

Visie

Van de redactie

Artikelen

Epidemiologie en bestrijding van tuberculose in Nederland

J.V. Kuyvenhoven, C.S.B. Lambregts-van Weezenbeek, P.J.H.J. van Gerven

De kliniek en diagnostiek van pulmonale en extrapulmonale vormen van tuberculose

R. van Altena, C. Richter

De meerwaarde van moleculaire detectie van *M. tuberculosis* bij de conventionele diagnostiek van (extra)pulmonale infecties

L. Mulder, W.P.J. Severin, M.G.R. Hendrix

Klachtenbehandeling van voedselinfecties en voedselvergiftigingen door de Keuringsdienst van Waren

M.J.M. van den Broek, Y.T.H.P. van Duynhoven

Enter-net: internationaal netwerk voor surveillance van *Salmonella* spp. en verocytotoxineproducerende *Escherichia coli*

W.J.B. Wannet, Y.T.H.P. van Duynhoven, W. van Pelt

Screening op vancomycineresistente *Enterococcus faecium*: beschrijving van twee methoden

E.M. Mascini, A. Troelstra, C. Schultsz, C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls

Rubrieken

Werkgroepen en verenigingen

Personalia

Promoties

Agenda

Richtlijnen voor auteurs

2

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 Vereniging.

NVMM-secretariaat

Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden
Telefoon (058) 293 94 95, fax (058) 293 92 00
E-mail nvmm@knmg.nl
Internet http://www.nvmm.nl

Redactie

J.A. Kaan, hoofdredacteur
Mw. Dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg/
Dr. A. Fleer/ Dr. T. van Gool/
Dr. A.M. Horrevorts/Mw. L.M. Kortbeek/
Dr. J.G. Kusters/ Dr. J.F.G.M. Meis/Dr. M.F. Peeters/
Prof. dr. H.A. Verbrugh

Eindredactie

Mw. I.R. van Tol
Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122, 2400 CC Alphen a/d Rijn
Telefoon (0172) 47 61 91, fax (0172) 47 18 82
E-mail ivantol@zuidencomm.nl

Redactie-adviesraad

Dr. J.R.J. Bänffer/Prof. dr. C.P.A. van Boven/Dr. P.J. van den Broek/Prof. dr. R.A. Coutinho/Mw. Dr. M.S.M. Daniëls-Bosman/Prof. dr. J. Dankert/
Dr. J.E. Degener/Mw. Dr. W.C. van Dijk/Mw. Prof. dr. J.A.A. Hoogkamp-Korstanje/Dr. A.J. van Houte/
Prof. dr. D.M. MacLaren/Prof. dr. J. van der Noordaa/
Dr. A.M. Polderman/Dr. G.J.H.M. Ruijs/Prof. dr. W.J.M. Spaan/Dr. M.J.W. Sprenger/Mw. Dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls/Prof. dr. J. Verhoef

Oplage

800 exemplaren, 4 x per jaar

Abonnementen

€ 34,- per jaar voor niet-leden van de NVMM,
Europa € 41,- per jaar, losse nummers € 10,20.
Opgave abonnementen: telefoon (0172) 47 61 91

Advertentie-exploitatie



Van Zuiden Communications B.V.
Telefoon (0172) 47 61 91

Auteursrecht en aansprakelijkheid

©Van Zuiden Communications B.V., 2002
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeelvoudigd, 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 auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs 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 welke zijn gedeponeerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

ISSN 0929-0176

Visie 39

Van de redactie 40

Artikelen

Epidemiologie en bestrijding van tuberculose in Nederland ?
J.V. Kuyvenhoven, C.S.B. Lambregts-van Weezenbeek, P.J.H.J. van Gerven

De kliniek en diagnostiek van pulmonale en extrapulmonale vormen van tuberculose ?
R. van Altena, C. Richter

De meerwaarde van moleculaire detectie van M. tuberculosis bij de conventionele diagnostiek van (extra)pulmonale infecties ?
L. Mulder, W.P.J. Severin, M.G.R. Hendrix

Klachtenbehandeling van voedselinfecties en voedselvergiftigingen door de Keuringsdienst van Waren ?
M.J.M. van den Broek, Y.T.H.P. van Duynhoven

Enter-net: internationaal netwerk voor surveillance van *Salmonella* spp. en verocytotoxineproducerende *Escherichia coli* ?
W.J.B. Wannet, Y.T.H.P. van Duynhoven, W. van Pelt

Screening op vancomycineresistente *Enterococcus faecium*: beschrijving van twee methoden ?
E.M. Mascini, A. Troelstra, C. Schultz, C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls

Rubrieken

Werkgroepen en verenigingen ?

Personalialia ?

Promoties ?

Agenda ?

Richtlijnen voor auteurs ?

Medische microbiologie en de openbare gezondheidszorg

Infectieziekten spelen van oudsher een grote rol in de openbare gezondheidszorg. Er is een belangrijk raakvlak tussen de medisch microbiologische laboratoria en de GGD's op dit gebied. Echter in de jaren tachtig en negentig is er een langere periode met een verminderde belangstelling voor infectieziekten in de openbare gezondheidszorg geweest. Hierdoor is het netwerk tussen de streeklaboratoria, het RIVM en de GGD'en verzwakt. In deze periode zijn ook de referentietaken van het microbiologisch laboratorium van het RIVM aanzienlijk afgebouwd. De Legionella-epidemie in Bovenkarspel en de mogelijke dreiging van bioterrorisme heeft nog eens bevestigd dat dit geen goede ontwikkeling is.

Een deel van de taken van de arts-microbioloog vindt plaats in samenwerking met de arts-infectieziekten werkzaam bij de GGD'en. Met de komst van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding (LCI), en het Landelijk Overleg Infectieziekten (LOI) met als meest in het oog springend product de LCI-protocollen, is er een duidelijke structuur ontstaan voor de GGD'en en hun arts-infectieziekten. Parallel aan deze ontwikkeling is binnen de NVMM de Werkgroep Openbare Gezondheidszorg en InfectieZiekten (WOGIZ) opgericht. Deze werkgroep heeft medio 2001 een discussienota gepresenteerd die de NVMM richting moet geven op het gebied van ondersteuning van de bestrijding van infectieziekten in het kader van de openbare gezondheidszorg.

Eén van de suggesties uit deze nota is te komen tot een landelijk dekkend netwerk van arts-microbioloog werkzaam in microbiologisch laboratoria die voor de GGD'en diagnostiek kunnen verzorgen en expertise kunnen leveren in hun regio. Per laboratorium is een arts-microbioloog het aanspreekpunt voor de GGD. Op deze wijze wordt het oude idee van streeklaboratoria opnieuw leven ingeblazen en tegelijkertijd aangepast aan de organisatiestructuur van de GGD'en. Afspraken tussen GGD en laboratorium worden vastgelegd in een convenant. Een modelovereenkomst wordt thans voorbereid. Uiteraard zal als gevolg van de landelijk wisselende aard van bestaande relaties tussen GGD'en en laboratoria ook hier lokaal maatwerk het eindproduct zijn.

De arts-microbioloog van deze laboratoria die zich mede toeleggen op de openbare gezondheidszorg worden lid van de WOGIZ. Deze werkgroep functioneert dan parallel aan het LOI. Binnen deze werkgroep zullen de voorbereidingen op en gevolgen van bestaande of nieuwe LCI protocollen worden besproken, afhandeling van meldingsplicht, "outbreak management" verder worden uitgewerkt met een professionele terugkoppeling naar LOI en LCI. De WOGIZ beoogt ook weer een directe relatie met het RIVM te krijgen: zij stelt zich voor zich verder bezig te houden met kiemsurveillance, het vastleggen van een microbiologische stammencollectie waarmee microbiologische gegevens relevant voor de volksgezondheid worden verzameld, bijvoorbeeld isolaten van *Mycobacterium tuberculosis*, *Bordetella pertussis* of *Legionella pneumophila*.

Voor uitwerking van bovenstaande is het van groot belang dat vanuit het RIVM deze initiatieven worden ondersteund. De NVMM heeft duidelijk aangegeven een prominente rol op zich te willen nemen voor een professionele bestrijding van infectieziekten in de openbare gezondheidszorg. Het RIVM kan samen met de NVMM via de WOGIZ het beleid op dit gebied vorm geven door middel van gestructureerd overleg over referentietaken van het RIVM, kiemsurveillance, onderwijs, opleiding en onderzoek.

