

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



De waarde van selectieve kweken op resistente micro-organismen op de IC
Lean denken in het laboratorium voor medische microbiologie en immunologie

PASER-studie brengt hiv-resistentie in Afrika in kaart

Overzicht influenzaseizoenen 2010/2011 in Nederland

Casuïstiek: een patiënt met een kunstklepencarditis



de grote longontstekingmeting



Meld u aan als longontstekingmeter

De Grote LongontstekingMeting is een nieuw initiatief gericht op het verkrijgen van meer inzicht in de ziektelast van lage luchtweginfecties. De meting koppelt de verzamelde gegevens van huisartsen aan de ziekenhuisregistraties van pneumonie en additioneel verzamelde gegevens van patiënten.

Er wordt gekeken naar ziekteduur, aantal complicaties, kwaliteit van leven en de frequentie in de toepassing van een antibiotische behandeling.

Bent u huisarts?

Meld gevallen van lage luchtweginfecties via:



www.degrotelongontstekingmeting.nl

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

Hoofredactie

Dr. G. Andriessse, dr. C.W. Ang

Redactie

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

Redactiesecretariaat

Van Zuiden Communications B.V.
Mw. M.S. Kapteyn-Brus
Tel. (0172) 476191, 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 NVMM en leden van de VIZ.
Niet-leden NVMM of VIZ in Nederland: € 50,- per jaar
Buiten Nederland, in Europa: € 70,- per jaar
Losse nummers: € 12,50
Opgave abonnementen:
Tel. (0172) 47 61 91



© 2011, Van Zuiden Communications B.V.

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

Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176



Inhoud

Van de redactie	5
Transmissieroute "Willen is kunnen" <i>J. van Zeijl</i>	6
Artikelen	
De toegevoegde waarde van maandelijkse selectieve kweken op bijzonder resistente micro-organismen naast klinische en SDD/SOD-kweken op de IC <i>L.J. Westerman, J. Cohen Stuart, A. Troelstra</i>	7
Betere kwaliteit en lagere kosten door lean denken in het Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie <i>P. Kabel en M. Rouppe van der Voort</i>	12
Transmissie van carbapenemase producerende <i>Klebsiella pneumoniae</i> op Nederlandse Intensive Cares <i>E. Bathoorn, B. Diederien, C. Hattink-Malipaard, R. Diepersloot, S. Thijsen, M. Leverstein-van Hall</i>	16
Het influenzaseizoen 2010/2011 in Nederland <i>J. de Jong, G.A. Donker, A. Meijer, W. van der Hoek, G.F. Rimmelzwaan, A.D.M.E. Osterhaus</i>	21
Casuïstiek	
Een patiënt met een kunstklependocarditis <i>W.K. Poucki, B.M. de Jongh, A.B.M. Geers, E. Heikens</i>	28
<i>Strongyloides stercoralis</i> -hyperinfectie bij een patiënte met HTLV-1-geassocieerd lymfoom <i>S. Vainio, W. Ang en T.A.M. Hekker</i>	33
Verenigingsnieuws	
Abstracts Najaarsvergadering NVMM/VIZ 2011 Congresaanmelding	36 41
CBG	
Het CBG denkt mee, ook al voor registratie: het wetenschappelijk advies <i>T. van Rossum, A. Vollaard, B. Voordouw</i>	43
Groeten uit het buitenland	
PASER brengt hiv-resistentie in Afrika in kaart <i>K. Sigaloff</i>	44
Samenvatting proefschrift	
Ciprofloxacine – Use and resistance in community, nursing home and hospital <i>B. van Hees</i>	47
Rubrieken	
Agenda	48
Personalia	49
Promoties	50

Foto omslag: Loes van Damme (l.h.vandamme@erasmusmc.nl) en Hans den Boer (j.denboer@erasmusmc.nl)
Erasmus MC, Afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten,
Postbus 2040, 3000 CA, Rotterdam.

Neutropenie en ook nog een schimmelinfectie

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

Vergoeding AmBisome

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



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

AmBisome®
amfotericine B in liposomen



kracht, verpakt in liposomen

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

Geboorte

Geachte lezers,

In de Algemene Ledenvergadering van de NVMM, die plaatsvond op donderdag 17 november jl. tijdens de Najaarsvergadering, is formeel mijn benoeming in de hoofdredactie bekrachtigd. Bij dezen wil ik de leden danken voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik was graag bij de ledenvergadering aanwezig geweest, maar mijn derde zoon kondigde zich gelijktijdig aan; mijn afwezigheid in de verloskamer zou niet op prijs zijn gesteld.

Rondom een geboorte vraagt men zich af in welke wereld een kind is terechtgekomen, wat wordt zijn of haar toekomst? De wereld kent steeds minder zekerheden en het tempo waarin onze omgeving verandert, is hoog en lijkt alleen maar toe te nemen. Hetzelfde geldt voor de wereld van de microbiologie: resistentieontwikkeling, uitbraken, nieuwe micro-organismen, veranderende gezondheidszorg, nieuwe diagnostica, etc. Kort na mijn start als mede hoofdredacteur bleek ook dat de veranderende buitenwereld invloed heeft op het NTMM. Analoog aan de strijd die de landelijke dagbladen leveren om hun bestaansrecht te

behouden door over te stappen op de 'nieuwe media' en de 'nieuwe generatie lezers' aan zich te binden, is binnen de vereniging veel discussie over 'hoe het nu verder moet met het NTMM'. Voor de een is het papier oud en vertrouwd, voor de ander is een 'tablet' of 'social medium' vanzelfsprekend. Met de discussie over de vorm lijkt ook een discussie te zijn ontstaan over de inhoud. Wat verwacht de NTMM-lezer in het NTMM te lezen? Niet alle leden lezen het NTMM, zou dit veranderen als het tijdschrift op iPad beschikbaar zou zijn, of zouden de 'nieuwe leden' meer geïnteresseerd zijn in een facebookachtige benadering? Waar is behoefte aan: een NTMM als naslagwerk (old school literatuur) of directe actuele berichtgeving vanuit het veld (nuNTMM.nl, @NTMMtweet). Een ding is zeker: het NTMM is van en voor de leden van de NVMM. Met dat als uitgangspunt zal de toekomst van het NTMM moeten worden vormgegeven. Wellicht luidt dat de geboorte in van een 'NTMM nieuwe stijl'? Het is mede aan u, de lezer!

Veel leesplezier,
Gunnar Andriess



“Willen is kunnen”

J. van Zeijl

De opmars van moleculaire (amplificatie)technieken is in de microbiologie niet meer te stuiten. Snelheid en gevoeligheid maken dat zowel aanvrager als patiënt gelukkige afnemers zijn geworden van deze vorm van diagnostiek. Een snelle diagnose spaart aanvullende diagnostiek uit en niet zelden kan empirische therapie omgezet worden in gerichte behandeling of kan, bijvoorbeeld in het geval van Enterovirus-RNA in liquor bij een geprikkelde zuigeling, zelfs gestaakt worden. De aanvrager kan een verbaasde uitroep vaak niet onderdrukken bij het doorbellen van uitslagen: “Goh, is dat nu al bekend”?

Maar zoals zo vaak heeft elk voordeel ook zijn nadeel. Sinds de introductie van de moleculaire detectie van verwekkers van gastro-enteritis in ontlasting is het aantal positieve bevindingen weliswaar fors gestegen, maar dat geldt ook voor de discrepantie tussen PCR en kweek. Sinds we in Leeuwarden zijn gestart met deze vorm van screening is, naast het aantal PCR-positieve monsters, het aantal positieve kweken duidelijk gestegen. Dat is vast en zeker toe te schrijven aan het feit dat onze analisten weten dat de door hen beoordeelde kweken behoren bij materialen met een positief PCR-sigitaal voor een of andere darmbacterie. Maar ten opzichte van het aantal PCR-positieve monsters blijft de kweek ver achter qua aantal. Voor Salmonella valt dat nog wel mee, maar voor Campylobacter en STEC, en in mindere mate voor Shigella, is dit zeer opvallend. De Boer en collegae van het Laboratorium voor Infectieziekten in Groningen hebben daarover zeer aansprekende resultaten gepubliceerd.

Zoals velen inmiddels hebben gemerkt komen GGD'en hierdoor in de knel. Wat te doen met al die PCR-positieve maar kweeknegatieve STEC- en Shigella-uitslagen? Dat het zin heeft om daar toch verder in te duiken wil ik onderschrijven met de volgende casuïstiek:

Begin oktober meldt onze AIOS aan het eind van de middag dat zij meerdere moleculaire Shigella-uitslagen heeft doorgegeven. Het was haar daarbij opgevallen dat twee van de patiënten hiv-positief waren. Aan de huisartsen was behandeling met ciprofloxacine geadviseerd. Ondanks de lage ct-waarden bleven de kweken negatief. Korte tijd later ontvingen we van één van deze mannen nieuw materiaal voor PCR-analyse van Shigella wegens aanhoudende klachten. Inmiddels was bekend dat

zijn vaste partner enkele maanden eerder opgenomen was geweest voor intraveneuze behandeling van diens *Shigella sonnei*-infectie wegens resistentie voor ciprofloxacine en cotrimoxazol. Orale behandelopties leken uitgeput. Dat de PCR weer positief zou worden geloofden we wel, maar nu was het toch zaak om ook de stammen in handen te krijgen. Eerdere ervaringen met het soms vroegtijdig omslaan van de koloniekleur op de hektoen-agar werden met de analisten gedeeld en nu lukte het wel de stammen te kweken. Natuurlijk waren deze ook resistent voor ciprofloxacine en cotrimoxazol. Behandeling met 10 dagen ceftibuten is geprobeerd maar met wisselend succes. Medio oktober werd in het wekelijkse bericht van het signaleringsoverleg een cluster *Shigella flexneri*-infecties onder Engelse hiv-positieve MSM gemeld. De transmissieroute bij ‘onze mannen’ laat zich raden.

Er valt veel te leren van de introductie van nieuwe technieken in laboratoria. Gevestigde opvattingen over epidemiologie van bepaalde infectieziekten worden stevig door elkaar geschud, en er zal een nieuwe balans gevonden moeten worden tussen enerzijds de output die laboratoria daarmee genereren en de werklust die dat voor sommige organisaties oplevert. Een scholingstraject voor laboratoriummedewerkers en werkers in ‘het veld’ lijkt daarbij geen overbodige luxe te zijn.

Laat ik tot slot een lans breken voor een andere transmissieroute, namelijk die van onze kennis. Ik hoop toch echt dat wij scholing en opleiding als een zeer belangrijk onderdeel van ons werk zullen blijven beschouwen. Om met Jort Kelder te spreken: “Willen is kunnen”. En daar zit geen woord Fries bij!

De ‘Transmissieroute’ wordt voortgezet door prof. dr. J.E. Degener, hoogleraar Medische Microbiologie in het UMCG te Groningen.

Dr. J.H. van Zeijl, arts-microbioloog, Izore Centrum voor Infectieziekten Friesland, Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden, e-mail: jh.van.zeijl@izore.nl.

De toegevoegde waarde van maandelijks selectieve kweken op bijzonder resistente micro-organismen naast klinische en SDD/SOD-kweken op de Intensive Care

L.J. Westerman, J. Cohen Stuart, A. Troelstra

Samenvatting

Op de Intensive Care (IC) van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) worden naast klinische kweken ook twee keer per week zogenoemde niet-selectieve SDD-kweken afgenomen bij alle IC-patiënten in het kader van de selectieve darm-/orale decontaminatie (SDD/SOD). De afdeling Ziekenhuishygiëne en Infectiepreventie (ZHIP) neemt hiernaast maandelijks screeningskweken af bij alle IC-patiënten. Deze worden selectief gekweekt op de aanwezigheid van multiresistente gramnegatieve staven (MRGNS) en amoxicilline- en/of vancomycineresistente enterokokken (ARE/VRE). Het hier beschreven onderzoek evalueert de toegevoegde waarde van deze maandelijks selectieve kweken ten behoeve van het in kaart brengen van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) op de IC.

Alle microbiologische kweken die tussen 1 juli 2007 en 31 december 2009 op de IC werden afgenomen, zijn geïncubeerd. In totaal werden 262 BRMO gevonden bij 219 patiënten: bij 204 (93,15%) patiënten voor het eerst in een klinische of SDD/SOD-kweek. Slechts bij vijf patiënten (2,28%) werd het BRMO uitsluitend gevonden in een selectieve kweek. Hieruit kan geconcludeerd worden dat maandelijks selectieve kweken weinig toegevoegde waarde hebben naast de klinische en SDD-kweken op de IC.

Trefwoorden

Multiresistente gramnegatieve staven, MRGNS, screening, IC, intensive care, VRE, SDD, SOD, selectieve darmdecontaminatie, selectieve orale decontaminatie

Inleiding

In Nederland wordt veel moeite gedaan om de verspreiding van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) binnen ziekenhuizen te voorkomen, aangezien multiresistente bacteriën een groot probleem kunnen vormen bij

de behandeling van infecties. De landelijke Werkgroep Infectie Preventie (WIP) brengt richtlijnen uit waarin onder andere het isolatiebeleid voor patiënten die drager zijn van BRMO beschreven wordt. Door het strikte antibioticabeleid en het landelijk geldende isolatiebeleid heeft Nederland ten opzichte van de rest van de wereld nu nog relatief weinig problemen met multiresistente bacteriën. Binnen het UMCU wordt op de Intensive Care sinds 2007 afwisselend selectieve darmdecontaminatie (SDD) en orale decontaminatie (SOD) toegepast. Als onderdeel van dit protocol worden bij alle opgenomen IC-patiënten twee keer per week inventarisatiekweken van keel of sputum en rectum afgenomen, die op niet-selectieve media worden geënt. Deze kweken worden afgenomen om te bepalen met welke bacteriën de patiënten gekoloniseerd zijn zodat hiermee rekening gehouden kan worden bij infectiologische achteruitgang van de patiënt. Gerichte kweken worden op klinische indicatie afgenomen.

Daarnaast worden op verzoek van de afdeling Ziekenhuishygiëne en Infectiepreventie (ZHIP) maandelijks rectumkweken afgenomen bij alle op dat moment op de IC opgenomen patiënten. Deze kweken worden geënt op selectieve media en onderzocht op de aanwezigheid van multiresistente gramnegatieve staven (MRGNS) en de aanwezigheid van amoxicilline- en/of vancomycineresistente *Enterococcus faecium* (ARE/VRE). De maandelijks screening op MRGNS is binnen het UMCU geïntroduceerd om de prevalentie van MRGNS en VRE/ARE doel op de IC te volgen, zodat waargenomen

Drs. L.J. Westerman, dr. J. Cohen Stuart, Universitair Medisch Centrum Utrecht.
Correspondentieadres: dr. A. Troelstra, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht,
Huispostnummer G 04.614, tel. 088-755 9092, fax: 088-755 5426.

verheffingen in kolonisatie aanleiding kunnen geven tot interventies. Kolonisatie gaat in de regel vooraf aan infectie en het idee bestond dat MRGNS-dragerschap eerder gedetecteerd zou kunnen worden door middel van een selectieve kweek dan door middel van reguliere klinische kweken. De maandelijkse screening op ARE/VRE werd in het UMCU geïntroduceerd naar aanleiding van een VRE-uitbraak in 2000,¹ waarbij onder andere de IC een risicoafdeling bleek te zijn.

Bij elke pneumokok die wordt gevonden in een klinische kweek, wordt altijd een gevoeligheidspatroon bepaald zodat penicillineresistente of intermediairresistente pneumokken geïdentificeerd worden.

Voor het verpleegkundig personeel van de IC en het medisch microbiologisch laboratorium levert de combinatie van tweemaal per week ingestuurde SDD/SOD-kweken en maandelijkse selectieve kweken veel werk op, terwijl de uitkomsten van beide kweekstrategieën mogelijk overlappen.

Doel van het hier beschreven onderzoek is het bepalen van de toegevoegde waarde van de maandelijkse screeningskweken (met selectieve media voor MRGNS en ARE/VRE) ten behoeve van het in kaart brengen van de kolonisatie met BMRO op de IC, ten opzichte van de informatie uit klinische en SDD/SOD-kweken bij IC-patiënten binnen het UMC Utrecht. Als de toegevoegde waarde ontbreekt, kan de maandelijkse screening worden stopgezet.

Methodie

Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO)

Als definitie voor bijzonder resistente micro-organismen werd de WIP-richtlijn gehanteerd (tabel 1),² de interpretatie van het antibiogram gebeurde in de beschreven periode in

het UMC Utrecht aan de hand van de CLSI-criteria. MRSA en PRP/PIP werden in deze studie buiten beschouwing gelaten. *Proteus spp.* werden pas aangemerkt als resistent voor carbapenems indien zowel resistentie voor imipenem als voor meropenem aangetoond wordt, aangezien uit de literatuur blijkt dat *Proteus spp.* vaak verminderd gevoelig zijn voor imipenem.³

Klinische kweken, evenals SDD/SOD-kweken, worden ingezet op niet-selectieve media. Identificatie van genus en species wordt bepaald met behulp van de Phoenix (BD, USA). Bepaling van het antibiogram vindt eveneens plaats met behulp van de Phoenix; op indicatie wordt een MIC-bepaling ingezet met E-testen (bioMérieux, Frankrijk); indien nodig wordt volgens de NVMM-richtlijn⁴ ESBL-expressie bepaald met behulp van ESBL E-testen (bioMérieux, Frankrijk).

De selectieve kweek voor multiresistente Gramnegatieve staven (MRGNS) wordt ingezet in een ophopingsbouillon (Isosensitest bouillon, Oxoid, United Kingdom) met 8 µg/ml tobramycine, 5 µg/ml vancomycine en 5 µg/ml nystatine; bij groei wordt de bouillon afgeënt op een MacConkey (Oxoid) agar met 8 µg/ml tobramycine en een MacConkey (Oxoid) agar met 8 µg/ml gentamicine. Identificatie en resistentie wordt uitgevoerd zoals hierboven beschreven.

Rectumuitstrijken voor screening op amoxicilline en/of vancomycineresistente *Enterococcus faecium* (ARE/VRE) worden ingezet in een enterokokkenophopingsbouillon zonder vancomycine en amoxicilline (Enterococcosel Broth, BD, met 15 µg/ml aztreonam). Bij groei wordt de bouillon afgeënt op een enterococcosel agar (Enterococcosel agar, BD met 60 µg/ml aztreonam en 16 µg/ml ampicilline). Gegroeide kolonies worden geïdentificeerd en de gevoeligheid voor antibiotica wordt bepaald.

Tabel 1. Definitie van BRMO volgens de WIP²

ORGANISME	ESBL	QUI	GLY	CAR	COT	CFT	PIP	PEN	VAN
<i>Escherichia coli</i>	A	B	B	A					
<i>Klebsiella</i> -species	A	B	B	A					
Overige enterobacteriaceae	A	B	B	A	B				
<i>Acinetobacter</i> -species		B	B	A		B			
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>					A				
Overige non-fermenters (incl. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)		C	C	C		C	C		
<i>Enterococcus faecium</i>								B	B
<i>Streptococcus pneumoniae</i>								A	A

ESBL: extended-spectrum β-lactamase; QUI: quinolonen; GLY: aminoglycosiden; CAR: carbapenem; COT: cotrimoxazol; CFT: ceftazidime; PIP: piperacilline; PEN: penicillines; VAN: vancomycine.

A: resistentie voor één A-categorie is een isolatie-indicatie

B: resistentie voor twee B-categorieën is een isolatie-indicatie.

C: resistentie voor drie C-categorieën is een isolatie-indicatie.

De dataset

GLIMS (MIPS, België) is het laboratoriummanagement- en automatiseringssysteem waarin alle inzenderinformatie, resultaten en uitslagen van het medisch microbiologisch laboratorium van het UMCU worden verwerkt.

Om de onderzoeksvraag te beantwoorden werden data overgebracht van GLIMS naar een database gebouwd in SPSS 15.0.1.1 voor Windows (SPSS Inc. USA). Een kweek werd geïncubeerd indien voldaan werd aan twee inclusiecriteria: de patiënt was tussen 1 juli 2007 en 31 december 2009 opgenomen op de IC en de kweek werd afgenomen binnen dit tijdsinterval. Per kweek werden alle gevonden isolaten geïncubeerd, waarbij schimmels, gisten, (atypische) mycobacteriën of micro-organismen waarvoor geen genus vermeld was, geëxcludeerd werden. Een kweek werd als negatief beschouwd als in de uitslag geen (pathogene) micro-organismen gerapporteerd werden.

Van elk isolaat werden de volgende gegevens in het databestand opgenomen: de bijbehorende patiëntgegevens (patiëntnummer, geboortedatum en geslacht), de afnamedatum van de kweek, het kweeknummer, het materiaal dat werd gekweekt, het gebruikte kweekprotocol, de determinatie van het isolaat en het antibiogram.

Per isolaat werd bepaald of deze voldeed aan de genus- en resistentiecriteria voor BRMO van de WIP. Hiervoor werd de WIP-BRMO-tabel omgezet in SPSS-syntax. Intermediaire gevoeligheid voor een antibioticum werd conform de WIP-criteria als resistent beschouwd.²

De toegevoegde waarde van uitslagen van de maandelijkse screening op MRGNS en ARE/VRE ten behoeve van de identificatie van BRMO-dragers, ten opzichte van de uitslagen van reguliere SDD/SOD- en klinische kweken bij IC-patiënten werd bepaald. Indien een BRMO zeven of meer dagen later in een klinische/SDD/SOD-kweek gevonden werd dan in de selectieve kweek, dan werd deze bevinding beschouwd als gemist in de klinische/SDD/SOD-kweek, aangezien er binnen een week tijd er (minstens) twee niet-selectieve kweken zijn afgenomen.

Resultaten

Tussen 1 juli 2007 en 31 december 2009 werden 2.500 patiënten opgenomen op de IC bij wie microbiologische kweken zijn afgenomen. De totale ligduur van deze patiënten bedroeg 21.634,29 dagen. Bij deze patiënten werden 35.561 kweken afgenomen; 31.956 (89,86%, n=2.447) hiervan waren klinische en SDD/SOD-kweken en 3.605 (10,14%, n=729) selectieve kweken. De kans op afname van een selectieve kweek was 9,46% per ligdag, bij 29,2% (729/2.500) van de patiënten werden selectieve kweken afgenomen. Uit alle kweken tezamen werden in totaal 10.388 isolaten gekweekt, waarvan 1.285 BRMO waren volgens de WIP. Dit kwam overeen met 262 unieke isolaten bij 219 patiënten (tabel 2 en 3). Omgerekend zijn dit 101 patiënten per 10.000 ligdagen of 121 isolaten per 10.000 ligdagen.

Tabel 2. Aantal verschillende BRMO-genus per BRMO-positieve patiënt

AANTAL BRMO ISOLATEN	AANTAL PATIËNTEN	PROCENT	TOTAAL
1	183	83,56%	183
2	30	13,70%	60
3	5	2,28%	15
4	1	0,46%	4
Totaal	219		262

Tabel 3. Unieke isolaten en het percentage BRMO

GENUS	AANTAL UNIEKE ISOLATEN	AANTAL UNIEKE BRMO ISOLATEN	% BRMO PER GENUS
<i>Escherichia coli</i>	936	84	8,97%
<i>Pseudomonas spp.</i>	330	53	16,06%
<i>Enterobacter spp.</i>	270	44	16,30%
<i>Acinetobacter complex</i>	82	18	21,95%
<i>Klebsiella spp.</i>	325	14	4,31%
<i>Citrobacter spp.</i>	131	12	9,16%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	98	12	12,24%
<i>Morganella morganii</i>	76	8	10,53%
<i>Proteus spp.</i>	156	7	4,49%
<i>Serratia marcescens</i>	113	4	3,54%
<i>Enterococcus faecium</i>	362	3	0,83%
<i>Providencia rettgeri</i>	7	3	42,86%

In de studieperiode werden tachtig EBSL-positieve en zes carbapenemresistente enterobacteriaceae (MIC 8 tot >8, tabel 4), drie vancomycineresistente enterokokken en twaalf cotrimoxazolresistente *Stenotrophomonas maltophilia* gevonden. Daarnaast zijn er 64 aminoglycosidegevoelige BRMO's (42 enterobacteriaceae, 3 *Acinetobacter complex* en 19 *Pseudomonas*-species) bij 60 patiënten gevonden in de klinische en SDD/SOD-kweken.

Bij 204 (93,15%) van alle BRMO- en VRE-positieve patiënten werd de BRMO voor het eerst geïdentificeerd in een klinische of SDD/SOD-kweek; terwijl in totaal 214 patiënten van de 219 (97,72%) positief bleken te zijn in een klinische of SDD/SOD-kweek. De BRMO werd voor het eerst geïdentificeerd in een selectieve kweek bij tien patiënten (4,57%). Zes van hen waren al BRMO-positief bevonden in een klinische kweek voor hun opname op de IC, in totaal waren er vierentwintig patiënten

Tabel 4. Species ESBL en carbapenemresistente enterobacteriaceae

	ESBL	CAR
<i>Escherichia coli</i>	53	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	
<i>Citrobacter braakii</i>	1	
<i>Citrobacter farmeri</i>	1	
<i>Citrobacter freundii</i>	1	
<i>Citrobacter koseri</i>	1	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	
<i>Enterobacter sakazakii</i>	1	
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	3
<i>Morganellamorganii</i>	1	
<i>Providencia rettgeri</i>		1
<i>Serratia marcescens</i>		1
	80	6

ESBL: extended-spectrum β -lactamase; CAR: carbapenem.

BRMO-positief voordat zij op de IC werden opgenomen. Bij één patiënt werden zowel een selectieve kweek als een SDD/SOD-kweek die op dezelfde dag waren afgenomen, positief voor hetzelfde BRMO. Bij drie patiënten werd tussen de één en zes dagen (1, 2 en 6 dagen later) later een klinische kweek positief voor een BRMO.

Vijf patiënten (2,28%) werden uitsluitend BRMO-positief bevonden in een selectieve kweek en nooit in een klinische of SDD/SOD-kweek; deze patiënten zouden gemist zijn voor isolatieverpleging indien geen selectieve kweken waren afgenomen. In deze groep viel één patiënt bij wie een klinische kweek positief werd, 39 dagen nadat een selectieve kweek positief was geworden.

Aangezien voor VRE een ander screeningsprotocol werd gehanteerd, is deze groep ook apart geanalyseerd. In totaal werden 825 enterokokken gekweekt bij 362 patiënten; 302 patiënten (83,43%) droegen amoxicillineresistente enterokokken (ARE) bij zich. Drie patiënten (0,83%) bleken gekoloniseerd te zijn met vancomycineresistente enterokokken. Deze drie patiënten werden geïdentificeerd middels de selectieve ARE/VRE-kweek; slechts één van hen had ook een klinische kweek waarin de VRE werd gekweekt. Twee van de drie VRE-positieve patiënten werden al geïsoleerd verpleegd op grond van een BRMO anders dan de VRE.

Discussie

In deze studie werd onderzocht of maandelijks selectieve kweken op MRGNS en ARE/VRE ten behoeve van de identificatie van BRMO-dragers een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van klinische en SDD/SOD-kweken op de IC.

Bij de gemaakte analyse is een aantal kanttekeningen te maken. Indien een patiënt eenmaal BRMO-positief was bevonden in de dataset, werd de patiënt 'gevlagd' als drager van BRMO. Er is niet nagegaan of de patiënt later BRMO-negatief werd aangezien de duur van BRMO-dragerschap niet tot de onderzoeksvraag behoorde. De duur van dragerschap is echter wel degelijk relevant en zal in een vervolgonderzoek geanalyseerd worden.

