het afwijken van de lokale richtlijn zonder gemotiveerde reden en een verkeerde therapieduur.^{12,13} Studies uit Nederlandse ziekenhuizen bevestigen frequent inadequaat antibioticagebruik bij lageluchtweg- en urineweginfecties. Inadequaat gebruik wordt in deze studies onder meer gedefinieerd als het achterwege laten van een sputum- of urinekweek, niet volgens de richtlijn voorschrijven van empirische therapie, een verkeerde therapieduur en te laat switchen van intraveneuze naar orale therapie.^{15,16}

Drs. C.M.A. van den Bosch, arts-onderzoeker, afdeling Infectieziekten, tropische geneeskunde en AIDS, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam.

Prof. dr. M.E.J.L. Hulscher, senior onderzoeker kwaliteitszorg, afdeling IQ healthcare, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Dr. J. Wille, senior adviseur/projectleider PREZIES, afdeling PREZIES (PREventie van ZIEkenhuisinfecties door Surveillance), Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht.

Dr. S. Natsch, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, afdeling Klinische Farmacie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Dr. B.H.B. van Benthem, epidemioloog en senior adviseur PREZIES, afdeling Epidemiologie en Surveillance, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.

Prof. dr. J.M. Prins, internist-infectioloog, afdeling Infectieziekten, tropische geneeskunde en AIDS, Academisch Medisch Centrum Amsterdam.

Dr. S.E. Geerlings, internist-infectioloog, afdeling Infectieziekten, tropische geneeskunde en AIDS, Academisch Medisch Centrum Amsterdam.

Correspondentieadres: C.M.A. van den Bosch, arts-onderzoeker, afdeling Infectieziekten, tropische geneeskunde en AIDS, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, e-mail: c.m.vandenbosch@amc.uva.nl.

Eerder is al aangetoond dat implementatiestrategieën het voorschrijven van antimicrobiële therapie succesvol kan verbeteren¹⁷ en een toename in antibioticaresistentie kan tegengaan.¹⁸ Een mooi voorbeeld hiervan is een studie uit Engeland, waarin de huisartspraktijken met de grootste daling in het voorschrijven van antibiotica over een periode van zeven jaar, ook significant de grootste daling in resistentie voor de eerstekeuzeantibiotica bij de behandeling van urineweginfecties liet zien. De toename van resistentie bleek dus omkeerbaar bij het verminderen van het voorschrijven van antibiotica bij de behandeling van urineweginfecties.¹⁹

Richtlijnen

Tijdens de *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (NTvG)-dag op 13 november 2010 te Amsterdam sprak Louise Gunning, voorzitter van de Gezondheidsraad en hoogleraar Gezondheid en Maatschappij aan de Universiteit van Amsterdam, over richtlijnen: "Afwijken van de richtlijn kan en moet, maar de richtlijn wordt de norm".²⁰ Eerdere studies hebben aangetoond dat het zich houden aan een richtlijn bij de behandeling van infecties is geassocieerd met een verbetering in klinische uitkomst, een afname in resistentieontwikkeling en lagere kosten.^{21,22} De ontwikkeling van richtlijnen is dus een belangrijke eerste stap voor de bevordering van de kwaliteit van antibioticagebruik.

Kwaliteitsindicatoren

Een noodzakelijke **tweede stap** in het proces om de kwaliteit van antibioticagebruik te verbeteren, is de beschikbaarheid van een instrument dat op een betrouwbare manier de kwaliteit van antimicrobiële therapie kan meten. Kwaliteitsindicatoren zijn meetbare elementen van handelen in de praktijk, waarvoor bewijs is of waarover consensus bestaat dat ze gebruikt kunnen worden om de kwaliteit van zorg en veranderingen daarin te evalueren.²³

Indicatoren worden uitgedrukt in een teller en noemer. Een voorbeeld van een kwaliteitsindicator is: neem, bij verdenking op een gecompliceerde urineweginfectie, een urinekweek af vóór start antibiotica. De noemer bestaat uit alle patiënten die verdacht worden voor een gecompliceerde urineweginfectie en de teller uit het aantal van deze patiënten waarbij er daadwerkelijk een urinekweek is afgenomen. Er bestaan structuur-, proces- en uitkomstindicatoren.²³ Een structuurindicator richt zich op organisatorische aspecten, bijvoorbeeld het aanwezig zijn van een lokaal antibioticiformularium. Procesindicatoren richten zich op de daadwerkelijk aan de patiënt geleverde zorg (onderzoek en/of behandeling), zoals het percentage patiënten dat na bekend worden van de bloedkweek versmalling van therapie krijgt. Een uitkomstindicator meet het gewenste of ongewenste uiteindelijke resultaat

van de geleverde zorg, bijvoorbeeld de mortaliteit bij patiënten opgenomen met een bepaalde infectie.²³ Kwaliteitsindicatoren geven aldus inzicht in de huidige kwaliteit van de zorg. Ze kunnen de effecten meten van een verbeterstrategie of knelpunten binnen een ziekenhuis opsporen ten behoeve van kwaliteitsverbetering van de zorg. Dit wordt ook wel een interne kwaliteitsmeting genoemd. Daarnaast kunnen kwaliteitsindicatoren ook worden gebruikt voor externe verantwoording, waarbij bijvoorbeeld ziekenhuizen onderling kunnen worden vergeleken.

Specifiek voor de Nederlandse situatie zijn indicatoren ontwikkeld die de kwaliteit van antibiotische therapie van lagereluchtweg- en urineweginfecties bij tweedelijnspatiënten meten.^{15,16} Recent heeft de *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC) meer algemene kwaliteitsindicatoren ontwikkeld voor antibioticagebruik bij poliklinische patiënten binnen Europa. De ratio 'consumptie van breedspectrumantibiotica versus smalspectrumpenicillinen' is één van de kwaliteitsindicatoren.²⁴ Deze generieke indicatoren kunnen worden gebruikt bij alle ambulante patiënten met een bacteriële infectie. Er zijn nog geen generieke indicatoren ontwikkeld die de kwaliteit van antibioticagebruik kunnen meten bij alle patiënten opgenomen met een infectie in het ziekenhuis.

RIANT-studie

Onlangs is een studie in Nederland van start gegaan die tot doel heeft dergelijke indicatoren voor ziekenhuispatiënten te ontwikkelen: *Development of Reliable generic quality Indicators for the optimisation of ANTibiotic use in the hospital*, de RIANT-studie.

De RIANT-studie is in twee delen opgezet. In het eerste deel zullen generieke kwaliteitsindicatoren worden ontwikkeld. Als eerste stap zullen aan de nieuwe SWAB-sepsisrichtlijn potentiële indicatoren voor de antibiotische behandeling van sepsis worden onttrokken, die vervolgens zullen worden gescoord door een multidisciplinair expertpanel met het oog op patiëntuitkomst, resistentie en kosten, volgens een Delphi-aanpak.²³ De Delphi-methode is een wetenschappelijke methode om tot consensus te komen. Er worden potentiële indicatoren aan de deelnemers voorgelegd. Zij kunnen aangeven in welke mate ze het eens zijn met de potentiële indicatoren. Zo kunnen de deelnemers gezamenlijk in een aantal discussieronden tot consensus komen. De indicatoren waarover geen consensus ontstaat, worden geëxcludeerd. Vervolgens zullen wij potentiële generieke indicatoren zoeken in de literatuur en zullen deze combineren met de eerderontwikkelde en gepubliceerde indicatoren voor lageluchtweg- en urineweginfecties, en de in stap 1 ontwikkelde indicatoren voor sepsis.^{15,16} De set generieke indicatoren zal eveneens worden vastgesteld volgens de Delphi-methode.²³

Tijdens het tweede deel van de studie worden deze indicatoren getest op meetbaarheid, betrouwbaarheid, verbeterbaarheid, *case mix*-stabiliteit en patiëntaantal (bij hoeveel procent van de patiënten die antibiotica gebruiken deze indicator toepasbaar is). De indicatoren zullen worden getest bij een patiëntenpopulatie van ruim 1900 volwassen patiënten in 20 ziekenhuizen die met een bacteriële infectie zijn opgenomen en antibiotica krijgen. Op grond van deze praktijktest zal de definitieve set generieke indicatoren worden vastgesteld.

Om het toekomstige gebruik van de ontwikkelde generieke indicatoren in de dagelijkse praktijk te vergroten, zal de Riant-studie tijdens het tweede gedeelte van de studie aanhaken bij PREZIES (PREventie van ZIEkenhuisinfecties door Surveillance) door onze metingen te combineren met de metingen van PREZIES. PREZIES is een Nederlands samenwerkingsverband tussen meer dan 90 participerende ziekenhuizen, CBO (Centraal BegeleidingsOrgaan) en het RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Onder begeleiding van PREZIES vindt al sinds 1996 gestandaardiseerde surveillance van ziekenhuisinfecties bij de participerende ziekenhuizen plaats. In samenwerking met PREZIES zullen wij in ziekenhuizen die hiervoor toestemming hebben gegeven, tijdens de reguliere halfjaarlijkse prevalentie-meting van PREZIES alle patiënten met een verdenking op een bacteriële infectie, die langer dan 24 uur antibiotica gebruiken, ouder zijn dan 18 jaar en niet op een intensivecare- of mediumcareafdeling zijn opgenomen, includeren in de Riant-studie. Dit houdt in dat op de dag van de prevalentie-meting van PREZIES bij de patiënten die antibiotica gebruiken een kopie van het registratieformulier moet worden gemaakt. Achteraf komt er een arts-onderzoeker langs om de potentiële generieke indicatoren te scoren, hiervoor is beschikbaarheid van de status van de patiënt en toegang tot het *Ziekenhuis Informatie Systeem* voldoende. De participerende ziekenhuizen zullen hun eigen gegevens en hun scores voor de verschillende indicatoren terugkrijgen door middel van een feedbackverslag.

Concluderend zullen we in de Riant-studie een betrouwbare set generieke kwaliteitsindicatoren ontwikkelen, die kan worden gebruikt om de kwaliteit te meten van antibiotica-gebruik bij de behandeling van alle bacteriële infecties in het ziekenhuis. Tevens kan deze set worden gebruikt om het resultaat van verbeterinterventies te evalueren.

Literatuur

1. Degener JE, Mouton JW, Mulders MN. Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB). NethMap 2010 - Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. Amsterdam: SWAB; 2010.
2. Fischbach MA, Walsh CT. Antibiotics for emerging pathogens. *Science*. 2009;325:1089-93.
3. Kuijper EJ, van Dissel JT. The rise of resistant gram-negative bacteria. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A2868.

4. Kluytmans J, Vandenbroucke-Grauls C, van der Meer JW. Antibiotic resistance: measures urgently needed. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A2261.
5. de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:398-407.
6. ECDC/EMA JOINT TECHNICAL REPORT. The bacterial challenge: time to react. EMEA doc.ref EMEA/576176/2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009.
7. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Switzerland: World Health Organization; 2001.
8. Tackling antibacterial resistance in Europe. EASAC policy report. European Academies Science Advisory Council. London: The Royal Society; 2007.
9. Allerberger F, Lechner A, Wechsler-Fordos A, Gareis R. Optimization of antibiotic use in hospitals--antimicrobial stewardship and the EU project ABS international. *Chemotherapy*. 2008;54:260-7.
10. Grol R. Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care*. 2001;39:1146-1154.
11. Schuster MA, McGlynn EA, Brook RH. How good is the quality of health care in the United States? *Milbank Q*. 1998;76:517-63, 509.
12. Willemsen I, van der Kooij T, van BB, Wille J, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy: a multicentre prevalence survey in the Netherlands, 2008-2009. *Euro Surveill*. 2010;15(46):19715.
13. Behar P, Wagner MB, Freitas I, Auler A, Selistre L, Fossatti L et al. Assessing the antimicrobial prescription request process in a teaching hospital in Brazil: regulations and training. *Braz J Infect Dis*. 2000;4:76-85.
14. Bugnon-Reber A, de TA, Troillet N, Genne D. Antibiotic misuse in medium-sized Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly*. 2004;134:481-5.
15. Hermanides HS, Hulscher ME, Schouten JA, Prins JM, Geerlings SE. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. *Clin Infect Dis*. 2008;46:703-11.
16. Schouten JA, Hulscher ME, Wollersheim H, Braspenning J, Kullberg BJ, van der Meer JW, et al. Quality of antibiotic use for lower respiratory tract infections at hospitals: (how) can we measure it? *Clin Infect Dis*. 2005;41:450-60.
17. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD003543.
18. Molstad S, Erntell M, Hanberger H, Melander E, Norman C, Skoog G et al. Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:125-32.
19. Butler CC, Dunstan F, Heginbotham M, Mason B, Roberts Z, Hillier S, et al. Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *Br J Gen Pract*. 2007;57:785-92.
20. Mevius L. Nieuws. Louise Gunning: 'Richtlijn wordt de norm'. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:49:C759.
21. Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN, Peyrani P, Rello J, Menendez R, et al. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results. *Arch Intern Med*. 2009;169:1515-24.
22. Larson EL, Quiros D, Giblin T, Lin S. Relationship of antimicrobial control policies and hospital and infection control characteristics to antimicrobial resistance rates. *Am J Crit Care*. 2007;16:110-20.
23. Braspenning J, Hermens R, Wollersheim H, Grol R. Meten van (veranderingen in) de zorg: de rol van indicatoren. In: Grol R, Wensing M. Implementatie: effectieve verbetering van de patiëntenzorg. 3e dr. Hfdst 7. Amsterdam: Elsevier gezondheidszorg; 2010. p. 153-179.
24. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care*. 2007;16:440-5.