Het ministerie VWS werkt momenteel aan een strategienota waarin inhoudelijke speerpunten voor het beleid op het gebied van openbare gezondheidszorg voor de komende vijf jaar zullen worden vastgelegd. In tegenstelling tot de 'toevallige' prioriteiten van de afgelopen jaren (bijvoorbeeld legionella en bioterrorisme) wil de nota inhoudelijke keuzes maken voor prioriteiten in de komende jaren.

Verder wordt gewerkt aan het project Versterking Infrastructuur Infectieziektenbestrijding en Technische Hygiënezorg (VISI). Het project VISI is een inspanningsverplichting die het rijk, de gemeenten en de GGD Nederland aangegaan zijn in het kader van het Nationaal Contract Openbare Gezondheidszorg (22 februari 2001). Het project heeft tot doel om in twee jaar tijd de infectieziektebestrijding en de technische hygiënezorg te moderniseren en te versterken. Daarnaast is op initiatief van ZonMw het Toekomstgericht OnderzoeksPlatform InfectieZiekten (TOPIZ) opgericht. Doel is het versterken van de kennisinfrastructuur voor infectieziekten. Aspecten van de openbare gezondheidszorg spelen daarbij een grote rol. Er wordt een beleidscongres voorbereid voor het voorjaar van 2003. Het is van groot belang dat zowel de NVMM als het RIVM actief betrokken worden bij deze ontwikkelingen.

Leden van de WOGIZ hebben gesprekken gevoerd met het RIVM, het ministerie van VWS en de IGZ om bovenstaande ontwikkelingen toe te lichten. Deze gesprekken zijn zeer opbouwend verlopen en bieden goede aanknopingspunten voor de arts-microbioloog met hernieuwd enthousiasme gecoördineerd aan de slag te gaan: infectieziekten blijven immers steeds hun grote rol in de openbare gezondheidszorg spelen.

Dr. P.M. Oostvogel, arts-microbioloog, Medisch Centrum Haaglanden, Afdeling Medische Microbiologie, Lijnbaan 32, 2501 CK Den Haag

Dr. P.M. Schneeberger, arts-microbioloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Afdeling Medische Microbiologie, Nieuwstraat 34, 5211 NL 's-Hertogenbosch

VAN DE REDACTIE

Tien jaar Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie via snailmail?

Het NTMM is zijn tiende jaargang ingegaan en er is veel veranderd sinds de oprichting. Wij werden in die afgelopen jaren met steeds meer informatie binnen ons vakgebied geconfronteerd. Daar hoort literatuur bij, maar er zijn andere vormen van informatie die de dagelijkse brievenbus, zowel snail- als e-mail, vullen. Toch blijken de lezers van het NTMM behoefte te houden aan de vertrouwde uitvoering in gedrukte vorm. Al eerder is gemeld dat de financiering van het tijdschrift gevaar loopt. De advertentieopbrengsten namen sterk af in de loop van die tien jaar en dat betekent dat de contributie voor het lidmaatschap van de NVMM voor het eerst om die reden verhoogd zou moeten worden. In een poging hierin wat ten goede te veranderen is samen met het NVMM-bestuur met goed gevolg overleg gevoerd met vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie. Het bestuur van de NVMM heeft zijn goedkeuring gegeven aan een plan dat door een farmaceutische firma is voorgelegd. Dit plan houdt in dat er een aantal malen per jaar een bijeenkomst wordt georganiseerd, waarbij overleg plaatsvindt tussen door de NVMM te benoemen deskundigen en vertegenwoordigers van de firma: een zogenaamde 'klankbordgroep'. Dit vindt ingang in 2003 en de contractuele overeenkomst wordt bij tevredenheid van beide partijen verlengd.

Tijdens de laatste algemene ledenvergadering van de NVMM is hiervan melding gemaakt en enkele leden hebben kritische geluiden laten horen over deze ontwikkeling. Dit is begrijpelijk; we hebben te maken met een nieuw fenomeen en de mogelijkheid van belangenverstremming ligt op de loer. Toch kan en zal daarvan geen sprake zijn, en wel om de volgende redenen.

De contractuele overeenkomst wordt gesloten met het bestuur van de NVMM; de redactie van het tijdschrift heeft hier niets mee van doen. De financiële ondersteuning is overigens vrij te besteden door het bestuur, voor het tijdschrift of voor een ander doel, dat is om het even. Op geen enkele manier is beïnvloeding van de inhoud van het tijdschrift door de industrie nagestreefd, de redactionele vrijheid is dan ook onveranderd aanwezig. En verder heeft de betreffende firma – wellicht ten overvloede – geen exclusiviteit als voorwaarde gesteld.

De meerderheid van de aanwezige leden heeft ingestemd met dit initiatief. Je kunt je afvragen wat de redactie van het tijdschrift hier eigenlijk mee te maken heeft. De reden dat ik er enige woorden aan wijd, is dat dit initiatief is genomen toen bleek dat het voortbestaan van het tijdschrift gevaar liep. De lezers-enquête heeft laten zien dat het te vroeg is om ermee te stoppen.

J.A. Kaan, hoofdredacteur, arts-microbioloog, Diaconessenhuis Utrecht, Medisch Microbiologisch Laboratorium, Postbus 80250, 3508 TG Utrecht

Epidemiologie en bestrijding van tuberculose in Nederland

J.V. KUYVENHOVEN, C.S.B. LAMBREGTS-VAN WEEZENBEEK, P.J.H.J. VAN GERVEN

Decennia lang daalde het aantal tuberculosepatiënten in Nederland jaarlijks met zes procent, maar sinds 1987 fluctueert het rond de 1.500 gevallen per jaar door een toegenomen immigratie van personen uit landen met een hoge incidentie. De invloed van de HIV-epidemie is beperkt. Bij 68 procent van de patiënten wordt de diagnose bacteriologisch bevestigd. Resistentie tegen één of meer medicijnen wordt bij gemiddeld 10 procent van de stammen gevonden en multiresistentie bij minder dan één procent.

De aanpak van de bestrijding richt zich op het voorkómen dat personen geïnfecteerd raken met *M. tuberculosis* (door vroege diagnostiek en behandeling van bronnen, door bevordering van de compliance en door infectiepreventie maatregelen) en op het voorkómen dat geïnfecteerden de ziekte tuberculose ontwikkelen (beheersing van epidemische verheffingen en periodiek onderzoek van personen met risicovolle contacten).

Het succespercentage van behandeling bedraagt 85 procent, waarbij de sterfte onder de vaak oudere Nederlanders relatief hoog is. Zes procent van de patiënten maakt de behandeling niet af.

De verwachting is dat het aantal patiënten in Nederland geleidelijk zal blijven dalen. Uitdaging voor de toekomst is het op peil houden van de deskundigheid bij een verder dalende incidentie, terwijl door immigratie van personen uit landen met een hoog percentage, (multi-)resistentie kan toenemen, al dan niet in combinatie met een hoge HIV-prevalentie onder deze immigranten.

Trefwoorden: resistentie, tuberculose, tuberculosebestrijding

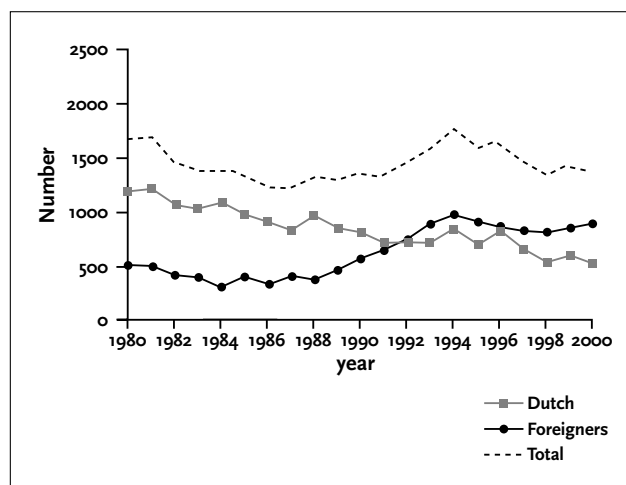
Inleiding

In de eerste negen decennia van de afgelopen eeuw daalde het aantal patiënten met tuberculose (verwekker *Mycobacterium tuberculosis*-complex) in Nederland met gemiddeld zes procent per jaar, totdat in 1987 het laagste aantal patiënten ooit werd geregistreerd (1.192). De verbetering van de sociaal-economische omstandigheden, de isolatie van besmettelijke patiënten in sanatoria en het beschikbaar komen van effectieve medicijnen in de vijftiger jaren hebben de duur van de besmettelijkheid belangrijk teruggedrongen en daardoor de transmissie en het aantal patiënten met tuberculose. Eind tachtiger jaren steeg de frequentie echter weer licht ten gevolge van het frequent voorkomen van tuberculose bij personen afkomstig uit landen met een hoge tuberculose-incidentie. Sindsdien fluctueert het aantal patiënten rond de 1.500 per jaar (Figuur 1).