Deze studie richtte zich op de periode waarin de effectiviteit van SDD en SOD onderzocht werd. Binnen deze studie werden tussen 1 juli 2007 en 2 augustus 2009 uitsluitend SDD-kweken afgenomen, de wash-in/wash-out van SDD naar SOD vond plaats tussen 3 augustus en 31 augustus 2009, vanaf 1 september 2009 werd het SOD-protocol gevolgd. Het officiële protocol van SOD omvat geen rectumkweken; in deze studieperiode van de SDD/SOD-studie werden deze echter wel afgenomen. Dit verschil in protocol tussen SDD en SOD heeft derhalve geen invloed op deze studie.

Klinische kweken zijn in het microbiologische datasysteem GLIMS niet te onderscheiden van SDD/SOD-kweken. Daardoor is het niet mogelijk te analyseren wat de toegevoegde waarde van SDD/SOD-kweken is ten opzichte van klinische kweken; overigens worden beide typen kweken op niet-selectieve kweekmedia geënt. De resultaten van de SDD/SOD-kweken vormen een van de pijlers waarop empirische antibioticakeuze gebaseerd wordt en deze kweken zullen niet snel worden afgeschaft. Het is mogelijk dat zonder de SDD/SOD-kweken IC-artsen meer klinische kweken zullen afnemen om toch een empirische antibioticakeuze te kunnen maken bij infectiologische achteruitgang van een patiënt, aangezien er onder SDD/SOD reeds twee keer per week een niet-selectieve kweek wordt afgenomen. Binnen onze studiepopulatie werd uitsluitend naar IC-patiënten gekeken. De gevonden incidentie van BRMO bedroeg 101 patiënten (ofwel 121 BRMO-isolaten) per 10.000 ligdagen. In studies waarin alle patiënten in een ziekenhuis werden onderzocht, werden lagere incidentiecijfers (4,3/10.000 (Vonberg et al.)⁵; 5,5/10.000 (Willemsen et al.)⁶; 16,9/10.000 (Willemsen et al.)⁷) beschreven. In de studie van Vonberg werden bekende ESBL-dragers en CF-patiënten geëxcludeerd; daarnaast werd een strengere BRMO-definitie (minder dan twee groepen antibiotica nog werkzaam) gehanteerd. De studie van Willemsen et al.⁶ (2008) beschrijft een groot streekziekenhuis terwijl onze analyse op de IC van een tertiair centrum werd uitgevoerd. Bovendien had de studie van Willemsen et al.⁶ (2008) alleen betrekking op BRMO-enterobacteriaceae, terwijl in onze studie alle BRMO (met uitzondering van MRSA en PRP/PIP) werden geteld. Een aanzienlijke bijdrage (50/262 = 19,1%) in het aantal BRMO's werd geleverd door de opname van meerdere ernstig gewonde gerepatrieerde militairen gedurende de studieperiode; zij waren gekoloniseerd met verschillende BRMO's.

Van de gekweekte enterokokken bleek bijna 75% amoxicillineresistent te zijn, overeenkomend met 302 (83,43%) van de patiënten bij wie een enterokok gekweekt werd. Empirische therapie is zelden gericht tegen enterokokken. Indien dit toch noodzakelijk is, dan is amoxicilline inmiddels niet meer het middel van eerste keus;^{8,9} informatie over ARE-dragerschap bij individuele IC-patiënten heeft daarom geen toegevoegde waarde.

De prevalentie van VRE in Nederland blijft tot op heden laag.^{10,11} Weliswaar werd bij twee van de drie VRE-positieve patiënten de VRE uitsluitend gevonden in een selectieve kweek en niet middels een klinische of SDD/SOD-kweek; de prevalentie in het UMCU bleek nog steeds slechts erg laag (0,83%). Geconcludeerd kan worden dat het maandelijks screenen op ARE/VRE-dragerschap van de gehele IC-populatie geen toegevoegde waarde heeft; de frequentie zal worden verlaagd totdat vanuit klinische/SDD/SOD-kweken duidelijk wordt dat de incidentie van VRE toeneemt.

Voor wat betreft de multiresistente gramnegatieve staven zou in de studieperiode van tweeënhalf jaar voor slechts vijf patiënten geen isolatie-indicatie gesteld zijn als geen screening zou zijn verricht. Dit komt overeen met 2,31 patiënten per 10.000 ligdagen, terwijl de incidentie van BRMO binnen dit onderzoek 101 patiënten per 10.000 ligdagen bedroeg. Geconcludeerd kan worden dat, zolang het afnemen van SDD/SOD en klinische kweken doorgang vindt, de maandelijks screening op MRGNS afgeschaft kan worden.

In onze handen werden dragers van BRMO slechts zeer zelden (4 MRGNS en 1 VRE bij 5 patiënten = 2,28%) uitsluitend middels selectieve kweken geïdentificeerd. Voor het volgen van de epidemiologie van BRMO op onze IC heeft, dankzij het systematisch afnemen van klinische en SDD/SOD-kweken, het afnemen van maandelijks selectieve kweken weinig toegevoegde waarde.

Abstract

At the Intensive Care Unit (ICU) of the University Medical Centre Utrecht, besides clinical cultures, so called SDD/SOD-cultures are taken twice weekly for all patients as a part of the selective bowel/oral decontamination strategy. Besides these cultures, selective cultures for the surveillance of multi-resistant micro-organisms (MRMO) are taken from all patients admitted on a monthly interval.

The aim of this study was to evaluate whether these selective cultures have an additional value to monitor the epidemiology of MRMO at the ICU. All microbial cultures

collected between July 1st 2007 and December 31st 2009 were included in this analysis. In total, 262 MRMO were cultured in 219 patients, in 204 (93.15%) of the patients, for the first time in a not-selective culture. In only five (2.28%) patients, the MRMO was identified only in a selective culture. Concluding, monthly selective screening has little additional value next to clinical and SBD-cultures at the ICU.

Dankbetuiging

De auteurs danken mw. L. Bogaards, systeembeheerder GLIMS, en mw. H.E.M. Blok, datamanager Ziekenhuishygiëne en Infectiepreventie, voor hun waardevolle bijdragen aan dit onderzoek.

Literatuur

1. Mascini EM, Gigengack-Baars AC, Hené RJ, Kamp-Hopmans TE, Weersink AJL, Bonten MJM. Epidemische verheffing van verscheidene genotypen van vancomycineresistente *Enterococcus faecium* in een academisch ziekenhuis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144(53):2572-6.
2. Werkgroep Infectie Preventie. Maatregelen tegen overdracht van bijzonder-resistente micro-organismen (BRMO). December 2005.
3. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA, Dutch Working Party on the Detection of Highly Resistant Microorganisms. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(3):205-10.
4. Bernards S, Cohen Stuart J, Fluit AC, Goessens W, Halaby T, Leverstein-van Hall MA et al. NVMM-richtlijn voor screening en confirmatie van extended-spectrum-beta-lactamases (ESBL's) in Enterobacteriaceae (2008). Via <http://www.nvmm.nl/>, geraadpleegd op 26 juni 2010.
5. Vonberg RP, Wolter A, Chaberny IF, Kola A, Ziesing S, Suerbaum S et al. Epidemiology of multi-drug-resistant gram-negative bacteria: data from an university hospital over a 36-month period. *Int J Hyg Environ Health.* 2008;211(3-4):251-7.
6. Willemsen I, Elberts S, Verhulst C, Rijnsburger M, Filius M, Savelkoul P et al. Highly Resistant Gram-Negative Microorganisms: Incidence Density and Occurrence of Nosocomial Transmission (TRIANGLE Study). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(4):333-41.
7. Willemsen I, Mooij M, van der Wiel M, Bogaers D, van der Bijl M, Savelkoul P et al. Highly resistant microorganisms in a teaching hospital: the role of horizontal spread in a setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(12):1110-7.
8. Top J, Willems R, Blok H, de Regt M, Jalink K, Troelstra A et al. Ecological replacement of *Enterococcus faecalis* by multiresistant clonal complex 17 *Enterococcus faecium*. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(3):316-9.
9. Fontana R, Ligozzi M, Mazzariol A, Veneri G, Cornaglia G. Resistance of enterococci to ampicillin and glycopeptide antibiotics in Italy. The Italian Surveillance Group for Antimicrobial Resistance. *Clin Infect Dis.* 1998;27 Suppl. 1:S84-6.
10. Schouten MA, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF, Voss A, European VRE Study Group. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(11):216-22.
11. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual report 1999-2010. Via <http://www.earss.rivm.nl/>, geraadpleegd op 1 december 2010.

Betere kwaliteit en lagere kosten door lean denken in het Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie

P. Kabel en M. Ruppe van der Voort

Eind 2009 begint de verbouwing van het Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie. Dit was twee jaar geleden een goede aanleiding om kritisch naar onze processen te kijken met behulp van 'lean denken'. Toen begon onze zoektocht naar meer kwaliteit tegen lagere kosten.

Lean educatie

Het Microbiologisch Laboratorium is gevestigd in het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg, maar is onder andere ook werkzaam voor het Twee Stedenziekenhuis in Tilburg. Het is een relatief groot laboratorium, waar honderd mensen werken. Een congresbezoek in 2006 maakte duidelijk dat lean denken niet alleen in de auto-industrie, maar ook in de gezondheidszorg een belangrijke rol kan spelen om meer kwaliteit tegen lagere kosten te kunnen bieden. Onze aankomende verbouwing was een mooie aanleiding om deze benadering te gaan toepassen, omdat we de processen leidend wilden maken voor de inrichting.

Het begin van onze lean educatie was een lean scan, die in één week werd uitgevoerd door een externe consultant. Vervolgens voerde een economiestudent een praktijkonderzoek uit voor haar masterthesis waarin ze onze processen heeft geanalyseerd. Met hulp van onder meer een videocamera hebben we de interactie van mensen, machines en patiëntenmateriaal helder in beeld gebracht. Hieruit bleek dat onze processen complex ingericht zijn. De waarneming dat veel processen simpeler herontworpen kunnen worden, was voor ons een ware eyeopener.

Verspilling verminderen

Lean denken is een verbeterstrategie om de operationele activiteiten van bedrijven te organiseren en continu gestaag te verbeteren. Bij lean denken bepaalt de klant wat waarde is. Vervolgens ga je met de bril van de klant op naar waarde kijken in je eigen processen. Alle handelingen die niet direct de waarde toevoegen die de klant benoemd heeft, noem je verspilling en moeten verwijderd worden. Als voorbeeld gebruiken we hier een hiv-test. Alleen de centrifugestap – waarbij het serum van de bloedcellen wordt gescheiden – en de bepaling in het analyseapparaat

zijn in het perspectief van de klant waarde toevoegende stappen. Dat wil zeggen dat alles wat gedurende het proces niet bijdraagt aan het eindproduct voor de klant (zoals vervoer bloed, ontvangst en opslag) stapje voor stapje wordt geëlimineerd. Zo wordt met steeds minder menselijke inspanning, materialen, tijd en ruimte steeds beter voldaan aan de vraag van de klant.

In elke situatie en elk proces moet je naar waarde en verspilling (waste) kijken. Taiichi Ohno, de architect van het productiesysteem van Toyota, onderscheidde zeven vormen van verspilling, die wij stukje bij beetje aanpakken.

Wachten

Elke vorm van wachten (ook in wachtkamers) is verspilling. Dit geldt niet alleen voor het wachten van medewerkers of machines op de volgende handeling, maar ook voor het wachten van buizen op de volgende test. Twee jaar geleden wachtte een buis 99 procent van de tijd dat hij op het laboratorium aanwezig was. Nu proberen wij die tijd te verkorten en zo veel mogelijk op de dag van aankomst op het lab de bepaling te verrichten. Dit lukt inmiddels bij 80 procent van de serologische bepalingen. Dat levert een snellere uitslag op voor de aanvrager, maar ook een overzichtelijker, efficiënter en leger laboratorium.

Fouten

Het toelaten van fouten in processen levert onnodige kosten op. Op materialen (urine, faeces, enzovoort) die ons toegezonden worden, ontbreken bijvoorbeeld vaak persoonsgegevens. Het lab moet vervolgens de aanvragers lastigvallen om alsnog de bepaling te kunnen verrichten. Dit probleem is opgelost met elektronisch ordermanagement. Het adagium is: doe alles in één keer goed.

Overproductie

In de Nederlandse laboratoria worden veel minder diagnostische bepalingen verricht dan in bijvoorbeeld laboratoria in Duitsland. Dat is te danken aan het aanvraagpatroon van de (huis)artsen, maar ook aan meedenkende laboratoriumspecialisten. Daardoor zijn de kosten voor laboratoriumonderzoek in Nederland veel lager. Daar staat tegenover

dat veel laboratoriumanalyzers een capaciteit hebben die in plaats van één ziekenhuis een hele provincie zouden kunnen bedienen.

Transport

De materialen komen vaak per post en daardoor vertraagd op het lab. Verbeterkans: materialen inleveren bij de prikposten of rechtstreeks in het laboratorium, zodat de huisarts sneller een uitslag krijgt. Verder is ook elk transport binnen het lab verspilling. De administratie is daarom verhuisd en bevindt zich nu ook op het lab, dicht bij de laboratoriumbepalingen.

Sommige medewerkers liepen dagelijks vijf kilometer in het ziekenhuis om bloedzakken te vervoeren. De buizenpost voorkomt nu deze overbodige kilometers.

Voorraad

Probeer voor elk proces maximaal zes weken voorraad in huis te hebben. Enorme verspilling van ruimte en geld is het gevolg van niet goed nadenken over voorraad. Het voorraadbeheer is op het lab sterk vereenvoudigd door het introduceren van bestelkaarten, zodat wij vijftien uur per week minder tijd kwijt zijn aan bestellingen en meer ruimte hebben door kleinere voorraden.

Beweging

In het ideale geval beweegt een medewerker nauwelijks tijdens werkprocessen, behalve wellicht uit arbo-overwe-

gingen. Door videowaarneming zagen wij echter dat een medewerker gedurende twintig minuten ongeveer 350 meter moest lopen, bijvoorbeeld omdat voor het proces noodzakelijke spullen van verre gehaald moesten worden. Dit betekent dat 20 procent van de werktijd gelopen wordt, zonder dat waarde wordt gecreëerd voor de klant. De overbodige bewegingen worden middels een spaghettidiagram goed in beeld gebracht. Dit zijn vaak bewegingen waaraan medewerkers zelf zich ook ergeren: waarom is dat ding steeds kwijt? Waarom kan er geen koelkast vlakbij mijn werkplek staan?

Onnodige handelingen

Een nuttige exercitie is om je eigen processen middels stroomdiagrammen te visualiseren. Hierdoor worden dubbele en overbodige handelingen zichtbaar. Deze overbodige handelingen hebben meestal een historische achtergrond, maar hebben hun bestaansrecht inmiddels verloren zonder dat we het beseffen. Op het Bacteriologisch Laboratorium hadden we bijvoorbeeld vroeger een apart werkstation voor de Intensive Care. Bij doorvragen naar de functie daarvan (5 x waarom!) bleek dat vroeger tussentijdse uitslagen in een schrift geschreven moesten worden en dat kweken afkomstig van de Intensive Care met voorrang behandeld moesten worden. Het schrift is allang door computers vervangen, maar de subafdeling bleef onnodig bestaan. Om de flow te verbeteren, hebben we deze en diverse andere subafdelingen dan ook opgeheven. Aan bovenstaande zeven vormen van verspilling werd later nog één belangrijke verspilling toegevoegd:

Onderbenutting van menselijk talent

Gebruik de kennis van medewerkers om een continu verbeterende omgeving te creëren. Dit kan op vele manieren. Bijvoorbeeld door dagelijkse, maximaal tien minuten durende bijeenkomsten te houden waar de problemen van de vorige dag besproken worden. Deze problemen worden in de teambespreking direct aangepakt of er wordt – als niet direct duidelijk is wat de oorzaak of beste aanpak is – een verbeterproject gestart. Grotere problemen pak je in een multidisciplinair team aan, met mensen die fysiek bij het werk betrokken zijn. De medewerkers voelen zich hierdoor meer betrokken en het continue verbeteren is daardoor geen modegril, maar wordt verankerd in de organisatie.

Flow

Een lastig begrip, maar wel een kernbegrip in het lean systeem is 'flow'. Flow laat zich definiëren als een ongestoorde, ononderbroken gang van een product of dienst richting klant. De voor de klant waarde toevoegende stappen worden idealiter niet gehinderd door verspilling (stappen die geen waarde toevoegen zoals opslag of wachten). Door processen als waardestromen te visualiseren, krijg je in beeld hoe de flow van de waarde voor de



klant nu gerealiseerd wordt. Als je dat doet, zie je vanzelf de verspilling en kun je hard aan de slag om het proces stapje voor stapje gestaag te verbeteren. De ideale staat van flow zul je niet morgen voor elkaar krijgen, maar dat beeld helpt om out of the box te denken en tot innovaties te komen.

In het Bacteriologisch Laboratorium werd het werk historisch opgesplitst in verschillende afdelingen: mrsa, ic, Kliniek en Polikliniek. Deze opsplitsing gaf veel blokkeringen in de flow, maar was niet nodig voor het proces. We hebben nu al deze afdelingen opgeheven, waardoor al het materiaal – of het nu van de ic afkomstig is of van een huisarts – dezelfde snelle behandeling krijgt. Vroeger kregen spoedaanvragen een eigen, snelle route ('cito'). Het ultieme doel van flow is dat cito niet meer nodig is: alles gaat dan immers zo snel als cito. Dit punt benaderen we nu voor een groot deel van onze bepalingen.

Ook wij waren gewend om uit kostenoverwegingen te denken in zogenoemde batches: bepalingen opsparen en één keer per week uitvoeren. Dit lijkt efficiënt, maar blijkt dat niet te zijn. De intuïtie zegt dat opsparen goedkoper is door schaalvoordeel (als alleen naar de kale kostprijs van de uitvoer van de test gekeken wordt is dat waar). Vergeten wordt om naar de kosten te kijken die batches veroorzaken. Door een bepaling één keer per week te doen, is een extra administratieve handeling nodig om het materiaal van een hele week te kunnen vinden. Er zijn ruimte en een koelkast nodig om de buizen op te slaan, er zijn handelingen nodig om de buizen in de koelkast te

plaatsen en er een week later weer uit te halen, enzovoort. Alles direct doen blijkt goedkoper als je naar het hele systeem kijkt. Door bepalingen meteen te verrichten op de dag van aankomst, krijgt de aanvrager bovendien sneller een uitslag.

Om te zorgen dat deze bepalingen ongestoord de gehele dag verricht kunnen worden, scheiden we nu de speciale bepalingen van de routinebepalingen. Hierdoor wordt 80 procent van onze bepalingen nu in plaats van dagen inmiddels in uren gerapporteerd! Met het nastreven van flow kom je vanzelf de zeven vormen van verspilling tegen en ga je aan de slag om continu gestaag te verbeteren (kaizen!).

5S-werkplekverbetering

Bij het lean denken in het laboratorium is ook gebruikgemaakt van 5S. Dit is een werkplekverbetering die bedrieglijk simpel lijkt en een uitstekend gereedschap is om lean te leren denken. 5S staat voor Sorteren, Structureren, Schoonmaken, Standaardiseren en Stabiliseren.

- Sorteren houdt in dat bij elk voorwerp bij de werkplek afgevraagd wordt: hadden wij dit voorwerp de afgelopen maand nodig? Als dat niet het geval was, dan wordt dit voorwerp verwijderd. In een jaar tijd hebben we zo 31 kasten met inhoud verwijderd, oftewel zeven (!) containers. Je ziet letterlijk ruimte ontstaan.
- Structureren betekent dat elk voorwerp op de meest praktische plek staat. Dit impliceert goed nadenken



Een 'lean' werkomgeving in een biologisch lab. Beeld: Shutterstock.

over je eigen werk. Met visuele middelen ben je een belangrijk voorwerp nooit meer kwijt, wat veel ergernis en tijd bespaart!

- Schoonmaken is het gemakkelijkst uit te leggen: een schone werkplek is veiliger en overzichtelijker, waardoor het prettiger werken is. Bovendien worden problemen in de processen op een schone werkplek sneller visueel duidelijk.
- Standardiseren lijkt simpel, maar is in de praktijk weerbarstig. Een standaard werkplek is niet alleen een werkplek zonder zoekacties, maar ook de basis van verbeteren. Zonder standardiseren is continu verbeteren een fata morgana.
- Stabiliseren impliceert dat 5S niet één keer per jaar dient te geschieden, maar een dagelijks punt van aandacht moet zijn. Als mensen naar huis gaan, moeten ze hun werkplek precies zo achterlaten als ze deze 's ochtends hebben aangetroffen. Dit impliceert een cultuurverandering die tijd kost.

De 5S-benadering spreekt veel mensen in het laboratorium aan en levert aantoonbaar een aanzienlijke ruimtebesparing op. En vooral een prettigere werkomgeving.

Ten slotte

Het lean denken geeft veel hulpmiddelen om processen te verbeteren, maar twee jaar verder blijkt dat het bij deze verbeterstrategie vooral om mensen draait. Een van onze medisch analisten verwoordde het zo:

‘Het is mij wel duidelijk geworden dat lean geen methode op zich is die ingevoerd wordt en klaar. Nee, het is meer een gedragsverandering, een mentaliteitsverandering, een hulpmiddel bij het creëren van een optimale werksituatie. Er ontstaat meer openheid tussen collega's, men krijgt meer verantwoordelijkheid en iedereen wordt gestimuleerd om dagelijks aan een positieve en optimale werksituatie en -sfeer te werken.’

Lean denken en doen blijkt voor de gezondheidszorg een uitgelezen kans om werkprocessen opnieuw te bekijken en te verbeteren. De ervaring van het Laboratorium voor Microbiologie en Immunologie is dat het meer kwaliteit brengt tegen lagere kosten.

Dit artikel is overgenomen uit het boek ‘Lean denken en doen in de zorg’, met toestemming van de uitgever. Het boek is te bestellen via www.boomlemma.nl.

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

Referenties: 1. number of patient days calculated from Kg sold (Source: IMS Midas Kg sales- MAT 12 months sales 12/10) /Average daily dose over 14 days recommended treatment (Source:product SPC's) 2. SmPC Mycamine 25042008 MYC2011-729



Transmissie van carbapenemaseproducerende *Klebsiella pneumoniae* op Nederlandse Intensive Cares

E. Bathoorn, B. Diederer, C. Hattink-Malipaard, R. Diepersloot, S. Thijsen, M. Leverstein-van Hall

Samenvatting

De snelle opkomst en verspreiding van enterobacteriaceae die resistent zijn tegen carbapenems, zoals imipenem en meropenem, vormen een belangrijke bedreiging voor de klinische patiëntenzorg en openbare gezondheidszorg. Dit geldt in het bijzonder voor de epidemische *Klebsiella pneumoniae*-klonen die het plasmidaal overdraagbare *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) produceren. Carbapenemaseproducerende stammen worden gekenmerkt door resistentie tegen bijna alle beschikbare antibiotica, waaronder de cefalosporines en carbapenems. Carbapenems zijn vaak de laatste behandeloptie bij infecties veroorzaakt door bijzonder resistente micro-organismen (BRMO). KPC-KPN's zijn geassocieerd met hogere morbiditeit, mortaliteit, kosten en ziekenhuisuitbraken.¹ Om overdracht naar andere patiënten te voorkomen, wordt de patiënt daarom in isolatie verpleegd als bekend wordt dat een patiënt drager is van dergelijke bacteriën. De onderstaande twee casus laten zien dat de transmissie kon worden beperkt door onmiddellijke toepassing van isolatiemaatregelen, strenger dan die door de huidige richtlijn WIP-richtlijn geadviseerd, en desinfectie van de omgeving na ontslag van de patiënt. Naar aanleiding van deze casuïstiek hebben we experimenten gedaan naar het vermogen van KPC-KPN's om te overleven op een plastic ondergrond zonder voedingsstoffen. Op basis van de conclusies uit zowel de casuïstiek als de experimenten adviseren we de door de WIP geadviseerde contactisolatie uit te breiden met verpleging in een kamer apart met eigen toiletfaciliteit of indien mogelijk een isolatiebox en deze na ontslag van de patiënt standaard te desinfecteren op de wijze zoals na strikte isolatie.

Trefwoorden: Infectiepreventie, carbapenemase, *Klebsiella pneumoniae*, BRMO

KPC-transmissie – casus 1

Patiënt A, een man van 56 jaar, werd augustus 2010 in verband met een hersenbloeding opgenomen op een

Intensive Care (IC) in Griekenland. Na een IC-verblijf van vier weken werd de patiënt overgeplaatst naar een Nederlandse IC. Gezien de bekende hoge prevalentie van BRMO's in Griekenland werd de patiënt in strikte isolatie opgenomen. Uit inventarisatiekwaken van rectum, keel en sputum op bloedagarplaten bleek dat de patiënt gekoloniseerd was met een KPC-KPN en een multiresistente *Acinetobacter baumannii*. De KPC-KPN was alleen nog gevoelig voor tigecycline en wisselend voor colistine (zie tabel 1 met MIC's en gevoeligheden voor de meest gebruikelijke antibiotica waarmee een *Klebsiella pneumoniae* kan worden behandeld, en de MIC's van de geïsoleerde KPC-KPN; resistentie gemeten met Vitek, confirmatie van carbapenemresistentie door middel van e-testen en interpretatie volgens EUCAST). Na ontslag naar een verpleegafdeling, waar de strikte isolatie werd gehandhaafd, werd de isolatiebox op de IC schoongemaakt en met chloor gedesinfecteerd door de schoonmaakdienst. De patiënt overleed enige tijd later als gevolg van neurologische complicaties van zijn ziekte.

September 2010, 15 dagen na IC-ontslag van patiënt A werd op de IC patiënt B, een man van 83 jaar, in verband met een naadlekkage na hemicolectomie opgenomen in de isolatiebox naast de box waarin patiënt A was verpleegd. Op dag 34 van zijn IC-opname werd ook bij deze patiënt een KPC-KPN uit zijn rectum, keel en sputum gekweekt.

Dr. B.M.W. Diederer, arts-microbioloog, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, C. Hattink-Malipaard, adviseur Infectiepreventie Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp, dr. R.J.A. Diepersloot, arts-microbioloog, dr. S.F. Thijsen, arts-microbioloog, Diakonessenhuis Utrecht, afdeling Medische microbiologie en Immunologie, dr. M.A. Leverstein-van Hall, arts-microbioloog, Centrum voor Infectieziektenbestrijding, RIVM, Bilthoven, Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Medische microbiologie.
Correspondentieadres: dr. E. Bathoorn, arts in opleiding tot arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Medische microbiologie, e-mail: d.bathoorn@umcutrecht.nl

Patiënt B was het afgelopen jaar niet in het buitenland geweest, en uit eerdere inventarisatiekweken tijdens zijn IC-opname werden geen KPC-KPN's geïsoleerd. Op dag 39 werd de patiënt septisch en werd een KPC-KPN uit zijn bloed geïsoleerd. De patiënt werd behandeld met tigecycline, waarna de patiënt klinisch verbeterde en van de IC kon worden ontslagen. Omdat verspreiding van de KPC-KPN op de IC zeer waarschijnlijk leek, werd in overeenstemming met de WIP-richtlijnen een ringscreening gestart onder de patiënten opgenomen op de IC, waarbij geen nieuwe gevallen werden gevonden. Na ontslag werd de isolatiebox van Patiënt B onder toezicht van de infectiepreventie schoongemaakt en gedesinfecteerd. Voordat de box weer in gebruik werd genomen, werden omgevingskweken afgenomen. Uit de kweekresultaten bleek dat de TV-afstandsbediening gecontamineerd was met de KPC-KPN ondanks schoonmaak en desinfectie met chloor hiervan. De tv en afstandsbediening waren standaard in de box aanwezig en zijn niet in andere ruimtes gebruikt. Ook op de verpleegafdeling werden bij ontslag van patiënt B omgevingskweken gedaan, waarbij op de verpleegafdeling dezelfde KPC-KPN ook van een beschadigde posteel werd gekweekt. Genotypering door middel van Amplified Fragment Length Polymorphism-PCR toonde aan dat de KPC-KPN's van beide patiënten, de afstandsbediening en de posteel een identiek genotype hadden (figuur 1). Met behulp van multilocus sequence typing (MLST) werd vastgesteld dat de stam tot MLST-type 258 behoorde.