Complement en ontsteking

B.L. Herpers, G.T. Rijkers

Samenvatting

Het complementsysteem bestaat uit meer dan 30 plasma- en membraaneiwwitten en het speelt een belangrijke rol in de afweer tegen infecties met micro-organismen. Naast de rol in de directe doding of opsonisatie van micro-organismen is complementactivatie ook een belangrijk onderdeel van de gehele ontstekingsreactie. Het complementsysteem kan worden geactiveerd via de zogenaamde klassieke route (geïnitieerd via antilichamen), via de alternatieve route of via de lectineroute. De lectineroute wordt geactiveerd nadat specifieke suikerstructuren worden herkend door mannosebindend lectine of ficoline. Genetische of verworven deficiënties van onderdelen van het complementsysteem, inclusief regulatoreiwitten, leiden tot verhoogde gevoeligheid voor infectieziekten.

Trefwoorden: complement, ontsteking, klassieke activatie, alternatieve activatie, lectineactivatie, mannosebindend lectine, ficoline

Inleiding

Een ontstekingsreactie treedt op wanneer een micro-organisme het lichaam binnendringt en lokaal weefsel-schade aanricht en heeft als doel om het schade veroorzakende agens in te perken, te neutraliseren, te verdunnen of op een andere manier onschadelijk te maken. Een ontstekingsreactie hóeft niet door een infectie te worden veroorzaakt, maar zal optreden na iedere vorm van weefsel-schade: trauma, verbranding, bevriezing, chirurgie, ischemie/reperfusie, autoimmuun-schade etc. Een ontstekingsreactie wordt gedefinieerd als een reactie van gevasculariseerd weefsel op een beschadigende prikkel.¹ De herstelfase, waarbij beschadigd of verloren gegaan weefsel geneest en herstelt, is ook onderdeel van de ontsteking. Ontstekingen worden gekenmerkt door pijn, lokale roodheid en verhoging van de temperatuur als gevolg van vasodilatatie en door zwelling als gevolg van oedeemvorming en migratie van leukocyten naar de plaats van ontsteking. Systemisch kunnen er ook verschijnselen optreden, zoals een verhoging van de lichaamstemperatuur, veranderingen in het eiwit-spectrum van het serum en hormonale veranderingen.

Deze systemische verschijnselen zijn bekend als de acute-fasereactie.² Ontstekingsreacties ontstaan als gevolg van het vrijkomen en activeren van ontstekingsmediatoren. Cytokinen zijn belangrijke ontstekingsmediatoren omdat ze de moleculaire regisseurs zijn voor de gebeurtenissen die plaatsvinden nadat weefsel is beschadigd. Een andere belangrijke ontstekingsmediator is het complement-systeem.³ De fysiologische rol van complement bij infectie en ontsteking zal hier worden besproken.

Ontstekingsreacties zijn niet altijd onschuldig; zij kunnen zelf ook schade aan de weefsels berokkenen. Bij tal van ziekten, zoals sepsis, artritis, vasculitis, astma en COPD, inflammatoire darmziekten, lijkt dit negatieve effect van ontstekingsreacties te domineren. Het is daarom van belang de precieze rol van de verschillende ontstekingsmediatoren bij dergelijke ziekten te kennen om gericht ingrijpen in het ontstekingsproces mogelijk te maken. Inzicht in de rol van complement als ontstekingsmediator draagt bij tot het gericht inzetten van complement-bepalingen in de diagnostiek van infecties en ontstekingsreacties. Tevens kan deze kennis worden gebruikt om gerichte manipulatie van het complementsysteem te gebruiken voor therapeutische doeleinden.

Complement als ontstekingsmediator

Het complementsysteem bestaat uit meer dan 30 plasma- en membraaneiwwitten die een taak hebben bij de verdediging van het lichaam tegen pathogene micro-organismen.^{4,5} Het complementsysteem wordt sequentieel geactiveerd, waarbij een inactief voorlopereiwit enzymatisch wordt geactiveerd en daarop het volgende eiwit activeert, leidend tot een cascade van activatie. Complementactivatie wordt in gang gezet door patroonherkenning van 'niet-zelf' (bijvoorbeeld van pathogeengesocieerde moleculaire patronen, de zogenaamde PAMP's)

G.T. Rijkers, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.
Correspondentieadres: dr. B.L. Herpers, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Boerhaavelaan 26, 2035 RC Haarlem, e-mail: b.herpers@streeklabhaarlem.nl

of 'veranderd-zelf' (bijvoorbeeld epitopen die op lichaamscellen tot expressie komen als gevolg van apoptose of necrose). De belangrijkste functies van het complementstelsel zijn het doden (door middel van lysis) van micro-organismen en beschadigde lichaamscellen, oponisatie van micro-organismen voor fagocytose, het aantrekken van leukocyten naar de plaats van ontsteking en het bieden van co-stimulatie bij de activatie van B-lymfocyten (figuur 1).

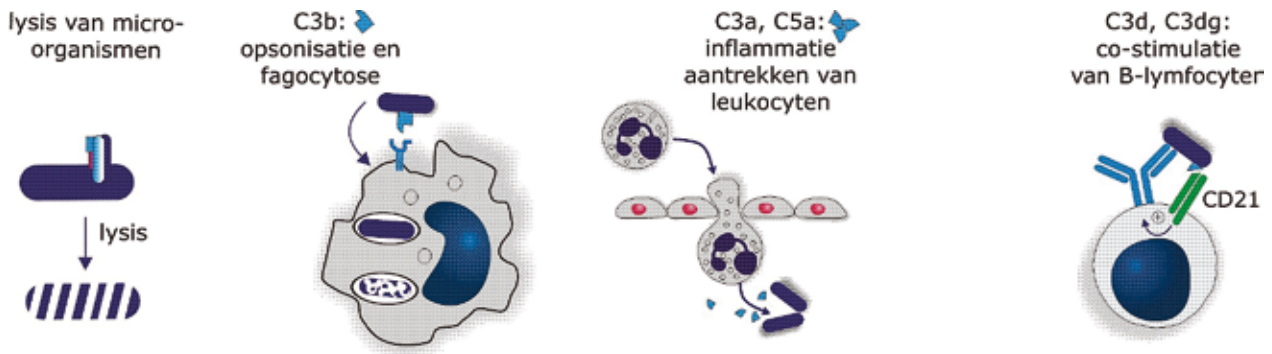
Complementactivatieroutes

Het complementstelsel bij de mens kent drie verschillende activatieroutes die in gang kunnen worden gezet

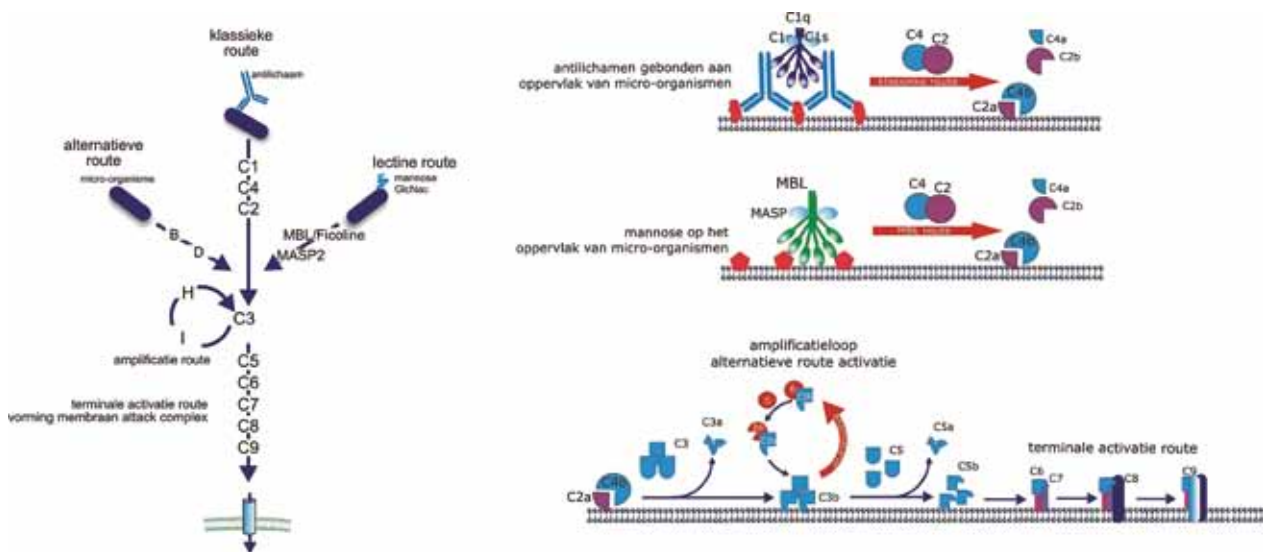
door antigeenspecifieke antilichamen van het verworven immuunsysteem of door pathoogherkenningsreceptoren van het aangeboren immuunsysteem (figuur 2). De klassieke activatieroute, die zo wordt genoemd omdat deze als eerste is ontdekt, start met de binding van antilichamen aan antigeen, waardoor immunocomplexen worden gevormd. Hierdoor vindt er in het Fc-gedeelte van het antilichaammolecuul een conformatieverandering plaats waardoor C1q kan binden. Vervolgens worden ook C1r en C1s gebonden. Het C1qrs-complex heeft enzymatische activiteit en splitst C4 en C2. De splitsingsproducten C4b en C2a vormen samen het C4b2a-enzymcomplex,

Figuur 1. De belangrijkste functies van het complementstelsel.

Activatie van het complementstelsel op het oppervlak van een micro-organisme, via de klassieke, de alternatieve, of de lectineroute kan leiden tot lysis van het betreffende micro-organisme. C3b, neergeslagen op een micro-organisme, kan een interactie aangaan met complementreceptoren op fagocyten en daardoor oponisatie en fagocytose bevorderen. Afsplitsingsproducten van complementfactoren, in het bijzonder C3a en C5a, trekken leukocyten aan naar de plaats van ontsteking. C3d- en C3dg-fragmenten, neergeslagen op een micro-organisme, kunnen een interactie aangaan met complementreceptor type 2 (CD21) op B-lymfocyten. Door deze costimulatie wordt de drempel voor specifieke B-lymfocytactivatie verlaagd.



Figuur 2. Schematische weergave van de complementactivatieroutes. De drie routes van complementactivatie (klassieke, alternatieve en lectineroute) komen samen bij C3, waar amplificatie plaats kan vinden en vervolgens in de terminale route leidt tot vorming van het membraanattackcomplex (linker paneel). Een gedetailleerder overzicht van de individuele stappen tijdens de verschillende activatieroutes wordt gegeven in het rechterpaneel (zie tekst voor nadere uitleg).



dat vervolgens een C₃-convertaseactiviteit verkrijgt en C₃ splitst in C_{3a} en C_{3b}. Het C_{3b}-molecuul is een belangrijk schakelmolecuul en bevindt zich op het kruispunt van het complementsysteem. De overige routes van complementactivatie komen ook uit bij C_{3b}, zoals we hierna zullen zien en vanaf dit punt verloopt verdere complementactivatie (de terminale route waarbij het membraanattackcomplex wordt gevormd) voor iedere vorm van complementactivatie gelijk. De alternatieve route van complementactivatie wordt geïnitieerd door depositie van kleine hoeveelheden C_{3b} op het oppervlak van de doelwitcel door covalente binding aan hydroxylgroepen. Deze kleine hoeveelheden C_{3b} worden gevormd tijdens de continue, laaggradige hydrolyse van C₃ in plasma. Membraangebonden C_{3b} bindt aan factor B en het aldus gevormde C_{3b}B-complex wordt geactiveerd door factor D en vormt zo het C_{3b}Bb, het C₃-convertase van de alternatieve route. Een ander belangrijke eiwit uit de alternatieve route is properdine.⁶ Properdine is een multimeer eiwit dat rechtstreeks of via C_{3b} aan het oppervlak van een doelwitcel kan binden. Vervolgens functioneert properdine als een moleculaire landingsplaats waarop nog meer C_{3b}-, C_{3b}B- en C_{3b}Bb-moleculen kunnen binden, een interactie met factor B kunnen aangaan en waarop het C₃-convertase-C_{3b}Bb wordt gestabiliseerd. Behalve als onafhankelijke activatieroute kan de alternatieve route ook worden beschouwd als een amplificatieloop (vliegwielen) vanaf het moment dat er C_{3b} is gevormd via andere complementactivatieroutes.