In veel landen is het aantal personen met tuberculose gestegen ten gevolge van de HIV-epidemie. In een aantal landen in Afrika werd hierdoor een verdubbeling van het aantal tuberculosepatiënten vastgesteld.¹

In Nederland is de bestrijding van infectieziekten en daarmee ook van tuberculose 'gedecentraliseerd' naar de gemeenten en wordt uitgevoerd door de GGD's. Aangezien 70 procent van de patiënten in het ziekenhuis wordt gediagnosticeerd, vindt een nauwe samenwerking plaats tussen enerzijds de arts en de sociaal-verpleegkundige tuberculosebestrijding van de GGD en anderzijds de behandelend arts in het ziekenhuis en de medisch microbioloog. De laatste signaleert veelal als eerste de (bacteriologische) bevestiging van de diagnose en het gevoeligheidspatroon van de bacterie.

Figuur 1. Het aantal aangegeven tuberculosepatiënten met Nederlandse en niet-Nederlandse nationaliteit, 1980-2000



In dit artikel wordt aandacht gegeven aan het epidemiologische beeld van tuberculose in Nederland, aan de wijze waarop de bestrijding hier is georganiseerd en aan de resultaten van deze bestrijding.

Epidemiologie

Tuberculose is een meldingsplichtige ziekte op grond van de Infectieziektewet (groep B). Dit betekent dat de behandelend arts binnen 24 uur na vaststelling van de ziekte aangifte moet doen bij de GGD. Vanuit veel ziekenhuizen vindt, net

als bij andere B- en C-ziekten, tevens een anonieme melding plaats door de arts-microbioloog bij de GGD. Op grond van de melding neemt de GGD-arts contact op met de behandelend arts, waarbij een aantal gegevens wordt verzameld. Het gaat hier om achtergrondgegevens van de patiënt en gegevens over de wijze waarop de diagnose is gesteld. Deze gegevens worden sinds 1993 door GGD's op vrijwillige basis, geanonimiseerd aangeleverd bij het Nederlands Tuberculose Register (NTR) dat beheerd wordt door de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot Bestrijding der Tuberculose (KNCV). Ook na het beëindigen van de behandeling verzamelen GGD's voor de bestrijding relevante gegevens bij de behandelaars, die eveneens aan het NTR worden doorgegeven. Aldus bestaat een goed inzicht in de epidemiologie van deze infectieziekte en kan per jaarcohort het resultaat van de behandeling worden geanalyseerd. Jaarlijks wordt hiervan verslag gedaan in de 'Index Tuberculosis'. De in dit artikel gebruikte gegevens zijn ontleend aan de Index Tuberculosis 1999, waarin de diagnostische gegevens uit 1999 zijn opgenomen tezamen met de gegevens over behandeling en bacteriologie uit 1998.² In 1999 bedroeg het aantal tuberculosepatiënten 1.535 (incidentie 9,7 per 100.000 inwoners), van wie 61 procent van buitenlandse herkomst was. De incidentie bij autochtone Nederlanders blijft geleidelijk afnemen en bedroeg in 1999 ruim 4 per 100.000.

Zowel bij Nederlanders als bij buitenlanders wordt aangegeven indien zij eerder zijn behandeld tegen tuberculose. Ook na een voltooide medicamenteuze behandeling kan in een klein aantal gevallen na verloop van tijd een recidief ontstaan. In 1999 werd bij 18 procent van de Nederlandse patiënten en bij zeven procent van de buitenlandse patiënten vermeld dat het om een recidief ging. Bij deze Nederlandse patiënten betrof het veelal oudere personen, die in het verleden tuberculose hadden doorgemaakt vóór de tijd waarin de steriliserende medicamenteuze behandeling werd toegepast. De invloed van het humane immunodeficiëntievirus (HIV) op het aantal tuberculosepatiënten in Nederland lijkt beperkt. De groep mannen met homoseksuele contacten is nauwelijks met *M. tuberculosis* geïnfecteerd, waardoor de combinatie actieve tuberculose en een HIV-infectie weinig voorkomt. In 1999 werd bij 2,6 procent van de tuberculosepatiënten aangegeven dat tevens een HIV-infectie bestond. Hierbij moet worden aangetekend dat dit een onderste waarde is, aangezien er geen systematisch onderzoek plaatsvindt naar de HIV-status van patiënten met tuberculose. HIV-onderzoek bij patiënten met tuberculose vindt alleen plaats indien hier een indicatie voor bestaat op grond van het klinisch beeld of omdat de patiënt op epidemiologische

of andere gronden behoort tot een risicogroep.

In 1999 had 55 procent van de patiënten met tuberculose een vorm die uitsluitend in de longen was gelokaliseerd. Bij 37,5 procent van de patiënten betrof het een extrapulmonale vorm, terwijl 7,5 procent zowel een pulmonale als een extrapulmonale manifestatie had. Bij patiënten van buitenlandse afkomst wordt vaker een uitsluitend extrapulmonale vorm gezien dan bij Nederlanders (43 procent resp. 29 procent). Van de patiënten met longtuberculose werd in 1998 bij 68 procent de diagnose bacteriologisch bevestigd door het kweken van *M. tuberculosis*-complex. Bij 28 procent van de patiënten met longtuberculose was het directe sputumpreparaat (Ziehl-Neelsen- of auraminekleuring) positief. De afgelopen jaren werd bij gemiddeld 10 procent van de geïsoleerde stammen resistentie tegen één of meer geneesmiddelen vastgesteld. Het betrof voornamelijk resistentie tegen isoniazide (INH) of streptomycine. Monoresistentie wordt vaker bij patiënten van buitenlandse oorsprong vastgesteld (Tabel 1). Multiresistentie (gecombineerde resistentie tegen ten minste INH en rifampicine) wordt door de jaren heen bij minder dan één procent van de stammen gevonden. In de periode 1993-1999 werd bij 61 patiënten een multiresistente tuberkelbacterie geïsoleerd, onder wie 51 patiënten met een niet-Nederlandse nationaliteit. De lage resistentieprevalentie onder Nederlandse tuberculosepatiënten weerspiegelt de kwaliteit van de Nederlandse tuberculosebestrijding. Tuberculose kent echter geen grenzen en dus wordt Nederland geconfronteerd met de gevolgen van slechte, of minder goed gecontroleerde behandelprogramma's in andere delen van de wereld. Dit betekent ook dat het voorkomen van resistentie fluctueert met de omvang en de 'kwaliteit' van de instroom van immigranten.

Zoals in elk land wordt resistentie significant vaker waargenomen bij patiënten die eerder met tuberculostatica werden behandeld.³ Een zorgvuldige anamnese, indien nodig met een tolk, is nog steeds de meest effectieve methode om patiënten bij wie risico bestaat voor resistentie, tijdig te identificeren opdat de medicatie tijdens de intensieve fase van de behandeling kan worden aangepast.

Tuberculosepatiënten worden in 70 procent van de gevallen door de klinisch werkend specialist gediagnosticeerd. In 30 procent wordt de diagnose gesteld door de arts tuberculosebestrijding bij de GGD. Vaak gebeurt dat naar aanleiding van screeningsonderzoek, uitgevoerd bij mensen die worden gerekend tot een risicogroep voor tuberculose (immigranten, gedetineerden, druggebruikers, contacten van tuberculosepatiënten etc.). Uit recent onderzoek blijkt dat niet-Nederlandse patiënten met een bacteriologisch bevestigde

Tabel 1. Percentage resistentie tegen INH (H), streptomycine (S), rifampicine (R) en het percentage multiresistentie (HR) in een cohort van 7.738 patiënten met bacteriologisch bevestigde tuberculose in Nederland, 1995-1999

RESISTENTIE TEGEN	ASIELZOEKERS (N = 1.488) PROCENT	OVERIGE BUITENLANDERS (N = 2.962) PROCENT	NEDERLANDERS (N = 3.288) PROCENT
H	10,3	7	2,8
S	9,9	7	3,1
R	2,6	1,5	0,5
HR	1,7	0,9	0,3

longtuberculose die door screening worden opgespoord minder vaak sputum-positief zijn, minder vaak in het ziekenhuis worden opgenomen en minder lang klachten hebben.⁴ In Tabel 2 is zichtbaar hoe de patiënten over de verschillende risicogroepen verdeeld zijn, waarbij een patiënt tot meer dan één risicogroep kan behoren. In Nederland wordt van een risicogroep gesproken als in een welomschreven deel van de bevolking de incidentie van tuberculose hoger is dan 50 per 100.000 per jaar, dat wil zeggen vijf maal hoger dan de incidentie van de gehele populatie. In 1999 werd bij 70 procent van de patiënten gemeld dat zij tot een risicogroep voor tuberculose behoren.