KPC-transmissie – casus 2

Patiënt C, een vrouw van 68 jaar, werd in oktober 2010 tijdens een vakantie in Griekenland gedurende zes dagen op een IC opgenomen wegens decompensatio cordis en respiratoire insufficiëntie. Ze repatrieerde naar een Nederlandse IC, waar zij in verband met een mogelijk multiresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-dragerschap

in strikte isolatie werd verpleegd. Na twee dagen werd in afwachting van de overige inventarisatiekweken de isolatie versoepeld naar contactisolatie op basis van de negatieve MRSA-sneltesten van neus, keel en perineum. Op dag 6 van opname werd zij overgeplaatst naar een mediumcare-afdeling en op dag 7 werd uit de keelkweek, afgenomen bij opname, een KPC-KPN geïdentificeerd waarna de

Tabel 1. Minimaal remmende concentratie (MRC) en de bijbehorende gevoeligheid van de bij de beschreven patiënten geïsoleerde KPC-KPN en van de wildtype *Klebsiella pneumoniae*.

	GEÏSOLEERDE KPC		WILDTYPE KLEBSIELLA PNEUMONIAE	
	MCR (mg/l)	Gevoeligheid	MCR (mg/l)	Gevoeligheid
Casus 1				
Amoxicilline/clavulaanzuur	> 32	Resistent	2	Gevoelig
Ceftriaxon	8	Resistent	0,032	Gevoelig
Ciprofloxaciline	> 4	Resistent	0,032	Gevoelig
Cotrimoxazol	> 320	Resistent	0,125	Gevoelig
Gentamicine	4	Resistent	0,5	Gevoelig
Meropenem	2	Resistent	0,064	Gevoelig
Casus 2				
Amoxicilline/clavulaanzuur	> 32	Resistent	2	Gevoelig
Ceftriaxon	8	Resistent	0,032	Gevoelig
Ciprofloxaciline	> 4	Resistent	0,032	Gevoelig
Cotrimoxazol	> 320	Resistent	0,125	Gevoelig
Gentamicine	4	Resistent	0,5	Gevoelig
Meropenem	32	Resistent	0,064	Gevoelig

Figuur 1. Genotypering door middel van Amplified Fragment Length Polymorphism-PCR tonen aan dat de genetische overeenkomst tussen de stammen > 95 % is en daarmee identiek zijn. Diverse *Klebsiella pneumoniae*-stammen zijn als controle in de typering meegenomen.



isolatievorm weer werd teruggebracht naar strikte isolatie (zie tabel 1 voor de MIC's van de geïsoleerde KPC-KPN; screening op CLED plus ESBL-ID-agar, resistentie gemeten met Vitek-2, confirmatie van carbapenemresistentie door middel van e-testen en interpretatie volgens EUCAST).

Op de vijfde dag van de IC-opname van patiënt C werd patiënte D, een vrouw van 64 jaar, op de IC-zaal opgenomen in verband met een pneumonie en dreigende respiratoire insufficiëntie, waarvoor zij werd behandeld met amoxicilline-clavulaanzuur. Uit haar urine afgenomen op dag 20 van opname werd een KPC-KPN gekweekt. Toen de uitslag bekend werd, was patiënte D inmiddels ontslagen naar een verpleeghuis. Omdat patiënte het afgelopen jaar niet in het buitenland was geweest en de KPC-KPN genetisch niet te onderscheiden was van de KPC van patiënte C (zie figuur 1) werd transmissie van de KPC-KPN op de IC bewezen geacht. Ringscreening van zaalgenoten en personeel met direct patiëntencontact leverde geen nieuwe gevallen op. Daarnaast werden de volgende aanvullende maatregelen getroffen: desinfectie van de IC-ruimte en apparatuur, doorspoelen van gootstenen met chloor en vervanging van bedgordijnen. Omgevingskweken werden niet verricht.

De confirmatie van de KPC-KPN heeft bij de indexpatiënt van transmissiecasus 2 zeven dagen geduurd. De vertraging werd veroorzaakt doordat de confirmatie extern werd uitgevoerd. Na deze casus is een fenotypische confirmatie door middel van de gemodificeerde Hodgetest ingevoerd, en een eigen PCR ter detectie van carbapenemaseproducerende isolaten opgezet.

Experiment

Het doel van het experiment is de overleving van *Klebsiella pneumoniae*-isolaten (wildtype, en de KPC-KPN's van de beschreven casus) op een plastic ondergrond te testen. De isolaten zijn gekweekt op bloedagarplaten en gesuspendeerd in Phosphate Buffered Saline (PBS) in een concentratie van 1.0 McFarland (dit komt overeen met ongeveer 300 x 10⁶ CFU/ml). De suspensie is met een plastic oese over plastic petrischaal uitgestreken (66 microliter suspensie ofwel 2 x 10⁷ CFU's verdeeld over petrischaal). De petrischalen hebben 10 dagen bij kamertemperatuur gestaan. Vervolgens zijn de isolaten met een plastic schraper geresuspendeerd in 9 ml PBS. Van de resuspensie is een 1:10 serie dilutie gemaakt en over 6 gelijke velden op een bloedagarplaat uitgeënt. Na 18 uur incubatie bij 37 graden zijn de CFU's afgelezen en terugberekend naar het aantal CFU's op de petrischaal volgens de methode van Miles en Mishra.¹⁰ De experimenten zijn driemaal herhaald. Tabel 2 laat de uitkomst van de experimenten zien, waaruit blijkt dat KPC-KPN's beter in staat zijn te overleven op een plastic ondergrond dan de wildtype KPC.

Tabel 2.

	EXPERIMENT 1: AANTAL OVER- LEVENDE CFU'S	EXPERIMENT 2: AANTAL OVER- LEVENDE CFU'S	EXPERIMENT 3: AANTAL OVER- LEVENDE CFU'S
KPC-KPN casus 1	6903	13203	2997
KPC-KPN casus 2	2853	5400	5850
ATCC- stam wildtype KPN	153	153	0

CFU: colony forming units.

Beschouwing

De eerste KPC-KPN werd gevonden in 1996 in North Carolina en vanaf 2001 deden zich grote uitbraken voor in ziekenhuizen en verpleeghuizen in New York.² Sindsdien hebben KPC-KPN's zich ook buiten Amerika verspreid en de afgelopen vijf jaar hebben vooral in Griekenland en Israël veel ziekenhuisuitbraken plaatsgevonden met KPC-KPN-klonen die behoren tot MLST-type 258.^{3,5} In Israël bleek het niet mogelijk om KPC-KPN-uitbraken op lokaal niveau onder controle te krijgen en werd vervolgens een landelijk protocol geïmplementeerd met stringente ziekenhuishygiënemaatregelen onder dagelijks toezicht van de centrale autoriteiten.⁶ In Nederland komen KPC-KPN's nog maar sporadisch voor. Transmissie van KPC-KPN's in Nederlandse ziekenhuizen is nog niet eerder beschreven en het is niet verwonderlijk dat het ook hier in beide beschreven transmissies een MLST-type 258 betrof. De wereldwijde verspreiding van deze kloon in de afgelopen jaren suggereert dat het om een epidemische stam gaat.

Om transmissie van BRMO's te voorkomen is door de Stichting Werkgroep Infectiepreventie (WIP) een richtlijn geschreven voor de wijze waarop patiënten met een BRMO dienen te worden verpleegd. Dit kan in contactisolatie of in strikte isolatie. Het verschil tussen beide vormen van isolatie berust op verschillen in verspreidingsroute en overlevingsduur in de omgeving van de micro-organismen. Van MRSA weten we dat deze zich voornamelijk via direct contact met de patiënt maar ook aërogeen kan verspreiden via huidschilfers en stofdeeltjes. Van *Acinetobacter* spp weten we dat in ieder geval deze via direct contact wordt overgedragen maar mogelijk ook aërogeen. Daarbij kunnen deze micro-organismen langdurig in de omgeving overleven en van daaruit een bron van besmetting vormen. Enterobacteriaceae worden geacht alleen door direct contact of via spatten in druppelvorm overdraagbaar te zijn. Enterobacteriaceae kunnen in de omgeving overleven, maar er zijn geen studies die onderzocht hebben of ze van daaruit een bron van besmetting kunnen vormen.^{7,8}

Dit is de reden dat in de huidige WIP-richtlijn staat dat patiënten met carbapenemaseproducerende enterobacteriaceae in contactisolatie moeten worden verpleegd. Dit houdt in dat de patiënt op een eenpersoonskamer wordt verpleegd; bij uitzondering kan contactisolatie op een kamer met meer patiënten plaatsvinden. De patiënt mag de kamer niet vrij verlaten en rondlopen, alleen wanneer hier noodzaak voor is (bijvoorbeeld oefenen met fysiotherapie) en onder voorwaarde dat wonden goed kunnen worden afgedekt en er geen contact is met andere patiënten. Bij contact met de patiënt of de directe omgeving van de patiënt worden handschoenen gedragen. Het dragen van andere persoonlijke beschermingsmiddelen zoals een schort, een mondneusmasker en oogbescherming wordt bepaald door de regels van de algemene voorzorgsmaatregelen (http://www.wip.nl/free_content/Richtlijnen/BRMO.pdf). Bij strikte isolatie worden patiënten verpleegd in een isolatiekamer met sluis, moeten naast handschoenen ook masker en schort worden gedragen bij patiëntcontact, geldt een kamerarrest en moet na ontslag de kamer huishoudelijke worden gereinigd en gedesinfecteerd. Deze strikte isolatie wordt door de WIP geadviseerd bij multiresistente *Acinetobacter* en MRSA

Indien er een epidemische verheffing heeft plaatsgevonden, adviseren zowel de WIP als Amerikaanse richtlijnen van het CDC in geval van transmissie ringscreening te verrichten onder patiënten op dezelfde zaal of verpleegd door dezelfde verpleegkundigen als de indexpatiënt. Deze screening moet periodiek worden herhaald totdat er geen nieuwe casus worden gevonden (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5810a4.htm>). Het afnemen van omgevingskweken en het screenen van verpleegkundig personeel, behandelaars en consultants wordt hierin niet expliciet aanbevolen.

Het is in retrospect niet met zekerheid vast te stellen via welke route transmissie heeft plaatsgevonden tussen respectievelijk patiënt A en B, en C en D. Bij de eerste transmissie lijkt contaminatie via de omgeving de meest waarschijnlijke route. Er was een tussenliggende periode tussen ontslag van patiënt A en opname van patiënt B, waarin alle patiënten opgenomen op de IC twee keer per week gescreend werden op BRMO's, en belangrijke contactplaatsen als een tv-afstandsbediening en postoeel waren gecontamineerd met KPC-KPN. Dit illustreert dat KPC-KPN's goed in de omgeving kunnen overleven. Naar aanleiding van deze observatie hebben we in een experimentele setting de KPC-KPN's en een gevoelige *Klebsiella*-controlestam 10 dagen op een plastic ondergrond zonder voedingsstoffen bij kamertemperatuur weggezet. Na 10 dagen bleken beide stammen nog levensvatbaar, waarbij de KPC in significant grotere aantallen werd gekweekt dan de controlestam (zie tabel 2 voor een gedetailleerde beschrijving van de methode en de resultaten). Om deze

redenen zouden wij willen adviseren om na ontslag van de patiënt uit de kamer de contactplaatsen niet alleen te reinigen maar ook te desinfecteren en de gordijnen rond het bed te wisselen.

In retrospect lijkt bij de transmissie van C naar D overdracht via personeel, waarschijnlijk via de handen, de meest waarschijnlijke route. Patiënt C lag gedurende twee dagen in contactisolatie gelijktijdig met patiënt D op de IC. In beide beschreven gevallen zijn strengere infectiepreventiemaatregelen genomen dan de BRMO-richtlijn van de WIP adviseert, namelijk strikte isolatie in plaats van contactisolatie. De redenen hiervoor waren de angst voor de gevolgen van mogelijke verspreiding en de overtuiging dat de hygiënemaatregelen beter worden opgevolgd als patiënten in strikte isolatie liggen, omdat daarmee meer aandacht op het probleem wordt gevestigd en de deur van de ruimte gesloten blijft. In ziekenhuizen waar grootschalige uitbraken hebben plaatsgevonden bleek eveneens de compliantie aan de infectiepreventiemaatregelen laag (compliantie 48% voor handhygiëne en 68% voor handschoenen/schort). Men was in staat de uitbraak te bestrijden door deze compliantie te verbeteren, naast het instellen van cohortverpleging en ringscreening.⁹ Dit benadrukt de noodzaak er op toe te zien dat – als de patiënt in contactisolatie wordt verpleegd – de genomen infectiepreventiemaatregelen ook nauwkeurig worden nageleefd door alle betrokkenen. Een argument dat tegen strikte isolatie voor elke KPC-KPN-positieve patiënt pleit, is de mogelijkheid dat patiënten de preventiemaatregelen als belastend ervaren. Gezien de lage incidentie van introductie van KPC-KPN's in Nederland en de enorme gevolgen die KPC-KPN uitbraken in ander landen hebben veroorzaakt is het de vraag of deze nadelen opwegen tegen de mogelijke risicobeperkende effecten op transmissie van een strenger beleid. Personeel met direct patiëntencontact werd eveneens gescreend op dragerschap. Voor zover wij weten zijn er echter geen studies gepubliceerd waaruit blijkt dat het zinvol is personeel met direct patiëntencontact deel uit te laten maken van de ringscreening.

Conclusie

We concluderen dat bij overname van patiënten uit buitenlandse ziekenhuizen, waar KPC-KPN's endemisch zijn, maximale alertheid en onmiddellijke toepassing van infectiepreventiemaatregelen noodzakelijk. Dit impliceert dat patiënten bij opname standaard gescreend dienen te worden op carbapenemaseproducerende enterobacteriaceae en dat zij niet uit contactisolatie dienen te worden gehaald totdat de screeningskweken negatief zijn gebleken. Het is de gemeenschappelijke verantwoordelijkheid van alle medewerkers in de patiëntenzorg dat de voorgeschreven infectiepreventiemaatregelen volledig worden opgevolgd. Daarbij dient er in elk ziekenhuis een duidelijke instructie

te zijn wat er onder wiens verantwoordelijkheid na het vertrek van de patiënt dient te worden schoongemaakt en eventueel gedesinfecteerd, waarbij het belangrijk is aandacht te besteden aan alle punten, voorwerpen waarmee de patiënt en verzorgers contact hebben gehad. Op basis van de boven beschreven casus, het vermogen van KPC-KPN's om op levenloos materiaal zonder voedingsstoffen te overleven, en de grote epidemieën die deze kloon internationaal al heeft veroorzaakt, zouden wij willen adviseren de door de WIP geadviseerde contactisotatie uit te voeren met verpleging in een kamer apart met eigen toiletfaciliteit of indien mogelijk een isolatiebox en deze na ontslag van de patiënt waarbij een KPC-KPN is aangetoond standaard te desinfecteren op de wijze zoals na strikte isolatie. Hoewel bewijs ontbreekt voor het toepassen van deze strengere maatregelen voor alle Gram-negatieven die een carbapenemase produceren (zoals bijv OXA-48, VIM en NDM) zouden we dit advies ook voor deze BRMO's willen adviseren vanwege de vooralsnog lage incidentie van deze stammen en de grote consequenties voor de openbare gezondheidszorg als deze stammen zich verspreiden.

Abstract

The rapid emergence and worldwide spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase positive *Klebsiella pneumoniae* strains (KPC-KPNs) form a threat for health care, since these strains are resistant to almost every antibiotic class. The current Dutch infection prevention guidelines recommend treatment in contact isolation when patients are proven carriers of KPC-KPNs. We present two cases of KPC-KPN transmission on Dutch intensive cares. Both index patients had been hospitalized in Greece, and were immediately treated in isolation. In one case, transmission was probably caused by environmental contamination. Despite disinfection of the rooms environmental surface cultures were positive and *in vitro* the KPC-KPN survived well on inanimate surfaces. In the second case, the route of transmission was probably by direct hand contact of healthcare workers.

Patients at risk of carrying KPC-KPNs should immediately be nursed in contact isolation in single person rooms with private toilet facility or isolation rooms and stay in contact isolation until cultures are negative. KPC-KPNs survive well on inanimate surfaces and contamination of environmental surfaces might be a source for transmission. Therefore, we recommend disinfecting the room after dismissal of the patient, and disposing items that can not be disinfected.

Literatuur

1. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis* 2010;50(3):364-73.
2. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(4):1151-61.
3. Patel G, Endimiani A, Bonomo RA. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases: epidemiology, clinical microbiology, and available antibiotics. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2009;17(2):15-21.
4. Vatopoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece--a review of the current evidence. *Euro Surveill*. 2008;24:13(4).
5. Zarkotou O, Pournaras S, Voulgari E, Chrysos G, Prekates A, Voutsinas D, et al. Risk factors and outcomes associated with acquisition of colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a matched case-control study. *J Clin Microbiol*. 2010;48(6):2271-4.
6. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a Country-wide Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli Hospitals via a Nationally Implemented Intervention. *Clin Infect Dis*. 2011;11.
7. Lemmen SW, Hafner H, Zolldann D, Stanzel S, Lutticken R. Distribution of multi-resistant Gram-negative versus Gram-positive bacteria in the hospital inanimate environment. *J Hosp Infect*. 2004;56(3):191-7.
8. Otter JA, Yezli S, French GL. The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(7):687-99.
9. Samra Z, Ofir O, Lishtzinsky Y, Madar-Shapiro L, Bishara J. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-3 in a tertiary medical centre in Israel. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(6):525-9.
10. Hedges AJ. Estimating the precision of serial dilutions and viable bacterial counts. *Int J Food Microbiol*. 2002;76(3):207-14.

Het influenzaseizoen 2010/2011 in Nederland: het nieuwe A(H1N1)-virus van 2009 blijft actief

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

Samenvatting

Na de 'Mexicaanse' of 'varkensgriep'-pandemie van 2009 door influenza-A(H1N1)pdm09 (nieuwe WHO-terminologie) en de winter van 2009/10 zonder influenzaepidemie, bracht het seizoen 2010/11 weer een 'gewone' griep epidemie met een kleinere omvang en een lager aantal ziekenhuisopnamen in vergelijking met de pandemie. De oorzakelijke virussen waren voornamelijk van het (sub)type A(H1)- en B (overwegend van de fylogenetische lijn B/Victoria/2/87). Subtype A(H3) speelde vrijwel geen rol, in tegenstelling tot Noord-Amerika, waar het deze winter uitgebreid heeft gecirculeerd. Er konden 37 sterfgevallen worden toegeschreven aan influenza-A(H1N1)pdm09, tegen 63 in het pandemische jaar 2009. Ten opzichte van het vorige seizoen vertoonde geen van de vier circulerende (sub)typen significante antigene drift. Behalve voor de isolaten van de B/Yamagata/16/88-lijn, was de antigenetische overeenkomst tussen de epidemische virussen en de vaccinstammen goed. Bij onderzoek van 161 A(H1)-, A(H3)- en B-isolaten werd één oseltamivirresistent virus gevonden. Voor het seizoen 2011/12 heeft de WHO dezelfde influenzavaccinsamenstelling aanbevolen als voor 2010/11: A(H1N1)pdm09: A/California/7/09, A(H3N2): A/Perth/16/09 en B: B/Brisbane/60/08 van de lijn B/Victoria/2/87.

Trefwoorden: Influenza, antigene drift, epidemiologie, vaccin

Influenzasurveillance in Nederland

In Nederland wordt de influenzasurveillance uitgevoerd door het NIVEL (Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg) te Utrecht en door het door de WHO erkende NIC (Nationaal Influenza Centrum), dat een samenwerkingsverband is van het EMC (Erasmus Medisch Centrum) te Rotterdam en het RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu) te Bilthoven. In het kader van de 'Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland' van NIVEL registreerden in 2010/2011 41 huisartspraktijken – de CMR-peilstations – wekelijks het aantal patiënten dat zich meldde met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ).¹ Deze peilstations vormen een landelijk netwerk dat circa 0,8% van de Nederlandse

bevolking bestrijkt en landelijk representatief is met betrekking tot leeftijd- en geslachtsverdeling, geografische spreiding en bevolkingsdichtheid. Het NIVEL berekent op grond van de geregistreerde aantallen IAZ-patiënten een landelijke IAZ-incidentie die de klinische influenza-activiteit weerspiegelt. Wekelijks wordt de incidentie aan het Europese CDC gemeld, die deze informatie doorstuurt naar de WHO-centra in Kopenhagen (Europese regionaal) en Genève (mondiaal).

Virologische influenzasurveillance

Als gevolg van aminozuursubstituties in het envelop-eiwit hemagglutinine kunnen influenzavirussen bijna jaarlijks in zekere mate ontsnappen aan de neutraliserende werking van antilichamen die door eerdere infecties of vaccinaties in de bevolking tegen dit eiwit zijn opgewekt. Dit verschijnsel wordt *antigene drift* genoemd en maakt in principe jaarlijks aanpassing van de vaccinstammen nodig. De antigene drift kan worden bepaald door middel van een serologische test, de hemagglutinatieremmingstest (HAR), uitgevoerd met post-infectie-antisera bereid in fretten, en kalkoenenerythrocyten.² HAR-antilichamen worden gezien als een betrouwbaar surrogaat voor virusneutraliserende antilichamen. Met de HAR kan een indruk worden verkregen van de mate van antigene drift en antigene gelijkenis van epidemische virussen met de drie vaccinstammen. Dit verschaft informatie over de mate van bescherming die het vaccin heeft opgewekt tegen infecties met elk van de drie virus(sub)typen.

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.

De uitkomsten van de HAR worden vaak weergegeven in tabellen, die soms moeilijk zijn te interpreteren, zeker wanneer verschillende tabellen moeten worden gecombineerd. Met een nieuwe methode, die bekend staat als *antigene cartografie*, kunnen complexe HAR-gegevens uit diverse bronnen worden gecombineerd en gevisualiseerd.³ Aldus konden de A(H3N2)-virussen vanaf 1968 worden gegroepeerd in 13 antigenetisch verschillende clusters (met fylogenetische bomen kan dit niet) (zie *figuur 1*).

De nationale NIC's uit 106 landen verstrekken regelmatig epidemiologische en virologische gegevens en virusisolaten aan de zes WHO *Collaborating Centres*. Op basis van de analyses van de Collaborating Centres brengt de WHO jaarlijks in februari en september advies uit over de vaccinsamenstelling voor het volgende influenzaseizoen op het noordelijk respectievelijk zuidelijk halfrond. In dit kader verzamelt en analyseert ook het Nederlandse NIC influenzavirusisolaten.

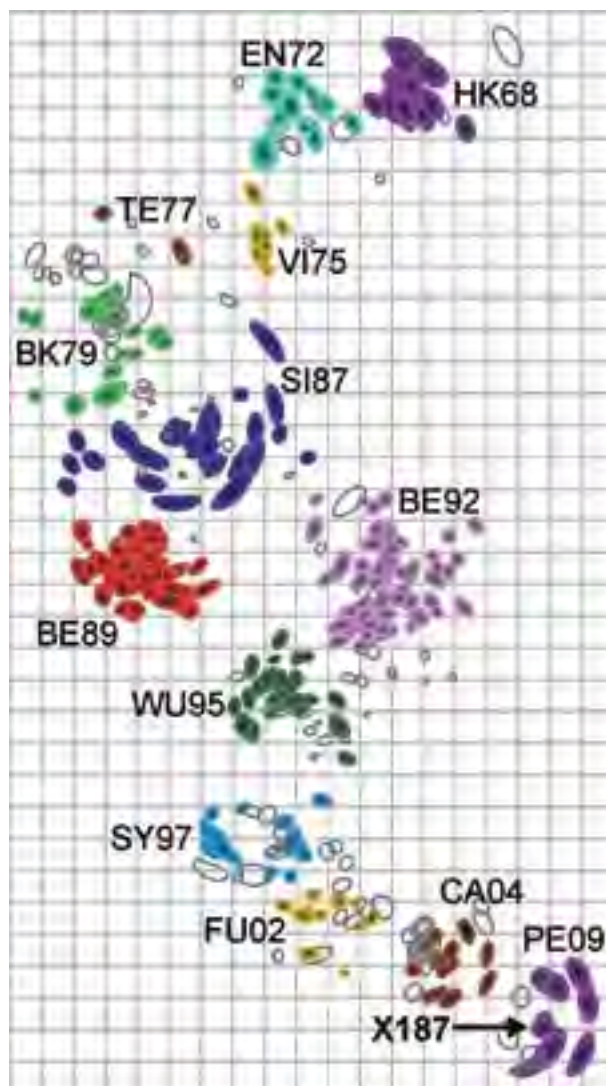
Wekelijks wordt door elke peilstationhuisarts van twee patiënten met een IAZ (of met een andere acute respiratoire aandoening als er zich geen IAZ-patiënten melden), neus-keelwatten afgenomen. Hierin tracht het NIC met de Taqman real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) influenzavirus aan te tonen en indien deze test positief is, het virus te isoleren. Daarnaast ontvangt het NIC van Nederlandse diagnostische ziekenhuislaboratoria influenzavirussen. Alle verkregen isolaten worden antigenetisch met de HAR geanalyseerd en vergeleken met virussen uit voorgaande seizoenen en referentievirussen van de WHO, waaronder de virusstammen die in het vaccin zijn gebruikt. Regelmatig verzendt het NIC een selectie van de isolaten naar het WHO Collaborating Centre in Londen.

De isolaten afkomstig uit het peilstationnetwerk en steekproefgewijze ook de isolaten uit de ziekenhuislaboratoria worden eveneens onderzocht op de gevoeligheid voor de neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir en de M2-ionkanaalblockers amantadine en rimantadine.⁴ De resultaten worden wekelijks aan het Europese CDC-kantoor in Stockholm gemeld, die deze dan weer doorstuurt naar de WHO-kantoren in Kopenhagen (Europees regionaal) en Genève (mondiaal).