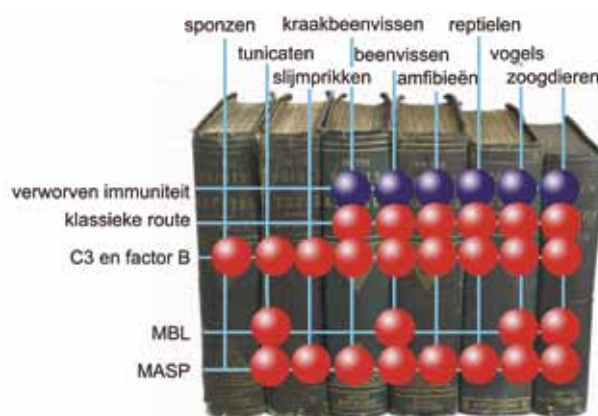
De lectineroute van complementactivatie is het meest recent ontdekt, alhoewel het evolutionair gezien waarschijnlijk de oudste is.⁷ Eind zestiger jaren van de vorige eeuw werden voor het eerst twee families beschreven met recidiverende infecties en een antilichaamonafhankelijk defect in de opsonisatie van gist.⁸ Dit defect bleek voor te komen bij ongeveer 5% van de gezonde volwassenen, maar was bij kinderen geassocieerd met frequente, recidiverende infecties, diarree en atopische ziekten. Het defect in de opsonisatie kon worden opgeheven (zowel *in vitro* als *in vivo*) door toevoeging van normaal plasma, wat suggereerde dat er geen remmende factor in het spel was.⁹ Later werd het mannosebindend lectine (MBL) geïdentificeerd als het defecte opsonische eiwit.¹⁰ MBL bleek een patroonherkende receptor te zijn met structurele verwantschap met C_{1q}, maar anders dan C_{1q} in staat om rechtstreeks te binden op het oppervlak van micro-organismen, zonder tussenkomst van antilichamen.¹¹ Vergelijkbaar met de functie van C_{1r} en C_{1s} in de klassieke route, wordt, nadat MBL aan mannaanresiduen is gebonden, een MBL-geassocieerd serineprotease (MASP) geactiveerd om C₄ en C₂ te splitsen. Dit leidt tot vorming van het C₃-convertase-C_{4b}2a waarmee de verdere complementcascade in gang wordt gezet. De lectineroute is genoemd naar MBL, de eerste antilichaamonafhankelijke, complementactiverende patroonherkende receptor.

Een qua structuur nauw aan MBL verwante familie van eiwitten zijn de ficolines.^{12,13} Oorspronkelijk werden ze geïdentificeerd als *transforming growth factor-β*₁-bindende eiwitten op uterusmembranen van varkens, met collageen- en fibrinogeenachtige domeinstructuren. Ficolines bij de mens zijn in een geheel andere setting ontdekt, hetgeen wordt gereflecteerd in de oorspronkelijke naamgeving: elastinebindend eiwit EPB-37, corticosteroïdbindend eiwit hucoline en plasmalectine P35. Al snel bleek dat dit allemaal hetzelfde eiwit betrof en het werd L-ficoline genoemd, omdat het vooral in de lever wordt aangemaakt. Er bestaan nog twee andere vormen van ficoline: M-ficoline en H-ficoline. M-ficoline wordt voornamelijk geproduceerd door monocyten. H-ficoline is vernoemd naar het zogenoemde Hakata-antigeen, een antigeen waartegen patiënten met SLE antilichamen vormen. Later werd de structurele gelijkenis met de ficolinefamilie gevonden. Ficolines herkennen en binden aan geacetyleerde suikers, zoals N-acetylglucosamine (GlcNAc), maar ook aan andere structuren op bacteriën en schimmels.¹² Ficolines zijn in staat om de lectineroute van het complementsysteem te activeren door middel van dezelfde serineproteases als MBL.

Evolutie van het complementsysteem

Het complementsysteem is gedurende de evolutie sterk geconserveerd (figuur 3).⁷ Hoewel de verschillende componenten van het complementsysteem *in vitro* tussen soorten niet uitwisselbaar zijn, is de aminozuursequentie van de componenten en functionaliteit in hoge mate vergelijkbaar. C₃ en factor-B-analogen zijn aangetoond in een grote variëteit aan hogere en lagere diersoorten, vanaf primitieve sponzen en tunicaten. Dit suggereert dat de basisonderdelen van het complementsysteem tijdens het cambrium, zo'n 500 miljoen jaar geleden, ontstaan zijn. Bij tunicaten (ongewervelde zeedieren die ook wel

Figuur 3. Evolutie van het complementsysteem. Diersoorten waarbij activiteit van klassieke route van complement en onderdelen van de alternatieve route (factor B) en de lectineroute (MBL en MASP) worden gevonden, zijn aangegeven. Gegevens ontleend aan Fujita et al.⁷



zakpijpen worden genoemd) is aangetoond dat complement de opsonofagocytose door hemocyten versterkt via een analoog van de C₃-receptor. Bij deze dieren zijn ook MBL-achtige lectines, ficolines, de geassocieerde serineproteases en lectinecomplementactiviteit aantoonbaar. Dit duidt erop dat de lectineroute van complementactivatie al vroeg tijdens de evolutie de ongewervelde dieren tegen infecties beschermde, lang voordat het verworven immuunsysteem ontstond bij gewervelde dieren.

Complement en ontsteking

Het complementsysteem vervult een brugfunctie tussen aangeboren en verworven immuniteit. De binding van C_{1q} aan een antilichaammolecuul op het celoppervlak van een pathogeen koppelt effectorfuncties van het aangeboren immuunsysteem aan het herkenningsmolecuul van het verworven immuunsysteem. Niet alleen bij de effectorfase maar ook bij de initiatie van een verworven immunrespons speelt complement een rol: B-lymfocyten worden vele malen makkelijker geactiveerd wanneer er naast de specifieke interactie tussen antigeen en antigeenreceptor, ook een activatie plaatsvindt via complementreceptoren, met name complementreceptor-type 2 (CD21).¹⁴ Toll-like-receptoren (TLR's) zijn de belangrijkste membraangebonden patroonherkende receptoren.¹⁵ Recent is gevonden dat MBL functioneert als een coreceptor voor TLR's in het fagosoom. In een *in-vitro*-model wordt MBL gebonden aan lipoteichoïnezuur (LTA) aan het oppervlak van *S. aureus* en dit faciliteert de opname in fagosomen. In het fagosoom complexeert MBL/LTA met TLR₂ en dit versterkt de signalering via het TLR₂/6 heterodimeer en daarmee de proinflammatoire respons.¹⁶

Behalve de duidelijke proinflammatoire rol van complement tijdens een infectie heeft complement echter ook anti-inflammatoire effecten. Dit betreft met name de verwijdering van cellen en eiwitcomplexen die anders in staat zouden zijn om een aanhoudende ontsteking te veroorzaken. Immune complexen worden bezet met C_{1q} en kunnen daardoor door macrofagen in de lever en milt uit de bloedbaan worden verwijderd. Cellen die door necrose of apoptose overlijden, worden ook door het complementsysteem herkend en gemarkeerd.^{17,18} Zo worden fragmenten van apoptotische cellen herkend door complementcomponenten van de klassieke route, ofwel direct ofwel via pentameer-CRP.¹⁸ Weefselschade en necrose die optreden na bijvoorbeeld oxidatieve stress leiden tot expositie van fosfolipiden en mitochondriële eiwitten die in staat zijn om complement te activeren, ofwel via C_{1q} ofwel via MBL.^{19,20}

Regulatie van complementactiviteit

De complementcascade heeft een bijna explosief karakter van activatie, mede vanwege de ingebouwde amplificatieroute die als een vliegwiel functioneert. De rockband

Steppenwolf had 40 jaar geleden een hit met *Born to be wild* en daarin zong men "Fire all of your guns at once and explode into space". Ongewenste en ongecontroleerde complementactivatie kan leiden tot een dergelijke situatie en daarmee op de plaats van activatie tot enorme weefselschade leiden en zelfs tot ernstige systemische reacties. Het complementsysteem moet daarom strikt worden gereguleerd zodat de activatie en activiteit beperkt blijft tot de plaats waar die nodig is en ongewenste schade aan gezond weefsel wordt voorkomen.²¹

Activatie van de klassieke route wordt gereguleerd door een C₁-remmer, die rechtstreeks C_{1s} en C_{1r} kan inactiveren. Een ander belangrijk molecuul dat complementactivatie via de klassieke route op normaal weefsel tegengaat, is C₄-bindend eiwit (C₄BP). C₃-gemedieerde complementactivatie wordt tegengegaan door een aantal complementcontroleerende eiwitten. Wanneer deze controleerende eiwitten ontbreken, zoals op het celoppervlak van bacteriën, op apoptotische lichaamcellen en ook op de glomerulaire basaalmembraan, dan kan de amplificatieloop van C_{3b}-depositie ongehinderd doorlopen.²² De belangrijkste rem op het systeem is factor H. Binding van factor H aan C_{3b} verhindert het op gang komen van de amplificatiecyclus. Vervolgens wordt C_{3b} geïnactiveerd (tot iC_{3b}) door factor I. Polyanionen zoals sialzuur op gastheercellen bevorderen de binding van factor H en blokkeren op die manier complementactivatie op normaal gastheerweefsel. Behalve factor H dragen ook membraaneiwitten zoals complementreceptor-type I (CD35) en membraancofactor-eiwit (CD46) bij aan de inactivatie van C_{3b} en beschermen daarmee lichaamcellen tegen ongewilde schade door complement.⁴ Specifieke regulatie van de lectineroute van complementactivatie is tot nu toe nog niet gevonden, al kan het zijn dat de *splice*-varianten van MASP's zonder enzymactiviteit deze rol vervullen.¹²

Stoornissen in de regulatie van complementactiviteit kunnen niet alleen aanzienlijke weefselschade veroorzaken, maar kunnen ook bijdragen aan de ontwikkeling van autoimmuniteit. Wanneer immune complexen niet kunnen worden geklaard, leidt binding van C_{1q} tot chronische complementactivatie en overmatige ontsteking waarbij de basaalmembraan wordt vernietigd in geval van immune complexglomerulonefritis.²³ In geval van autoimmuniteit laat complement zijn twee gezichten zien: complement draagt aan de ene kant in belangrijke mate bij aan de snelle klaring van apoptotische cellen en fragmenten van necrotische cellen. Hierdoor wordt het immuunsysteem zo kort mogelijk blootgesteld aan allerlei autoantigenen en wordt een respons daartegen voorkomen. Het andere gezicht van complement is dat het de autoimmunopathologie kan versterken, omdat het bijdraagt aan de weefselschade die wordt veroorzaakt door autoantilichamen, al dan niet in de vorm van immune complexen.

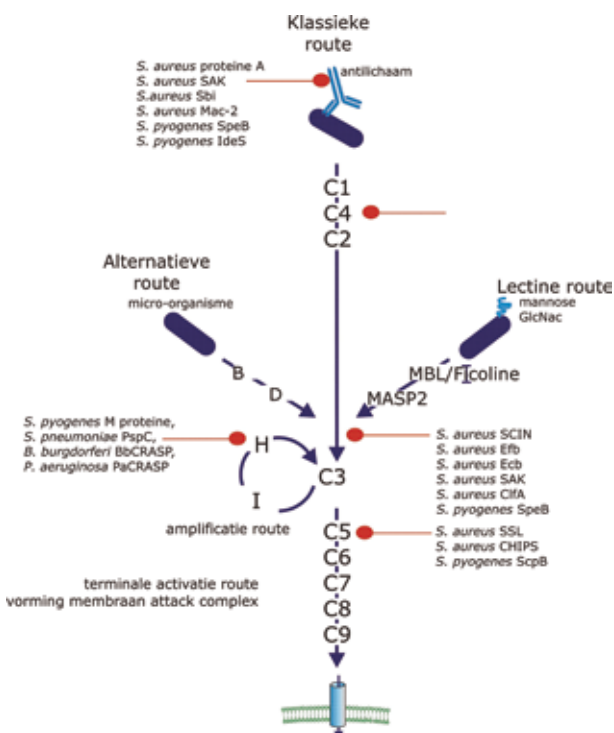
Evasie van het complementsysteem

Om zich te kunnen handhaven in de gastheer hebben veel pathogene micro-organismen manieren ontwikkeld om te ontsnappen aan de vernietigende werking van het immuunsysteem, met name aan het complementsysteem (figuur 4). Veel bacteriën produceren N-formylpeptiden, zoals f-Met-Leu-Phe (fMLP). Deze peptiden zijn zeer krachtige chemoattractantia voor fagocyten. fMLP wordt aan fagocyten gebonden via specifieke receptoren: formylpeptidereceptor (FPR) en de hieraan verwante FPR-like-1-receptor (FPRL1). Het fMLP is niet alleen een chemoattractant, maar stimuleert ook fagocytose. *Staphylococcus aureus* heeft een strategie ontwikkeld om het aantrekken van fagocyten naar de plaats van de infectie te verhinderen door de productie van het eiwit CHIPS (chemotaxieremmend proteïne van *S. aureus*). CHIPS bindt aan FPRL1 en blokkeert op deze wijze de werking van deze receptor.²⁴ CHIPS bindt ook aan de C5a-receptor op fagocyten en blokkeert daarmee de functie van een ander chemotactisch peptide, het complementfragment C5a.²⁴ Een ander stafylokokkeneiwit dat interfereert met het complementsysteem is SCIN (*stafylococcal complement inhibitor*). SCIN blokkeert de C3-convertaseactiviteit van