Aanpak van de bestrijding

De bestrijding in Nederland is erop gericht a) te voorkómen dat personen geïnfecteerd raken met *M. tuberculosis* en, indien dit onverhoopt wel gebeurt, b) te voorkómen dat deze geïnfecteerden daadwerkelijk ziek worden.

Het voorkómen van infecties

Het voorkómen van infecties bij nog niet-geïnfecteerden gebeurt door i) zo snel mogelijk isoleren en behandelen van bronnen met open longtuberculose, ii) bevorderen dat personen met longtuberculose adequaat worden behandeld en erop toezien dat zij deze behandeling volledig afmaken, zodat geen resistentie of recidief ontstaat, en iii) zorg te dragen voor een adequate infectiepreventie rondom patiënten met een (potentieel) besmettelijke tuberculose.

Ad i) Om personen met open tuberculose snel en juist te behandelen is goede (en blijvende) kennis en herkenning van de ziekte nodig naast adequate diagnostische faciliteiten. In de Nederlandse aanpak speelt zowel de passieve opsporing (diagnostisch onderzoek bij personen die zich melden met

klachten) een rol, als de actieve opsporing (screening van personen uit risicogroepen zonder klachten). Personen met klachten van de luchtwegen worden veelal naar een longarts of internist verwezen en vervolgens in voorkomende gevallen als patiënt met longtuberculose gediagnosticeerd. Nogal eens verwijzen huisartsen bij verdenking op tuberculose rechtstreeks naar de GGD voor diagnostisch onderzoek. In de regel bestaat dit uit anamnese, tuberculinehuidtest, röntgenonderzoek van de thorax en laboratoriumonderzoek van het sputum. Sommige groepen patiënten vinden bovendien uit zichzelf de weg naar de afdeling Tuberculosebestrijding van de GGD. Met name in de grotere gemeenten is in het illegaal circuit bekend dat men met aanhoudende hoestklachten ook zonder ziektekostenverzekering bij de GGD terecht kan, en dat de GGD geen contact opneemt met de vreemdelingenpolitie.

Naast deze passieve opsporing wordt door de GGD's een actief opsporingsbeleid gevoerd ten aanzien van risicogroepen voor tuberculose. Immigranten die zich in Nederland willen vestigen en ook asielzoekers zijn verplicht kort na aankomst in Nederland een röntgenonderzoek van de thorax te ondergaan. Gedetineerden worden bij binnenkomst in een penitentiaire inrichting röntgenologisch onderzocht. In grotere gemeenten worden druggebruikers periodiek onderzocht door middel van röntgenonderzoek (en soms ook Mantoux-onderzoek).

Ad ii) Een andere belangrijke pijler van de bestrijding door het voorkómen van transmissie is de preventie van het ontstaan van recidieven en van resistentieontwikkeling. Hiertoe begeleidt de sociaal-verpleegkundige van de GGD iedere patiënt met tuberculose (ongeacht of deze door een klinisch specialist dan wel een arts tuberculosebestrijding wordt behandeld) en bevordert dat de medicijnen gedurende de

voorgescreven periode op de juiste wijze worden ingenomen. Aangezien tuberculose in Nederland steeds meer bij groepen in de marge van de samenleving voorkomt, is voor deze begeleiding ook steeds meer tijd en energie vereist. Het gaat daarbij niet alleen om het dagelijkse of wekelijkse contact, maar tevens om het creëren van een zodanige situatie voor de patiënt dat hij stabiel en gemotiveerd is om ten minste zes maanden de behandeling vol te houden. Voor een aantal situaties wordt door de beroepsgroep volledig gesuperviseerde behandeling ('DOT', directly observed treatment) geïndiceerd.⁵ In 1998 werd bij acht procent van de patiënten DOT toegepast en dit percentage neemt geleidelijk toe. Ad iii) Infectiepreventiemaatregelen zoals het isoleren van (potentieel) besmettelijke patiënten in ziekenhuizen en het zorgen voor adequate ventilatiemaatregelen in wachtkamers van ziekenhuizen en GGD's, dragen eveneens bij aan de preventie van transmissie van tuberculose.

Het voorkómen van ziekte

Het vermijden dat tuberculose-infecties overgaan in de ziekte tuberculose gebeurt globaal langs twee wegen. Ten eerste wordt rondom patiënten met open longtuberculose een contactonderzoek uitgevoerd om recent geïnfecteerden op te sporen ('outbreak management'). De opgespoorde geïnfecteerden krijgen het advies om een profylactische behandeling (zes maanden INH) te gebruiken teneinde de 'break down' tot ziekte te voorkomen. Het contactonderzoek wordt uitgevoerd volgens het ringprincipe. Allereerst worden de meest frequente contacten onderzocht (huisgenoten, werkcontacten). Pas als bij hen meer infecties worden gevonden dan op grond van de infectieprevalentie voor die (leeftijd)groep te verwachten is, wordt het onderzoek uitgebreid naar wat minder frequente contacten. Deze procedure wordt iedere keer herhaald tot men geen verhoogd aantal geïnfecteerden in de onderzochte groep meer vindt. Aldus wordt vermeden dat mensen ten onrechte aan onderzoek en behandeling worden blootgesteld.

In de tweede plaats worden groepen die regelmatig contact hebben met risicogroepen voor tuberculose (zogenoemde contactgroepen) periodiek onderzocht door middel van de tuberculinehuidtest (Mantoux). Dit geldt bijvoorbeeld voor medewerkers van vreemdelingendiensten, personen betrokken bij de opvang van nog niet gescreende asielzoekers en ook voor medewerkers van afdelingen in ziekenhuizen die op grond van surveillancedata als 'risicoafdelingen' zijn geïdentificeerd.⁶ Door het periodieke onderzoek wordt een recente tuberculose-infectie snel herkend en kan – na uitsluiting van een actieve tuberculose – profylactische behandeling volgen. De hierboven geschetste aanpak van de bestrijding wordt in Nederland op uniforme wijze uitgevoerd waarbij uiteraard

ruimte is voor regionale differentiatie indien regiospecifieke omstandigheden dit noodzakelijk of wenselijk maken. De strategie van interventies die ten grondslag ligt aan deze uniforme aanpak van de bestrijding wordt ontwikkeld en onderhouden door de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT). Deze onafhankelijke landelijke commissie, die reeds in 1953 door de KNCV werd ingesteld, omvat naast professionals uit de georganiseerde bestrijding ook vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Tegelijkertijd nemen CPT-leden deel in de tuberculoserichtlijncommissies van de NVALT en de NVMM. Een adequate bestrijding vereist immers een transmurale benadering waarin alle actoren eendrachtig samenwerken.

Naast de ontwikkeling van richtlijnen en protocollen draagt de CPT zorg voor de signalering van en coördinatie bij problemen in 'het veld' en voor een systeem van visitaties waarbij afdelingen Tuberculosebestrijding van GGD's worden geïnterviewd door multidisciplinaire teams.

Resultaten van de behandeling

Als doelstelling heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) een succespercentage voor de behandeling van sputumpositieve patiënten van 85 procent geformuleerd.⁷ Succes betekent dat er een negatief sputum (negatieve kweek) is aan het einde van de behandeling of dat de behandeling is voltooid en de behandelaar aangeeft dat de patiënt genezen is. In Nederland werd in 1998 van 99,3 procent van de patiënten het resultaat van de behandeling gerapporteerd (Tabel 3). Hoewel Nederland de laatste jaren bij benadering voldoet aan de doelstelling van de WHO van 85 procent genezingspercentage, lijkt het percentage overleden patiënten met ruim zeven procent relatief fors. Een nadere analyse leert dat de sterfte onder Nederlandse tuberculosepatiënten 15,9 procent bedraagt, maar bij buitenlanders slechts 1,2 procent. Dit fenomeen wordt veroorzaakt doordat Nederlandse patiënten vooral tot de oudere leeftijdsgroepen behoren en aan andere oorzaken dan tuberculose overlijden, zoals gelijktijdig optredende maligniteiten.

Buitenlandse tuberculosepatiënten in Nederland zijn gemiddeld veel jonger (89 procent van de buitenlandse patiënten is onder de 55 jaar) dan Nederlandse tuberculosepatiënten (50 procent is boven de 55 jaar).