De influenza-epidemie van het seizoen 2010/11

Voor een significante verhoging van de klinische influenza-activiteit boven de basisactiviteit is voor Nederland een grenswaarde vastgesteld van 5,1 patiënten met een IAZ per 10.000 inwoners per week volgens een mathematische methode gebaseerd op 10 jaar surveillance-gegevens.⁵ Begon de griep-epidemie in het pandemisch jaar 2009 reeds in week 41;⁶ deze grens werd in het influenzaseizoen 2010/11 weer bereikt rond de gewone tijd, namelijk in week 1 van 2011 (*figuur 2*). Over 35 griep-

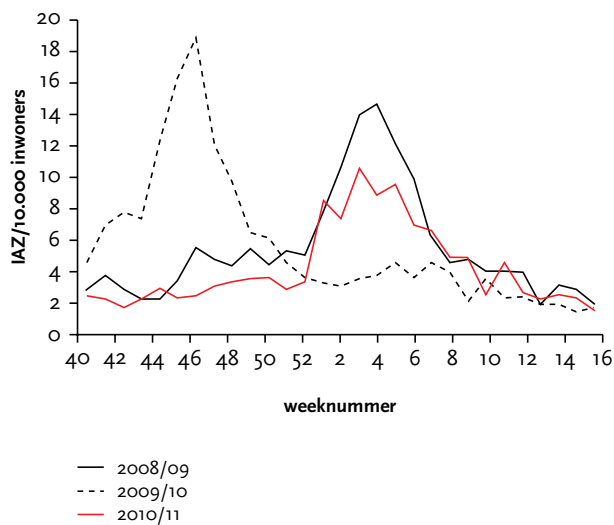
Figuur 1. Antigene kaart van influenza-A(H3N2)-virus van 1968-2011.³



Met kleur gevulde vormen geven de posities van virusstammen weer, ongevulde vormen die van antisera. Afstanden tussen de posities geven de antigenetische verschillen weer zoals bepaald in de HAR; hoe hoger de HAR-titer tussen een antiserum en virus, hoe kleiner de afstand in de kaart. De afstand tussen twee roosterlijnen correspondeert met een factor twee verschil in de HAR-titer. Een factor vier of meer wordt als een significant verschil beschouwd. De kleur geeft het cluster aan waartoe de stammen behoren. De clusters worden vernoemd naar het eerste vaccinreferentievirus van het cluster. De twee letters zijn afkomstig van de plaats waar dit vaccivirus werd geïsoleerd (Hongkong, Engeland, Victoria, Texas, Bangkok, Sichuan, Beijing, Wuhan, Sydney, Fujian, California en Perth), de twee cijfers van het jaar van isolering. De pijl gemarkeerd als X-187 wijst naar de positie van X-187, een reassortant van het A/Perth/16/09-achtige virus A/Victoria/210/09 die voor het seizoen 2010/11 werd gebruikt als vaccivirus. De andere donkerpaars gekleurde symbolen rechtsonder staan voor de vijf Nederlandse epidemische A(H3)-virussen uit 2009/10 en 2010/11 en voor referentiestammen.

seizoenen gezien, lag het begin van een epidemie meestal eind december.⁵ In week 3 van 2011 werd de maximale klinische influenza-activiteit van 11 patiënten met een

Figuur 2. Klinische influenza-activiteit in Nederland in de seizoenen 2008/09, 2009/10 en 2010/11, per week weergegeven als het aantal patiënten met een IAZ (influenza-achtig ziektebeeld) per 10.000 inwoners.



De gegevens werden verzameld door de peilstationhuisartsen van het NIVEL in het kader van de 'Continue Morbiditeits Registratie'.

IAZ per 10.000 inwoners per week geregistreerd. In week 8 eindigde de epidemie, waarvan de omvang aanzienlijk kleiner was dan die van de pandemie.⁷ Vanaf week 28 tot en met week 48 van 2010 werden met RT-PCR en/of virusisolering sporadisch influenzavirussen aangetoond, vanaf week 49 van 2010 steeg het wekelijkse aantal gedetecteerde virusinfecties snel (figuur 3).

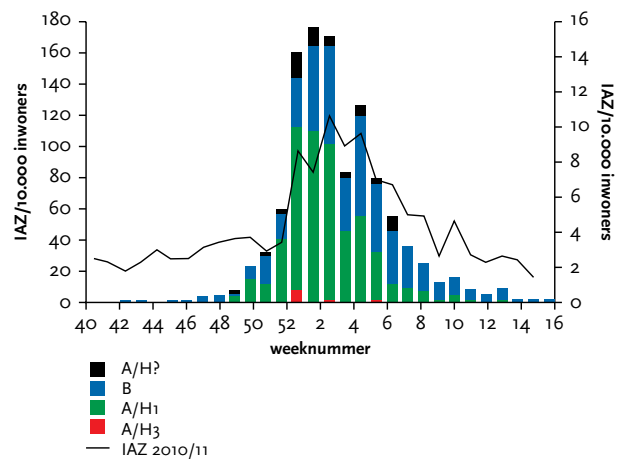
Gedurende het seizoen 2010/11 waren ziekenhuisopname en sterfte wegens influenza-A(H1N1)pdm09 nog meldingsplichtig, waardoor voor dit seizoen redelijk volledige gegevens over ernstig verloopende infecties met dit virus beschikbaar zijn. In totaal werden 673 ziekenhuisopnamen wegens een virologisch bevestigde A(H1N1)pdm09-virusinfectie geteld,⁷ tegen 1971 in 2009.⁸ Hiervan werden er 155 (23%) opgenomen op een Intensive Care (IC)-afdeling (2009: 204, 10%).

In 2010/11 overleden 39 personen met influenza-A(H1N1)pdm09, tegen 63 in het pandemische jaar 2009.⁸ Van deze 39 patiënten hadden 27 (69%) een onderliggende kwaal, van de 25 gevallen met bekende vaccinatiestatus waren 18 (72%) niet gevaccineerd. Overigens is per 1 oktober 2011 de genoemde meldingsplicht vervallen.

Karakterisering van de geïsoleerde influenzavirussen van het seizoen 2010/11

Gedurende het seizoen 2010/11 werden door het NIC in totaal 1099 influenzavirussen van de ziekenhuislaboratoria ontvangen of in monsters uit de NIVEL-peilstations gedetecteerd. Afgezien van het pandemisch seizoen 2009/10, is dit aantal sinds de oprichting van het NIC nog

Figuur 3. De influenza-epidemie 2010/11.



Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen detecties van influenzavirus in monsters die door het NIC (Nationaal Influenza Centrum) werden gedetecteerd of ontvangen, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken, af te lezen op de linker verticale as (zie legenda). Daarnaast is weergegeven het aantal IAZen (influenza-achtige ziektebeelden) per 10.000 inwoners per week zoals geregistreerd door de peilstationhuisartsen van het NIVEL: curve, af te lezen op de rechter verticale as.

nooit zo hoog geweest, in 2008/09 lag dit aantal bij een tweemaal grotere epidemie op 682.

Van de 1099 ontvangen influenzavirussen bleken er 655 (60%) van het type A te zijn en 444 (40%) van het type B. Van de 583 A-virusisolaten die konden worden gesubtypeerd, bleken er 568 (97%) van het A(H1)pdm09- en 15 (3%) van het A(H3)-subtype te zijn. Van de 332 virusdetecties in de monsters afkomstig uit het NIVEL-huisartsennetwerk, bleken er 151 (45%) van het type A te zijn – 142 (94%) A(H1)pdm09, 4 A(H3) en 5 ongesubtypeerd – en 181 (55%) van het type B. Het vóór de A(H1N1)-pandemie circulerende A(H1N1)-virus werd in Nederland niet meer aangetoond. Het werd ook wereldwijd het laatste halfjaar niet meer geïsoleerd.⁹ De A(H1)pdm09-virussen domineerden onder de virussen uit de ziekenhuislaboratoria en de type-B-virussen onder de virussen uit het huisartsennetwerk. Dit verschil wijst op een hogere pathogeniteit van de type-A-virussen, dat wil zeggen dat infecties met de A(H1)pdm09-virussen gemiddeld een ernstiger ziektebeeld vertoonden dan die met de type-B-virussen.

Karakterisering van de influenzavirussen A(H1)pdm09-virussen

De A(H1)pdm09-virussen uit het 2010/2011 seizoen vertoonden geen significante antigenetische drift ten opzichte van het pandemische virus (tabel 1, laatste twee kolommen). De isolaten reageerden bovendien goed met het antiserum bereid met het reassortant-vaccinavirus X-181A (tabel 1, kolom 2). Bij type A worden altijd als vaccinavirussen reassortant-virussen gebruikt, die bij de vaccinproductie in eieren een hogere virusopbrengst geven

dan de overeenkomstige wilde stammen. Reassortantvirus X-181A ontleent zijn envelopeiwitten hemagglutinine en neuraminidase aan de WHO-referentiestam A/California/7/09 en de overige eiwitten aan de vaccinmoe-derstam A/Puerto Rico/8/34.

Uit de goede reactie van de A(H1)-virusisolaten met het antiserum tegen het vaccinvirus blijkt dat het vaccin in het afgelopen seizoen optimale bescherming heeft geboden tegen de epidemische A(H1)-virusstammen (tabel 1). Deze goede 'match' werd wereldwijd waargenomen en de stam A/California/7/09 is daarom voor het seizoen 2011/12 opnieuw gekozen als de vaccinreferentiestam voor subtype A(H1N1).¹⁰

Karakterisering van de influenza-A(H3)-virussen

In het seizoen 2010/11 werd bij Nederlandse patiënten slechts 15 maal een influenza- A(H3)-virus aangetoond. Ook andere Europese landen meldden dit seizoen lage aantallen infecties met dit subtype. Omdat er in het seizoen 2009/10 ook al weinig A(H3)-virussen werden gedetecteerd,¹⁰ werd meer activiteit van deze virussen verwacht. In Noord-Amerika daarentegen heeft dit subtype afgelopen winter uitgebreid gecirculeerd.^{9,10}

De antigenetische karakterisering van influenza-A(H3)-virussen is de laatste jaren ingewikkelder geworden. Bij veel recente A(H3)-virussen komt een wisselend deel van de hemagglutinatine (HA) van kalkoenenerythrocyten niet tot stand via het hemagglutinine maar via het neuraminidase.¹¹ Dit blijkt uit de gevoeligheid van de HA voor de neuraminidaseremmer oseltamivir, dat de HA-titer verlaagt of zelfs de HA geheel blokkeert. Het verschijnsel is het

sterkst bij gebruik van erythrocyten van vogels (kalkoenen), minder bij bloedcellen van cavia's en het minst bij humane O-erythrocyten. Hierdoor waren van de zes kweekbare A(H3)-virussen er slechts vier bruikbaar voor antigenetische karakterisering. Om deze reden werd de HAR voor A(H3)-virussen dit seizoen uitgevoerd met humane O-erythrocyten in aanwezigheid van 20 nM oseltamivir.

In het seizoen 2008/09 heerste de variant A/Brisbane/10/07, in de seizoenen 2009/10 en 2010/11 de variant A/Perth/16/09 (tabel 2, laatste drie kolommen). De antigene kaart van A(H3)-virussen laat zien dat de A/Brisbane/10/07-achtige stam A/Nederland/377/08 uit 2008/09 behoorde tot het cluster CA04, zo genoemd naar de vaccinreferentiestam A/California/7/04 (figuur 1, bruine symbolen rechtsonder). De virussen uit 2009/10 en 2010/11 vormen in de antigene kaart een nieuw cluster, PE09 genaamd, naar de vaccinreferentiestam A/Perth/16/09 (figuur 1, donkerpaarse symbolen rechtsonder). Deze virussen kwamen goed overeen met de vaccinreferentiestam A/Perth/16/09 en het vaccinvirus X-187 (tabel 2, kolommen 2 en 3, figuur 1). X-187 is een reassortant van A/Victoria/210/09, die antigenetisch lijkt op A/Perth/16/09. De WHO vond ongeveer dezelfde resultaten en A/Perth/16/09 werd dan ook gehandhaafd als de A(H3N2)-vaccinreferentiestam voor het seizoen 2011/12.¹⁰

Karakterisering van de influenza-B-virussen

De antigenetische karakterisering van en de selectie van vaccinstammen onder type-B-virussen worden sinds 1988 gecompliceerd door het tegelijkertijd circuleren van twee

Tabel 1. Karakterisering van Nederlandse influenza-A(H1)pdm09-virus-isolaten uit het seizoen 2010/11. Aangegeven zijn de titers van frettenantiserum bereid met referentie-influenzavirusstammen, vaccinstammen en representatieve epidemische stammen, gevonden in een hemagglutinatieremmingstest (HAR) met kalkoenen-erythrocyten.

VIRUSSTAM (SEIZOEN)	HAR-TITER 1) VAN ANTISERUM VAN FRETTE GEÏNFECTEERD MET			
	A/California/4/09	X-181A 2)	A/Ned/007/10	A/Ned/151/11
A/California/4/09 (2009) 3)	1280	2560	1280	1280
X-181A (vaccinstam 2010/11) 2)	1280	1280	1280	1280
A/Nederland/007/10 (2009/10)	2560	2560	2560	2560
A/Nederland/023/10 (2010/11)	2560	1280	2560	2560
A/Nederland/139/11 (2010/11)	320	2560	640	640
A/Nederland/151/11 (2010/11)	1280	1280	640	640
A/Nederland/682/11 (2010/11)	1280	1280	2560	2560

- 1) De titer in de HAR is de omgekeerde waarde van de hoogste verdunning van het frettenantiserum in de desbetreffende kolom die de hemagglutinatine van kalkoenenerythrocyten door een standaarddosering van het influenzavirus in de desbetreffende rij nog juist volledig remt. Binnen één kolom zijn alleen HAR-titerverschillen van ten minste een factor vier van betekenis. Homologe titers zijn **vet** gedrukt.
- 2) X-181A is een reassortant van A/California/7/09, die de A(H1N1)-vaccinreferentiestam was voor het seizoen 2010/11 en dit weer zal zijn voor het seizoen 2011/12.¹⁰
- 3) Stam A/California/4/09 is nauw verwant aan A/California/7/09.

Tabel 2. Karakterisering van Nederlandse influenza-A(H3)-virus-isolaten uit het seizoen 2010/11. Aangegeven zijn de titers van frettenantiserum bereid met referentie-influenzavirusstammen, vaccinstammen en representatieve epidemische stammen, gevonden in een hemagglutinatie-remmingstest (HAR) met humane O-erythrocyten in de aanwezigheid van 20 nM oseltamivir.

VIRUSSTAM (SEIZOEN)	HAR-TITER 1) VAN ANTISERUM VAN FRETTE GEÏNFECTEERD MET					
	A/Brisbane/10/07 2)	A/Perth/16/09 3)	X-187 4)	A/Ned/377/08	A/Ned/009/10	A/Ned/034/10
A/Brisbane/10/07 2)	640	160	160	1280	640	160
A/Perth/16/09 3)	80	640	640	80	320	640
X-187 (vaccinstam 2010/11) 4)	160	640	1280	40	1280	640
A/Nederland/377/08 (2008/09)	640	20	80	1280	320	niet gedaan
A/Nederland/009/10 (2009/10)	160	320	320	80	640	320
A/Nederland/034/10 (2010/11)	160	160	320	40	320	160
A/Nederland/063/11 (2010/11)	40	640	640	20	320	160
A/Nederland/241/11 (2010/11)	320	320	320	80	640	320
A/Nederland/691/11 (2010/11)	80	160	640	20	640	160

1) Zie voetnoot 1 van tabel 1.

2) A/Brisbane/10/07 was de A(H3N2)-vaccinreferentiestam voor de seizoenen 2008/09 en 2009/10.

3) A/Perth/16/09 was de A(H3N2)-vaccinreferentiestam voor het seizoen 2010/11 en zal dit weer zijn voor 2011/12.¹⁰

4) X-187 is de vaccinstam voor 2010/11 en zal dit weer zijn voor 2011/12. Het is een reassortant van A/Victoria/210/09, die gelijk op A/Perth/16/09.

fylogenetische lijnen die divergerend zijn geëvolueerd. Het betreft de zogeheten B/Victoria/2/87-lijn en de B/Yamagata/16/88-lijn. Recente stammen van deze lijnen vertonen in de HAR met frettenantiserum geen enkele kruisreactiviteit. Toch verhogen in de praktijk vaccins met een virus uit de ene lijn ook in enige mate de antistoftiters tegen virussen van de andere lijn. De verhouding tussen de aantallen circulerende virussen van de twee lijnen wisselt onvoorspelbaar per jaar en per land. Ideaal zou zijn om van beide lijnen een vertegenwoordiger in het vaccin op te nemen. Dit stuit echter op registratieproblemen. De WHO selecteert daarom elk jaar een vertegenwoordiger uit de lijn die het seizoen daarvoor wereldwijd het meest uitgebreid circuleerde.

Van de 444 in het seizoen 2010/11 in Nederland gedetecteerde B-virussen werden er 155 gekweekt. Hiervan behoorden er 147 (95%) tot de B/Victoria/2/87-lijn en 8 (5%) tot de B/Yamagata/16/88-lijn.

Karakterisering van de influenza-B-virussen van de B/Victoria/2/87-lijn

Sinds 2008/09 bleken in de influenza-B-virussen van de B/Victoria/2/87-lijn geen antigenetische veranderingen te zijn opgetreden (tabel 3, kolommen 3 en 4). Zoals vermeld reageerden de isolaten van deze lijn niet met

antiserum bereid met de stam B/Florida/4/06 van de B/Yamagata/16/88-lijn (tabel 3, laatste kolom).

Van de 147 isolaten van de B/Victoria/2/87-lijn reageerden er 44 (30%) met antiserum bereid met de vaccinstam B/Brisbane/60/08 tot de homologe titer (representant: B/Nederland/674/11), en 103 (70%) tot significant lagere titers (representanten: B/Nederland/385/09, B/Nederland/026/10 en B/Nederland/673/11) (tabel 3). Laatstgenoemde groep virussen is een indicatie dat er mogelijk een nieuwe variant van de B/Victoria/2/87-lijn is verschenen. Echter, de antisera bereid met de eerste twee laagreactieve stammen vertoonden beide ongeveer gelijke titers tegen alle stammen uit 2008/09 en 2010/11. Dit wijst erop dat er geen sprake is van een nieuwe variant. Fylogenetische analyse bevestigt dat er in 2010/11 inderdaad geen nieuwe variant is ontstaan (McCauley, WHO Collaborating Centre London, persoonlijke mededeling).

De WHO stelde in februari 2011 vast dat, evenals in het seizoen 2009/10, wereldwijd de B/Victoria/2/87-lijn had gedomineerd in het seizoen 2010/11 en selecteerde weer een vaccinstam uit deze lijn. Omdat de WHO Collaborating Centres rapporteerden dat de isolaten van deze lijn antigenetisch en genetisch overeenkomen met de oude vaccinstam B/Brisbane/60/08, is deze opnieuw gekozen als de type-B-component van het vaccin.¹⁰

Tabel 3. Karakterisering van Nederlandse influenza-B-virus-isolaten uit het seizoen 2010/11 van de fylogenetische B/Victoria/2/87-lijn. Aangegeven zijn de titers van frettenantisera bereid met referentie-influenzavirusstammen, vaccinstammen en representatieve epidemische stammen, gevonden in een hemagglutinatieremmingstest (HAR) met kalkoenerijthocyten.

VIRUSSTAM (SEIZOEN)	HAR-TITER 1) VAN ANTISERUM VAN FRETEN GEÏNFECTEERD MET				
	B/Brisbane/60/08 2)	B/Ned/076/06	B/Ned/385/09	B/Ned/026/10	B/Florida/4/06 3)
B/Brisbane/60/08 2)	1280	80	160	160	<10
B/Florida/4/06 3)	<10	<10	<10	<10	640
B/Nederland/076/06 (2005/06)	160	320	10	<10	<10
B/Nederland/385/09 (2008/09)	160	<10	640	640	<10
B/Nederland/026/10 (2010/11)	160	<10	640	640	<10
B/Nederland/673/11 (2010/11)	80	<10	320	320	<10
B/Nederland/674/11 (2010/11)	640	<10	1280	1280	<10

1) Zie voetnoot 1 van tabel 1.

2) B/Brisbane/60/08 was zowel de vaccinreferentiestam als de werkelijke vaccinstam voor het seizoen 2010/11.

3) B/Florida/4/06 was zowel de vaccinreferentiestam als de vaccinstam zelf voor het seizoen 2008/09 en behoorde tot de fylogenetische B/Yamagata/16/88-lijn.

Karakterisering van de influenza-B-virussen van de B/Yamagata/16/88-lijn

Sinds 2003/04 hebben influenza-B-virussen van de B/Yamagata/16/88-lijn geen significante antigenetische verandering ondergaan (tabel 4, kolommen 2-4).

Vaccinsamenstelling voor het seizoen 2011/12

In februari en september 2011 vonden in Genève de jaarlijkse vergaderingen van de WHO over de samenstelling van het influenzavaccin voor respectievelijk het seizoen 2011/12 op het noordelijk halfrond en 2012 op het

zuidelijk halfrond plaats. In beide vergaderingen luidde het advies de vaccinsamenstelling van 2010/11 en 2011 te handhaven, te weten A(H1N1)pdm09: A/California/7/09, A(H3N2): A/Perth/16/09 en B: B/Brisbane/60/08 van de lijn B/Victoria/2/87.^{9,10}

Gevoeligheid voor antivirale middelen

In een steekproef van 50 A(H1)-isolaten uit de ziekenhuislaboratoria werd met een enzymtest met MUNANA één oseltamivirresistent virus gevonden. Na sequencen van het gehele neuraminidasegen van deze stam werd de bekende

Tabel 4. Karakterisering van Nederlandse influenza-B-virus-isolaten uit het seizoen 2010/11 van de fylogenetische B/Yamagata/16/88-lijn. Aangegeven zijn de titers van frettenantisera bereid met referentie-influenzavirusstammen, vaccinstammen en representatieve epidemische stammen, gevonden in een hemagglutinatieremmingstest (HAR) met kalkoenen-erythrocyten.

VIRUSSTAM (SEIZOEN)	HAR-TITER 1) VAN ANTISERUM VAN FRETEN GEÏNFECTEERD MET				
	B/Florida/4/06 2)	Ned/087/04	Ned/375/08	Ned/234/11	B/Brisbane/60/08 3)
B/Florida/4/06 2)	1280	1280	80	160	<10
B/Brisbane/60/08 3)	<10	<10	<10	<10	640
B/Nederland/087/04 (2003/04)	320	1280	160	320	<10
B/Nederland/375/08 (2008/09)	160	640	320	640	<10
B/Nederland/234/11 (2010/11)	160	640	320	640	<10
B/Nederland/672/11 (2010/11)	320	640	160	640	<10

1) Zie voetnoot 1 van tabel 1.

2) Zie voetnoot 3 van tabel 3.

3) Zie voetnoot 2 van tabel 3.

Tabel 5. Gevoeligheid van influenzavirus-isolaten uit het seizoen 2010/11 voor de neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir, bepaald met een MUNANA-test

	A(H1N1) OSELTAMIVIR	A(H1H1) ZANAMIVIR	A(H3N2) OSELTAMIVIR	A(H3N2) ZANAMIVIR	B OSELTAMIVIR	B ZANAMIVIR
Aantal geteste stammen	31	32	1	1	53	53
Gemiddelde IC ₅₀ (nM)	0,80	0,51	0,20	0,43	17,36	6,94
Standaarddeviatie (nM)	0,38	0,13	n. v. t. 1)	n. v. t. 1)	6,78	2,57

1 n.v.t. : niet van toepassing

mutatie H275Y aangetroffen, waarvan vaststaat dat hij is geassocieerd met oseltamivirresistentie.

Uit het netwerk van huisartsenpeilstations zijn 57 influenza-A(H1)-virussen, één A(H3)-virus en 53 B-virussen met een MUNANA-enzymtest onderzocht op hun gevoeligheid voor oseltamivir en zanamivir.⁴ Alle geteste virussen bleken gevoelig voor beide middelen (tabel 5). Zoals bekend waren de influenza-B-virussen minder gevoelig voor oseltamivir en zanamivir dan influenza-A-virussen. In de aminozuursequenties van het neuraminidasegen werden bij geen van de geteste virussen mutaties gevonden die eerder waren geassocieerd met resistentie tegen oseltamivir of zanamivir. Alle sequenties van het M2-gen van 36 A(H1)-virussen en het ene A(H3)-virus bevatten de aminozuursubstitutie S31N die is geassocieerd met resistentie tegen de M2-blokkers amantadine en rimantadine.

Abstract

The influenza epidemic of the 2010/11 season was a regular seasonal epidemic showing a lower size and less hospital admissions compared with the 2009 pandemic. Most of the causative viruses were of (sub)type A(H1) pdm09 and B (mainly from the phylogenetic lineage B/Victoria/2/87). Subtype A(H3) did not play a significant role, in contrast to North America, where it circulated extensively this winter. The A(H1N1)pdm09 virus was detected in 37 fatal cases, as compared with 63 fatalities in the pandemic year 2009. Since the last season, no significant antigenic drift has occurred in any of the four circulating (sub)types of influenza viruses. Except for the isolates of the B/Yamagata/16/88 lineage, the match between the epidemic strains and the vaccine viruses used was good. Among 161 A(H1)-, A(H3)- and B-isolates, one oseltamivir-resistant virus was detected. For the 2011/12 season, WHO has recommended the same vaccine strain composition as for the 2010/11 season, viz.: A(H1N1) pdm09: A/California/7/09, A(H3N2): A/Perth/16/09 and B: B/Brisbane/60/08 of the B/Victoria/2/87 lineage.

Dankbetuigingen

Ook in het seizoen 2010/11 was de influenzasurveillance niet mogelijk geweest zonder de peilstationhuisartsen van het NIVEL. The authors gratefully acknowledge the generous gift of influenza reference viruses and antisera from Dr. J. McCauley of the World Influenza Centre in London. De auteurs danken prof. R. Fouchier (Erasmus MC) voor het vervaardigen van figuur 1, en R. van Beek en H. de Gruyter (Erasmus MC), M. Bagheri, T. Marzec, S. Jenny, P. Overduin en F. Dijkstra (RIVM), en M. Heshusius-van Valen en P. ten Veen (NIVEL) voor de uitstekende technische ondersteuning.

Literatuur

1. Donker GA. Continue Morbiditeits Registratie peilstations Nederland 2010. Utrecht: NIVEL, 2011. 183 p; www.nivel.nl/peilstations.
2. Rimmelzwaan GF, Jong JC de, Donker GA, et al. Het influenzaseizoen 2007/08 in Nederland: antigene variatie, resistentie tegen oseltamivir en de vaccinsamenstelling voor het seizoen 2008/09. Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152;2138-44.
3. Smith DJ, Lapedes AS, Jong JC de, et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. Science. 2004;305:371-6.
4. Meijer A, Jonges M, Abbink F, et al. Oseltamivir-resistant pandemic A(H1N1) 2009 influenza viruses detected through enhanced surveillance in the Netherlands, 2009-2010. Antiviral Res. 2011;Oct;92(1):81-9.
5. Donker GA, Gravestijn J. De beste tijd voor griepvaccinatie. Huisarts & Wetenschap. 2007;50:41.
6. Jong JC de, Rimmelzwaan GF, Donker GA, et al. De Mexicaanse griep-pandemie van 2009: een overzicht met focus op Nederland. Ned Tijdschr Med Microbiol. 2011;19(3):6-12.
7. Brandsema PS, Dijkstra F, van Gageldonk-Lafeber AB, et al. Jaarrapportage surveillance respiratoire infectieziekten 2010. Projectgroep respiratoire infecties. RIVM Briefrapport 210231008/2011.
8. RIVM 2009. http://www.rivm.nl/cib/binaries/H1N1overzicht_tcm92-61018.pdf
9. WHO. Recommended composition of influenza vaccines for use in the 2012 southern hemisphere influenza season. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(42):457-68.
10. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(10):81-90.
11. Lin YP, Gregory V, Collins P, et al. Neuraminidase receptor-binding variants of human influenza A(H3N2) viruses resulting from substitution of aspartic acid 151 in the catalytic site: a role in virus attachment? J Virol. 2010;84:6769-81.

Een patiënt met een kunstklependocarditis

W.K. Poucki, B.M. de Jongh, A.B.M. Geers, E. Heikens

Samenvatting

Kunstklependocarditis komt zelden voor, maar is een ernstige complicatie van hartklep vervangingen. *Escherichia coli* is een veelvoorkomend organisme, maar endocarditis als gevolg van *E. coli* is zeldzaam. Deze endocarditis wordt geassocieerd met een hoge incidentie van intracardiale abcessen, sepsis en mortaliteit ten opzichte van andere verwekkers. De beschreven klinische casus laat het uiteindelijk fatale beloop zien van een kunstklependocarditis veroorzaakt door *E. coli*. Bij de in deze casus beschreven patiënt wordt benadrukt dat bij een infectie en koorts altijd aan de mogelijkheid van een endocarditis dient te worden gedacht en dat er bij nieuwe koortsspieken dan wel stagnerend klinisch herstel opnieuw bloedkweken dienen te worden afgenomen. Ook dient aanvullend transoesophageaal echocardiografisch onderzoek te geschieden. Bovendien is bij de behandeling nauwe samenwerking tussen de betrokken specialismen van belang.