C4b2a en C3bBb. In totaal bezit *S. aureus* ongeveer 10 verschillende eiwitten die allemaal complementactivatie kunnen remmen. Tezamen worden hierdoor alle functies die door het complementsysteem worden gemedieerd (chemotaxis, lysis, opsonisatie), verstoord. Deze en andere eiwitten die worden ingezet om te ontsnappen aan het immuunsysteem van de gastheer liggen bij elkaar gecodeerd in een zogenaamd immuunevasiecluster (IEC) waarvan *S. aureus* er twee bezit. Andere bacteriën hebben weer eigen manieren gevonden om zich te beschermen tegen complement, zoals *Streptococcus pneumoniae* die dankzij zijn dikke kapsel van polysacchariden onbereikbaar is voor het membraanattackcomplex. Intracellulairlevende bacteriën maken gebruik van complementreceptoren en celgebonden regulatoire eiwitten om de doelwitcel binnen te dringen.^{25,26}

Niet alleen bacteriën maken gebruik van eiwitten om activatie van het complementsysteem te verhinderen, maar ook bepaalde virussen. Vaccinia-virus codeert voor een sterke complementremmer, vacciniacomplementcontroleproteïne (VCP). VCP versterkt de splitsing van C3b en C4b door Factor I en remt op die manier zowel de klassieke als alternatieve complementactivatieroute.²⁷ EBV gebruikt de complementreceptor type 2 op B-lymfocyten om deze cellen te kunnen infecteren.

Figuur 4. Evasie van het complementsysteem door bacteriële producten. Bacteriële peptiden en eiwitten kunnen een interactie aangaan met verschillende complementcomponenten en op die manier interfereren in de complementcascade. De best beschreven interacties vinden plaats op het niveau van binding aan het Fc-gedeelte van het antilichaam molecuul, C3-convertase-activiteit, complementregulatoireiwitten en splitsing van C5. Gegevens ontleend aan Rooijackers en Laarman.^{24, 26}



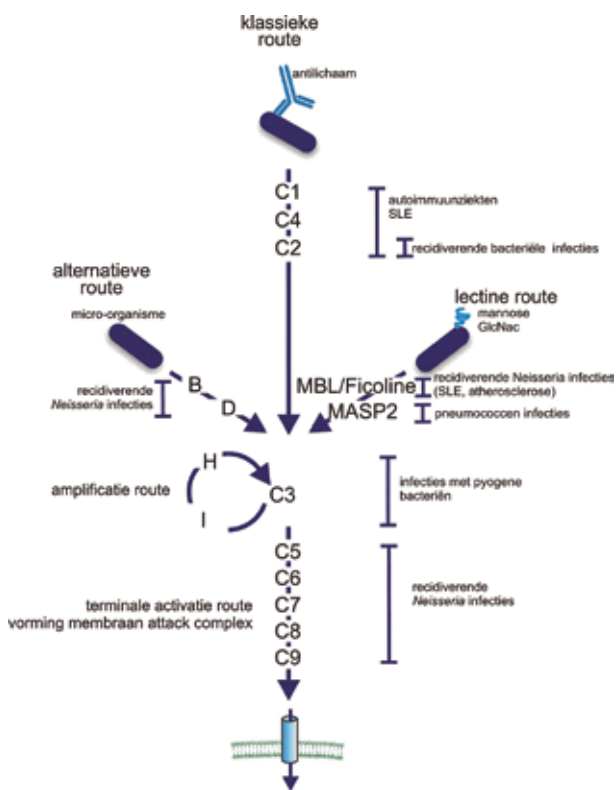
Complementdeficiënties: aangeboren en verworven

Deficiënties van onderdelen van het complementsysteem kunnen aangeboren (primair) of verworven (secundair) zijn. Ook kunnen ze compleet zijn, hetgeen inhoudt dat complementactiviteit geheel ontbreekt of slechts gedeeltelijk deficiënt, waarbij er nog enige reactiviteit aantoonbaar is. Aangeboren deficiënties, voortkomend uit een genetisch defect in een van de complement-eiwitten, zijn, met uitzondering van MBL (hieronder apart besproken), zeer zeldzaam.²⁸ Omdat het complementsysteem als een cascade geactiveerd wordt, kan een deficiëntie in één component, afhankelijk van de plaats in het systeem, leiden tot een deficiëntie in de klassieke activatieroute, in de alternatieve route, de MBL-route of het membraanattackcomplex (figuur 5).

Een deficiëntie van vroege componenten van de klassieke activatieroute (C1, C4, C2) is geassocieerd met autoimmuunziekten en vooral met SLE.²⁹ Het verantwoordelijke mechanisme voor het ontstaan van SLE bij deze complementdeficiënties is waarschijnlijk een verminderde klaring van immunocomplexen, zoals hierboven besproken. Recidiverende bacteriële infecties komen vaak voor bij patiënten met C2-deficiëntie.

Deficiëntie van factor B en factor D van de alternatieve route leiden tot ernstige infecties met *Neisseria meningitidis* met een hoge mortaliteit.³⁰ Ook deficiëntie van C3, factor H en factor I leiden tot ernstige infecties met vooral pyogene bacteriën.

Figuur 5. Deficiënties in het complementsysteem en hun klinische consequenties. Complementdeficiënties kunnen optreden in alle componenten van de klassieke activatieroute, de alternatieve route, de lectineroute of de terminale route. Deze deficiënties gaan gepaard met verhoogde vatbaarheid voor bepaalde infecties en/of met autoimmuunziekten.



Factor-H-deficiëntie is daarnaast ook geassocieerd met hemolytisch uremisch syndroom (HUS).³¹ HUS wordt gekarakteriseerd door hemolytische anemie, trombocytopenie, diarree en acute nierinsufficiëntie.

Deficiëntie van één van de componenten van de terminale route (C5 t/m C8) maakt dat het membraanattackcomplex niet kan worden gevormd. Hierdoor kan een belangrijk effectormechanisme van zowel klassieke, alternatieve en MBL-activatieroute niet worden uitgevoerd. Patiënten met een deficiëntie van één van de terminale componenten hebben ernstige, recidiverende infecties met *Neisseria gonorrhoeae* en *Neisseria meningitidis*.²⁸

Bij patiënten met recidiverende infecties is het dus van belang om een onderliggende complementdeficiëntie te kunnen uitsluiten. Met functioneel complement onderzoek (CH50 voor de klassieke route, AP50 voor de alternatieve route) kan dit eenvoudig worden aangetoond omdat deficiëntie van één van de componenten leidt tot een volledig negatieve activiteit. Ook voor MBL (zie verderop) zijn dergelijke functionele testen beschikbaar.

Deficiënties kunnen ook optreden in de eiwitten die lichaamscellen beschermen tegen complementlysis. Deficiëntie van C1-esteraseremmer leiden tot een

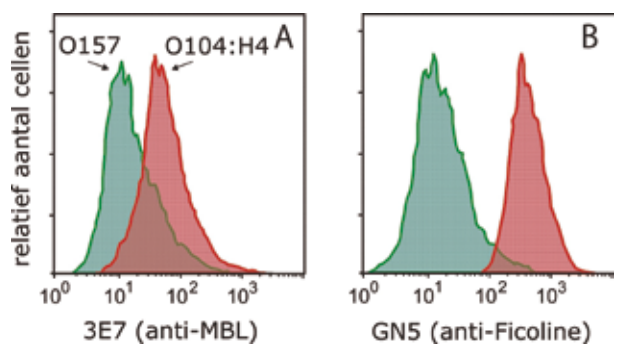
ongeremde splitsing van C4 door C1s. C1-esteraseremmer is ook een regulator van Hagemanfactor, stollingsfactor-XI, plasmine en kallikreïne. Deficiëntie van C1-esteraseremmer gaat gepaard met episoden van angio-oedeem die 48-72 uur kunnen aanhouden.³² Defecten in *decay accelerating factor* (DAF, CD55) en *membrane inhibitor of reactive lysis* (MIRL, CD59) maken met name erythrocyten zeer gevoelig voor complementlysis. Dit leidt tot een beeld van paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH), met hemoglobinurie en veneuze trombose.³³

Verworven deficiëntie, of ten minste sterke verlaging van complementspiegels, treden op tijdens ernstige infecties of tijdens een exacerbatie van SLE. Tijdens dergelijke episoden is het complementverbruik groter dan de aanmaaksnelheid, waardoor tijdelijk een verlaging van complementspiegels wordt gevonden. Het onderscheid tussen zeer-sterk-verbruik en complementdeficiëntie kan worden gemaakt door het C3d-splitsingsproduct C3d te bepalen. Indien bij een lage hemolytische complementactiviteit het C3d-gehalte sterk is verhoogd, wijst dit op verbruik, niet op een deficiëntie.³⁴

Tijdens de recente (juni 2011) epidemie van *Escherichia coli* O104:H4 in Duitsland kreeg een opvallend hoog aantal patiënten met gastroenteritis tevens HUS (20-25%), vergeleken met 6% HUS bij eerdere uitbraken van *Escherichia coli* O157.³⁵ Wij hebben onderzocht of de O104:H4 stam wellicht in staat is om rechtstreeks complement te activeren en inderdaad vonden we dat deze stam, in tegenstelling tot andere *E. coli*-stammen, in sterke mate MBL en L-ficoline kan binden (zie figuur 6).³⁶ De hoge virulentiegraad en incidentie van HUS zou dus het gevolg kunnen zijn van massale complementactivatie door deze stam.

Figuur 6. Activatie van de lectineroute van complement door *E. coli* O104:H4

Een *Escherichia coli* O104:H4 en een O157-isolaat zijn opgegroeid, geïnactiveerd (10 minuten, 70 °C) en vervolgens geïncubeerd in humaan serum (30 minuten op ijs). Bacteriën zijn gewassen en aangekleurd met een fluorescerend anti-MBL monoclonaal antilichaam (3E7) of een antificoline-antilichaam (GN5) en geanalyseerd met flowcytometrie. Het overlay histogram toont sterke binding van MBL (panel A) en ficoline (panel B) aan O104-bacteriën (rood histogram) in vergelijking met O157 (groen histogram). Gegevens ontleend aan ref. 36.



Omdat complementeiwitten een zeer korte halfwaardetijd hebben (enkele minuten tot uren) is suppletie van het deficiënte eiwit geen therapeutische optie om het infectierisico te verminderen. Toediening van C1q aan patiënten met C1q-deficiëntie, zelfs in een frequentie van één maal per twee weken, kan de symptomen van SLE echter in zeer belangrijke mate verminderen.³⁷

Therapeutische remming van complementactiviteit met recombinant humaan C1-esteraseremmer wordt toegepast bij de behandeling van angio-oedeem.³⁸ Eculizumab (het duurste medicijn ter wereld)³⁹ is een gehumaniseerd monokonaal antilichaam tegen complementfactor C5. Het blokkeert de terminale route en wordt gebruikt voor behandeling van paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie.⁴⁰

MBL en ficoline: polymorfismen en deficiëntie

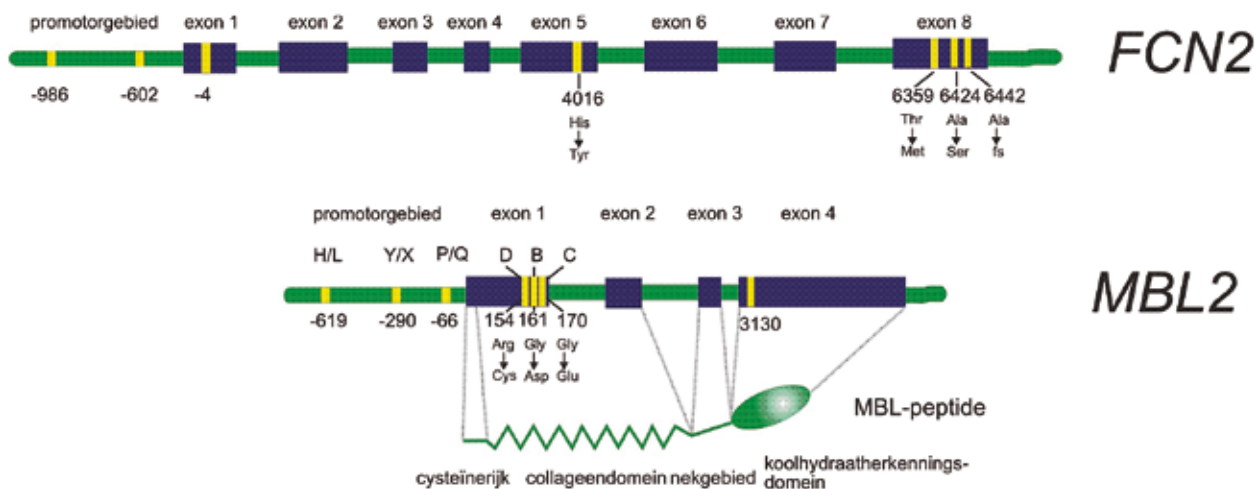
De mediane concentratie van MBL in plasma is 1,5 µg/ml, maar kan variëren van 5 ng/ml tot 5 µg/ml.⁴¹ De concentratie is mede erfelijk bepaald en wordt sterk beïnvloed door polymorfismen in het promotorgebied en in exon 1 van het MBL-gen op chromosoom 10. De polymorfismen worden aangetroffen in exon 1 en bevinden zich op positie 154 (waardoor codon niet voor Arg codeert maar voor Cys; D-allel), positie 161 (codon 54 Gly → Asp; B-allel) en positie 170 (codon 57 Gly → Glu; C-allel); het *wild-type* allel wordt A genoemd (zie ook *figuur 7*).^{42,43} Er bestaat een opmerkelijke grote geografische variabiliteit bij de polymorfismen; de codon-52-variant wordt hoofdzakelijk in het Euraziatische gebied gevonden en de codon-57-variant vooral in Afrikaanse populaties ten zuiden van de