Daarentegen is het percentage van de buitenlandse patiënten dat de behandeling afbreekt (7,3 procent) al jaren hoger dan dat van de Nederlanders (4,7 procent). Het grootste deel van deze patiënten onttrekt zich tegen het advies van de behandelend

Tabel 2. Tuberculosepatiënten naar aard van de risicogroep, bij Nederlandse en niet-Nederlandse patiënten in 1999

RISICOGROEPEN	NEDERLANDS		NIET NEDERLANDS		TOTAAL	
	N	PROCENT	N	PROCENT	N	PROCENT
Behorend tot een risicogroep						
Nee	328	54,6	129	13,8	457	29,8
Ja	273	45,4	805	86,2	1.078	70,2
Totaal	601	100,0	934	100,0	1.535	100,0
Risicogroepen naar aard						
Contact	85	14,1	45	4,8	130	8,4
Immigrant	47	7,8	334	35,8	381	24,8
Asielzoeker			376	39,3	367	23,9
Illegaal			49	5,2	49	3,2
Dak- en thuisloze	13	2,2	14	1,5	27	1,8
Verslaafd aan alcohol	17	2,8	2	0,2	19	1,2
Verslaafd aan drugs	23	3,8	13	1,4	36	2,3
Gedetineerde	6	1,0	21	2,2	27	1,8
Werker gezondheidszorg	21	3,5	1	0,1	22	1,4
Oud-patiënt	64	10,6	17	1,8	81	5,2
Zeevarende	2	0,3	8	0,9	10	0,7
Reizigers endemische gebieden	17	2,8	4	0,4	21	1,4
Andere	19	3,2	20	2,1	39	2,5

Tabel 3. Behandelresultaat van de bacteriologisch bevestigde longtuberculosepatiënten naar nationaliteit, 1998

	GENEZEN/ VOLTOOID %	AFGEBROKEN %	OVERLEDEN AAN TB %	OVERLEDEN AAN ANDERE OORZAAK DAN TB %	ELDERS VOORTGEZET %	GEEN INFORMATIE %
Nationaliteit						
Nederlands	78,7	4,7	3,6	12,3	0,4	0,4
Niet-Nederlands	87,5	7,3	0,3	0,9	3,2	0,9
Totaal	83,7	6,2	1,7	5,7	2,0	0,7

arts aan de behandeling, terwijl bij een minderheid bijwerkingen als reden worden aangegeven.

Groepen, waarin het percentage personen dat de behandeling afbreekt gedurende meerdere jaren ruim boven het gemiddelde ligt, zijn illegalen, drugs- en alcoholverslaafden, gedetineerden en asielzoekers bij wie in de loop van hun verblijf in Nederland tuberculose wordt vastgesteld. Dit zijn dan ook groepen voor wie een intensieve vorm van begeleiding (DOT) geïndiceerd is.

Toekomst

De verwachting is dat het aantal tuberculosepatiënten van Nederlandse afkomst geleidelijk zal blijven dalen. De snelheid van de daling zal voor een deel samenhangen met de omvang van de migratie uit landen met een hoge tuberculose-incidentie. Een toename van immigratie uit landen met veel HIV/TB-dubbelgeïnfecteerden vraagt om extra alertheid en expertise ten aanzien van diagnostiek en behandeling. De fluctuerende import van (resistente) tuberculose rechtvaardigt het instandhouden van een landelijk bestrijdingsnetwerk dat adequaat en alert reageert op de wisselende omstandigheden. Screening van immigranten uit landen met een hoge prevalentie en een laagdrempelige diagnostiek en behandeling voor illegalen en immigranten zijn hiervan voorbeelden. Belangrijk zijn de landen die kandidaat zijn voor toetreding tot de EG. Sommige kennen een hoge tuberculose-incidentie, waarbij met name Estland en Litouwen door de WHO zijn geïdentificeerd als gebieden waar veel resistentie voorkomt.⁸ Na toetreding tot de EG komt de verplichting tot screening op tuberculose bij verblijf langer dan drie maanden te vervallen en moet derhalve een nieuwe strategie worden ontwikkeld om het risico van import en verspreiding van multiresistente tuberculose te beperken. Het steeds zeldzamer voorkomen van de ziekte tuberculose zal voor geïsoleerde micro-epidemieën blijven zorgen, hetgeen hoge eisen stelt aan de kwaliteit van het beheersen van epidemische verheffingen.

De onvermijdelijke afname van expertise binnen de medische beroepsgroep vormt wellicht de grootste bedreiging voor de bestrijding in landen met een lage prevalentie. Nu al ziet de klinisch longarts gemiddeld minder dan twee tuberculosepatiënten per jaar. Bij een verdere afname van de prevalentie wordt het steeds moeilijker om tuberculose kennis te verwerven dan wel op peil te houden. Dit heeft vooral consequenties voor de diagnostiek.

De behandeling kan immers binnen instellingen worden gecentraliseerd, maar de zieke, ongediagnosticeerde patiënt kan bij ongeacht welke dokter op het spreekuur verschijnen. Bij microbiologische laboratoria doet zich, naar verwachting, hetzelfde voor. Ook die staan voor de opgave hun kennis van tuberculose op peil te houden ondanks een afname van de prevalentie. Belangrijke instrumenten om aan deze opgave te voldoen zijn richtlijnontwikkeling (evidence based), het opnemen van tuberculose in kwaliteitssystemen, deskundigheidsbevordering, het volgen van internationale ontwikkelingen en een adequaat bewakingsstelsel om de kwaliteit van diagnostiek en behandeling te vervolgen.

Summary

For decennia the number of patients with tuberculosis in The Netherlands showed a steady decline of six percent per year, but since 1987 it fluctuates around 1500 cases per year because of an increase in immigration from countries with a high incidence of tuberculosis. There is little influence of the HIV-epidemic. In 68 percent of the patients the diagnosis is confirmed by culture. Drug resistance against one or more drugs is found in 10 percent of the strains and multidrug resistance in less than 1 percent of the strains.

The policy of Dutch tuberculosis control is aimed at preventing that persons being infected by *M. tuberculosis* (by early diagnosis and treatment of overt source patients, by stimulating the compliance and by infection-control measures) and at preventing that persons with latent tuberculosis infection develop disease (outbreak management and regular control of persons at risk to get infected).

The success rate of treatment is 85 percent, while the death rate is high in the group of older, Dutch tuberculosis patients. Six percent of the patients do not complete treatment.

It is expected that the number of patients will decrease gradually. Challenge for the future is to maintain the level of expertise in the medical professionals during the steady decline of the incidence, while immigration of persons from countries with a high rate of (multi) drug resistance can increase with or without a high HIV-prevalence.

J.V. Kuyvenhoven, arts maatschappij en gezondheid,

Dr. C.S.B. Lambregts-van Weezenbeek, arts maatschappij en gezondheid,

P.J.H.J. van Gerven, arts maatschappij en gezondheid,

allen Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, Postbus 146, 2501 CC Den Haag.

Literatuur

1. Raviglione MC, Harries AD, Msiska R, Wilkinson D, Nunn P. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS* 1997;11(suppl. B):115-23.
2. Index Tuberculosis 1999. Nederlands Tuberculose Register. Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, Den Haag, 2001.
3. Lambregts-van Weezenbeek CSB, Jansen HM, Nagelkerke NJD, Klingeren B van, Veen J. Nationwide surveillance of drug-resistant tuberculosis in The Netherlands: rates, risk factors and treatment outcome. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:288-95.
4. Verver S, Bwire R, Borgdorff MW. Screening for pulmonary tuberculosis among immigrants: estimated effect on severity of disease and duration of infectiousness. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:419-25.
5. De toepassing van Direct Observed Therapy (DOT) in Nederland. Rapport van de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose. Den Haag, 2001.
6. Beleid ten aanzien van risicogroepen voor tuberculose in Nederland. Rapport van de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Koninklijke Vereniging tot bestrijding der Tuberculose. Den Haag, december 1995.
7. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991;72:1-6.
8. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World: The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1994-1997. WHO/TB/97.229. Geneva: World Health Organization 1997.

De kliniek en diagnostiek van pulmonale en extrapulmonale vormen van tuberculose

R. VAN ALTENA, C. RICHTER

Mondiaal is tuberculose nog een zeer groot probleem. In Nederland is de incidentie laag, circa 1.500 nieuwe patiënten per jaar en door het open gaan van de grenzen de laatste jaren niet verder gedaald maar stabiel gebleven. Een probleem in Nederland is dat artsen het gevarieerde ziektebeeld minder vaak herkennen en eveneens onbekend raken met de behandeling en de complicaties die zich daarbij kunnen voordoen.