Trefwoorden

Endocarditis, kunstklep, *Escherichia coli*, diagnostiek

Inleiding

Het ontstaan van endocarditis op kunstkleppen is een zeldzame maar ernstige complicatie. Kunstklependocarditis kan op drie verschillende manieren ontstaan. Een kunstklep kan geïnfecteerd raken tijdens de operatie, via hematogene verspreiding en door uitbreiding van een nabijgelegen infectie. De incidentie van kunstklependocarditis varieert van 1 tot 6%. Op het totaal aantal patiënten met een infectieuze endocarditis gaat het in 16 tot 33% om kunstklependocarditis.¹⁻³

Het cumulatieve risico op het ontwikkelen van kunstklependocarditis is het hoogst binnen twaalf maanden na het vervangen van de hartkleppen met een piek tijdens de eerste twee maanden.^{4,5} Wanneer de infectie binnen een jaar na de operatie plaatsvindt, is er sprake van vroege kunstklependocarditis. De infectie is meestal het gevolg van contaminatie tijdens de operatie of een centralelijn-infectie. De belangrijkste verwekkers van vroege kunstklependocarditis zijn *Staphylococcus aureus* (30%) en coagulasenegatieve stafylokokken (24%).⁵⁻⁹ Vanaf een jaar postoperatief spreekt men van late kunstklependocarditis

waarbij de verwekkers ongeveer dezelfde zijn als bij natieve endocarditis.⁴ De belangrijkste verwekkers van late kunstklependocarditis zijn *S. aureus* (21%), coagulasenegatieve stafylokokken (18%), enterokokken (15%) en streptokokken van de viridansgroep (14%).⁵⁻⁹

De trombogeniciteit van kunstkleppen, de aanwezigheid van laesies en veroudering van kunstkleppen verhoogt de kans op depositie van fibrinogeen, fibronectine, plasmaeiwitten en trombocyten waardoor een trombus ontstaat. Bacteriën kunnen zich vervolgens hechten aan de trombus en zich daarin vermenigvuldigen. Deze gebonden bacteriën induceren het vrijkomen van weefselfactoren uit monocyt en endotheelcellen, wat leidt tot activatie van het stollingssysteem, waarna er nieuwe trombi worden gevormd waaraan bacteriën en trombocyten adhereren. Dit leidt tot grote vegetaties waarin de bacteriën afgeschermd worden van het immuunsysteem en levensbedreigend worden.¹⁰⁻¹³

De klinische presentatie van infectieuze endocarditis is zeer variabel en weinig richtinggevend. Het begint vaak met droge hoest, spierpijn en moeheid. Daarnaast kan er sprake zijn van koorts, nachtzweeten en gewichtsverlies. Bij lichamelijk onderzoek worden bij ongeveer 10% van de patiënten petechiën, splinterbloedingen, Osler noduli of gegeneraliseerde huidafwijkingen gevonden. Bij ongeveer 40% van de patiënten al dan niet met een pre-existente soufflé is er een nieuwe of veranderde soufflé hoorbaar.¹⁴ Gezien de grote variabiliteit van de klinische presentatie bij endocarditis zijn in 1994 de zogenoemde Duke-criteria opgesteld die gebaseerd zijn op klinische, echocardiografische en microbiologische bevindingen. De Duke-criteria hebben een hoge sensitiviteit en specificiteit van rond de 80% en classificeren voor endocarditis verdachte patiënten

B.M. de Jongh, Medische Microbiologie & Immunologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein; A.B.M. Geers, Interne Geneeskunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein; E. Heikens, Medische Microbiologie & Immunologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.
Correspondentieadres: drs. W.K. Poucki, Interne Geneeskunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein e-mail: w.poucki@antoniuziekenhuis.nl.

in drie categorieën van waarschijnlijkheid.¹⁵ In 2000 zijn de criteria herzien in verband met onder andere de toenemende prevalentie van resistente stafylokokken-infecties (tabel 1).¹⁶

Tabel 1. Herziene Duke-criteria¹⁶

BEWEZEN IE
<i>Pathologische criteria</i>
Middels kweek of histologie in vegetatie, embolus of intracardiaal abces aangetoonde micro-organismen OF
Beeld van actieve endocarditis aangetoond middels histologie van vegetatie of intracardiaal abces
<i>Klinische criteria</i>
2 grote OF 1 grote en 3 kleine OF 5 kleine*
MOGELIJK IE
1 grote en 1 kleine OF 3 kleine*
VERWORPEN IE
Vaststaande andere diagnose die beeld van endocarditis veroorzaakt OF
Verdwijnen manifestaties van endocarditis na < 4 dagen antibiotica OF
Geen pathologisch bewijs voor IE bij operatie of obductie na < 4 dagen antibiotica OF
Niet voldoen aan bovengenoemde criteria
INFORMATIE: GROTE CRITERIA
<i>Positieve bloedkweken bij IE</i>
Typische micro-organismen uit twee verschillende bloedkweken (<i>streptococcus viridans</i> , <i>streptococcus bovis</i> , HACEK-groep, <i>staphylococcus aureus</i> , <i>enterococcus</i> spp) OF
Persisterende positieve bloedkweken (2 aparte bloedkweken met verschil in afnametijd > 12 uur OF 3-4 aparte bloedkweken met verschil in afnametijd > 1 uur)
Enkele positieve bloedkweek voor <i>Coxiella burnetii</i> of antifase-I IgG antilichaam titer > 1:800
<i>Bewijs van endocardiale betrokkenheid</i>
IE aangetoond middels TEE
Nieuwe klepinsufficiëntie
INFORMATIE: KLEINE CRITERIA
<i>Predisponerende hartfunctie of intraveneus drugsgebruik</i>
Temperatuur > 38,0°C
<i>Vasculaire fenomenen (grote arteriële emboli, septische pulmonaire infarcten, mycotisch aneurysma, intracraniale bloeding, conjunctivale bloeding, Janewaylaesie)</i>
<i>Immunologische fenomenen (glomerulonefritis, Osler noduli, retinale bloedingen, reumafactor)</i>
<i>Positieve bloedkweek die niet voldoet aan grote criteria of serologische aanwijzingen voor micro-organisme geassocieerd met endocarditis</i>
<i>Echocardiogram consistent met endocarditis, maar voldoet niet aan grote criteria</i>

IE = Infectieuze endocarditis; TEE = Transoesofageaal echocardiografie; TTE = Transthoracaal echocardiografie.

Ondanks verbeteringen in diagnostiek en behandeling is de gemiddelde mortaliteit van kunstklependocarditis 36%.⁴ De meest voorkomende oorzaken van overlijden zijn multiorgaanfalen bij ernstige sepsis, hartfalen, aritmieën en hersenembolieën. Van de patiënten met kunstklependocarditis ondergaat 49% een operatie. Chirurgische behandeling van kunstklependocarditis wordt echter geassocieerd met een hoge mortaliteit.¹⁷ De sterfte bij multipele klepvervangingen is vele malen groter dan bij enkelvoudige.¹⁷ Op dit moment is er onvoldoende evidentie welke therapie, enkel medicamenteus of in combinatie met chirurgie, de beste prognose geeft. De overleving is met name gerelateerd aan het type verwekker en patiëntgebonden factoren zoals cardiale risicofactoren en comorbiditeit.

In de volgende klinische casus wordt het beloop beschreven van de ziekenhuisopname van een patiënt met bioklepprothesen die wordt behandeld met antibiotica vanwege urosepsis. Het beloop krijgt een wending wanneer de patiënt ondanks adequate antibiotische therapie een koortspiek ontwikkelt. De casus laat onder andere het belang zien van controle bloedkweken indien de kliniek niet opknapt of het C-reactieve proteïne (CRP) stagneert onder adequate antibiotische therapie.

Ziektegeschiedenis

Een 73-jarige man presenteerde zich op de spoedeisende hulp in verband met koorts en koude rillingen sinds een dag. De patiënt had anderhalf jaar geleden een mitralisklep- en aortaklepvervangings met bioprothesen en daarbij een CABG (coronary artery bypass grafting) ondergaan. Een half jaar postoperatief volgde een heroperatie in verband met sternumdehiscentie waarna goed herstel. Daarnaast had de patiënt in de voorgeschiedenis chronische nierfunctiestoornissen, paroxysmaal atriumfibrilleren en diabetes mellitus type 2.

De anamnese vermeldde verder dat de patiënt hoestte met opgave van wit sputum. De patiënt had geen contact met dieren gehad, geen sauna bezocht en was evenmin in het buitenland geweest. De patiënt had milde prostatisme klachten sinds enkele jaren. De overige tractus anamnese was niet afwijkend.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een zieke, maar niet-dyspneuïsche man gezien. De patiënt was hemodynamisch stabiel met een bloeddruk van 130/80 mmHg, een regelmatige polsfrequentie van 70 slagen per minuut, een temperatuur van 38,6°C en een saturatie van 98% zonder zuurstof. De centraal veneuze druk was niet verhoogd. Over de longen werd zacht vesiculair ademgeruis gehoord met beiderzijds basaal milde crepitaties. Over het hart waren normale harttonen hoorbaar zonder soufflé. Aan abdomen en extremiteiten werden eveneens geen afwijkingen gevonden. De nierloges waren niet slagpijnlijk. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een luchtweg-

infectie vanwege de hoestklachten of een urineweginfectie bij de bekend milde prostatisme klachten.

Hierop werd aanvullend onderzoek ingezet waarbij in het laboratoriumonderzoek een lichte normocytair anemie met een hemoglobine van 7,7 mmol/l (ref 7.8-10.2 mmol/l), leukocytose van $14,6 \times 10^9/l$ (ref 2.5-8.2 $\times 10^9/l$) met linksverschuiving, erythrocytenbezinkingssnelheid van 111 mm/uur (ref <7 mm/uur) en CRP van 279 mg/l (ref <10 mg/l) werden gezien. Verder toonde het laboratoriumonderzoek pre-existente nierfunctiestoornissen met een ureum van 13,7 mmol/l (ref 2.9-7.5 mmol/l) en kreatinine van 239 $\mu\text{mol/l}$ (ref 62-106 $\mu\text{mol/l}$). Het urinesediment liet een spoor leukocyten zien. Sputumkweek, urinekweek en bloedkweken werden afgenomen. De thoraxfoto liet links basaal mogelijk een infiltraat zien. Het electrocardiogram (ECG) liet conform eerdere ECG's een sinusritme zien met een frequentie van 89 slagen per minuut, een eerstegraads atrioventriculair blok, een rechteras, maar geen ST-elevaties of ST-depressies. Op grond van deze aanvullende gegevens leek een pneumonie de meest waarschijnlijke diagnose. Een urineweginfectie of urosepsis stond in de differentiaaldiagnose. In afwachting van de kweken werd de patiënt opgenomen op de afdeling interne geneeskunde en werd gestart met amoxicilline/clavulaanzuur vier keer daags 1200 mg intraveneus. Hierop verbeterde de kliniek, verdween de koorts en daalden de ontstekingsparameters. Op dag drie waren de urinekweek en bloedkweken positief voor een goed gevoelige *E. coli* met hetzelfde resistentiepatroon (amoxicilline S, gentamicine S, co-trimoxazol S en ciprofloxacine S). De sputumkweek bevatte keeflora. Op basis van de kweken werd de diagnose urosepsis gesteld. Ondanks initiële klinische verbetering, stagneerde op dag acht het CRP rond de 50 mg/l en kreeg de patiënt tevens een koortspiek waarop opnieuw een bloedkweek werd afgenomen en amoxicilline/clavulaanzuur werd omgezet in cefuroxim drie keer daags 750 mg intraveneus met daarbij eenmalig gentamicine 240 mg intraveneus. Twee dagen na afname van de bloedkweek werd deze positief met wederom een *E. coli* met hetzelfde resistentiepatroon als in de eerdere kweken. Als mogelijke oorzaak voor een persisterende bacteriëmie onder adequate antibiotische therapie werd differentiaaldiagnostisch gedacht aan prostatitis, abscessen of een endocarditis. Bij rectaal toucher was de prostaat licht vergroot maar niet pijnlijk. Een CT-scan van de buik toonde geen abscessen. Transoesofageale echocardiografie (TEE) toonde mobiele voor vegetatie verdachte structuren aan de mitralisklep, zowel aan de ventriculaire als de atriale zijde en verder een spoor mitralisklep insufficiëntie (figuur 1). De diagnose kunstklependocarditis werd hiermee bevestigd. Vanwege de verwekker *E. coli* waarschijnlijk het gevolg van een urineweginfectie al dan niet met prostatitis. Hierop werd gestart met amoxicilline zes maal daags één gram met

Figuur 1. Vegetaties mitralisbioprothese op het TEE van de patiënt uit de casus.

Middels pijlen worden de vegetaties aangegeven.



TEE = Transoesofageaal echocardiografie.

een beoogde duur van zes weken. De dosis werd aangepast aan de nierfunctie. Daarnaast werd gentamicine twee mg/kg intraveneus voor de duur van twee weken gegeven. Langdurig hoog gedoseerde intraveneuze behandeling met een bactericide middel is nodig vanwege de moeizame penetratie in de vegetatie.¹⁸

Enkele dagen later werd het TEE herhaald om progressie te beoordelen. Hierop leken de vegetaties op de mitralisbioprothese iets afgenomen. Er bestond verder nog steeds een spoor mitralisklep insufficiëntie. Er was geen klassiek beeld van een aortawortelabces, hetgeen gunstig was voor de prognose. Wel bestond er teveel ruimte op de transversale opname van de aortaklep. Betrokkenheid van de aortabioprothese kon daarom niet uitgesloten worden. Gezien de hoge verdenking moest ervan uitgegaan worden dat de aortabioprothese ook geïnfecteerd was. Er werd besloten om operatief de mitralisklep te vervangen en tevens de aortawortel te exploreren met eventueel vervanging door een klepdragende buisprothese met re-implantatie van de coronaire arteriën, ook wel de procedure volgens Bentall genoemd.

Twaalf dagen na het vaststellen van endocarditis middels TEE, werd de patiënt geopereerd. Peroperatief toonde de mitralisklep een vegetatie op een van de slippen waarbij er beslag werd verwijderd. De kleppenbasis liet geen abces zien. Omdat zowel de mitralisklep als de aortaklep goed ingegroeid waren, werd besloten deze kleppen niet te verwijderen. Aangezien met *E. coli* in de bloedkweek en vegetaties op de mitralisklep langdurig amoxicilline en gentamicine vereist was, werd een getunnelde katheter (Hickmann) geplaatst. De peroperatief afgenomen kweek van de vegetatie liet geen groei zien. Er werd geen histologisch onderzoek van de vegetatie verricht. Vijf weken postoperatief en na zes weken antibiotische therapie was

de patiënt in goede conditie huiswaarts gegaan. Helaas volgde vijf weken na ontslag weer heropname omdat controle TEE opnieuw een grote mobiele vegetatie liet zien op de mitralisbioprothese. Twee dagen later werd de mitralisbioprothese vervangen. De opnieuw afgenomen bloedkweken en gekweekt vegetatief materiaal verkregen bij de operatie waren negatief. Histologisch onderzoek van de vegetatie liet ontstekingscellen en necrose zien passend bij endocarditis. Twee dagen postoperatief kreeg de patiënt tekenen van een ernstig infarct in de rechter arteria cerebri media waarschijnlijk als gevolg van een septische embolus. Trombectomie lukte niet volledig waardoor de patiënt een groot herseninfarct rechts overhield met massawerking op de rechter zijventrikel naar links. De neuroloog gaf een zeer sombere prognose. Daarop werd na overleg met de familie besloten tot een abtinerend beleid waarna de patiënt na twee dagen kwam te overlijden.

Beschouwing

E. coli is een veelvoorkomende verwekker van urineweg-infecties, pneumonieën bij beademde patiënten, peritonitis en lijnensepsis. Endocarditis als gevolg van *E. coli* is echter zeldzaam.¹⁹ Risicofactoren voor kunstklependocarditis met *E. coli* zijn oudere leeftijd, vrouwelijk geslacht, diabetes mellitus, onderliggende urineweginfectie, lange ziekenhuisopname en eerdere behandelingen met antibiotica.^{19,20} *E. coli*-kunstklependocarditis wordt geassocieerd met een hoge incidentie van intracardiale abscessen, sepsis en mortaliteit.¹⁹

Uit deze casus valt veel te leren. Het is in de eerste plaats van belang om nieuwe bloedkweken af te nemen indien de kliniek niet opknapt, een koortspiek optreedt of het CRP niet daalt onder adequate antibiotische therapie. Bij deze patiënt werd aanvankelijk aan een luchtweg- of urineweginfectie gedacht. Vanwege de verbeterde toestand werd overzeten op orale antibiotica en ontslag zelfs overwogen. Wegens een nieuwe koortspiek werden bloedkweken afgenomen waaruit opnieuw *E. coli* werd gekweekt. Hoewel bij infectieuze endocarditis het aantal bacteriën in het bloed vaak laag is, is de bacteriëmie wel continu, zodat afgenomen bloedkweken veelal positief zijn. Als tevoren reeds antibiotisch is behandeld, dienen de bloedkweken langer in te staan.

Juist bij patiënten met kunstkleppen is het belangrijk om deze controlebloedkweken af te nemen, omdat zij een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van endocarditis met daarbij een hoge kans op mortaliteit. Indien deze controlebloedkweken positief zijn, is het raadzaam om endocarditis hoog in de differentiaaldiagnose te zetten, vooral bij ouderen en patiënten met diabetes mellitus.¹⁹ Differentiaaldiagnostisch moet ook worden gedacht aan een onderhoudend infectiefocus zoals prostatitis, een abces of een geïnfecteerde trombus. Omdat *E. coli* een

ongewone verwekker van endocarditis is, werd aanvankelijk een urogenitale danwel een abdominale oorzaak voor de bacteriëmie met *E. coli* overwogen. Op moment dat de CT-scan geen abscessen liet zien, werd bij deze patiënt met kunstkleppen gedacht aan een endocarditis.

Richtinggevende symptomen als een nieuwe soufflé of splinterbloedingen ontbreken vaker bij een kunstklependocarditis dan bij een endocarditis van een natieve klep. Dit draagt er aan bij dat de diagnose nog wel eens gemist of pas laat gesteld wordt.²¹ Bovendien is bij kunstklependocarditis de diagnostische waarde van TTE (transthoracale echocardiografie) lager dan bij natieve hartklependocarditis.²² Daarom is altijd een TEE geïndiceerd.

In deze casus bestond discrepantie tussen het echografisch beeld van de endocarditis en de operatieve bevindingen, waarbij alleen een vegetatie op de mitralisklep werd gezien. Mogelijk speelt mee dat de patiënt goed ontstond en bovendien al ruim twee weken antibiotisch behandeld werd voordat de eerste heroperatie plaatsvond. In bepaalde gevallen van endocarditis kan de bacterie gekweekt worden uit septische embolieën of uit materiaal verkregen bij operatie of obductie.²¹ Peroperatief verkregen materiaal van deze patiënt liet geen groei van bacteriën zien. Wel liet histologisch onderzoek van de vegetatie een beeld passend bij endocarditis zien.

Concluderend laat deze casus het ernstige beloop van *E. coli*-kunstklependocarditis zien en het belang van controlebloedkweken indien de kliniek niet opknapt of het CRP stagneert onder adequate antibiotische therapie. Men zou ervoor kunnen pleiten om bij patiënten met kunstkleppen altijd een controlebloedkweek af te nemen na een bacteriëmie. Indien controlebloedkweken positief zijn met dezelfde verwekker, dient men bedacht te zijn op een onderhoudend infectiefocus en moet verdere diagnostiek plaatsvinden.

Dankwoord

De auteurs bedanken dr. M.A. Alleman (Interne Geneeskunde, Isala Klinieken, Zwolle) voor het kritisch lezen van het manuscript.

Literatuur

1. Sidhu P, O'Kane H, Ali N. Mechanical or bioprosthetic valves in the elderly: a 20-year comparison. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(suppl 5):S257-S260.
2. Varstela E. Personal follow-up of 100 aortic valve replacement patients for 1081 patient years. *Ann Chir Gynaecol.* 1998;87:205-12.
3. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, et al. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart.* 2003;89:269-72.
4. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007;297:1354-61.
5. Fernández-Guerrero ML, Herrero L, Bellver M, et al. Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteraemia. *J Int Med.* 2002;252:510-5.

6. van der Meer JT, van Vianen W, Hu E, et al. Distribution, antibiotic susceptibility and tolerance of bacterial isolates in culture-positive cases of endocarditis in The Netherlands. *Eur J Microbiol Infect Dis.* 1991;10:728-34.
7. Rivas P, Alonso J, Moya J, et al. The impact of hospital-acquired infections on the microbial etiology and prognosis of late-onset prosthetic valve endocarditis. *Chest.* 2005;128:764-71.
8. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 2007;28:760-5.
9. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, et al. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2008;101:1174-8.
10. Bancsi MJ, Veltrop MH, Bertina RM, et al. Influence of monocytes and antibiotic treatment on tissue factor activity of endocardial vegetations in rabbits infected with *Streptococcus sanguis*. *Infect Immun.* 1996;64:448-51.
11. Bancsi MJ, Veltrop MH, Bertina RM, et al. Role of monocytes and bacteria in *Staphylococcus epidermidis* endocarditis. *Infect Immun.* 1998;66:448-50.
12. Veltrop MH, Beekhuizen H, Thompson J. Bacterial species- and strain-dependent induction of tissue factor in human vascular endothelial cells. *Infect Immun.* 1999;67:6130-8.
13. Veltrop MH, Thompson J, Beekhuizen H. Monocytes augment bacterial species- and strain-dependent induction of tissue factor activity in bacterium-infected human vascular endothelial cells. *Infect Immun.* 2001;69:2797-807.
14. Keys TF. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, treatment, referral. *Cleve Clin J Med.* 2000;67(5):353-60.
15. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis:
16. utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Am J Med.* 1994;96:200-9.
17. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-8.
18. Gutierrez-Martin MA, Galvez-Aceval J, Araj OA. Indications for surgery and operative techniques in infective endocarditis in the present day. *Infect Disord Drug Targets.* 2010;10:32-46.
19. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. II. Survival of a bacteria in endocardial vegetations. *Br J Exp Pathol.* 1972;53:50-3.
20. Branger S, Casalta JP, Habib G, et al. *Escherichia coli* endocarditis: seven new cases in adults and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:537-41.
21. Moreth S, Murdoch D, Cabell CH, et al. Non-HACEK gram negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med.* 2007;147:829-35.
22. Hoen B, Seltou-Suty C, Lacassin F, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis.* 1995;20:501-6.
23. Habib G, Derumeaux G, Aveirinos JF, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Amer Coll Cardiol.* 1999;33:2023-9.

Verkorte productinformatie Ambisome®

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Ambisome® KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING Amfotericine B 50 mg in liposomen. FARMACEUISCHE VORM Poeder voor infusievloeistof. KLINISCHE GEGEVENS **Therapeutische indicaties** Behandeling van ernstige systemische mycosen, veroorzaakt door *Candida albicans* of *Aspergillus* spp. bij patiënten bij wie het gebruik van conventioneel amfotericine B om redenen van ernstig nierfunctieverlies gecontraïndiceerd is. Empirische behandeling van vermoede schimmelinfecties bij patiënten met neutropenie. Ambisome is ook met succes toegepast bij de behandeling van viscerale leishmaniasis. Bij immun-gecompromiteerde patiënten (zoals met HIV besmette patiënten) kwamen, evenals na andere vormen van behandeling van viscerale leishmaniasis bij deze patiënten, frequent recidieven voor. Voor het geëigende gebruik van anti-schimmelmiddelen moeten nationale en/of lokale richtlijnen in acht genomen worden. **Contra-indicaties** Ambisome is gecontraïndiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor één van de componenten, behalve in levensbedreigende situaties wanneer de toestand alleen verbeterd kan worden door behandeling met Ambisome. **Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik.** Ambisome mag alleen intraveneus worden toegediend en mag alleen aan patiënten worden gegeven in het ziekenhuis onder supervisie van medisch geschoold personeel. Patiënten met preëxistente nierinsufficiëntie dienen gedurende de behandeling onder oplettend toezicht te staan. Het middel moet geserveerd worden voor de behandeling van patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende schimmelinfecties die worden veroorzaakt door gevoelige organismen. Er zijn zeldzame meldingen gedaan van anafylaxie in samenhang met de toediening van Ambisome. Als een ernstige anafylactische reactie optreedt, moet de infusie onmiddellijk worden afgebroken en de patiënt dient geen verdere infusen met Ambisome te ontvangen. Ernstige reacties samenhangend met de infusie kunnen optreden bij toediening van amfotericine B-bevattende producten, inclusief Ambisome (zie Volledige Productinformatie paragraaf 4.8, "Bijwerkingen"). Hoewel reacties bij de infusie over het algemeen niet ernstig zijn, moet worden overwogen om voorzorgsmaatregelen voor de preventie of behandeling van deze reacties te treffen bij patiënten die met Ambisome behandeld worden. Lagere infusiesnelheden of routinematige toediening van difenhydramine, paracetamol, pethidine en/of hydrocortison zijn waardevol gebieden voor preventie of behandeling van dergelijke reacties. Ambisome kan nefrotoxische effecten hebben. Echter, bij gelijke dosering per kg lichaamsgewicht wordt het in het algemeen beter verdragen dan niet-liposomaal amfotericine B. De nierfunctie dient tijdens de behandeling met amfotericine B-bevattende producten frequent (dagelijks) te worden gemeten. Het wordt eveneens aanbevolen om de leverfunctie en het serum-elektrolytgehalte (met name magnesium en kalium) te meten en de normale bloedtellingen uit te voeren. De uitslag van de laboratoriumtesten kan een leidraad zijn voor dosisaanpassingen. Bij progressieve stoornissen in lever- of nierfunctie dient dosisverlaging te worden overwogen, als ook daarna de afwijkingen progressief zijn, dient nogmaals het mogelijk nut van doorgaande behandeling te worden afgewogen tegen de bijwerkingen. Wanneer de medicatie wordt onderbroken voor een periode van meer dan zeven dagen, dient men de behandeling opnieuw te starten met de laagste dosering, welke geleidelijk kan worden verhoogd zoals is beschreven onder "Dosering en wijze van toediening". Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden voor de behandeling van banale niet-systemische of onduidelijke schimmelinfecties die alleen maar positieve huid of serologische tests vertonen. Bij de behandeling van diabetespatiënten dient men er rekening mee te houden dat elke flacon Ambisome 900 mg saccharose bevat. Er zijn geen gegevens bekend omtrent de afnieting van het intacte liposoom voor dialysmembranen; om een eventueel verlies van activiteit te vermijden dient bij dialysepatiënten alleen met de toediening van Ambisome gestart te worden nadat de nierdialyse beëindigd is. Er zijn geen gegevens bekend over behandeling van hemodialyse- of peritoneaaldialysepatiënten met Ambisome. Ambisome moet niet gemengd of tegelijkertijd toegediend worden met andere geneesmiddelen. Zie ook 6.2, "Gevalen van onverenigbaarheid". **Bijwerkingen** Over het algemeen is de incidentie van bijwerkingen die bij behandeling met conventioneel amfotericine B kunnen optreden hoog. In samengevoegde gegevens uit gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek waarin Ambisome werd vergeleken met conventioneel amfotericine B in meer dan 1000 patiënten, waren de voor Ambisome gerapporteerde bijwerkingen beduidend minder ernstig en minder frequent dan die voor amfotericine B. Koorts en rillingen/rijs zijn de meest voorkomende met de infusie samenhangende bijwerkingen van de eerste Ambisome dosis indien geen premedicatie ter voorkoming ervan wordt gebruikt. Minder vaak voorkomende met de infusie samenhangende reacties kunnen bestaan uit één of meer van de volgende symptomen: rugpijn en/of beklemming of pijn van de borst, dyspnoe, bronchospasmen, flushing, tachycardie, hypotensie. Deze effecten verdwenen snel nadat de infusie werd gestopt. Ze komen niet altijd bij iedere volgende dosis voor, of wanneer de infusiesnelheid wordt verlaagd (2 uur). Zie ook "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen" voor de preventie en behandeling van deze reacties. Er zijn geïsoleerde gevallen van leverfalen (soms met fatale afloop) gemeld na gebruik van Ambisome. Een casus verband met Ambisome kan nog niet worden vastgesteld. Behalve zeldzame post-marketing rapporten van anafylactische reacties zijn er op de minder ernstige of allergische reacties gelinkende bijwerkingen gerapporteerd bij Ambisome infusie, inclusief zeer zeldzame meldingen van angioedeem. Men dient bedacht te zijn op bekende bijwerkingen van amfotericine B, onder andere hemolyse, renale tubulaire acidose, bot- of spierpijn en anorexie. **Houder van de vergunning** voor het in de handel brengen Gilead Sciences International Limited, Granta Park, Abingdon, Cambridge CB21 6GT Verenigd Koninkrijk NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN In het register ingeschreven onder RVG : 15610. Uitsluitend recept (UR) Datum: januari 2010



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

Medische vragen over een Pfizer geneesmiddel? Bel gratis Pfizer bv 0800-MEDINFO (633 46 36).