Sahara.^{43,44} Ook zogenoemde promotorpolymorfismen van het MBL-gen, speciaal een basenpaarsubstitutie in codon -221 (G → C), kunnen leiden tot zeer uiteenlopende en vaak verlaagde concentraties.⁴⁴ Het gevolg van deze polymorfismen is dat de secundaire structuur van de tripelhelix niet kan worden gevormd en er een niet-functionerend eiwit ontstaat. Hierdoor is zelfs bij heterozygoten de plasmaconcentratie van het functioneel actieve (suikerbindende) molecuul slechts 1/8 van de normale waarde. Deficiënties zijn dan ook bepaald niet zeldzaam: bij ±15-20% van de bevolking wordt een sterkverlaagde concentratie gevonden. Voor het meten van de MBL-concentratie is het van belang een functionele bepaling te doen die gebruikmaakt van binding aan mannose, daar anders de niet-functionerende MBL-moleculen worden meebepaald.

Omdat MBL als opsonine van diverse bacteriën functioneert en tevens complementactiverende eigenschappen heeft, levert een MBL-deficiëntie een verhoogd risico op infectieziekten op, zoals een pneumokokkenpneumonie.⁴⁵ Het risico op overlijden aan een pneumokokkenpneumonie is ook verhoogd bij MBL-deficiëntie.⁴⁶ Een MBL-deficiëntie in geïsoleerde vorm hoeft echter geen belangrijk gezondheidsrisico op te leveren, maar kan problemen opleveren bij individuen waarbij andere deficiënties van het immuunsysteem worden aangetroffen, zoals cystic fibrosis (CF). Bij CF-patiënten met MBL-deficiëntie starten de *Pseudomonas*-infecties op een veel jongere leeftijd dan bij MBL-sufficiënte CF-patiënten, verloopt de achteruitgang van de longfunctie sneller en de patiënten komen eerder in aanmerking voor longtransplantatie.⁴⁷ Bij patiënten met COPD ligt de frequentie van

Figuur 7. Genomische organisatie en polymorfismen in het L-ficoline (*FCN2*) en mannosebindend lectinegen (*MBL2*)

Het *FCN2*-gen bestaat uit acht exonen die een polypeptideketen van 313 aminozuren coderen, inclusief een *leader*-peptide van 25 aminozuren. Niet-synonieme SNP's in exon 5 en exon 8 zijn aangegeven, alsmede de SNP's in het promotorgebied die de L-ficolineplasmaconcentraties bepalen. fs = frame shift. Het *MBL2*-gen bestaat uit vier exonen die een polypeptide keten van 228 aminozuren coderen. Niet-synonieme SNP's in exon 1 en de SNP in exon 4 zijn aangegeven, alsmede de SNP's in het promotorgebied die de MBL-plasmaconcentraties bepalen. De D-, B- en C-variant polypeptideketens hebben een afwijkende structuur van het collageengebied waardoor oligomerisatie is verstoord.



infectieuze exacerbaties significant hoger in geval van een bijkomende MBL-deficiëntie.⁴⁸

Vanwege de hoge frequentie van MBL-deficiënties, is het moeilijk te begrijpen dat deze mutaties in de loop van de evolutie niet zijn verdwenen, omdat de betrokken individuen in het nadeel zijn ten opzichte van soortgenoten. Het is echter bekend dat bepaalde micro-organismen die zich binnen de cel vermenigvuldigen, mogelijk gebruikmaken van complementactivatie door MBL om de gastheercellen (fagocyten) binnen te dringen. Dit is onder meer het geval bij *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae* en *Leishmania* spp.^{49,50} In gebieden waar de ziekten ten gevolge van deze pathogene organismen voorkomen, zouden individuen met een lage MBL-concentratie in het voordeel kunnen zijn. Het is dus aantrekkelijk om te veronderstellen dat MBL-deficiëntie onder bepaalde omstandigheden ook gunstig kan zijn, namelijk omdat het bescherming biedt tegen intracellulaire ziekteverwekkers. Patiënten met een myocardinfarct lijken ook een relatief voordeel te hebben van MBL-deficiëntie: ze hebben minder ischemie/reperfusieschade en minder aritmieën dan MBL-sufficiënte patiënten en een lagere mortaliteit na percutane coronaire interventie.^{51,52}

De concentratie van L-ficoline in plasma varieert van 1-13 µg/ml. De concentratie wordt, net als bij MBL, mede erfelijk bepaald en wordt sterk beïnvloed door polymorfismen in zowel het promotorgebied als in exon-8 van het L-ficoline gen (*FCN2*) op chromosoom 9.⁵³ De polymorfismen in het promotorgebied op -986, -602 en -4 zijn geassocieerd met verschillen in L-ficoline-plasmaspiegels. De polymorfismen in exon-8 bevinden zich op positie 6359 (waardoor codon 236 niet voor Thr codeert maar voor Met, resulterend in een slechtere binding van L-ficoline aan GlcNac), positie 6424 (codon 258 Ala → Ser, leidend tot een betere binding aan GlcNac) en positie 6442 (*frame shift*).^{54,55}

Er is nog relatief weinig bekend over de klinische consequenties van ficolinepolymorfismen en -deficiëntie. Lage ficolinespiegels zijn geassocieerd met prematuriteit, laag geboortegewicht en perinatale infecties en bij volwassenen met ernstige streptokokkeninfecties.^{56,57} Bij patiënten die peritoneaal dialyse ondergaan, zijn ficolinepolymorfismen geassocieerd met stafylokokkenperitonitis.⁵⁸ Gezien de verwantschap tussen MBL en ficoline en hun gedeeltelijk overlappende functie dienen bij ziekteassociatieonderzoek beide componenten van de lectineroute van complement te worden betrokken. Het toedienen van vers plasma als bron van MBL is al toegepast bij de eerste patiënten met een MBL-deficiëntie en gaf sterke verbetering van de klinische verschijnselen.⁹ Ondanks de beschikbaarheid van humaan recombinant-MBL wordt het slechts op bescheiden schaal toegepast.⁵⁹ Therapeutische complementremming van de lectineroute is nog niet mogelijk wegens het ontbreken van geschikte remmers.

Conclusie

Het complementsysteem is een belangrijke mediator van ontstekingsreacties en van de effectorfase van de humorale immuniteit, waarbij het via opsonisatie een brugfunctie vervult tussen humorale en cellulaire afweer. De alternatieve en lectineroute zijn direct te activeren via suikerstructuren op pathogenen, terwijl de klassieke route pas na het opwekken van antilichamen op gang komt, maar hiermee wel een grotere selectiviteit en hogere efficiëntie bezit. Hoewel een goed functionerend complementsysteem als onderdeel van de afweer tegen ziekteverwekkers voordelig is voor het individu, kan het in andere gevallen doorslaan in zijn werking en daarmee verergering van ontstekingsreacties geven of het binnendringen van micro-organismen bevorderen. Inzicht in de genetische variatie, met name in de onderdelen van de lectineroute, maakt het mogelijk om risicogroepen in kaart te brengen en op termijn mogelijk te interveniëren.

Acknowledgement

We danken Dr. A.J. van Houte, afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, Diaconessenhuis, Utrecht en Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein en Dr. P. Kabel, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg, voor hun waardevolle bijdrage tijdens de totstandkoming van dit artikel.

Summary

The complement system consists of more than 30 plasma and membrane proteins that play a role in the defence of the body against pathogenic micro-organisms. Besides their role in direct killing or opsonisation of these organisms, complement activation also is a crucial component of the inflammatory response. The complement system can be activated via the classical (antibody mediated) pathway, the alternative pathway or by the lectin activation pathway. Latter pathway is initiated by recognition of specific sugar structures by mannose binding lectin or ficolin. Genetic or acquired deficiencies of components of the complement system, including regulatory proteins, lead to increased susceptibility for infectious diseases.

Keywords: inflammation, complement activation, classical pathway, alternative Pathway, lectin pathway, MBL

Literatuur

1. Hack CE, Bakker WW. Ontsteking. In: Immunologie (GT Rijkers, FGM Kroese, CGM Kallenberg, RHW Derksen, Eds). Bohn Stafleu van Loghum, Houten, 2009. pp. 49-68.
2. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-54.