Bij de diagnostiek (en behandeling) van de pulmonale en extrapulmonale ziektebeelden van tuberculose kunnen zich verschillende dilemma's voordoen, die toenemen bij besmetting met HIV. Bij samengaan van HIV met tuberculose zijn de ziektebeelden vaak complexer en worden ze meer bepaald door de graad van immuunrespons. Ondanks alle nieuwe diagnostische methoden blijft de bacteriologische diagnose nog altijd de gouden standaard. Deze bacteriologisch diagnose wordt echter in circa 30 procent van de gevallen niet gesteld.

Bij sterke verdenking op ernstige vormen van tbc (meningitis of miliaire tbc) dient de behandeling na inzetten van adequaat materiaal onmiddellijk te worden gestart in afwachting van de kweekuitslagen.

Een andere ernstige en extra complicatie is multiresistente tuberculose, vooral bij een besmetting met HIV.

Gezien deze problemen is het daarom noodzakelijk dat de kennis over diagnostiek en behandeling van tuberculose in Nederland behouden blijft. Bij twijfel is overleg met een tbc-deskundige aan te raden.

Trefwoorden: isolatiemaatregel, pulmonale tuberculose, extrapulmonale tuberculose, tuberculose, ziekenhuishygiëne

Inleiding

Tuberculose (tbc) is nog lang niet de wereld uit; het is nog altijd een van de meest voorkomende infectieziekten in de wereld. De helft van de wereldbevolking is met de tuberkelbacterie geïnfecteerd; per jaar komen er acht tot tien miljoen nieuwe patiënten bij en overlijden er bijna drie miljoen aan tuberculose. Vooral in de weinig geïndustrialiseerde gebieden is tuberculose nog sterk aanwezig. De ziekte is al decennia lang teruggedrongen in gebieden met meer materiële welvaart. Hierdoor ontstaat er in Nederland bij artsen steeds minder bekendheid met de ziektebeelden en met de behandeling. Door het steeds meer open gaan van de grenzen en de toename en het gevaar van multiresistente vormen is het noodzakelijk dat deze kennis in Nederland behouden blijft.

Transmissie

De verspreiding van de tuberkelbacterie vindt vrijwel uitsluitend aërogeen plaats. Alleen opgehoeste aërosoldeeltjes met een diameter van 1 tot 5 µm kunnen na inademing de alveoli bereiken waarbij één tot drie mycobacteriën voldoende zijn om infectie en ziekte te veroorzaken. Transmissie via transplantaat of verwondingen komt een enkele keer voor.¹ De *M. tuberculosis* is gevoelig voor daglicht en met name bij UV-licht worden de bacteriën vrij snel gedood. In donkere en/of slecht geventileerde ruimten kan de tuberkelbacterie langer overleven en zijn de kansen op besmetting dan ook het grootst. Zowel ventilatie als ultraviolet licht hebben in instituten waar tbc-patiënten verblijven, een plaats ter preventie van transmissie.² Niet iedereen die besmet raakt met *M. tuberculosis* krijgt de

ziekte. Van 100 personen die besmet raken, ontwikkelen circa 10 tot 15 de ziekte tuberculose waarvan het merendeel in de eerste één à twee jaar. Voor het tijdperk van de tuberculostatica werd eenderde van deze 10 tot 15 zieke personen spontaan weer beter, eenderde bleef chronisch ziek (met remissies) en circa eenderde kwam te overlijden.

Pathogenese

Na transmissie worden tuberkelbacteriën door macrofagen opgenomen. Via een complex proces van lysis van de macrofaag en antigeenpresentatie aan T-lymfocyten komt de cellulaire afweer op gang. Bij een eerste besmetting is er in de eerste paar weken nog onvoldoende cellulaire weerstand en vindt vanuit de primaire haard lymfogene verspreiding plaats naar de lokale hilusklier. Wanneer de tuberculine-huidtest (zie verder) positief is (veelal zes tot acht weken na besmetting) als teken van specifiek cellulaire afweer, dan kunnen de primaire haard met de regionale lymfklier(en) röntgenologisch zichtbaar worden. Dit wordt ook wel het primaire complex genoemd.

In de beginfase vindt naast lymfogene ook hematogene verspreiding van tuberculosebacteriën plaats. Ongeveer 15 tot 25 procent van de patiënten ontwikkelt na een tbc-besmetting een extrapulmonale lokalisatie, óf direct in aansluiting aan de besmetting óf pas jaren later door reactivatie van 'dormant' mycobacteriën.

De cellulaire afweer, co-infecties en voedingstoestand spelen een belangrijke rol bij de kans op het ontwikkelen van tbc na infectie met *M. tuberculosis*. De met afstand belangrijkste co-factor hiervoor is co-infectie met het 'human immuno-

deficiency virus' (HIV), waardoor de kans op actieve tbc stijgt van 10 procent gedurende het hele leven naar 10 procent per jaar. De nieuwe medicijnen (infliximab en etanercept) tegen aandoeningen als reumatoïde artritis, M. Crohn, psoriasis e.d., kunnen eveneens een verhoogde kans op tuberculose geven.³ Daarnaast spelen lokale factoren een rol, zoals een slechte doorbloeding of littekenweefsel en ook neemt de kans op het krijgen van tuberculose toe bij fysieke en psychische uitputting, bij ouderdom, bij alcoholisme en bij ziekten als diabetes mellitus, maligniteiten, nierinsufficiëntie en dergelijke. Waarom de een wel en de ander na te zijn besmet niet de ziekte oploopt, wordt tevens gezien in het kader van erfelijke factoren in relatie met de cellulaire afweer.

Tenzij er een effectieve en 'eenvoudige' behandeling komt (weinig tabletten, korte kuur) lijken de behandelkansen in de toekomst te liggen in het succesvol moduleren van deze afweer. Zowel voor de goed gevoelige maar zeker voor de multiresistente *M. tuberculosis* (en voor de atypische mycobacteriosen) zou dit een grote vooruitgang zijn in de behandeling.

Tuberkelbacteriën kunnen nadat ze jarenlang in een sluimerende toestand in het lichaam zijn geweest weer actief worden en aanleiding geven tot ziekte, de zogenaamde endogene reactivatie. Na een goed medicamenteus behandelde tuberculose treedt een recidief zelden op (minder dan één tot twee procent). Er zijn dan geen levende tuberkelbacteriën meer in het lichaam en bij een hernieuwde transmissie is er inmiddels een goede specifieke cellulaire afweer. Dit laatste in tegenstelling tot patiënten die besmet zijn met HIV. Hierbij is gebleken dat ook na een medicamenteus goede behandeling een zogenaamde exogene re-infectie niet ongebruikelijk is in gebieden met een hoge expositie aan tuberculose.⁴

Diagnostiek

Het denken aan de mogelijkheid van tuberculose blijft bij deze aandoening van groot belang voor een goede anamnese, voor het doen van lichamelijk en gericht onderzoek en hiermee voor het stellen of aannemelijk maken van de diagnose. Wanneer geen bacteriologische bevestiging van de diagnose wordt verkregen, wordt de (waarschijnlijkheids)diagnose bij tuberculose vaak gesteld op basis van een combinatie van symptomen, histologie, röntgenonderzoek en op een (proef) behandeling met tuberculostatika.

Bloedonderzoek

Aspecifieke ontstekingsparameters zoals BSE of CRP zijn zowel bij de diagnostiek als ook bij het vervolg van de behandeling, van weinig betekenis. Normale waarden sluiten actieve tbc namelijk geenszins uit, tijdens behandeling kan een daling ook optreden bij een niet-therapietrouwe patiënt en andersom kunnen bij een patiënt die voor tbc is genezen, deze parameters door andere (soms onduidelijke) oorzaken nog steeds verhoogd zijn.

Recente ontwikkelingen geven aanwijzingen dat T-celreactiviteit op de *M. tuberculosis*-specifieke ESAT-6- en CFP-10-antigenen met een hoge sensitiviteit en specificiteit een bijdrage kunnen leveren aan het vaststellen of er een infectie met *M. tuberculosis* aanwezig is, ook bij BCG-gevaccineerden. Deze reacties kunnen echter geen onderscheid maken tussen een actieve, een behandelde of een latente infectie.⁵

De tuberculinehuidtest (THT), ook wel reactie van Mantoux genoemd

In 1890 werden door Robert Koch bestanddelen van dode tuberkelbacteriën geëxtraheerd, bedoeld als geneesmiddel. Vanaf 1907 werd dit extract, oud-tuberculine genaamd, door Von Pirquet in de tuberculinehuidtest (THT) toegepast als diagnosticum voor tuberculose. Proteïnen, afkomstig uit de celwand van tuberkelbacteriën, vormen bij de THT het actieve bestanddeel. Zuivering van deze eiwitten resulteerde in het zogenaamde 'Purified Protein Derivate' (PPD). Verdere ontwikkeling leidde tot diverse tuberculines. Het tegenwoordig gebruikte tuberculine is het RT23. De reactie op intracutaan toegediend tuberculine is een reactie van het vertraagde type overgevoeligheid (type-IV-reactie), met als histologische kenmerken een dicht infiltraat van lymfocyten, macrofagen en monocytten op de plaats van het toegediende tuberculine.