Verkorte productinformatie VFNED (januari 2011). **Samenstelling:** VFNED 50 mg en 200 mg filmomhulde tabletten bevatten respectievelijk 50 mg en 200 mg voriconazol. VFNED 1V, poeder voor oplossing voor infusie, bevat 200 mg voriconazol per flacon, overeenkomend met een 10 mg/ml oplossing na reconstitutie. VFNED 40mg/ml poeder voor orale suspensie bevat per ml 40 mg voriconazol. **Indicaties:** Behandeling van invasieve aspergillose, candidemie bij niet-neutropenische patiënten, fluconazol-resistente ernstige schimmelinfecties, ernstige schimmelinfecties, veroorzaakt door *Scedosporium* spp en *Fusarium* spp. VFNED is de eerste instantie te worden toegevoegd aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties. **Farmacotherapeutische groep:** Antimicrotica voor systemisch gebruik; triazoolderivaten; ATC code: J02A C03. **Contra-Indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen; gelijktijdige toediening van de CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, kinidine, en van rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, ergotamine-alkaloiden (ergotamine, dihydro-ergotamine), ritonavir (in een dosering van tweemaal daags 400 mg en hoger) en sirolimus; gelijktijdig gebruik van voriconazol en simvastatin. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Voorzichtigheid bij toediening aan patiënten met een overgevoeligheid voor andere azolen. Sommige azolen, met inbegrip van voriconazol, zijn geassocieerd met een verlenging van het QT-interval. Er deden zich zeldzame gevallen voor van torsade de pointes bij patiënten behandeld met voriconazol, die risicofactoren vertoonden en die gelijktijdig geneesmiddelen toegediend kregen die mogelijk aan deze voorvallen hebben bijgedragen. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van voriconazol aan patiënten met potentieel pro-arritmische factoren. Elektrolytstoornissen dienen voor aanvang van de behandeling met VFNED te worden gecontroleerd en gecorrigeerd. Ernstige hepatische reacties, die meestal reversibel zijn na staken van de VFNED toediening, kunnen optreden. Controle van de leverfunctie dient zowel bij kinderen als bij volwassenen en zowel bij aanvang van de behandeling als bij patiënten met abnormale leverfunctiewaarden routinematig tijdens de behandeling te worden uitgevoerd. Er zijn meldingen geweest van langdurige ongewenste voorvallen met betrekking tot het zicht, inclusief troebel zicht, optische neuritis en papilloedeem. Acute nierfalen kan voorkomen, daarom is een controle van de nierfunctie noodzakelijk. Patiënten, vooral kinderen, met risicofactoren voor acute pancreatitis dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens behandeling met VFNED. Controle van serumamylase of lipase kan worden overwogen. Patiënten ontwikkelen zelden exfoliatieve huidreacties tijdens VFNED behandeling. Bij uitbreiding van deze reacties dient VFNED toediening te worden gestopt. Daarnaast is VFNED geassocieerd met fototoxiciteit of pseudoepithelium. Bij patiënten met fototoxiciteit en bijkomende risicofactoren werd puvaleisolecarcinoom van de huid gemeld. Stopzetting van de behandeling met VFNED moet dan overwogen worden. Patiënten dienen tijdens de behandeling intensieve of langdurige blootstelling aan direct zonlicht te mijden en zo nodig maatregelen te nemen zoals beschermende kleding en zonnecrème. Onder de leeftijd van twee jaar zijn de veiligheid en effectiviteit van VFNED niet aangetoond. Voriconazol is geïndiceerd voor pediatrische patiënten van twee jaar of ouder. De orale biologische beschikbaarheid kan beperkt zijn bij pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar met malabsorptie en een voor de leeftijd zeer laag lichaamsgewicht. In dat geval is de intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen. Bij gelijktijdig gebruik met fenytoïne of rifabutone wordt een zorgvuldige controle van de fenytoïnespiegels of volledige bloedtelling (bij rifabutone) aanbevolen. Een frequente controle op methadonegeleerde ongewenste voorvallen en toxiciteit, waaronder QTc-verlenging, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van voriconazol. Een dosisvermindering van methadon kan noodzakelijk zijn. Verlenging van de dosis alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten die een op alfentanil gelijkende structuur hebben en door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met voriconazol. Aangezien de halfwaardetijd van alfentanil viervoudig verlengd wordt wanneer alfentanil gelijktijdig met voriconazol wordt toegediend en aangezien het gelijktijdig gebruik van voriconazol met fentanyl resulteert in een verhoging van de gemiddelde AUC 0-∞ van fentanyl, kan het nodig zijn de opioïdgerelateerde bijwerkingen regelmatig te controleren (inclusief een langer toezicht op de ademhalings). Verlenging van de dosis oxycodon en andere langwerkende opiaten die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met voriconazol. Het kan nodig zijn de opioïdgerelateerde bijwerkingen regelmatig te controleren. De gelijktijdige toediening van oraal voriconazol en oraal fluconazol resulteert in een significante verhoging van de Cmax en AUC van voriconazol bij gezonde personen. Controle van de met voriconazol geassocieerde bijwerkingen is aanbevolen als voriconazol opeenvolgend na fluconazol wordt gebruikt. Gelijktijdige toediening van voriconazol en lage dosis ritonavir (tweemaal daags 100 mg) dient vermeden te worden, tenzij de risico/batenanalyse het rechtvaardigt. Wanneer voriconazol gelijktijdig met efavirenz wordt toegediend, dient de dosis voriconazol te worden verhoogd tot 400 mg om de 12 uur en dient de dosis van efavirenz te worden verlaagd tot 300 mg om de 24 uur. De tabletten bevatten lactose en mogen niet gebruikt worden bij Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie patiënten. De orale suspensie bevat saccharose en mag niet gebruikt worden bij patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van fructose-intolerantie, sucrose-isomaltase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie. **Bijwerkingen:** De meest gerapporteerde, maar vaak voorkomende bijwerkingen (>1/10) zijn: perifer oedeem, hoofdpijn, visusstoornis (inclusief troebel zicht, chromatopsie en fotofobie), buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, huiduitslag, verwardheid, tinnitus, dysparemie, acute respiratoire distress-syndroom, longoedeem (met inbegrip van ASAT, ALAT, alkalische fosfatase, gammaGT, LDH, bilirubine), verhoogde bloedcreatininespiegel, pancytopenie, beenmergdepresie, leukopenie, trombocytopenie, purpura, anemie, duizeligheid, verwardheid, tremor, agitier, asthenie, acute respiratoire distress-syndroom, longoedeem, ademnood, thoraxpijn, acuut nierfalen, hematurie, exfoliatieve dermatitis, aangezichtsoedeem, lichtovergevoelheidsreactie, maculo-papulaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, cheilitis, pruritus, alopecia, erytheem, rugpijn, hypoglykemie, hypokaliëmie, gastro-enteritis, griepachtige symptomen, tromboflebitis, flebitis, reactie/ontsteking op de injectieplaats, rillingen, asthenie, sinusitis, geelzucht, cholestaetische geelzucht, depressie, angst, hallucinaties. Soms (>1/1.000, <1/100) zijn waargenomen: verlengd geïndiceerd QT interval op het electrocardiogram, verhoogde bloeddruuremingspiegel, verhoogde cholesterolspiegel, ventrikelfibrillatie, ventriculaire aritmie, syncope, supraventriculaire aritmie, supraventriculaire tachycardie, tachycardie, bradycardie, diffuse intravasculaire coagulatie, agranulocytose, lymfadenopathie, eosinofilie, hersenoedeem, ataxie, diplopie, vertigo, hypesesthie, papilloedeem, ooggenwetsvormis (inclusief optische neuritis), tussagnum, scleritis, blefaritis, pancreatitis, peritonitis, duodenitis, gingivitis, glossitis, gezwollen tong, dysparemie, constipatie, nefritis, proteinurie, syndroom van Stevens-Johnson, angioneurotisch oedeem, allergische dermatitis, urticaria, geneesmiddel-overgevoeligheid, psoriasis, artritis, bijnierschorsinsufficiëntie, anafylactische reactie, overgevoeligheid, leverfalen, hepatitis, hepatomegalie, cholelithiasis, cholelithiasis. Zelden (>1/10.000, <1/1.000) komen voor: torsade de pointes, ventriculaire tachycardie, volledige atrieventriculaire blok, bundelstakblok, nodaal ritme, convulsie, encefalopathie, syndroom van Guillain-Barré, extrapyramidale symptomen, perifere neuropathie, slapeloosheid tijdens infusie, retinaal bloeding, optische atrofie, oogdraaien, conerastrobeling, hypoaacus, tinnitus, dysgeusie, tubulaire necrose van de nier, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, discolie, lichenoid, erythematodes, pseudoepithelium, hypertrichie, hypertrichose, pseudomembraneuze colitis, lymfagitis, hepatisch coma, insomnie. **Afleveringsstatus:** UR. **Verpakking en Registratienummer:** VFNED, filmomhulde tabletten 50 mg: EU/1/02/212/006 (30 stuks), filmomhulde tabletten 200 mg: EU/1/02/212/018 (30 stuks) VFNED, poeder voor oplossing voor infusie 200 mg: EU/1/02/212/025 (1 injectieflacon) VFNED, poeder voor orale suspensie: EU/1/02/212/026 (1 flacon). **Vergoeding en prijs:** VFNED, filmomhulde tabletten en poeder voor orale suspensie worden volledig vergoed binnen het GVS. VFNED 1V wordt vergoed volgens de Beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen. Voor prijs wordt verwezen naar de 2 Index tax. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636).** De volledige productinformatie (SPC van 20 december 2010) is op aanvraag verkrijgbaar. Registratiehouder: Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. **Nemen voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**

Referenties:
1. Herbrecht et al. (2002) NEJM:374 (6) 408-415 2. SmpPC september 2010



Postbus 37
2900 AA Capelle aan den IJssel
www.pfizer.nl

11.WE.16

Strongyloides stercoralis-hyperinfectie bij een patiënte met HTLV-1-geassocieerd lymfoom

S. Vainio, W. Ang en T.A.M. Hekker

Samenvatting

Bij een 45-jarige vrouw van Surinaamse afkomst werd een HTLV-1-gerelateerd lymfoom vastgesteld waarvoor behandeling met CHOP-kuren. Na de vijfde kuur presenteerde patiënte zich met koorts, droge hoest, diarree en gewichtsverlies. Deze symptomen werden als verkoudheid en bijwerking van de lymfoombehandeling beschouwd. Naar aanleiding van aanhoudende buikklachten en het gewichtsverlies werd er twee maanden na het begin van de pulmonale klachten parasitologisch onderzoek van de feces verricht, waarbij grote hoeveelheden larven en eieren van *Strongyloides stercoralis* werden gevonden. Patiënte werd voor haar draadworminfectie behandeld met ivermectine maar overleed later aan haar lymfoom.

Introductie

Strongyloides stercoralis is een kleine nematode darmparasiet van de mens, die overal in de tropen voorkomt.¹ Na de initiële infectie kan een cyclus van auto-infectie ontstaan, die gedurende de rest van het leven in stand kan blijven. De gastheer heeft van de latente aanwezigheid van de parasiet meestal geen klachten, maar als het immuunsysteem wordt aangetast door onderliggend lijden of immunomodulerende therapie, kan er een levensbedreigende hyperinfectie ontstaan.² We beschrijven hier een patiënte met HTLV-1 geassocieerd lymfoom en hyperinfectie met *Strongyloides stercoralis*.

Ziektegeschiedenis

Patiënte A was een 45-jarige mevrouw van Surinaamse afkomst, die zich begin oktober presenteerde in een regionaal ziekenhuis met een snel progressieve lymfadenopathie. Op basis van lymfklierbiopten werd de diagnose non-hodgkin-T-cellymfoom gesteld. De serologie was positief voor antistoffen tegen HTLV-1. Behandeling met CHOP-therapie werd gestart als voorbereiding op een stamceltransplantatie. Na de vijfde CHOP-kuur werd de patiënte opgenomen vanwege koorts, droge hoest en diarree. Zij was ook in korte tijd drie kilo afgevallen. De thoraxfoto liet geen afwijkingen zien, en bezinking, leukocytengetal en CRP waren niet verhoogd. Bloed- en

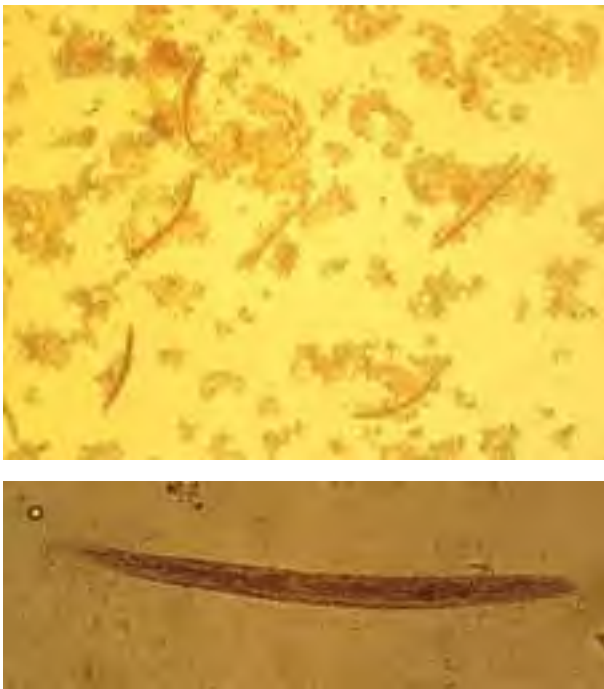
urinekweken waren negatief. Na opname verbeterde de klinische toestand van de patiënte, maar ze hield brijige ontlasting. De pulmonale symptomen werden als verkoudheid en bijwerkingen van de CHOP-therapie beschouwd. Drie maanden later kwam patiënte op de polikliniek hematologie voor controle. Op dat moment had zij last van diarree (vijf keer per dag) en was zij sinds de opname in oktober 13 kg afgevallen. Er werd onderzoek gedaan naar *Clostridium difficile*-infectie en parasitologisch onderzoek van de feces verricht. In de Triple Feces Test werden grote hoeveelheden larven zowel als eieren van *Strongyloides stercoralis* gevonden (figuur 1 en 2). De diagnose strongyloideshyperinfectie werd gesteld en patiënte werd met ivermectine 15 mg dd behandeld gedurende vijf dagen. Na deze behandeling waren de buikklachten en diarree verdwenen. In een nieuw fecesmonster, 10 dagen na stoppen van de ivermectinebehandeling, werd geen *Strongyloides* meer gevonden. Enkele maanden later werd een centraalzenuwstelselmanifestatie van haar lymfoom ontdekt, waarvoor zij palliatieve chemokuren onderging. Tijdens deze kuren had ze last van misselijkheid en braken, hetgeen werd geduid als bijwerkingen van de chemokuren. Tevens had ze onverklaarde pijn, lichtschuwheid en lichtflitsen in haar linkeroog. Ze overleed acht maanden na de episode met *Strongyloides*-hyperinfectie.

Beschouwing

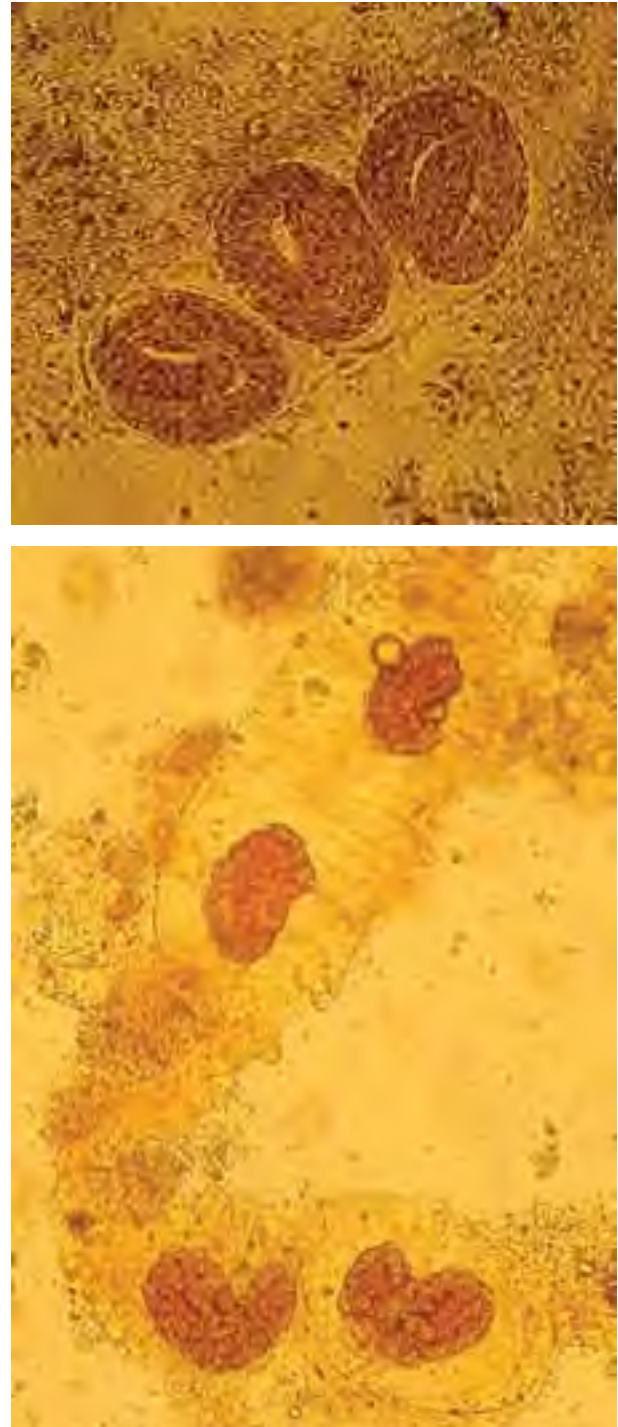
De infectieuze, filariforme draadwormlarven dringen binnen in het lichaam van de gastheer door intacte huid van voornamelijk de voeten en komen vervolgens in de bloedbaan terecht.¹ In de capillairen van de longen verlaten de larven de circulatie. Via de luchtwegen en nasofarynx migreren zij naar de tractus digestivus waar alleen

S. Vainio, W. Ang en T.A.M. Hekker, Afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, VU medisch centrum, Amsterdam, e-mail: s.vainio@vumc.nl.

Figuur 1. Rhabditiforme larven van *S. stercoralis* in feces van patiënte A. De rhabditiforme larven zijn 200-300 µm lang en 15-20 µm dik.



Figuur 2. Eieren en immature larven van *S. stercoralis* in feces van patiënte A.



vrouwelijke larven zich in de dunne darm ontwikkelen tot volwassen wormen. Deze leggen eieren door parthenogenese. In het lumen van de darm komen niet-infectieuze, rhabditiforme larven uit. De larven komen met de ontlasting in de buitenwereld waar ze zich in vochtige, warme aarde verder ontwikkelen tot filariforme larven. Sommige van de rhabditiforme larven kunnen zich al in de darm ontwikkelen tot filariforme larven, en deze kunnen weer door de perianale huid of de darmwand hun weg naar de bloedbaan vinden. Daardoor ontstaat een cyclus van auto-infectie, die zich levenslang in stand kan houden.^{1,2} Immuuncompetente personen hebben meestal weinig tot geen klachten van infectie met *S. stercoralis*.¹ In de acute fase kunnen zich huidmanifestaties zoals urticaria en larva currens, droge hoest en vage buikklachten voordoen. In de chronische fase hebben patiënten last van intermitterende obstipatie en diarree, buikkrampen en misselijkheid, en chronische hoest of periodieke astmatische klachten. Een hyperinfectie kan ontstaan als de gastheer immuungecompromiteerd raakt door onderliggend lijden of door iatrogene oorzaken.²⁻⁴ Daarbij neemt de hoeveelheid larven toe, en de auto-infectiecyclus wordt versterkt. Het klachtenpatroon komt voort uit de lokalisatie van de larven. Dit betreft vooral de darmen (diarree of obstipatie, ileus, darmbloedingen en -perforaties) en longen (hoest, bronchitis, dyspneu, respiratoire insufficiëntie). Tijdens een hyperinfectie kunnen de larven zich ook buiten hun normale levensgebied dissemineren. Daardoor kunnen de symptomen van strongyloidiasis uiteenlopend zijn:

huidreacties, cardiale problemen en betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel worden regelmatig beschreven.² Sepsis met darmbacteriën komt ook veel voor, omdat de bacteriën samen met de larven of door darmlesies in de bloedbaan terecht komen. Patiënten met een hyperinfectie zijn besmettelijk en dienen in contactisolatie te worden verpleegd, hoewel het risico op mens-tot-mens besmetting laag lijkt te zijn.²

Risicofactoren

Niet alle immuungecompromitteerde patiënten zijn even gevoelig voor *S. stercoralis*-hyperinfectie. Het meeste risico lopen patiënten die langdurig glucocorticosteroiden gebruiken en patiënten met HTLV-1-infectie.^{2, 4} In de immunologische respons tegen wormen spelen T-helper-2-lymfocyten en eosinofiele granulocyten een belangrijke rol. Zowel corticosteroiden als HTLV-1-infectie tasten juist deze mechanismen aan. Hyperinfecties door *Strongyloides* bij corticosteroidgebruik zijn beschreven met zowel hoge als lage dosis, met verschillende middelen en endogene hyperproductie. Een hyperinfectie kan zowel vroeg (20 dagen) als laat (jaren) na begin van de therapie met corticosteroiden optreden.² Risico voor hyperinfectie door gebruik van andere immunosuppressiva is moeilijk in te schatten, omdat deze vaak samen met corticosteroiden worden gegeven. Cyclosporine lijkt zelfs te beschermen tegen *S. stercoralis*-hyperinfectie. Vóór het tijdperk van de hiv-behandeling met HAART, werden *Strongyloides* hyperinfecties wel eens bij aidspatiënten gezien. Gezien het aantal hiv-geïnfecteerden in de wereld, met name in tropische gebieden, lijken zij slechts een bescheiden risico op hyperinfectie te hebben.²

Diagnostiek

Serologisch onderzoek naar antistoffen tegen *S. stercoralis* met behulp van ELISA wordt als screening gebruikt voor infestatie met *Strongyloides*. Problemen kunnen ontstaan door kruisreactiviteit met antilichamen tegen andere nematoden (zoals filariën en *Ascaris lumbricoides*) en door lage titers antistoffen bij immuungecompromitteerde patiënten.¹ Fecesonderzoek van voldoende verse feces door middel van de Baermannconcentratiemethode en eventueel kweek (op grof gemalen beenderkool in een petrischaal bij 26°C) worden gebruikt om de larven aan te tonen. Bij hyperinfectie kunnen larven ook in sputum, urine en huid- of darmbiopten gevonden worden.^{1,3} CRP en leukocyten zijn bij hyperinfectie meestal normaal, en de hoeveelheid eosinofiele granulocyten is vaak normaal of verminderd. Hoge eosinofilie in het perifere bloed gaat gepaard met een verbeterde prognose.²

Behandeling

Ivermectine is de eerste keuze; albenazol is ook effectief maar geeft meer bijwerkingen.¹ Voor immunocompetente patiënten is een éénmalige dosis ivermectine van 200 µg/kg voldoende. Een alternatief is albendazol 2 x 400 mg, gedurende drie dagen. Ter controle wordt fecesonderzoek door middel van de Baermannconcentratiemethode aanbevolen. Bij hyperinfectie wordt langer (5-10 dagen) en desnoods herhaaldelijk behandeld, op geleide het feces-

onderzoek. Door de auto-infectiviteit is reductie van de wormload niet voldoende maar moet worden gestreefd naar complete eradicatie.¹ Helaas is er geen test-of-cure voor strongyloidiasis. Een aantal van drie tot vijf negatieve fecesonderzoeken wordt beschouwd als voldoende bewijs voor eradicatie maar periodieke screening wordt aangeraden indien geen onderhoudsbehandeling wordt gegeven.² Bij patiënten met een HTLV-1-infectie komen frequent reactivaties voor en moet opnieuw met ivermectine worden behandeld.⁴ *S. stercoralis*-infecties hebben – mits behandeld – een goede prognose, ook bij immuungecompromitteerde patiënten, maar fatale gevallen komen voor, voornamelijk bij transplantatiepatiënten.^{3,5} Helaas wordt de behandeling vaak te laat gestart omdat er niet aan deze rondworminfectie wordt gedacht.²

Conclusies

Een *S. stercoralis*-hyperinfectie is een levensbedreigende infectieziekte bij immuungecompromitteerde patiënten, die zich op verschillende manieren kan manifesteren. Omdat deze parasiet levenslang aanwezig kan blijven, vormt een langdurig verblijf in de tropen een risico op infestatie met *Strongyloides*. Het is uiterst belangrijk dat artsen zich hiervan bewust zijn, en vóór starten van immunosuppressieve medicatie (glucocorticosteroiden in het bijzonder) het risico op een latente draadworminfectie inschatten en eventueel screenen, en als positief te vervolgen met behulp van serologisch onderzoek. Daarnaast moeten alle patiënten met HTLV-1-infectie worden gescreend, omdat deze groep zeer gevoelig is voor hyperinfectie en de HTLV-1-infectie bijna altijd ook in de tropen wordt opgelopen. Patiënten met *Strongyloides*-antistoffen kunnen dan preventief worden behandeld om een hyperinfectie te voorkomen.^{2, 3} Ten slotte is het van belang dat het ziektebeeld van een *Strongyloides*-hyperinfectie bij de behandelaars bekend is, omdat het niet tijdig herkennen van de symptomen kan leiden tot chronische klachten en een ernstig beloop.

Literatuur

1. Siddiqui A, Genta R, Berk S. Strongyloidiasis. In: Guerrant R, Walker D, Weller P, eds. Tropical infectious diseases. Philadelphia, PA: Elsevier, 2006.
2. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. Clinical microbiology reviews 2004 Jan;17(1):208-17.
3. Roxby AC, Gottlieb GS, Limaye AP. Strongyloidiasis in transplant patients. Clin Infect Dis. 2009 Nov 1;49(9):1411-23.
4. Stewart DM, Ramanathan R, Mahanty S, et al. Disseminated Strongyloides stercoralis infection in HTLV-1-Associated Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. Acta haematologica. 2011;126(2):63-7.
5. Wirk B, Wingard JR. Strongyloides stercoralis hyperinfection in hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis. 2009 Apr;11(2):143-8.

Abstracts Najaarsvergadering NVMM/VIZ 2011

Op 17 november jl. vond in Rotterdam de jaarlijkse Najaarsvergadering van de NVMM en de VIZ plaats. In het middagprogramma werd een aantal lezingen gehouden. De samenvattingen van de lezingen op basis van ingestuurde abstracts zijn in dit artikel gebundeld.