3. Daha MR. Role of complement in innate immunity and infections. *Crit Rev Immunol.* 2010;30:47-52.
4. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001;344:1058-66.
5. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2001;344:1140-4.
6. Kemper C, Atkinson JP, Hourcade DE. Properdin: emerging roles of a pattern-recognition molecule. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:131-55.
7. Fujita T, Matsushita M, Endo Y. The lectin-complement pathway--its role in innate immunity and evolution. *Immunol Rev.* 2004;198:185-202.
8. Soothill JF, Harvey BA. Defective opsonization. A common immunity deficiency. *Arch Dis Child.* 1976;51:91-9.
9. Soothill JF. Mannose-binding lectin. *Lancet.* 2002;359:82.
10. Super M, Thiel S, Lu J, Levinsky RJ, Turner MW. Association of low levels of mannan-binding protein with a common defect of opsonisation. *Lancet.* 1989;2:1236-9.
11. Ip WK, Takahashi K, Ezekowitz RA, Stuart LM. Mannose-binding lectin and innate immunity. *Immunol Rev.* 2009;230:9-21.
12. Endo Y, Matsushita M, Fujita T. The role of ficolins in the lectin pathway of innate immunity. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43:705-12.
13. Matsushita M. Ficolins: complement-activating lectins involved in innate immunity. *J Innate Immun.* 2009;2:24-32.
14. Mongini PK, Vilensky MA, Highet PF, Inman JK. The affinity threshold for human B cell activation via the antigen receptor complex is reduced upon co-ligation of the antigen receptor with CD21 (CR2). *J Immunol.* 1997;159:3782-91.
15. Rijkers GT, Herbrink P, van Houte AJ. Het immuunsysteem: het geheel van verdedigingsmechanismen tegen infecties. *Ned Tijds Med Microbiol.* 2011;19:13-19.
16. Ip WK, Takahashi K, Moore KJ, Stuart LM, Ezekowitz RA. Mannose-binding lectin enhances Toll-like receptors 2 and 6 signaling from the phagosome. *J Exp Med.* 2008;205:169-81.
17. Diepenhorst GM, van Gulik TM, Hack CE. Complement-mediated ischemia-reperfusion injury: lessons learned from animal and clinical studies. *Ann Surg.* 2009;249:889-99.
18. Nijmeijer R, Lagrand WK, Visser CA, Meijer CJ, Niessen HW, Hack CE. CRP, a major culprit in complement-mediated tissue damage in acute myocardial infarction? *Int Immunopharmacol.* 2001;1:403-14.
19. Nauta AJ, Raaschou-Jensen N, Roos A, Daha MR, Madsen HO, Borrias-Essers MC, et al. Mannose-binding lectin engagement with late apoptotic and necrotic cells. *Eur J Immunol.* 2003;33:2853-63.
20. de Messias-Reason IJ, Nisihara RM, Mocelin V. Mannan-binding lectin and ficolin deposition in skin lesions of pemphigus. *Arch Dermatol Res.* 2011 Feb 16. [Epub ahead of print].
21. Sjöberg AP, Trouw LA, Blom AM. Complement activation and inhibition: a delicate balance. *Trends Immunol.* 2009;30:83-90.
22. Pangburn MK, Ferreira VP, Cortes C. Discrimination between host and pathogens by the complement system. *Vaccine.* 2008; 26(Suppl 8):115-21.
23. Brown KM, Sacks SH, Sheerin NS. Mechanisms of disease: the complement system in renal injury--new ways of looking at an old foe. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3:277-86.
24. Rooijackers SH, van Strijp JA. Bacterial complement evasion. *Mol Immunol.* 2007; 44:23-32.
25. Veldkamp KE, van Strijp JA. Innate immune evasion by staphylococci. *Adv Exp Med Biol.* 2009;666:19-31.
26. Laarman A, Milder F, van Strijp J, Rooijackers S. Complement inhibition by gram-positive pathogens: molecular mechanisms and therapeutic implications. *J Mol Med (Berl).* 2010 ;88:115-20.
27. Dunlop LR, Oehlberg KA, Reid JJ, Avci D, Rosengard AM. Variola virus immune evasion proteins. *Microbes Infect.* 2003;5:1049-56.
28. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:108-23.
29. Lipsker D, Hauptmann G. Cutaneous manifestations of complement deficiencies. *Lupus.* 2010;19:1096-106.
30. Biesma DH, Hannema AJ, van Velzen-Blad H, Mulder L, van Zwielen R, Kluijft I, et al. A family with complement factor D deficiency. *J Clin Invest* 2001;108:233-4.
31. Zipfel F. Hemolytic uremic syndrome: how do factor H mutants mediate endothelial damage? *Immunol.* 2001;22:345-8.
32. Davis AE 3rd, Lu F, Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb Haemost.* 2010;104:886-93.
33. Krauss JS. Laboratory diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Clin Lab Sci.* 2003;33:401-6.
34. Spronk PE, Limburg PC, Kallenberg CG. Serological markers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1995;4:86-94.
35. Voelker R. Rare E. coli strain races through Europe; high rate of kidney failure reported. *JAMA.* 2011;306:29.
36. Heidema J, Meijvis SC, Rijkers GT. Activation of the lectin pathway of complement by EHEC. *Br Med J.* 2011, http://www.bmj.com.proxy.ubn.ru.nl:8080/content/342/bmj.d3884.full/reply#bmj_el_267274.
37. Mehta P, Norsworthy PJ, Hall AE, Kelly SJ, Walport MJ, Botto M, Pickering MC. SLE with C1q deficiency treated with fresh frozen plasma: a 10-year experience. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:823-4.
38. Varga L, Farkas H. rhC1INH: a new drug for the treatment of attacks in hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7:143-53.
39. http://www.forbes.com/2010/02/19/expensive-drugs-cost-business-healthcare-rare-diseases_print.html.
40. Schrezenmeier H, Höchsmann B. Eculizumab opens a new era of treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Rev Hematol.* 2009;2:7-16.
41. Thiel S. Complement activating soluble pattern recognition molecules with collagen-like regions, mannan-binding lectin, ficolins and associated proteins. *Mol Immunol.* 2007;44:3875-88.
42. Larsen F, Madsen HO, Sim RB, Koch C, Garred P. Disease-associated mutations in human mannanose-binding lectin compromise oligomerization and activity of the final protein. *J Biol Chem.* 2004;279:21302-11.
43. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes Immun.* 2006;7:85-94.
44. Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzjals JA, Lamm LU, Ryder LP, et al. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol.* 1995;155:3013-20.
45. Eisen DP. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *J Innate Immun.* 2010;2:114-22.
46. Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, Fidler KJ, Gordon AC, Kronborg G, et al. Low serum mannanose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin Infect Dis.* 2008;47:510-6.
47. Chalmers JD, Fleming GB, Hill AT, Kilpatrick DC. Impact of mannanose-binding lectin insufficiency on the course of cystic fibrosis: A review and meta-analysis. *Glycobiology.* 2011;21:271-82.
48. Lin CL, Siu LK, Lin JC, Liu CY, Chian CF, Lee CN, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism contributes to recurrence of infective exacerbation in patients with COPD. *Chest.* 2011;139:43-51.
49. Schorey JS, Carroll MC, Brown EJ. A macrophage invasion mechanism of pathogenic mycobacteria. *Science.* 1997;277:1091-3.
50. Hoal-Van Helden EG, Epstein J, Victor TC, Hon D, Lewis LA, Beyers N, et al. Mannose-binding protein B allele confers protection against tuberculous meningitis. *Pediatr Res.* 1999;45:459-64.
51. Trendelenburg M, Theroux P, Stebbins A, Granger C, Armstrong P, Pfisterer M. Influence of functional deficiency of complement mannanose-binding lectin on outcome of patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2010;31:1181-7.
52. Grundmann S, Bode C, Moser M. Mannose-binding lectin: an ancient molecule with new implications in myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010;31:1163-4.

53. Herpers BL, Immink MM, de Jong BA, van Velzen-Blad H, de Jongh BM, van Hannen EJ. Coding and non-coding polymorphisms in the lectin pathway activator L-ficolin gene in 188 Dutch blood bank donors. *Mol Immunol.* 2006;43:851-5.
54. Garlatti V, Martin L, Lacroix M, Gout E, Arlaud GJ, Thielens NM, et al. Structural insights into the recognition properties of human ficolins. *J Innate Immun.* 2009;2:17-23.
55. Hummelshoj T, Munthe-Fog L, Madsen HO, Fujita T, Matsushita M, Garred P. Polymorphisms in the FCN2 gene determine serum variation and function of Ficolin-2. *Hum Mol Genet.* 2005;14:1651-8.
56. Swierzko AS, Atkinson AP, Cedzynski M, Macdonald SL, Szala A, Domzalska-Popadiuk I, et al. Two factors of the lectin pathway of complement, I-ficolin and mannan-binding lectin, and their associations with prematurity, low birthweight and infections in a large cohort of Polish neonates. *Mol Immunol.* 2009;46:551-8.
57. Messias-Reason IJ, Schafranski MD, Kreamsner PG, Kun JF. Ficolin 2 (FCN2) functional polymorphisms and the risk of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Exp Immunol.* 2009;157:395-9.
58. Meijvis SC, Herpers BL, Endeman H, de Jong B, van Hannen E, van Velzen-Blad H, et al. Mannose-binding lectin (MBL2) and ficolin-2 (FCN2) polymorphisms in patients on peritoneal dialysis with staphylococcal peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1042-5.
59. Petersen KA, Matthiesen F, Agger T, Kongerslev L, Thiel S, Cornelissen K, et al. Phase I safety, tolerability, and pharmacokinetic study of recombinant human mannan-binding lectin. *J Clin Immunol.* 2006;26:465-75.

Najaarsvergadering NVMM/VIZ en Workshop Microbiële Pathogenese

Op 17 november a.s. zal de jaarlijkse Najaarsvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ) plaatsvinden, in Engels (naast Rotterdam CS).

Dit jaar wordt een deel van het programma van de Najaarsvergadering gecombineerd met een deel van het programma van de Workshop Microbiële Pathogenese (georganiseerd door de Molecular Medicine Postgraduate School van het Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam). Dit houdt in dat er een prachtig **gezamenlijk ochtendprogramma** is, met vier gerenommeerde buitenlandse sprekers:

- Prof. dr. David W. Holden (Division of Infectious Diseases, Imperial College London, UK)
- Prof. dr. Philippe J. Sansonetti (Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, Paris, France)
- Prof. dr. William P. Hanage (Dept. of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, USA)
- Prof. dr. Wolfgang Witte (Nationales Referenzzentrum f. Staphylokokken, Robert Koch Institut, Wernigerode, Germany)

In de **middag** zijn er aparte programma's:

- Het programma en inschrijfformulier van de **Najaarsvergadering** vindt u op www.nvmm.nl.
- Het programma en inschrijfformulier voor de **Workshop Microbiële Pathogenese** vindt u op www.molmed.nl (klik op Microbial Pathogenesis Workshop). De workshop gaat de middag van 17 november en de hele volgende dag (18 november, in Erasmus MC) verder met vier masterclasses, geleid door de vier keynote sprekers van de ochtend. Deze workshop is bedoeld voor MSc studenten, AIOS en post-docs (maximaal 75 deelnemers).

Abstracts

Tijdens het middagprogramma van de Najaarsvergadering is er ruimte voor lezingen op basis van ingezonden abstracts (voor specificaties www.nvmm.nl). U kunt uw abstract insturen via het secretariaat van de NVMM (nvmm@knmg.nl). Deadline: 1 oktober.

Kosten

Najaarsvergadering, tot 1 oktober 2011: € 25,-; na 1 oktober: € 35,-.
Workshop Microbiële Pathogenese: € 125,- voor leden NVMM en VIZ.

Informatie

Meer informatie kunt u opvragen bij Margo Kusters, e-mail: bureau@nvmm.nl, tel. 030-2767522.

Sponsors

Met dank aan de sponsors Gilead, Pfizer, MSD.



Een nieuw tijdperk voor hepatitis-C-behandeling

T. van Rossum, A. Vollaard, B. Voordouw

In 1989 werd het hepatitis-C-virus (HCV) officieel gedetermineerd. Mondiaal is er sprake van een hoge ziektelast, omdat meer dan 135 miljoen mensen besmet zijn, waarbij een aanzienlijk deel cirrose en/of een hepatocellulair carcinoom ontwikkelt; wereldwijd is hepatitis-C verantwoordelijk voor 350.000 doden per jaar. In Nederland is de geschatte seroprevalentie 0,2%.¹ Vanaf eind jaren negentig van de vorige eeuw is curatieve therapie begonnen en continu verbeterd; nieuwe middelen zijn echter nodig in verband met een matige respons na therapie (gemeten als *sustained virologic response* (SVR) = het niet aantoonbaar zijn van het virus 24 weken na staken van therapie), bijwerkingen en subcutane toedieningsvorm van de huidige standaardmedicatie, peginterferon-alfa, dat samen met ribavirinetabletten wordt gegeven (Peg-IFN/RBV). De SVR na 48 weken standaardbehandeling van chronische HCV genotype 1 is slechts 40-45%. Dus meer dan de helft van de patiënten reageert niet op de huidige behandeling.

Binnenkort komen echter twee proteaseremmers, die de virale eiwitsynthese onderdrukken, in de kliniek beschikbaar voor de behandeling van chronische hepatitis-C genotype 1, zowel voor onbehandelde als eerderbehandelde patiënten. Eind vorig jaar zijn bij Europese registratieautoriteit (*European Medicines Agency*) aanvragen ingediend voor registratie van boceprevir (Victrelis®) en telaprevir (Incivo®). Omdat werd geconcludeerd dat deze nieuwe middelen zouden kunnen voorzien in een *unmet medical need* zijn ze versneld door de registratieautoriteiten beoordeeld, binnen 150 dagen in plaats van binnen de gebruikelijke 210 dagen. Beide nieuwe middelen zijn effectiever en bieden nieuwe therapeutische mogelijkheden voor al eerder behandelde patiënten; op deze manier vervullen deze middelen een *unmet medical need*. Hoewel beide middelen proteaseremmers zijn en extra worden toegevoegd aan de bestaande behandeling, zijn er wel degelijk verschillen.

Boceprevir

De behandeling met boceprevir dient te worden gestart na een vier weken *lead-in*-behandeling met Peg-IFN/RBV. Deze *lead-in*-periode is nodig om het aantal virusdeeltjes omlaag te brengen en daarmee het risico op resistentievorming tegen boceprevir te verminderen. Duur van de

boceprevirbehandeling en totale behandeling hangt af van de snelheid van respons van de patiënt (de zogenaamde *response guided therapy*, ofwel responsafhankelijke behandelduur). De maximale behandeling van vier weken *lead in* met Peg-IFN/RBV, gevolgd door 44 weken boceprevir/Peg-IFN/RBV, dus een totale behandelingsduur van 48 weken, wordt aanbevolen bij de meest lastig te behandelen patiëntengroepen, namelijk cirrotische patiënten en patiënten die niet op eerdere behandeling reageerden (*null responders*). In de fase-III-studie (SPRINT-2)² bij niet-eerderbehandelde patiënten werden SVR-percentages van 63 en 66% gevonden in de boceprevirgroep met respectievelijk responsafhankelijke behandelduur en standaardbehandelingsduur van 48 weken. Het SVR-percentage in de Peg-IFN/RBV-controlegroep was 38%. Bij eerderbehandelde patiënten in de fase-III-studie (RESPOND-2)³ werden bij met boceprevir behandelde patiënten SVR-percentages gevonden van respectievelijk 59 en 66% na responsafhankelijke behandelduur en standaardbehandelingsduur; in de controlegroep was de SVR 21% na standaardbehandeling. Het is sinds kort bekend dat het IL28B-genotype van de patiënt een voorspellende waarde heeft voor het slagen van de behandeling; het hebben van het CC-genotype leidt tot betere resultaten. In een verkennend farmacogenetisch onderzoek werd gevonden dat toevoeging van boceprevir aan eerder onbehandelde patiënten met IL28B-genotype-CC niet leidde tot hogere responspercentages ten opzichte van Peg-IFN/RBV-standaardbehandeling; wel kwamen meer patiënten in aanmerking voor responsafhankelijke, kortere behandelingsduur. Een opvallende bijwerking van boceprevir is de toename van de door ribavirine geïnduceerde anemie. Anemie trad op bij 49% van de boceprevir/Peg-IFN/RBV-patiënten en bij 29% van de Peg-IFN/RBV-patiënten. Het merendeel van deze