Problemen kunnen zich voordoen bij zetten, aflezen en interpreteren van de THT. Deze handelingen dienen dan ook alleen te geschieden door daartoe opgeleid personeel, gezien de vele fouten die bij de procedures gemaakt kunnen worden.⁶ De tuberculinereactie is een semi-kwantitatieve reactie. Het aantal millimeters induratie waarbij de uitslag als positief wordt beoordeeld, is het afkappunt. De interpretatie van de uitkomst van de THT hangt onder meer af van de reden van het onderzoek. Redenen voor het verrichten van de THT kunnen zijn: 1) individuele diagnostiek; dit naar aanleiding van symptomen en/of objectieve afwijkingen, 2) contactonderzoek; dit naar aanleiding van een besmettelijke patiënt en 3) screening, bijvoorbeeld bij reizigers naar landen met een hoge tbc-prevalentie, onderzoek risicogroepen e.d. Afhankelijk van de ingeschatte kans op infectie met *M. tuberculosis* worden verschillende afkappunten gehanteerd. Door de Commissie Praktische Tuberculosebestrijding van de KNCV worden de criteria voor de interpretatie van de THT momenteel aan een nadere analyse onderworpen.

De interpretatie van de uitkomst van de THT kan worden bemoeilijkt door kruisovergevoeligheid. Een doorgemaakte infectie met een atypische bacterie (*M. avium*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii* en dergelijke) kan een kruisovergevoeligheidsreactie geven. Deze kruisovergevoeligheid speelt in Nederland en in andere landen met een lage tuberculose-incidentie een toenemende rol. Huidtesten met testvloeistoffen bereid uit deze (en andere) atypische mycobacteriën zijn mogelijk. Een positieve THT, gezet op juiste indicatie en gevonden bij contactonderzoek, duidt op een infectie met een *M. tuberculosis*. De THT bij allochtonen (veelal BCG-gevaccineerd en/of afkomstig uit een land met een hoge tuberculoseprevalentie) is van weinig (aangetoonde) waarde en levert zoveel interpretatieproblemen op dat er in Nederland tot nu toe bij voorkeur geen THT bij dergelijke groepen plaatsvindt.

De belangrijkste factoren die kunnen leiden tot een onjuiste interpretatie van de uitkomst van de THT zijn eerdere vaccinatie met BCG, een kruisreactie na infectie met een atypische mycobacterie, en een vroeger doorgemaakte tuberculose-infectie. Een fout-negatieve reactie kan berusten op hoge leeftijd (vanaf ongeveer 70 jaar), lichamelijke verzwakking zoals bij ondervoeding, ernstige vormen van tuberculose (!), tijdelijke anergie na virale infecten, anergie na recente vaccinaties met levende virussen, anergie bij vergevorderde maligniteiten, sarcoïdose, co-infectie met HIV of andere immuunstoornissen.

Röntgenonderzoek

In de praktijk hebben we in eerste instantie te maken met een thoraxfoto. Deze wordt aangevraagd op indicatie van klachten, maar ook in het kader van een contactonderzoek. Bij longtuberculose zijn meerdere beelden mogelijk: een primair complex al dan niet met vergrote klieren, infiltraten, cavernen en pleuravocht. Een primair complex heeft een lichte voorkeur voor de bovenvelden. Bij een endogene reactivatie worden de afwijkingen bijna altijd in de apicale en/of dorsale segmenten van de bovenvelden gezien. Met behulp van CT- en MRI-scans zijn nauwkeuriger beelden te verkrijgen, vooral wanneer het gaat om het aantonen van miliair tuberculose, centraal gelegen (mediastinale) lymfklieren of holten.^{7,8}

Naarmate de cellulaire immuniteit afneemt, zijn er minder afwijkingen op de thoraxfoto of atypische afwijkingen. Bij aids of bij immunosuppressieve therapie bij patiënten met longtuberculose is een niet-afwijkende thoraxfoto met positief sputum op tuberculose niet ongebruikelijk. Enkele weken na aanvang van antiretrovirale therapie kan de patiënt door een (gedeeltelijke) terugkeer van de cellulaire afweer, ziekteverschijnselen gaan ondervinden zoals koorts, malaise met op de thoraxfoto een verschijnen van infiltratieve, miliaire en ook caverneuze afwijkingen. Sputumonderzoek dat voorheen negatief was op Ziehl-Neelsen kan nu positief uitvallen. Een enkele keer zijn de ziekteverschijnselen zo hevig dat een corticosteroidkuur is aangewezen.

Bacteriologie

De kweek blijft de gouden standaard bij het stellen van de diagnose. Van alle patiënten die in Nederland in de periode 1993 tot 2000 voor longtuberculose werden behandeld, werd bacteriologische bevestiging verkregen tussen de 62 en 75 procent (Tabel 1). Voor de extrapulmonale vormen van tuberculose liggen deze percentages lager. Tevens blijft de kweek van belang voor het bepalen van het gevoeligheidspatroon. De meest gebruikte kweekmethode is die van Löwenstein-Jensen, waarbij een positief kweekresultaat wordt bereikt na twee tot vier weken. Bepaling van het resistentiepatroon duurt dan nog twee tot drie weken langer. De nieuwere kweekmethoden (onder andere de Bactec) leveren niet meer positieve resultaten op, maar geven al een positieve uitslag na vijf tot zeven dagen.

Voor het direct microscopisch onderzoek worden twee methoden gebruikt: de auramine- en de Ziehl-Neelsen (ZN)-kleu-

ring. De auraminekleuring is iets sensitiever dan de ZN, doch beide methoden zijn matig sensitief; er zijn veel mycobacteriën nodig voor een positieve aflezing. Een positieve auramine- of Ziehl-Neelsen-kleuring kan echter ook gevonden worden bij atypische mycobacteriën. Om hierover meer zekerheid te krijgen is het in sommige gevallen aan te bevelen een PCR-onderzoek op *M. tuberculosis*-complex te verrichten en eventueel op atypische mycobacteriën. Hiermee kan in een vroeg stadium worden voorkomen dat een patiënt onnodig tuberculostatika krijgt voorgeschreven en onnodig geïsoleerd wordt (auramine/ZN positief met alleen een positieve PCR op *M. avium*). Contactonderzoek bij atypische mycobacteriosen is niet geïndiceerd.

Bij cavernen zijn de grootste hoeveelheden mycobacteriën aanwezig en mede door de open verbinding met de luchtwegen zijn de PCR, de auraminekleuring en de ZN hiervan altijd positief. Bij andere vormen van longtuberculose zijn de bacteriologische uitkomsten lager. Vanaf de pubertijd gaan cavernen een rol spelen. Bij kleine kinderen staan miliaire vormen en lymfkliertuberculose meer op de voorgrond. Het stellen van de bacteriologische diagnose is daarom bij jonge kinderen veel moeilijker.