Comparison of protocols for the diagnosis of neurosyphilis

C.W. Ang¹, R. Steingrover¹, W. Kortmann², M.A. van Agtmael³

¹Department of Medical Microbiology and Infection Control, VU University Medical Center, Amsterdam, ²Department of Internal Medicine, Medical Center Alkmaar, ³Department of Internal Medicine, VU University Medical Center, Amsterdam

In all stages of syphilis, involvement of the central nervous system (CNS) occurs. There is no reference method for the diagnosis of neurosyphilis and a large number of protocols are being used world wide. We reviewed the records of 178 unique syphilis patients who were suspected of having neurosyphilis and collected data on antibody reactivity in CSF (both TPPA and VDRL), leucocyte count, protein level, intrathecal antibody synthesis (IgG-index), hiv status and clinical symptoms. With this dataset, we evaluated six different protocols for the diagnosis of neurosyphilis. We considered patients with a positive CSF-VDRL as “true neurosyphilis”, and patients with negative CSF-TPPA as “no neurosyphilis”. All other patients were considered to have an “unknown status”. The fractions of patients with neurosyphilis differed widely among the protocols and varied between 40-100% for the “true neurosyphilis” group and between 5-72% for the group of patients with “unknown status”. One protocol defined “no neurosyphilis” patients as having neurosyphilis despite the absence of CSF-TPPA antibodies. Subgroup analysis based on the presence/absence of symptoms or hiv infection yielded the same results. Protocols using specific antibody indices such as the TPPA index or Vienna index had the lowest sensitivity. For the other protocols, the percentage of patients classified as having neurosyphilis depended on the criteria for inflammation within the CNS. The IUSTI 2008 protocol, only using CSF pleiocytosis, CSF-VDRL and CSF-TPPA, gave results comparable to other more elaborate protocols. Protocols for defining neurosyphilis have divergent outcomes mainly depending on the definition of CNS inflammation. Antibody indices may lack sensitivity in the detection of neurosyphilis.

Variability in TB-IGRA serial testing can lead to erroneous conclusions

C.W. Ang¹, M. Bomers²

¹Department of Medical Microbiology and Infection Control, VU University Medical Center, Amsterdam, ²Department of Internal Medicine, VU University Medical Center, Amsterdam
Interferon-gamma releasing assays (IGRA) are used in the diagnosis of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* (TB). The QuantiFERON-TB Gold assay is widely used and results are reported in IU/mL with a cut-off of 0.35 IU/mL.

An intern was referred to our hospital because of a positive IGRA test (1.6 IU/mL), which was performed elsewhere as screening for latent TB infection. She had recently visited South Africa and had done an internship in a Taiwanese hospital four years before. She did not have any signs or symptoms compatible with TB. In our hospital, tuberculin skin testing (TST) was negative on two different occasions. A repeat IGRA resulted in a value of 0.182 IU/mL. hiv testing was negative and a chest X-ray did not reveal any abnormalities. Based on these findings we concluded that the first IGRA result was false positive and we decided not advise INH prophylaxis.

Bioassays such as the IGRA are subject to numerous sources of variability. Earlier studies have documented that variability may occur, especially around the cut-off value. Repeated IGRA testing indicates that reversions may occur in 50% of patients with an initial IGRA value between 0.35-1.00 IU/mL (Pai et al Am J Resp Crit Care Med, 2006). The “Dutch Guideline on IGRA use in the Diagnosis of Tuberculosis (April 2011)” mentions the variability but does not give advice on how to deal with low positive IGRA values.

We advocate the use of a grey zone in IGRA testing and confirmation of a positive IGRA result with a TST or repeat IGRA.

Norovirusinfecties bij volwassen patiënten: een vaak gemiste diagnose

M.F.C. Beersma¹, F. Sukhrie^{1,3}, J. Bogerman¹, A.G. Vonk², M. Koopmans^{1,3}

¹Afdeling Virologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, ²Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, ³Rijksinstituut

voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Centrum voor Infectieziektebestrijding, Bilthoven

Norovirus (NoV) is de belangrijkste oorzaak van infectieuze gastroenteritis (GE) wereldwijd. Desondanks wordt de diagnose virale GE door norovirus in ziekenhuizen vaak gemist. In de huidige studie onderzochten wij de mate van onderdiagnostiek van norovirus en de klinische impact hiervan binnen het Erasmus Medisch Centrum (EMC). Van december 2008 tot juni 2009 werden alle faecesmonsters die gericht waren ingestuurd voor uitsluitend bacteriologisch onderzoek achteraf getest op NoVs door middel van real time PCR. Patiënten die positief getest werden maar tevoren nog nooit gediagnosticeerd waren op het virologisch laboratorium werden als “gemist” gedefinieerd. In totaal werden 1739 faecesmonsters getest en bleken er 45 patiënten niet te zijn gediagnosticeerd. Ten opzichte van de niet gemiste patiënten (n=50) waren de gemiste patiënten (n=45) ouder (OR 4.2; $p < 0.01$) en hadden vaker buikklachten zonder diarree (OR 12.8; $p < 0.05$). De gemiddelde virale loads van gemiste en niet gemiste patiënten verschilden niet (CT waarde 25 vs 27), maar desondanks werden er bij gemiste patiënten meer kostbaar onderzoek verricht (echo, endoscopie of buikoverzichten) (22% vs 6%, OR 5.2 $p < 0.05$). Nieuw opgenomen gemiste patiënten hadden een significant langere opnameduur ($p < 0.05$) en waren vaak onderdeel van clusters met norovirus binnen het ziekenhuis. Conclusies: De resultaten tonen aanzienlijke (47%) onderdiagnose van norovirus bij symptomatische patiënten in een tertiair ziekenhuis. Aandacht is nodig voor volwassen patiënten en patiënten zonder diarree. Betere diagnostiek van norovirus kan leiden tot minder kostbaar onderzoek, kortere opnameduur en afname van nosocomiale transmissies.

A Multi-level intervention study to prevent spread and infection of Multidrug Resistant Micro-organisms (MDRO) at the Intensive Care unit

M.E. Boers, M. Adriaanse¹, A.G. Bremer-Schuurman², E. Roelofs³

¹Department of Prevention & Public Health, VU University, Amsterdam, ²Zorggroep Leveste Middenveld, the Netherlands, ³Laboratory for Infectious Diseases, Department of Medical Microbiology, the Netherlands

In two representative secondary care hospital ICU in the north of the Netherlands a case-control study was executed to determine the effects of multileveled interventions in prevention of infection and/or spread from MDRO. The database of LVI Groningen was used. MDRO were defined according to the WIP guidelines. Furthermore, a process-evaluation was applied. The intervention program contained seven parts: An informational meeting, two knowledge tests, a “MDRO” barometer,” an educational poster, educational quizzes and video-observation. The difference in the chance to acquire an

MDRO was significant at baseline in 2010 ($p = 0.025$, OR 0.087, 95% CI: 0.010-0.737) and significance improved after intervention in 2011 ($p = 0.012$, OR 0.174, 95% CI 0.045-0.681). Knowledge of the staff-members of the intervention hospital on MDRO, improved a little (7.2% more “passed” scores), the difference between the two surveys was not significant $p = 0.609$ OR: 1.467, CI: 0.337-6.376. During video observation some mistakes were identified in following the protocol.

The execution of the implementation of the protocol can be judged as fair. Percentages (non)susceptible micro-organisms are in accordance with other studies. This Multi-level intervention program could be effective in reducing MDRO infections. Further research is needed to confirm these results in a larger population over a longer time frame.

The worldwide emergence of multidrug resistant tuberculosis may be related to lower intrinsic susceptibility of Beijing genotype strains to rifampicin

J.E.M. de Steenwinkel¹, M.T. ten Kate¹, G.J. de Knecht¹, K. Kremer², H.A. Verbrugh¹, M.J. Boeree³, R.E. Aarnoutse⁴, D. van Soolingen², I.A.J.M. Bakker-Woudenberg¹

¹Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam, ²Tuberculose Referentie Laboratorium, Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, ³Afdeling longziekten, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen, ⁴Afdeling Klinische farmacologie, Radboud Universiteit Nijmegen, Nijmegen

The *in vitro* activity of anti-tuberculosis (TB) drugs against five *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and 5 East-African-Indian (EAI) strains from Vietnam was compared. Beijing genotype is associated with Multidrug resistance in this region, while EAI genotype is not. All ten strains appeared equally susceptible to isoniazid, rifampicin, moxifloxacin and amikacin (MGIT, MIC). However, the Beijing genotype strains showed a significantly increased Mutation Frequency for rifampicin resistance compared to EAI strains. Time-kill kinetic assays showed that the killing capacity of rifampicin towards the Beijing genotype is dependent on the mycobacterial density, requiring high rifampicin concentrations in case of high density mycobacterial population, where this was not observed for the EAI genotype. Moreover, rifampicin-resistant mutants of the Beijing strains were selected for at a large rifampicin concentration window, which was not the case for the EAI strains. These *in vitro* characteristics might attribute to the insight in the capacity of the Beijing genotype to withstand TB-drug treatment and genotype-tailor-made TB therapy may be justified. We conclude there is a bacteriological factor in the emerging resistance of *M. tuberculosis*.

Characteristics and consequences of inadequate therapy of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* in Dutch patients

W.C. Rottier¹, F.N.J. Frakking^{1,2}, W. Dorigo³, J. van Hattem⁴, B.C. van Hees⁵, A.J.W. Kluytmans^{6,11}, S. Dumont-Lutgens⁶, J.M. Prins⁷, S.F.T. Thijsen⁸, A. Verbon⁹, B.J. Vlamincx², J. Cohen Stuart¹, M. Leverstein-van Hall¹, M.M.J. Bonten^{1,10}

¹Department of Medical Microbiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, ² Department of Medical Microbiology and Immunology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, ³Centraal Biologisch en Serologisch Laboratorium, Hilversum, ⁴Department of Internal Medicine, TerGooi Hospitals, Hilversum, ⁵Department of Medical Microbiology, Gelre Hospitals, Apeldoorn, ⁶Department of Medical Microbiology and Infection Control, Amphia Hospital, Breda, ⁷Department of Internal Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, ⁸Department of Medical Microbiology and Immunology, Diaconessenhuis, Utrecht, ⁹Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus Medical Center, Rotterdam, ¹⁰Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, ¹¹Department of Medical Microbiology and Infection Control, VU Medical Center, Amsterdam

In eight Dutch hospitals, we conducted a retrospective study to determine the characteristics of patients affected by ESBL bacteremia, the appropriateness of initial antibiotic treatment, and the determinants predicting mortality. From 2008-2010 all patients with bacteremia due to ESBL-producing *Enterobacteriaceae* were included. Epidemiological, clinical and laboratory variables were collected. Outcome was day-30 mortality, analyzed with univariate and multivariate logistic regressions. In this preliminary analysis, 190 patients (median age 67 years) were included. Seventeen were children < 18 years. Many patients had comorbidities, most frequently malignancy (39%), obstructive urinary disease (18%) and recurrent urinary tract infections (UTI, 16%). Hundred-eighteen bacteremias (62%) were of nosocomial origin, 43 (23%) were health care-associated and 29 (15%) were community-acquired. Major sources of infection were UTI (43%) and intra-abdominal infection (22%). Within 24 hours after bacteremia onset, 37% of patients received adequate antimicrobial therapy (carbapenems 79%, gentamicin 15%, other 6%). Out of 55 patients with known ESBL-carriage at bacteremia onset, only 45% received adequate therapy within 24 hours. Day-30 mortality was 23%. Age, source of infection and the presence of severe sepsis or septic shock at bacteremia onset (n=53), but not adequacy of antibiotic treatment, were associated with day-30 mortality. In these Dutch patients 85% of ESBL bacteremia episodes were nosocomial or otherwise health-care associated. Most

patients had comorbidities requiring frequent hospital visits. Although inadequate therapy was not associated with day-30 mortality, adequacy of initial treatment may be improved in a significant number of patients by consultation of previous culture results and addition of aminoglycosides.

Nosocomial transmission of Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

D.J. Hetem¹, H. Westh^{2,3}, K. Boye², J.O. Jarløv⁴, M.J.M. Bonten^{1,5}, M.C.J. Bootsma^{5,6}

¹Department of Clinical Microbiology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, ²Department of Clinical Microbiology, ³Faculty of Health University of Copenhagen Hvidovre Hospital, Copenhagen, Denmark, ⁴Department of Clinical Microbiology, Herlev Hospital, Copenhagen, Denmark, ⁵Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre, Utrecht, ⁶Faculty of Science, Department of Mathematics, University of Utrecht

The emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) has changed the epidemiology of MRSA infections worldwide. In contrast to hospital-associated MRSA (HA-MRSA), CA-MRSA more frequently affects healthy individuals, both with and without recent healthcare exposure. Despite obvious epidemiological differences, it is unknown whether differences in nosocomial transmissibility exist. We have, therefore, quantified transmissibility, expressed by the single admission reproduction number, R_A , of CA-MRSA and HA-MRSA in hospital settings in Denmark.

MRSA index cases and secondary cases were investigated in four hospitals in the Copenhagen area. Index cases were defined as non-isolated, non-screened patients with MRSA, and secondary cases were defined as persons carrying MRSA isolates – identical to that of the corresponding index – as identified through contact screening. CA-MRSA and HA-MRSA were categorized upon genotyping (CA-MRSA: *t008-ST8*, PVL+; *t019-ST30*, PVL+; *t127-ST1*, PVL+; *t044-ST80*, PVL+ and their related spa-types; HA-MRSA: all other). A mathematical model was applied to determine the genotype-specific transmission rate (R_A) of CA-MRSA and HA-MRSA strains.

During the 7 year study period there were 117 MRSA-index cases with subsequent post-contact screenings (of 1,108 patients and healthcare workers), revealing 22 outbreaks with a total of 52 secondary patients. R_A values were 0.07 (95% CI 0.00-0.28) and 0.65 (95% CI 0.48-0.84) for CA-MRSA and HA-MRSA, respectively.

To conclude, in four Danish hospitals the nosocomial transmission rate of CA-MRSA was 9.3 times lower than that of HA-MRSA.

Frequente foutnegatieve resultaten bij gebruik meropenem disk-diffusie volgens concept-richtlijn NVMM voor screening op carbapenemaseproducerende *Enterobacteriaceae*

M. Hoogewerf, M. Scholing, A.P. Van Dam
Afdeling Medische Microbiologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

Inleiding: Naar aanleiding van de toenemende incidentie van carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae* in Nederland hebben wij screenings- en confirmatietesten uitgevoerd voor de detectie van deze stammen.

Methoden: 10 carbapenemaseproducerende *Klebsiella pneumoniae*-stammen werden getest (4 KPC/ 4 OXA-48/ 1 VIM-1/ 1 NDM-1). We testten als screening de disk-diffusiemethode waarbij rond een meropenem 10 µg disk een screeningsbreekpunt werd gehanteerd van ≤ 23 mm, zoals geadviseerd in de huidige NVMM-richtlijn. Verder werden een meropenem E-test en een gemodificeerde Hodgetest (CLSI 2010) als fenotypische confirmatie verricht. Als negatieve controles werden 14 willekeurige ESBL-producerende stammen gebruikt (*Klebsiella pneumoniae* en *E coli*).

Resultaten: Bij 3/10 (30%) van de carbapenemases (alle OXA-48) werd een zone-diameter van > 23 mm gemeten (24, 24 en 25 mm). Bij de overige stammen bedroeg deze ≤ 23 mm. Bij alle 10 stammen was de gemodificeerde Hodgetest positief en MIC-waarden voor meropenem gemeten met E-testen ≥ 0,5 mg/l. Bij de negatieve controles bedroeg de zonediameter > 23 mm en was de gemodificeerde Hodgetest negatief. Bij 13/14 negatieve controle-stammen was de MIC < 0,5 mg/l, bij 1 stam (*Klebsiella pneumoniae*) bedroeg deze 0,5 mg/l. De zonediameter rond de meropenemdisk bedroeg bij deze stam 28 mm. Genotypische typering door het RIVM toonde geen carbapenemase aan.

Conclusie: Bij hanteren van het door de NVMM geadviseerde screeningsbreekpunt van ≤ 23 mm rond de meropenemdisk bij de disk-diffusiemethode werd 30% van de carbapenemaseproducerende stammen gemist, met name OXA-48. Bij hanteren van een screeningsbreekpunt van ≤ 27 mm waren de sensitiviteit en specificiteit 100% bij de geteste stammen.

MRSA in pig farms: a prospective cohort study

B.A.G.L. van Cleef^{1,2}, B.H.B. van Benthem², R. Teuwen³, J.A.J.W. Kluytmans^{1,3}

¹Medical Microbiology & Infection prevention, VU University Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands, ²Center for Infectious diseases control Netherlands, RIVM National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands, ³Laboratory of Microbiology and Infection prevention, Amphia Hospital, Breda, the Netherlands

Livestock associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) is a known and prevalent bacterium

related to livestock farming. The aim of this study was to determine the prevalence, determinants and dynamics of human carriage of LA-MRSA in pig farms.

In this prospective cohort study in 50 pig farms in the Netherlands, questionnaires and samples were taken from pig farmers, their employees and household members on 6 time points in 12 months. Persistent carriers were defined as persons with 100% of nasal samples positive for MRSA, non-carriers had no MRSA and intermittent carriers had at least one positive sample. A preliminary analysis will be presented here.

In total, 281 persons participated in the study. Forty-eight persons were persistent MRSA carriers (17%): 4 household members (4/149 = 3%) and 44 farmers/employees (44/132 = 33%). Furthermore, 87 (87/281=31%) intermittent carriers and 146 (146/281 = 52%) non-carriers were found. Sixty-seven percent of the residences and 80% of the stables harbored MRSA. Multivariate multilevel regression analysis showed that working in the stables for ≥ 50 hours per week, no recent hospital admission and high amounts of cfu of MRSA nasally were significant determinants for persistent carriage.

Persistent MRSA nasal carriage is common in persons working at pig farms and strongly relates to the duration of stay in the stables. It is unclear if this is caused by direct contact with the animals or by the repeated inhalation of contaminated dust.

Parts of these preliminary data have been presented previously as posters at the first International Conference on Prevention & Infection Control (ICPIC) in Geneva, Switzerland, June 2011.

Hepatitis E virus in Solid Organ Transplant patients in a Tertiary Referral Centre in the Netherlands

S.D. Pas¹, R.A. de Man², A.H.M.M. Balk³, P.Th.W. van Hal⁴, W.Weimar⁵, A.D.M.E. Osterhaus¹, A.A. van der Eijk¹
Departments of ¹Virology, ²Gastroenterology and Hepatology, ³Cardiology, ⁴Respiratory Medicine and ⁵Internal Medicine, Kidney Transplant Unit, ErasmusMC, Rotterdam, the Netherlands

The recent increase in reports of hepatitis E virus (HEV) infections in solid organ patients (SOT) prompted us to screen all living heart- (HTX), lung- (LungTX), liver- (LTX) and kidney- (NTX) transplant patients (n=1197) attending the out-patient clinic of our hospital, which is the largest transplantation centre in the Netherlands. In each SOT-category HEV infections were confirmed. In twelve patients (1%) HEV infection was identified by RT-PCR, of whom 10 had developed symptomatic chronic HEV infection. All chronic HEV cases had elevated ALT with a median peak ALT level of 329 U/l (range 70-817). From nine patients liver biopsies were available, and showed inflammatory activity compatible with viral hepatitis in 8 cases. Other pathological findings were Fo-F2 fibrosis,

steatosis 1-2 (Brunt classification), Councilmanbodies and cholestasis. Phylogenetic analyses of the ORF1 sequences generated from these HEVs, all classified within genotype 3 while no indications for a common source were found. Retrospective analysis of stored serum or plasma samples of the confirmed cases revealed that HEV RNA was detected on average 64 days prior to HEV specific IgM titers. Symptomatic HEV infections in the Dutch human population occur only sporadically, our study confirms SOT recipients being at risk for (chronic) HEV infection. We advice to screen for HEV with PCR in SOT recipients at a regular basis, especially when abnormal liver enzymes are detected, as chronic HEV infection can cause severe rapidly progressive liver damage and needs clinical intervention.

Invasive Pneumococcal Disease in the Netherlands Four Years after Introduction of the Seven-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine

S.P. van Mens¹, A.M.M. van Deursen^{2,3,4}, B.J.M. Vlamincx¹, H.E. de Melker⁵, L.M. Schouls⁵, E.A.M. Sanders⁴, A. van der Ende⁶, S.C. de Greef³

¹Department of Medical Microbiology and Immunology, St Antonius Hospital, Nieuwegein, ²Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht, ³Research Center Linnaeus institute, Hoofddorp, ⁴Department of Pediatric Immunology and Infectious Diseases, Wilhelmina Children's Hospital, UMC Utrecht, Utrecht, ⁵National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, ⁶Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis, Amsterdam

In the Netherlands, the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) was implemented in the national immunization program for all infants born after April 1st 2006 without catch-up. This study evaluates the effects of PCV7 on invasive pneumococcal disease (IPD) incidence and patient and disease characteristics in the Netherlands between 2004-2010. Annual laboratory-confirmed IPD cases were identified by 9 sentinel laboratories (covering ~ 25% of the Dutch population) between June 2004-June 2010. Clinical characteristics were extracted from hospital records. Vaccine effectiveness was assessed by comparing IPD incidence and patient and disease characteristics in the post-implementation period (June 2008-June2010) with the pre-implementation period (June 2004-June2006). Significant declines in overall IPD incidence were observed in children under 2 years of age (60%) and adults aged 65 years and older (13%). Increases in non-vaccine type (NVT) IPD incidence were observed in all age-groups with significant increases in adults ≥ 50

years of age (50-64 yrs: 37%; ≥ 65 yrs: 25%). The proportion of immunocompromised IPD patients has increased since the introduction of PCV7. The overall case-fatality of IPD decreased due to a decreased case-fatality rate in NVT IPD cases. In the Netherlands, PCV7 has reduced overall IPD incidence in both vaccinated children as unvaccinated elderly. However, increases in NVT IPD have reduced the net vaccine benefits. Immunocompromised patients seem to benefit less from the effects of PCV7. The replacement of vaccine-type by non-vaccine type IPD has led to a decrease in case-fatality rate.

Functional characterization of the RuvB homologs from *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium*

S. Estevão, M. Sluijter, N.G. Hartwig, A.M.C. van Rossum, C. Vink

Pediatric Infectious Diseases and Immunity, Laboratory of Pediatrics, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, the Netherlands

Homologous recombination between repeated DNA elements in the genomes of *Mycoplasma* species has been hypothesized to be a crucial causal factor in sequence variation of antigenic proteins at the bacterial surface. To investigate this notion, studies were initiated to identify and characterize the proteins that form part of the homologous DNA recombination machinery in *M. pneumoniae* as well as *M. genitalium*. Among the most likely participants of this machinery are homologs of the Holliday junction migration motor protein RuvB. In both *M. pneumoniae* and *M. genitalium*, genes have been identified that have the capacity to encode RuvB homologs (MPN536 and MG359, respectively). Here, the characteristics of the MPN536- and MG359-encoded proteins (RuvB_{FH} and RuvB_{Mge}, respectively) are described. Both RuvB_{FH} and RuvB_{Mge} were found to have ATPase activity and to bind DNA. In addition, both proteins displayed divalent cation- and ATP-dependent DNA helicase activity on partially double-stranded DNA substrates. The helicase activity of RuvB_{Mge}, however, was significantly lower than that of RuvB_{FH}. Interestingly, we found RuvB_{FH} to be expressed exclusively by subtype 2 strains of *M. pneumoniae*. In strains belonging to the other major subtype (subtype 1), a version of the protein is expressed (RuvB_{M129}) that differs from RuvB_{FH} in a single amino acid residue (at position 140). In contrast to RuvB_{FH}, RuvB_{M129} displayed only marginal levels of DNA-unwinding activity. These results demonstrate that *M. pneumoniae* strains (as well as closely related *Mycoplasma* spp.) can differ significantly in the function of components of their DNA recombination and repair machinery.

3rd SYMPOSIUM on CROSSROADS BETWEEN PATIENT CARE AND PUBLIC HEALTH

Strategies for the future: pandemics, molecular typing, vaccines & the internet

8 maart 2012
Grand Hotel Karel V, Utrecht

Introductie

Bij de aanpak van infectieziekten concentreren specialisten in het ziekenhuis zich veelal op de individuele patiënt en artsen infectieziektebestrijding van de GGD zich op groepen patiënten. Mede door het groeiende besef dat infectieziekten een continuüm in presentatie hebben, waarbij de klinische behandeling meer uitzondering dan regel is, krijgen specialisten in het ziekenhuis en artsen werkzaam in de 'public health'-sector in toenemende mate met elkaar te maken.

De Vereniging voor Infectieziekten (VIZ) heeft daarom het initiatief genomen een periodiek symposium te organiseren waar de interacties tussen beide disciplines centraal staan.

Na een geslaagde bijeenkomst in 2004 en 2008 wordt dit symposium in 2012 voor de derde keer gehouden.

Het programma staat in het teken van nieuwe ontwikkelingen in de nabije toekomst. De twee voordrachten voor de pauze laten zien wat het bestuderen van pandemieën ons kan leren voor de toekomst. De derde voordracht laat zien dat moleculaire diagnostiek, zich de komende jaren verder zal ontwikkelen naar onder andere syndroomanalyses en volledig geautomatiseerde point-of-care testen. Na de lunch volgt een voordracht over de toekomst van vaccins in het licht van uitbraken van een uit te roeien ziekte als mazelen. Het symposium wordt afgerond met een boeiend relaas over het wereldwijde succes van enkele podcasts en blogs over infectieziekten die zijn gericht op professionals en algemeen publiek.

Het symposium is bedoeld voor: internist-infectiologen, kinderarts-infectiologen, artsen-microbioloog, artsen infectieziektebestrijding, andere specialisten op het gebied van openbare gezondheidszorg, epidemiologen, degenen die in opleiding zijn voor deze specialismen en andere belangstellenden.

Mede vanwege de diverse buitenlandse sprekers is de voertaal Engels.

Tijdens de presentaties zal gebruik gemaakt worden van een SMS-systeem waarmee het publiek anoniem vragen kan inzenden voor de discussie.

Vorbereidingswerkgroep:

Rolf Vreede, *voorzitter*

Wendelien Dorigo Zetsma

Ewout Fanoy

Freek van Loon

Nienke van de Sande-Bruinsma



Programma

Voorzitter: Prof. J. van Dissel

09.30 Inschrijving

10.00 Opening door de voorzitter

OCHTENDSESSIE

10.05 **Paleomicrobiology: a prismatic view on past and future**

Prof. D. Raoult, Unité des rickettsies, Marseille, France

10.40 Discussie

10.55 **The role of the pneumococcus in disease severity during influenza pandemics**

Prof. K.P. Klugman, Emory University, Atlanta, USA

11.30 Discussie

11.45 Pauze

12.15 **New developments in molecular diagnostics**

Prof. P.H.M. Savelkoul, VUmc, Amsterdam

12.45 Discussie

13.00 Lunch

MIDDAGSESSIE

14.00 **Measles: WHO 2015 global eradication goal versus scattered outbreaks in European countries**

Dr. M.N. Mulders, WHO, Copenhagen, Denmark

14.35 Discussie

14.40 **The power of podcasts and blogs, a new way of worldwide education about microbes**

Prof. V. Racaniello, Columbia University, New York, USA

15.25 Discussie

15.40 Conclusies

15.45 Borrel

16.30 Sluiting

Algemene informatie

Datum

8 maart 2012

Locatie

Grand Hotel Karel V

Geertebolwerk 1

3511 XA Utrecht

Tel 030 233 75 55

Inschrijving

U kunt zich online inschrijven via de congresskalender op www.congresscompany.com. Inschrijving tegen gereduceerd tarief van 150 euro is mogelijk tot uiterlijk 15 januari 2012. Vanaf 16 januari bedragen de inschrijfkosten 225 euro.