T. van Rossum, A. Vollaard, [markeren, nog aanvullen]
Correspondentieadres: dr. A.C.G. Voordouw, klinisch hoofd
beoordelaar farmacotheapeutische groep IV (anti-infectiva),
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, e-mail:
ac.voordouw@cbg-meb.nl

patiënten kreeg hiervoor erythropoëetine. Hoewel erythropoëetine niet is geregistreerd voor deze indicatie wordt het wel genoemd in HCV-behandelingsrichtlijnen.⁴

Telaprevir

De behandeling met telaprevir dient tegelijk met Peg-IFN/RBV te worden gestart, deze drievoudige combinatie-therapie duurt 12 weken. Daarna wordt de behandeling voortgezet met Peg-IFN/RBV. Bij niet-eerderbehandelde patiënten of patiënten die een HCV-recidief (*relapse*) hebben na eerdere behandeling is de duur van verdere behandeling 12 of 36 weken, afhankelijk van de respons tijdens de eerste maanden. Cirrotische patiënten en de zogenoemde *null-responders* na eerdere behandeling, dienen 36 weken vervolgbehandeling te krijgen. In een fase-III-studie (ADVANCE)⁵ bij onbehandelde patiënten werden SVR-percentages van respectievelijk 79% gevonden in de telaprevir/Peg-IFN/RBV-groep en 46% in de Peg-IFN/RBV-controlegroep. Bij de eerderbehandelde patiënten (REALIZE)⁶ werden in de telaprevir/Peg-IFN/RBV-groep SVR-percentages gevonden variërend van 31% bij eerdere *null-responders* tot 84% bij patiënten met een HCV-relaps; in de controlegroep waren deze percentages respectievelijk 5% en 22%. De toevoeging van telaprevir leidde bij alle IL28B-genotypen tot verhoging van de SVR. De meest opvallende bijwerking van telaprevir was huiduitslag. Dit trad bij 55% van de patiënten op. Meer dan 90% hiervan was mild tot matig in ernst. Na stoppen van de behandeling verdween de huiduitslag weer. Anemie trad twee maal vaker op in de telaprevirgroep; bij het merendeel van deze patiënten werd daarna de dosering RBV verlaagd, gebruik van erythropoëetine was niet toegestaan in de studies.

De Europese Commissie heeft op 18 juli 2011 een handelsvergunning afgegeven voor boceprevir.⁷

De Europese registratieautoriteiten hebben op 21 juli 2011 een positief oordeel afgegeven voor telaprevir. De officiële beslissing van de Europese Commissie wordt spoedig verwacht.

De registratie van deze twee middelen geeft een impuls aan de behandelmogelijkheden voor chronische hepatitis-C vanwege de kortere duur van behandeling bij een deel van de patiënten en de sterkere werkzaamheid. Onbekend is nog hoe genotypering van de patiënt een plaats gaat krijgen bij de keuze voor therapie, of virale genotypes-2, -3 en -4 net zo goed reageren op de beide middelen en hoe resistentieontwikkeling tegen proteaseremmers kan worden geminimaliseerd. Daarbij is belangrijk dat op termijn de uitbreiding van behandeling bij kinderen, HIV-hepatitis-C coinfecties en van acute hepatitis-C-infectie mogelijk wordt.

Literatuur

1. Slavenburg S, et al. Prevalence of hepatitis C in the general population in the Netherlands. *Neth J Med.* 2008;66:13-7.
2. Poordad F, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-206.
3. Bacon BR, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1207-17.
4. EASL. Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245-64. Epub 2011 Mar 1.
5. Jacobson IM, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-16.
6. Zeuzem S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2417-28.
7. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

Suriname

D. Soeltan-Kaersenhout

Als geboren en getogen Surinaamse probeer ik elk jaar een bezoek aan mijn ouders en overige familie te brengen. Het leek mij leuk om de helft van mijn vakantie te koekeloeren in de keuken van de infectiologie in het Academisch Ziekenhuis Paramaribo (AZP). Daarnaast wilde ik ook wat meer te weten komen over de microbiologische diagnostiek in Suriname. Ik ben enkele jaren geleden al bij collega Sandra Hermelijn langs geweest om te babbelen over het wel en wee van ons geliefde vak in Suriname; dat wilde ik dit keer verder uitdiepen.

Stephen Vreden is de enige infectioloog die Suriname rijk is en daar hebben ze een goede aan. Hij werkt samen met twee arts-assistenten. Grappig genoeg is een van hen een Nederlandse met wie ik samen de opleiding geneeskunde aan de Vrije Universiteit Amsterdam heb gedaan en die in Suriname is blijven 'plakken' na een onvergetelijk coassistentenschap inwendige geneeskunde. De twee dames draaien samen de HIV-poli en managen de opgenomen HIV-patiënten met Stephen als supervisor en een HIV-verpleegkundige die intakegesprekken voert en uitleg geeft over de medicatie-inname en het belang van therapietrouw.

Het AZP is gesitueerd naast de medische faculteit en beschikt naast de reguliere klinische specialismen over de afdelingen microbiologie, klinische chemie, pathologie, radiologie en radiotherapie. Er is tevens een tuberculosesanatorium op vijf minuten loopafstand van het ziekenhuis. Het AZP is een van de vier ziekenhuizen in Paramaribo. Het is een overheidsziekenhuis, hetgeen in de praktijk wil zeggen dat de minstwelvarenden in de bevolking op dit ziekenhuis zijn aangewezen voor geneeskundige zorg.

Mijn werkzaamheden bestonden uit het meedoen met de HIV-poli en visite lopen op zaal bij opgenomen HIV-patiënten. HIV prevaleert in Suriname met name onder heteroseksuelen, dit in tegenstelling tot Nederland, waar de prevalentie het hoogst is onder mannen die sex hebben met mannen. Er rust in Suriname nog steeds een erg groot stigma op HIV, wat bijdraagt tot de angst om regelmatig te testen bij risicogedrag. Het gevolg hiervan is dat de meeste HIV-patiënten zich presenteren met *full-blown* AIDS met als *defining illnesses* *Pneumocystis* pneumonie (PcP), cryptokokkenmeningitis, longtuber-



Figuur 1. Academisch Ziekenhuis Paramaribo

culose of tuberculeuze meningitis en gedissemineerde histoplasmose.

Tijdens mijn twee weken durende stage heb ik drie PcP-gevallen, twee cryptokokkenmeningitiden, een recidief van gedissemineerde histoplasmose, een patiënt met een primaire syfilis en een HIV-patiënt met longtuberculose en tegelijkertijd een *Strongyloides*-infectie mogen meemaken. Als dat geen *crash-course*-infectiologie is, dan weet ik het niet meer!

Ook intra-uteriene HIV-infectie wordt een paar keer per jaar gezien. Soms is men er op tijd bij en kan tijdens de zwangerschap reeds met antiretrovirale therapie worden gestart. In andere gevallen wordt de vrucht besmet, omdat de vrouw geen reguliere zwangerschapsscreening heeft ondergaan door onwetendheid of doordat zij diep in het binnenland van Suriname woonachtig zijn waar meestal geen geneeskundige zorg beschikbaar is.

Zo was er tijdens mijn stage een jongen van 18 jaar opgenomen die intra-uterien was besmet. Hij woonde in een internaat, omdat zijn ouders reeds enkele jaren geleden waren overleden aan AIDS. Hij was duidelijk gestagneerd in zijn ontwikkeling, hij leek qua postuur op een 12-jarige en zijn gebit leek te bestaan uit melktandjes. Hij bleek tijdens opname een cryptokokkenmeningitis te hebben. Hij is opgeknapt door de behandeling met amfotericine-B en inmiddels gestart met antiretrovirale therapie (ART).

D. Soeltan-Kaersenhout, AIOS Medische Microbiologie, VUmc
Amsterdam, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, e-mail:
dj.soeltan@vumc.nl

ART wordt gefinancierd door NGO's. Patiënten met een sociale verzekeringskaart krijgen het gratis verstrekt, evenals fluconazol- en cotrimoxazolprofylaxe.

Het hameren op therapietrouw speelt een belangrijke rol bij de start van ART. De HIV-verpleegkundige en het sinds kort opgezet 'buddy-systeem' spelen hierbij een belangrijke rol.

Bij vermoeden op resistentie op de ingestelde ART wordt er een HIV-load en genotypering aangevraagd. De HIV-load wordt uitgevoerd door het klinisch chemisch laboratorium van het AZP, de HIV-genotypering vindt plaats in buurland Frans-Guyana.

Het aanvragen van een HIV-load is een kostbare aangelegenheid en kan daarom slechts spaarzaam worden ingezet. De klinische chemie- en microbiologielaboratoria vormen samen een afdeling met de klinisch chemicus als hoofd. De parasitologie en de kwantitatieve HIV-PCR vallen onder de hoede van de klinisch chemicus; bacteriologie, serologie, virologie en overige moleculaire diagnostiek onder de microbiologie. De microbiologische diagnostiek is de laatste jaren sterk uitgebreid, met name op moleculair gebied. Helaas is vanwege het kostbare karakter ook dit iets wat met beleid wordt aangevraagd en ingezet.

Er is een lijst met reserve-antibiotica waarvoor toestemming voor verstrekking van de arts-microbioloog of infectioloog nodig is en er worden de laatste jaren ook infectiepreventiemaatregelen genomen tegen bijzonder resistente micro-organismen. Hiervoor zijn aparte kamers beschikbaar op de verpleegafdelingen, weliswaar zonder sluis. Patiënten met tuberculose worden behandeld in het sanatorium,



Figuur 3. Kwamalasumutu, een Indianendorp in het zuiden van Suriname, vlakbij de grens met Brazilië.



Figuur 2. Cutane histoplasmose bij een HIV-patiënt

een apart gebouw op een aantal honderden meters van het ziekenhuis verwijderd.

Er worden regelmatig symposia georganiseerd in samenwerking met Nederlandse ziekenhuizen waarbij ook resultaten van lokale onderzoeksgroepen aan bod komen. Zo is er onlangs een groot onderzoeksproject naar hepatitis-C-prevalentie in Suriname opgezet. Vanwege de politieke situatie en als gevolg daarvan het annuleren van financiële geldstromen uit Nederland werd de voortgang hiervan initieel bedreigd, maar is dit uiteindelijk gefinancierd door een grote Nederlandse verzekeraar.

Voor het dagelijks leven in Suriname, de prachtige natuur in de binnenlanden, het heerlijke weer en de warme mensen verwijs ik naar de vele reisprogramma's. De pracht daarvan en het gevoel dat dat creëert, zijn simpelweg niet te beschrijven in een paar regels.

Wat mij van deze stage het meest is bijgebleven, is hoe gemakkelijk wij het hier in Nederland hebben qua diagnostiek en ontplooiingsmogelijkheden wat betreft onderzoek en ontwikkeling van nieuwe testen. Dat ben ik sinds terugkomst dan ook extra gaan waarderen en er (nog) bewuster mee om gaan springen.

Voor diegenen bij wie nu enige nieuwsgierigheid is gewekt voor dit mooie land en ook die ook *hands-on*-ervaring zouden willen opdoen in de HIV-zorg dan wel microbiologie van Suriname, stuur mij een e-mail. Immers, in Suriname valt altijd wel wat te regelen! ☺

Staphylococcus aureus and healthcare-associated infections

M. Ekkelenkamp

In dit proefschrift werd retrospectief de diagnostiek, het beleid en de uitkomsten van een aantal gezondheidszorg-geassocieerde infecties geanalyseerd, met name urine-weginfecties, secundaire meningitis en intravasculaire kathetergeassocieerde infecties, waarbij de nadruk lag op infecties veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*.

In de eerste plaats werd de relatie tussen bacteriurie met *S. aureus* en *S. aureus*-bacteriëmie (SAB) onderzocht. Er wordt in de literatuur gesuggereerd dat tijdens SAB de bacterie door de nieren kan migreren naar de urine, en dat, derhalve, *S. aureus*-bacteriurie een aanwijzing is voor SAB. In ons onderzoek had echter slechts één van 78 patiënten bij wie een urinekweek was afgenomen op een dag dat zij SAB doormaakten, een bacteriurie hiermee (patiënten met een evidente urineweginfectie en patiënten met een urinekatheter waren geëxcludeerd uit dit onderzoek). En zelfs bij deze ene patiënt was het twijfelachtig dat *S. aureus* via het bloed de urinewegen had bereikt, aangezien hij anuur was. Het bleek eerder andersom: bacteriurie met *S. aureus* was een sterke risicofactor voor het aansluitend ontwikkelen van een SAB, met name bij patiënten die recent urologische ingrepen of manipulaties hadden ondergaan.

Vervolgens werd gezocht naar betere criteria voor het stellen van de diagnose 'secundaire meningitis'. In de praktijk blijken noch laboratoriumbepalingen noch systemische symptomen noch gelokaliseerde symptomen

specifiek voor deze ziekte. Door het zeer strikt definiëren van een groep patiënten met secundaire meningitis en een controlegroep te kiezen van patiënten *at risk* voor de aandoening, kon de waarde van parameters in de liquor worden bepaald. Glucose en eiwit in de liquor waren weinig bijdragend aan de diagnose. Leukocytenaantallen hadden echter een beperkte redelijke voorspellende waarde. Een ideaal afkappunt voor het stellen van de diagnose was niet aan te wijzen; bij 100 leukocyten/mm³ kon een sensitiviteit van 70% worden bereikt met een specificiteit van 80%.

Ten slotte werd onderzoek gedaan naar *S. aureus*-lijnsepsis. Een voor de hand liggende risicofactor voor deze infectie is colonisatie van de kathetertip met *S. aureus*. In de praktijk blijkt dat ongeveer de helft van de patiënten met een *S. aureus*-positieve kathetertip een lijnsepsis heeft met de bacterie. Onderzoek werd verricht in zeven ziekenhuizen; het bleek dat één op de tien patiënten 48 uur of meer na uitname van de lijn alsnog positieve bloedkweken ontwikkelde. Profylactische behandeling met antibiotica voorkwam hierbij minstens 85% van de gevallen.

En ten slotte werd bij een cohort van 268 patiënten met kathetergeassocieerde SAB gepoogd een relatie te vinden tussen de uitkomst en de snelheid van de therapeutische interventies (i.e. het uitnemen van de geïnfecteerde lijn en het starten van antibiotische therapie). Er werd een statistisch significante associatie gevonden tussen de start van antibiotica binnen 24 uur en de attributieve driemaandsmortaliteit, maar tussen de start van antibiotica binnen 24 uur niet en de totale driemaandsmortaliteit, de 12-maandsmortaliteit of de hematogene complicaties van SAB. Een effect van het snel verwijderen van de lijn op de uitkomst kon bij geen enkele uitkomst worden aangetoond. Het bleek tevens dat de risicofactoren sterk afhankelijk waren van de gekozen uitkomstmaat. Zo was hartfalen geassocieerd met driemaandsmortaliteit, maar niet met 12-maandsmortaliteit, en het omgekeerde gold voor maligniteiten. Kennelijk is er sprake van een grote mate van *confounding* bij het (observatieel) onderzoeken van risicofactoren bij SAB, ten gevolge van de hoge mate van comorbiditeit van deze patiëntengroep. De resultaten van eerdere studies naar dit onderwerp – alle observationeel en doorgaans slechts één uitkomstmaat rapportierend – zouden ook in dit licht bezien (en gewantrouwd) moeten worden.



AGENDA

28 september 2011

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

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), tel. 010-4616076

3-6 oktober 2011

7th European Congress on Tropical Medicine and International Health

Barcelona, Spanje

Informatie: www.ectmihbarcelona2011.org/

4 oktober 2011

Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (NWKV)

Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

Informatie: Annelies Riezebos-Brilman (secretaris),

tel. 050-3616161; <http://www.nvmm.nl/nwkv>

4 oktober 2011

Symposium Scientific day, BD, Bruker

Geldmuseum, Utrecht

Informatie: www.geldmuseum.nl;

Kristel_DEVYLDER@europe.bd.com

12-14 oktober 2011

7th European Meeting on Molecular Diagnostics

Kurhaus, Den Haag

Informatie: www.molecularmeeting.com

13 oktober 2011

De rol van hygiëne bij de bestrijding van antimicrobiële resistentie, WIP

Boerhaave, Leiden

Informatie: www.boerhaavenet.nl

26-30 oktober 2011

42nd World Conference on Lung Health

Lille, Frankrijk

Informatie: Scientific2011@theunion.org. www.theunion.org

7-11 november 2011

Nascholingscursus 'Succesvol gebruik van moleculaire diagnostiek'

Boerhaave, Leiden

Informatie: www.boerhaavenet.nl

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, tel: 015-2604305

9 december 2011

Symposium Omgevingsgerelateerde infecties

Kasteel Hoensbroek, Hoensbroek

Informatie: <http://www.atriummc.nl/index.php?id=21021>

12 december 2011

330^e 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), tel. 010-4616076;

<http://www.nvmm.nl/hip>

15 december 2011

16^e Infectieziekten Symposium Amsterdam, AMC, Amsterdam.

AMC congresorganisatie

Informatie: tel.: 020-5668585, fax: 020-6963228, e-mail:

infectieziekten@amc.nl, www.amc.nl/congres.

2012

10 januari 2012

Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (NWKV)

Alysis Ziekenhuis, Velp

Informatie: Annelies Riezebos-Brilman (secretaris),

tel. 050-3616161; <http://www.nvmm.nl/nwkv>

22-27 januari 2012

13^e internationale symposium Current Topics in Infectious Diseases

Grindelwald (Zwitserland)

Informatie: CTID2012, www.ctid.nl

6 februari 2012

Werkgroep Algemene Medische Microbiologie (voorheen wgr. Oost & West)

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Aanvang 14.00 uur.

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

tel. 015-2604305

9 februari 2012

NVAMM-symposium

KNAW-gebouw, Amsterdam

5 maart 2012

331^e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur

Informatie: S. Kuipers

8 maart 2012

VIZ-symposium: strategieën en ontwikkelingen in de nabije toekomst binnen de wereld van infectieziekten en medische microbiologie

Grand Hotel Karel V, Utrecht

Informatie <http://www.infectieziekten.org/mededelingen/mededelingen/viz-topcongres?objectSynopsis=UYBUWj5pKjvvykyA6dETbg>

21 maart 2012

Bijeenkomst van de Werkgroep West, medische microbiologie

Aanvang 14.00 uur. Informatie: R.W. Vreede,

tel. 015-2604305

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. <http://www.congrex.ch/eccmid2012/welcome-address.html>

8-12 mei 2012

30th ESPID

Thessaloniki, Griekenland

Informatie: <http://www2.kenes.com/espид/Pages/Home.aspx>

19-22 mei 2011

10th European Oral Microbiology Workshop

Woudschoten Conferentiecentrum, Zeist

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

4 juni 2012

332^e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur

Informatie: S. Kuipers

5 juni 2012

Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (NWKV), met WMDI

Informatie: Annelies Riezebos-Brilman (secretaris),

tel. 050-3616161; <http://www.nvmm.nl/nwkv>

13-16 juni 2012

15th International Congress on Infectious Diseases (ICID)

In collaboration with the Infectious Disease Association of

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

10 september 2012

Werkgroep Algemene Medische Microbiologie (voorheen wgr. Oost & West)

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Aanvang 14.00 uur

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

tel. 015-2604305

28 november 2012

Bijeenkomst van de Werkgroep West, medische microbiologie

Aanvang 14.00 uur

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

3 december 2012

333^e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur

Informatie: S. Kuipers

PROMOTIES EN ORATIES

26 april 2011 - K.M. Heutinck

Titel proefschrift: *Recognition of infection and inflammation in the kidney*

Promotor: prof. dr. R.J.M. ten Berge en prof. dr. R.A.W. van Lier, copromotor: dr. J. Hamann.

AMC Amsterdam, afdeling Inwendige Geneeskunde en afdeling Experimentele Immunologie.

27 mei 2011 - M.I.A. Rijnders

Titel proefschrift: *Staphylococcus aureus prevalence, antibiotic resistance and genetic background in different patient populations in the Netherlands*

Promotor: prof. dr. C.A. Bruggeman, copromotor: dr. E.E. Stobberingh. MUMC Maastricht, afdeling Medische Microbiologie.

9 juni 2011 - N. Veldhuijzen

Titel proefschrift: *The epidemiology of HPV and HIV among high-risk women and steady couples in Kigali, Rwanda*

Promotores: prof. dr. P. Reiss en prof. dr. J.M.A. Lange, copromotor: dr. J. van de Wijgert. AMC Amsterdam, afdeling Inwendige Geneeskunde.

15 juni 2011 - K.P. Msyamboza

Titel proefschrift: *Interventions, surveillance and monitoring of malaria in pregnancy in rural Southern Malawi*

Promotor: prof. dr. B.J.M. Brabin, copromotor: dr. S. Gies. UvA Amsterdam, afdeling Kindergeneeskunde.

22 juni 2011 - Ph. Gillet

Titel proefschrift: *Malaria rapid diagnostic tests: laboratory aspects in the diagnostic setting*

Promotor: prof. dr. C.A. Bruggeman, copromotor: prof. dr. J.A. Jacobs. MUMC Maastricht, afdeling Medische Microbiologie.

7 september 2011 - I.A. Rodenhuis-Zybert

Titel proefschrift: *Functional importance of flavivirus maturation*

Promotor: prof. dr. J. Wilschut, copromotor: dr. J.M. Smit. UMC Groningen, afdeling Medische Microbiologie (Sectie Moleculaire Virologie).

7 september 2011 - A.C.M. Veloo

Titel proefschrift: *Gram-positive anaerobic cocci, identification and clinical relevance*

Promotor: prof. dr. J.E. Degener, copromotor: dr. G.W. Welling. UMC Groningen, afdeling Medische Microbiologie (Sectie Moleculaire Bacteriologie).

14 september 2011 - M.J. Najafzadeh

Titel proefschrift: *Biodiversity, pathogenicity, antifungal susceptibility and rapid identification of *Fonsecaea* and relatives*

Promotores: prof. dr. G.S. de Hoog en prof. dr. S.B.J. Menken. CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre Utrecht and Institute of Biodiversity and Ecosystem Dynamics, UvA.

12 oktober 2011 - A. Goorhuis

Titel proefschrift: *Epidemiological explorations on *Clostridium difficile* infection*

Promotores: prof. dr. J.T. van Dissel en prof. dr. A.C.M. Kroes, copromotor: dr. E.J. Kuijper. LUMC Leiden, afdeling Infectieziekten.

12 oktober 2011 - B.J.S. Moesker

Titel proefschrift: *The role of antibodies in controlling flavivirus cell entry*

Promotor: prof. dr. J. Wilschut. UMC Groningen, afdeling Medische Microbiologie (Sectie Moleculaire Virologie).

14 oktober 2011 - D. Horst

Titel proefschrift: *Evasion of T cell immunity by Epstein-Barr virus*

Promotor: prof. dr. E.J.H.J. Wiertz, copromotor: dr. M.E. Rensing. UMC Utrecht, afdeling Medische Microbiologie.

25 oktober 2011 - F. Hagen

Titel proefschrift: *Cryptococcus gatti and Cryptococcus neoformans – Cosmopolitans on the move*. Promotor: prof. dr. I.M. Hoepelman. UMCU, afdeling Interne Geneeskunde.

PERSONALIA

Nieuwe leden

- J.C. Flipse, UMCG, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 196, 9700 AD Groningen
- Mw. E.J.M. van Gils, Singel 34, 1402 NV Bussum
- V. Hira, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
- Mw. A.T.R. Tholen, Kanaalstraat 152 3 hoog, 1054 XP Amsterdam

Adreswijzigingen

- Mw. S. Nijssen, Groene Hart Ziekenhuis, Medische Microbiologie, Bleulandweg 3, 2803 HG Gouda (voorheen St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg)
- Dr. M.N. Mulders, WHO-Regional Office for Europe, Vaccine Preventable Diseases and Immunization, Scherfigsvej 9, 2100 Kopenhagen, Denmark (voorheen RIVM te Bilthoven)

Het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. Het doel van het tijdschrift is de lezers te informeren over ontwikkelingen betreffende het vakgebied.

In het tijdschrift worden zowel fundamentele als klinische aspecten van de medische microbiologie belicht. Daarnaast biedt het plaats aan aankondigingen van promoties e.d., evenementen en aan mededelingen uit de vereniging.

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

Door het inzenden van kopij verklaart de auteur:

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

Het manuscript is als volgt ingedeeld:

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

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

Oorspronkelijk onderzoeks- en overzichtsartikel

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

Casuïstiek

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

Van de voorzitter

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

Ingezonden

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

Samenvatting proefschrift

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

Literatuur

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

Medicamenten of farmaca worden alleen met generische naam vermeld.

Nomenclatuur

Cursief gedrukte tekst dient in het manuscript als cursief dan wel onderstreept te worden aangegeven. Bij het voor de eerste keer noemen van de bacteriennaam of parasieten-naam dient deze voluit te worden geschreven in cursief (zie de semantische standaard op www.nvmm.nl). Daarna dient de genus-naam te worden afgekort tot de eerste letter ('*S. aureus*', '*T. gondii*'). Wanneer de naam van het genus op zichzelf wordt gebruikt zoals in 'er werden stafylokokken gevonden', of 'streptokokkeninfectie' wordt niet gecursiveerd. Bij specifiek gebruik van de genus-naam, bijvoorbeeld 'micro-organismen van het genus *Staphylococcus*' wordt wel gecursiveerd. Indien dit meervoud wordt gebruikt zoals bij 'Salmonellae' wordt niet gecursiveerd, maar kan ook worden gekozen voor 'salmonella's'. In samenstellingen wordt aaneengesloten 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