Betaling

Uitsluitend door middel van het afgeven van een eenmalige machtiging.

Annulering

Bij ontvangst van uw schriftelijke annulering voor 1 februari 2012 wordt het inschrijfgeld gerestitueerd onder aftrek van 25 euro administratiekosten.

Accreditatie

Accreditatie is toegekend door:

- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) (4 punten)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) (4 punten)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) (4 punten)

Accreditatie is aangevraagd bij:

- Accreditatiebureau Sociale Geneeskunde (ABSG)

Symposiumsecretariaat

Congress Company

Postbus 2428

5202 CK 's-Hertogenbosch

Tel. 073 700 35 00

info@congresscompany.com

www.congresscompany.com

Het CBG denkt mee, ook al voor registratie: het wetenschappelijk advies

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

Al voordat een geneesmiddel door de farmaceutische industrie wordt aangeboden voor registratie kan advies worden aangevraagd over de ontwikkeling van dit middel. Het doel hiervan is meestal om inzichtelijk te krijgen welke informatie noodzakelijk is om voor registratie tot een goede werkzaamheid/risicoafweging te kunnen komen. De firma kan hierbij kiezen tussen een nationaal wetenschappelijk advies bij het CBG of een Europees advies via een 'scientific advice' aanvraag bij de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Recent werd een artikel in de *Lancet*¹ gepubliceerd over maribavir, een oraal antiviraal middel dat gebruikt werd ter preventie van CMV-infectie in allogene stamceltransplantatie. Het artikel beschreef een fase-III dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek waarbij maribavir of placebo gedurende 12 weken werd gegeven aan volwassen stamceltransplantatieontvangers, waarbij de donor of ontvanger CMV-seropositief was. Tussen 2006 en 2008 werden patiënten geïncludeerd in dit onderzoek. Tijdens die studie, in 2007, vroeg de firma nationaal wetenschappelijk advies aan bij het CBG. De firma legde onder andere de opzet van het bovengenoemde fase-III-onderzoek voor. Het primaire eindpunt was de incidentie van CMV-ziekte binnen zes maanden na transplantatie. Er werd wekelijks gecontroleerd op CMV-infecties en zo nodig gestart met CMV-behandeling. Gebaseerd op fase-II-onderzoek en literatuur werd een incidentie verwacht van 3% in de maribavirgroep en 9% in de placebogroep. Dit gegeven werd gebruikt bij het berekenen van het benodigde aantal patiënten in het onderzoek. Het CBG oordeelde destijds dat de opzet van het onderzoek geschikt was om de werkzaamheid/risicoafweging te maken en dat het zou afhangen van de uitkomsten of het middel daadwerkelijk kan worden geregistreerd. Uit het artikel in de *Lancet* blijkt dat de incidentie van CMV-ziekte in het onderzoek gelijk was: 4,4% in de maribavirgroep en 4,8% in de placebogroep. Hoewel het onderzoek goed was opgezet, kon er geen verschil aangetoond worden tussen maribavir en placebo. In een editorial² in de *Lancet* worden een aantal mogelijke oorzaken hiervoor genoemd, onder andere dat de firma mogelijk een te lage dosering had gekozen uit veiligheidsoverweging. Op het moment dat de firma om advies

bij het CBG kwam, was het fase-III-onderzoek al bezig en werd dosisaanpassing niet meer overwogen. Dit illustreert het belang van advies inwinnen in een vroeg stadium, dus ruim voor het beginnen van een fase-III-onderzoek. Op dat moment kunnen dan nog wel aanpassingen in doseringen en onderzoeksopzet voorgesteld worden. Daarnaast werd in het editorial gesteld dat het in de huidige tijd, met adequate profylactische therapie van CMV, onethisch is CMV-ziekte te nemen als primair klinisch eindpunt. De auteur deed een oproep aan registratieautoriteiten om andere primaire eindpunten zoals daling van virale load of het voorkomen van viremie te accepteren als primair eindpunt in anti-CMV-middelenontwikkeling. Hoewel de auteur hier mogelijk wel een terecht punt heeft, is het voor registratiedoeleinden vooral van belang dat zo'n eindpunt voldoende zeggingskracht heeft om een uitspraak te doen over de werkzaamheid. Een dergelijk eindpunt dient goed gevalideerd te zijn. Voor het bovenstaande onderzoek had het echter geen verschil gemaakt, omdat er ook op virale eindpunten geen verschil was tussen de maribavir- en placebogroep: 30 tot 45% van de patiënten in beide groepen bereikte een viraal eindpunt.

Advies wordt niet alleen gegeven voor geneesmiddelen in ontwikkeling, ook nadat een geneesmiddel is geregistreerd, kan de registratieautoriteit behulpzaam zijn bij het verder ontwikkelen van het middel, bijvoorbeeld bij de uitbreiding van de indicatie voor specifieke doelgroepen zoals kinderen.

Literatuur

1. Francisco M Marty et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:284-92.
2. David R Snyderman. Why did maribavir fail in stem-cell transplants? *Lancet Infect Dis.* 2011;11: 255-7.

T. van Rossum, A. Vollaard, CBG.
Correspondentieadres: B. Voordouw, klinisch hoofdbeoordelaar
farmacotherapeutische groep IV (anti-infectiva), CBG, e-mail:
ac.voordouw@cbg-meb.nl.

PASER brengt hiv-resistentie in Afrika in kaart

K. Sigaloff

Wellicht een van de grote medische succesverhalen van het begin van deze eeuw is het massaal beschikbaar maken van antiretrovirale medicijnen voor de bestrijding van hiv/aids in Afrika. Afrika ten zuiden van de Sahara is de regio die het hardst wordt getroffen door de wereldwijde hiv-epidemie; 67% van alle personen met hiv/aids leeft in dat gebied. Onder grote druk van verschillende actiegroepen en na onderhandelingen met de farmaceutische industrie werden er grootschalige behandelprogramma's gestart met financiering van internationale fondsen, zoals het Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria en het President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR). Naar schatting heeft nu 40% van de Afrikanen toegang tot levensreddende hiv-medicatie. Een van de sleutels tot dit succes is het feit dat behandelprogramma's – op advies van de Wereldgezondheidsorganisatie – goedkope, standaard eerstelijnsmedicatie voorschrijven met minimale diagnostische middelen.

Antiretrovirale resistentie

Een potentiële keerzijde van het grote succes van hiv-behandeling in Afrika is antiretrovirale resistentie. Bij een snel delend en snel muterend virus als hiv is resistentie op de lange termijn misschien onvermijdelijk, maar het gebrekkige gezondheidszorgsysteem



'Public awareness campaign' op een school in Kampala, Uganda.
Foto: Willemijn den Oudendammer.

in veel Afrikaanse landen verhoogt dat risico. Factoren die daarbij een rol spelen zijn onbetrouwbare medicijntoevoer, onregelmatige controleafspraken en beperkte laboratoriummonitoring. Wat dat laatste betreft is het vaak niet mogelijk om de immunologische en virologische parameters in het bloed van de patiënt te controleren om de effectiviteit van de behandeling in de gaten te houden. Dit komt door de hoge kosten van de laboratoriumtests, zoals die voor de bepaling van de viral load, en het ontbreken van de juiste laboratoriuminfrastructuur en getraind personeel. Bovendien zijn er, in geval van toxiciteit of therapiefalen, weinig alternatieve medicatieopties beschikbaar. Onderzoek naar therapietrouw laat zien dat patiënten in Afrikaanse landen hun pillen net zo goed innemen als in Europa of the Verenigde Staten. Maar mocht de standaard eerstelijns therapie niet goed werken of na verloop van tijd falen, dan is diagnostiek hiernaar en vervangende medicatie vaak niet voorhanden.

Resistentieonderzoek

In het geval van therapiefalen, waarbij er actieve virusrepllicatie is in aanwezigheid van ingenomen medicijnen, kunnen hiv-mutaties accumuleren en steeds resistent worden. Behalve het feit dat een patiënt met hiv-resistentie minder goed reageert op (eerstelijns) therapie en zo opnieuw aids kan krijgen, kan het resistente virus ook overgedragen worden aan nieuw-geïnfekteerden. Om zicht te krijgen op de mate van hiv-resistentie in Afrika, werd in 2007 een grootschalig resistentieonderzoek gestart: PharmAccess African Studies to Evaluate Resistance (PASER).¹ PASER maakt deel uit van een Nederlands initiatief, het 'Linking African and Asian societies for an enhanced response to HIV/AIDS' (LAASER)-programma (<http://www.laaser-hivaids.org>). De doelstelling van LAASER is om door de opbouw van een netwerk van klinieken en laboratoria bij te dragen aan de ontwikkeling van een kennis- en capaciteitsinfrastructuur op het gebied

Correspondentieadres: K. Sigaloff,
e-mail: k.sigaloff@pharmaccess.org.

van hiv-resistentie in Afrika en Azië. In de aangesloten klinische centra wordt observationeel onderzoek verricht en de laboratoria richten zich op kwaliteitsgecontroleerde resistentiediagnostiek. Betrokken medici, verpleegkundigen en laboranten krijgen onderwijs over hiv-behandeling, resistentiepreventie en de klinische implicaties van resistentie. Resultaten van het LAASER-programma worden gedeeld met (inter)nationale beleidsmakers en kunnen vervolgens behandelrichtlijnen beïnvloeden.

Hiv-resistentie in beeld

Als onderdeel van PASER worden in 13 klinieken in zes landen – Zambia, Zuid-Afrika, Oeganda, Kenia, Zimbabwe en Nigeria – circa 3.000 patiënten voor minstens twee jaar gevolgd na het starten van antiretrovirale behandeling. Het blijkt dat gemiddeld 5-6% van de patiënten een resistent virus bij zich draagt bij begin van behandeling. Dit percentage is twee keer zo hoog in Oeganda, het land waar de behandeling op grote schaal als eerste, een jaar of tien geleden, is begonnen. De bevindingen wijzen erop dat de mate van resistentie in een land verband houdt met de tijd sinds het opstarten van de nationale behandelprogramma's.² De situatie in Oeganda is dan ook een boodschap en waarschuwing voor de toekomst van andere Afrikaanse landen.

Viral-loadtest

Het PASER-programma onderzoekt ook wat resistentiepatronen zijn bij mensen bij wie eerstelijns- door tweedelijns therapie werd vervangen. Het blijkt dat artsen, als ze geen viral load kunnen meten, vaker patiënten onterecht tweedelijns therapie voorschrijven dan als ze wel beschikking hebben over deze test. Dit onnodig wisselen van medicatie vermindert de therapeutische opties voor de patiënt en brengt extra kosten met zich mee. Naar alle waarschijnlijkheid is het dus kosteneffectiever om wel



In het kader van het PASER-programma wordt viral load en hiv-resistentie onderzocht in laboratoria in Oeganda en Zuid-Afrika.



Training van medisch en laboratoriumpersoneel voor aanvang van het PASER-onderzoek naar hiv-resistentie in een kliniek in Lusaka, Zambia.

een viral-loadtest te doen alvorens tweedelijns therapie te starten. Bij patiënten bij wie de therapie wel terecht werd gewisseld, zijn twee medicatieklassen (de (non-)nucleoside reverse transcriptase remmers (NRTI's) en de non-NRTI's) grotendeels of geheel uitgeschakeld.³ Dit betekent dat van de tweedelijns therapie alleen nog de effectiviteit van een derde klasse (de proteaseremmers) te verwachten is. Uit langetermijnresultaten moet nog blijken of het virus hiermee effectief onderdrukt kan worden.

Meer resultaten

In samenwerking met de Aziatische counterpart, worden de komende jaren meer resultaten verwacht die inzicht zullen geven in de ontwikkeling van hiv-resistentie in Afrika en Azië. Naast volwassenen, richt het onderzoek zich ook op kinderen, een groep patiënten voor wie de hiv-behandeling in Afrika veel langzamer op gang is gekomen en de kennis over hiv-resistentie zeer beperkt is.⁴

Langetermijnvisie

Aandacht voor hiv-resistentie vergt een langetermijnvisie. De eerste prioriteit blijft het behandelen van zoveel mogelijk mensen, want nog steeds is niet voor iedereen hiv-medicatie beschikbaar, met name niet in Afrika. Maar ten tweede moet de kwaliteit van behandeling meer aandacht krijgen zodat effectiviteit op de lange duur gewaarborgd blijft. Naast het verschaffen van eerstelijns-medicatie, moet er aandacht zijn voor therapiefalen en de ontwikkeling van resistentie. Belangrijk hierin is de ontwikkeling van eenvoudigere en goedkopere tests voor het meten van viral load en hiv-resistentie.⁵ Het vroegtijdig opsporen van therapiefalen kan voorkomen dat hiv multiresistent wordt en vervolgens wordt overgedragen. Ten slotte is van groot belang dat de beschikbaarheid van tweedelijns medicatie toeneemt. De lokale productie van generieke medicijnen zal moeten worden versterkt en

er zal opnieuw met de farmaceutische industrie moeten worden onderhandeld om forse prijsreducties te realiseren.

Financiering

Raph Hamers en Kim Sigaloff doen promotie-onderzoek bij PharmAccess, onder leiding van prof. Tobias Rinke de Wit. PharmAccess heeft als doelstelling de toegang tot kwalitatief goede gezondheidszorg in sub-Sahara Afrika te verbeteren. De stichting is, samen met de afdeling Global Health van het AMC, onderdeel van het door prof. Joep Lange opgerichte Amsterdam Institute for Global Health and Development (AIGHD). Het LAASER-programma wordt gecoördineerd door het AIDS Fonds en is mogelijk gemaakt dankzij financiering door het ministerie van Buitenlandse Zaken.

Literatuur

1. Hamers RL, Oyomopito R, Kityo C, et al. Cohort Profile: The PharmAccess African (PASER-M) and the TREAT Asia (TASER-M) Monitoring Studies to Evaluate Resistance--HIV drug resistance in sub-Saharan Africa and the Asia-Pacific. *Int J Epidemiol.* 2010 doi:10.1093/ije/dyq192.
2. Hamers RL, Wallis CL, Kityo C, et al. HIV-1 drug resistance in antiretroviral-naïve individuals in sub-Saharan Africa after rollout of antiretroviral therapy: a multicentre observational study. *Lancet Infect Dis.* 2011 Oct;11(10):750-9. Epub 2011 Jul 27.
3. Sigaloff KC, Hamers RL, Wallis CL, et al. Unnecessary Antiretroviral Treatment Switches and Accumulation of HIV Resistance Mutations; Two Arguments for Viral Load Monitoring in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Sep 1 2011;58(1):23-31.
4. Sigaloff KC, Calis J, Geelen S, et al. HIV-1 resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases.* 2011 Oct;11(10):769-79. Epub 2011 Aug 25.
5. Hamers RL, Smit PW, Stevens W, Schuurman R, Rinke de Wit TF. Dried fluid spots for HIV type-1 viral load and resistance genotyping: a systematic review. *Antivir Ther.* 2009;14(5):619-29.



WILT U DE ONTWIKKELING EN GEBRUIK VAN MICROBIOLOGISCHE TESTS BEÏNVLOEDEN?

De Europese Unie is geïnteresseerd in uw mening over de behoeftes en visie van 'snel' en 'Point-of-Care' tests voor bacterie en schimmel detectie. Om uw stem te laten horen ga naar

www.tempotest-qc.eu

(klik op "Questionnaire" dan  en op de start knop onder aan het pagina)

Bedankt voor uw medewerking !

J. Hays, TEMPOtest-QC coördinator, Erasmus MC

Ciprofloxacin – Use and resistance in community, nursing home and hospital

B.C. van Hees

Op 12 oktober jl. promoveerde Babette van Hees (Universiteit Utrecht) op het proefschrift *Ciprofloxacin – Use and resistance in community, nursing home and hospital*. Hierna volgt een samenvatting van haar proefschrift.

Het doel van de studies beschreven in dit proefschrift was het analyseren van een aantal aspecten van ciprofloxacinegebruik en klinische en (moleculaire) epidemiologie van ciprofloxacineresistentie in verschillende settings, zowel in ziekenhuizen als in de bevolking en verpleeghuizen. Zowel het gebruik van als de resistentie tegen ciprofloxacin is de afgelopen twee decennia toegenomen. Ciprofloxacin wordt beschouwd als een reservemiddel. Maar niet alleen het gebruik van ciprofloxacin in de humane geneeskunde is verantwoordelijk voor het optreden van resistentie.

Fluorochinolonen werden in de late jaren 80, begin jaren 90 geïntroduceerd in de veterinaire geneeskunde, met name in de pluimvee sector. De toename van ciprofloxacineresistentie in *Campylobacter*-species in Nederland en andere landen in Europa is gerelateerd aan deze introductie.

In dit proefschrift wordt een landelijke epidemiologische analyse beschreven van kweekbewezen *Campylobacter*-infecties in Nederland in de jaren 2000-2004 en het effect van de regio, de mate van verstedelijking en het seizoen op het optreden van campylobacteriose en de ontwikkeling van resistentie. Er werden hoge resistentiepercentages tegen fluorochinolonen waargenomen (35%) en de resistentie was hoger in reisgerelateerde infecties (54%) dan in endemische infecties (33%). De hoge resistentiepercentages tegen fluo-



rochinolonen maken heroverweging van het gebruik ervan als middel van eerste keuze in de empirische behandeling van gastro-intestinale infecties in Nederland nodig. Vervolgens worden de effecten van interventie om het gebruik van ciprofloxacin in een ziekenhuis te verlagen en te verbeteren beschreven. Ondanks de al relatief lage basisconsumptie

van ciprofloxacin, leidde interventie tot een blijvende drie- tot viervoudige reductie in het gebruik van ciprofloxacin en een significante verbetering van de kwaliteit van de voorschriften van ciprofloxacin. Nauwe samenwerking tussen artsen-microbioloog en klinici is een belangrijke voorwaarde om vrij en ongeoorloofd gebruik van antibiotica te verminderen. Routinematig (profylactisch) gebruik van ciprofloxacin moet worden ontmoedigd. Een driedaagse kuur ciprofloxacin was de standaardprocedure in ons ziekenhuis wanneer een urinekatheter werd verwijderd. In een gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bleek het gebruik van ciprofloxacin geen gunstig effect te hebben op het verminderen van het optreden van significante bacteriurie en urineweginfectie na urinekatheterverwijdering. Een ander voorbeeld is het profylactisch gebruik van ciprofloxacin bij hematologiepatiënten. Door het profylactisch gebruik van fluorochinolonen is fluorochinolonresistentie in opkomst als een belangrijke vorm van antibioticaresistentie in *E. coli* met gerapporteerde resistentiepercentages boven de 50%.

De evolutie van ciprofloxacineresistentie en de moleculaire epidemiologie van klinische *E. coli*-isolaten bij hematologiepatiënten die ciprofloxacin profylaxe kregen, werd onderzocht, op populatieniveau en op het niveau van de individuele patiënt. Er werd bewijs geleverd voor kruis-transmissie van ciprofloxacineresistente *E. coli* en in-vivo mutatie van *E. coli*-stammen (bij 7% van de patiënten). In deze studie zien we dat bij 27% van de patiënten ciprofloxacineresistente *E. coli*-stammen kunnen worden aangetoond. Tot slot werd er gekeken naar de prevalentie en moleculaire epidemiologie van ESBL-producerende en ciprofloxacineresistente *Enterobacteriaceae* in verpleeghuizen, middels een puntprevalentiestudie en retrospectieve analyse. Onze bevindingen tonen een aanhoudend hoge prevalentie van ciprofloxacineresistente (26%) en ESBL-producerende (7%) *Enterobacteriaceae* bij verpleeghuisbewoners aan, over de periode 2005-2010. In de puntprevalentiestudie droeg 38% respectievelijk 7% van de 513 patiënten ciprofloxacineresistente en ESBL-producerende *Enterobacteriaceae* bij zich. Antibiotische druk in de bevolking, ziekenhuizen en verpleeghuizen zou verminderd moeten worden door een verschuiving van empirische therapie naar therapie gebaseerd op resultaten van microbiologisch onderzoek.

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

PERSONALIA

Nieuwe leden

- P. van Baarlen, Wageningen University, Animal Sciences, Marijkeweg 40, 6709 PG Wageningen
- D. Bathoorn, Crosestein 3314, 3704 NM Zeist
- R.F.J. Benus, Aalmoezenier Verheggenplein 43, 6221 TD Maastricht
- Mw. N. Hilt, Wedesteinbroek 1127, 6546 RD Nijmegen
- Mw. M. Hoogewerf, Blauwe Gans 6, 1423 PT Uithoorn
- Mw. M. Knoester, Starrenburglaan 77, 2241 NC Wassenaar
- Mw. S.M.P.J. Prevaes, P. de Hooghlaan 2 flat B19, 3723 GS Bilthoven
- Mw. M.G. van der Sanden, Koningin Wilhelminaweg 467, 3737 BE Groenekan
- V.F. Wauters, Primo-Bio bvba, Lindestraat 39, B-1140 Brussel

Adreswijzigingen

- Mw. A. van der Bij, RIVM/EPI, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven (voorheen Erasmus MC Rotterdam)
- Mw. N.D. van Burgel, Hagaziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Leyweg 275, 2545 CH Den Haag
- Mw. dr. J. Spaargaren, Zaans Medisch Centrum, Koningin Julianaplein 58, 1502 DV Zaandam (voorheen Laboratorium voor Microbiologie Twente/Achterhoek, Enschede)
- Mw. M. Wulf, VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, afdeling Medische Microbiologie, Postbus 1926, 5900 BX Venlo (voorheen Stichting PAMM, Veldhoven)

ORATIES

4 november 2011 **R. Kort**

Ter gelegenheid van zijn benoeming tot hoogleraar Microbial Genomics houdt dr. R. Kort zijn oratie 'De impact van het onzichtbare leven'.

Vrije Universiteit, Amsterdam

11 november 2011 **Prof. dr. M. Prins**

Ter gelegenheid van haar benoeming tot hoogleraar Publieke Gezondheid, in het bijzonder de epidemiologie van infectieziekten, houdt prof. dr. M. Prins haar oratie getiteld 'De geplaagde stad. Infectieziekten en publieke gezondheid'.

AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde

PROMOTIES

12 oktober 2011 A. Goorhuis

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, afd. Infectieziekten. LUMC Leiden, afd. Medische Microbiologie

13 oktober 2011 T.J. Schuijt

Tick proteins in transmission and tick feeding, t(r)ick or treat?

Promotores: prof. dr. A.C.M. Kroes en prof. dr. T. van der Poll

Copromotores: prof. dr. E. Fikrig, dr. J.W.H. Hovius, dr. A.P. van Dam

LUMC Leiden, afd. Medische Microbiologie. AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde

21 oktober 2011 M.A. Langereis

Viral hemagglutinin-esterases: Mediators of dynamic virion-glycan interactions

Promotor: prof. dr. P.J.M. Rottier

Copromotor: dr. R.J. de Groot

Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, Department Infectieziekten en Immunologie, afd. Virologie

25 oktober 2011 F. Hagen

Cryptococcus gattii and *cryptococcus neoformans* – Cosmopolitans on the move

Promotor: prof. dr. I.M. Hoepelman

Copromotor: dr. T. Boekhout

Universiteit Utrecht/UMC Utrecht, afdeling Interne Geneeskunde.

27 oktober 2011 M.C. Hagemeijer

Dynamics of the coronavirus replicative structures

Promotores: prof. dr. P.J.M. Rottier

Copromotores: dr. C.A.M. de Haan

Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, Department Infectieziekten en Immunologie, afd. Virologie

1 november 2011 J. Lammers

Splenic studies: prevention of pneumococcal disease on organisational, clinical and experimental level

Promotores: prof. dr. P. Speelman (emeritus) en prof. dr. T. van der Poll

Copromotores: prof. dr. J.B.L. Hoekstra en dr. M.J.M.H. Lombarts

AMC Amsterdam, afd. Algemene Inwendige Geneeskunde

16 november 2011 M. Valls Serón

Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and bacterial infections

Promotores: prof. dr. J.C.M. Meijers en prof. dr. Ph.G. de Groot

AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde (Sectie Vasculaire Geneeskunde, UvA). UMC Utrecht, afd. Hematologie

24 november 2011 J.J.M. Eekels

Silencing of hiv-1 co-factors

Promotor: prof. dr. B. Berkhout

AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie

2 december 2011 C. van Tienen

(Molecular) epidemiology of HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 in Guinea-Bissau

Promotor: prof. dr. R.A. Coutinho

Copromotores: dr. M.F. Schim van der Loeff en prof. dr. H.C. Whittle

AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde. RIVM, Centrum Infectiebestrijding

6 december 2011 R. Brüggeman

The road to tailor-made azole antifungal therapy: from bench to bedside

Promotores: prof. dr. P.E. Verweij en prof. dr. D.M. Burger

Copromotores: dr. A. Warris en dr. N. Blijlevens

UMC St. Radboud Nijmegen, afd. Medische Microbiologie.

UMC St. Radboud Nijmegen, afd. Apotheek / Centrale Sterilisatie

STRIKE!



Wereldwijd de meest voorgeschreven echinocandine¹

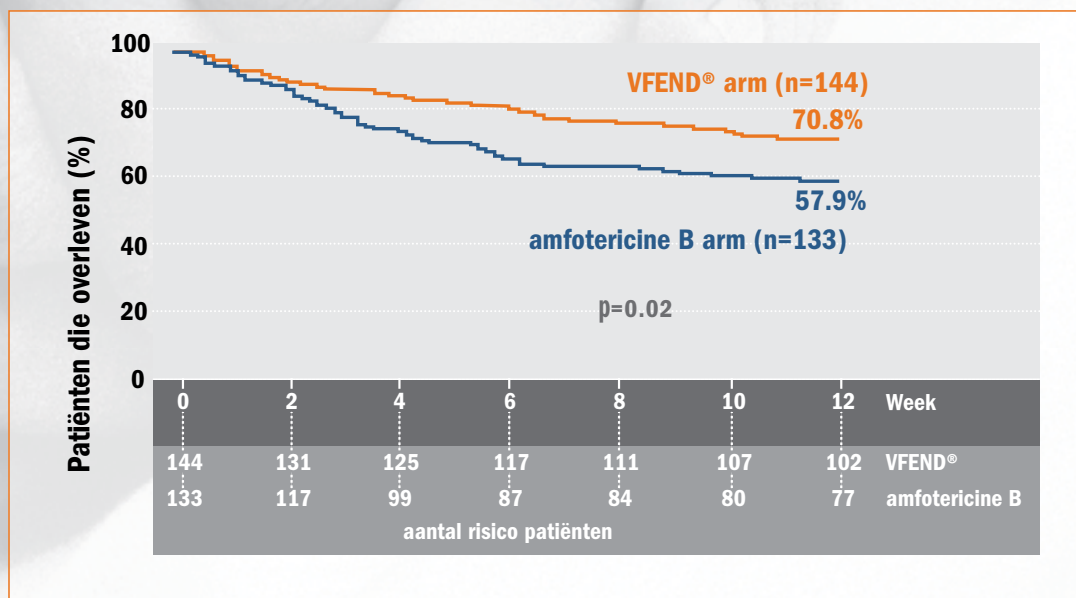
Hoog gebruiksgemak

- Geen oplaaddosis²
- Geen dosis aanpassing²
- Geen specifieke bewaarcondities²

Voor alle leeftijden (0-99)²

Red levens met Vfend^{1,2}

Vfend geeft een 13% hogere overlevingskans ten opzichte van amfotericine B^{1,2}.
Overlevingscurves (MITT populatie)[†]



IV/PO
VFEND[®]
(voriconazole)
Redt levens^{1,2}