Een positieve kweek is de enige zekerheid voor het stellen van de diagnose. De anamnese en het röntgenonderzoek zijn hulpmiddelen voor het stellen van de diagnose. Deze kunnen – in ervaren handen – van groot belang zijn, omdat de bacteriologische bevestiging van de diagnose in lang niet alle gevallen wordt verkregen. Ook bij de follow-up in de behandeling (neemt de besmettelijkheid af? geneest de patiënt?) blijven de bacteriologische bevindingen (het directe preparaat en de kweekuitslagen) belangrijk: 'Radiological and other criteria, such as the ESR and weight changes, have been found unsatisfactory for the follow-up of progress. The bacteriological method is the most reliable way to supervise and evaluate chemotherapy'.⁹

PCR

Hier in het kort enkele opmerkingen over de PCR bij het *M. tuberculosis*-complex (zie ook het artikel hierna in dit tijdschrift: 'De meerwaarde van moleculaire detectie van *M. tuberculosis* bij de conventionele diagnostiek van (extra)pulmonale infecties', van L. Mulder, W.P.J. Severin en M.G.R. Hendrix). De PCR kan zowel dode als levende mycobacteriën aantonen. De meest gebruikte DNA-sequentie bij en ter vaststelling van tuberculose is IS6110. Voor pulmonale ZN-positieve

Tabel 1. Tuberculosepatiënten (alle vormen) naar longtuberculose en bacteriologisch bevestigde PTB, 1993-2000

JAAR VAN DIAGNOSE	TUBERCULOSE- PATIËNTEN (ALLE VORMEN)	ALLE LONG- TUBERCULOSE (PTB)		BACTERIOLOGISCH BEVESTIGDE PTB		ALLE EXTRAPULMONALE TUBERCULOSE	
		N	PROCENT	N	PROCENT	N	PROCENT
1993	1.589	1.206	75,9	758	62,9	383	24,1
1994	1.811	1.290	71,2	863	66,9	521	28,8
1995	1.619	1.106	68,3	769	69,5	513	31,7
1996	1.678	1.134	67,6	845	74,5	544	32,4
1997	1.486	998	67,2	745	74,6	488	32,8
1998	1.341	852	63,5	611	71,7	489	36,5
1999	1.535	959	62,5	680	70,9	576	37,5
2000	1.404	927	66,0	n.a.	n.a.	477	34,0

monsters (sputum) zijn er nu drie gevalideerde commerciële testen. Roche Amplicor® *M. tuberculosis*-test; The Amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct Test (AMTD; Gen-Probe Inc., San Diego, California); the BDProbeTec ET Direct Detection assay (Becton Dickinson). De gevoeligheid (van de gevalideerde commerciële testen) ligt tussen 70 tot 100 procent vergeleken met de kweek. ZN-positieve materialen zijn in alle gevallen van *M. tuberculosis*-complex ook amplificatie-positief maar juist in de ZN-negatieve en kweekpositieve materialen neemt de gevoeligheid af tot 60 procent. Voor extrapulmonale monsters ligt de sensitiviteit veel lager. De sensitiviteit voor ZN-positieve monsters ligt op 95 tot 100 procent, maar de sensitiviteit van amplificatiereacties voor ZN-negatieve kweekpositieve monsters ligt op 40 tot 60 procent. Dit komt doordat te weinig aandacht wordt besteed aan het opwerken van het monster.¹⁰

De verwachting is dat in de (nabije?) toekomst met de amplificatiemethode ook resistentiepatronen in dezelfde, relatief korte tijd kunnen worden verricht. Een kweek (met gevoeligheidsbepaling) duurt minimaal een week, veelal drie weken en wordt pas als negatief afgegeven na circa 10 tot maximaal 12 weken. De kweek is nog steeds de gouden standaard voor het aantonen van levende bacteriën, zowel voor het resistentiepatroon als voor de RFLP-typering en het vervolg (wel of niet slagen) van de behandeling van de patiënt.

De kliniek

Een besmetting geeft in de meeste gevallen (85 tot 90 procent) geen ziekte (-verschijnselen). Bij een groot deel van de patiënten bij wie zich een primaire haard ontwikkelt in de long (primotuberculose), gaat dit lang niet altijd gepaard met klachten. In Nederland worden deze patiënten gevonden bij kringonderzoek door de afdeling tuberculosebestrijding van de GGD.

Zowel bacteriologische als immunologische factoren spelen een belangrijke rol bij de gevarieerdheid in ziektebeelden en in ziekteverschijnselen. Algemene verschijnselen waarbij sterk gedacht moet worden aan tuberculose zijn nachtzweeten, een fors gewichtsverlies, koorts en malaise. Bij pulmonale tuberculose staan hoesten, op den duur toenemend productief en in de latere stadia hemoptoë op de voorgrond. Tuberculose is een aandoening met veel gezichten. Aan de ene kant is er het beeld van de 'vliegende tering': hierbij ontstaan in korte tijd veel en ernstige ziekteverschijnselen die – onbehandeld – snel tot de dood kunnen leiden en aan de andere kant is het soms opvallend hoe veel afwijkingen met weinig klachten gepaard kunnen gaan.

Tuberculose kan een ziekte zijn van ieder orgaan, van één of tegelijkertijd meerdere organen, kan gepaard gaan met veel maar ook met nauwelijks verschijnselen, kan acuut maar ook chronisch verlopen en kan op iedere leeftijd voorkomen. Dit maakt dat bij een onbegrepen ziektebeeld tuberculose vaak een plaats vindt in de differentiële diagnose.

Pulmonale vormen van tuberculose

Een primair complex (primotuberculose)

Deze afwijking ontstaat veelal twee tot drie maanden na besmetting, perifeer in de longen, met een lichte voorkeur voor de bovenkwabben. De afwijking is vaak een kleine onregelmatige homogene densiteit. Hilaire en/of paratracheale lymfkliervergroting maakt meestal onderdeel uit van het primaire complex. Een enkele keer kan een primotuberculose

met flinke ziekteverschijnselen gepaard gaan, maar meestal verloopt dit met betrekkelijk weinig verschijnselen. Een primotuberculose kan resulteren in een genezing (spontaan of met medicatie). Calcificaties in de perifere afwijking en de hilusklieren kunnen na 12 tot 18 maanden worden gevonden. Bij toename in grootte van de hilusklieren kunnen de volgende klinische en röntgenologische beelden met de bijbehorende complicaties worden gezien.

Obstructie-atelectase van een segment of van een kwab door compressie van een klier op een centrale luchtweg

Bij langer bestaan treedt retractie en fibrosevorming op in het erachter liggende longdeel, met door infecties soms blijvend beschadiging van luchtwegen zoals bronchopathie, bronchiectasieën met in de longfunctie restrictieve stoornissen.

Bronchopulmonale tuberculose

Deze afwijking ontstaat vaak binnen enkele maanden na een besmetting. Door perforatie van een hilusklier in de luchtwegen verspreiden tuberkelbacteriën zich in de luchtwegen (endobronchiale tuberculose). Deze aandoening kan, indien geïsoleerd voorkomend, weinig röntgenafwijkingen geven, maar is daarentegen goed zichtbaar bij bronchoscopie. In tweede instantie kan vanuit de luchtwegen het parenchym geïnfecteerd raken. Röntgenologisch zijn de afwijkingen segmentaal, soms dubbelzijdig.

Caverneuze longtuberculose

Hierbij bestaat (vaak uitgebreide) holtevorming, aanvankelijk dunwandig. Bij de verdere ontwikkeling van caverneuze longtuberculose ontwikkelt zich een concentrische uitbreiding met een steeds dikkere wand. Dit kan door compressie een obstructie van een luchtweg veroorzaken met soms een ventielmechanisme. Een toename van centrale luchthoudendheid vindt dan plaats met sterk toenemende holtevorming. De bacteriologie bij een caverne is altijd positief en na larynx-tuberculose is het de meest besmettelijke vorm van tuberculose.

Extrapulmonale vormen van tuberculose

Tuberculose kan in ieder orgaan of weefsel voorkomen (voor percentages: zie Tabel 2). Extra alertheid is daarom geboden, niet alleen bij de GGD of longartsen maar ook bij huisartsen, internisten, chirurgen, maagdarmlieverartsen en

Tabel 2. Tuberculosepatiënten (extrapulmonaal) gerangschikt naar percentage lokalisatie, 1993-2000

LOKALISATIE (1)	N	PROCENT	LYMFKLIEREN
Overige organen	1.830	34,8	1.513 perifeer
Tractus respiratorius	1.240	23,6	567 intrathoracaal
Bot en gewrichten	510	9,7	
Tractus intestinalis	338	6,4	
Tractus urogenitalis	279	5,3	
Miliaire tb	211	4,0	
Meningen en CZS	152	2,9	

(1) Combinaties mogelijk (aantal responses)

Bron: NTR/KNCV, N.A. Kalisvaart

andere orgaanspecialisten. Men moet zich realiseren dat de diagnose tbc makkelijk kan worden gemist en pas door toeval of tijdens obductie wordt gesteld. Een groot Amerikaans onderzoek laat zien dat ongeveer 18 procent van miliaire tbc, tuberculeuze meningitis en peritonitis in de VS pas bij obductie werd gesteld.¹¹ De klachten kunnen minimaal en specifiek zijn of juist zeer uitgesproken, afhankelijk van welk orgaan is aangetast. Het ziektebeeld kan identiek zijn met ziektes waarmee men meer vertrouwd is zoals de ziekte van Crohn. Omdat tbc gelijktijdig in meerdere orgaansystemen kan voorkomen, kan een orgaanspecialist kenmerken van andere lokalisaties over het hoofd zien. Indien diagnostiek voor tbc wordt ingezet, moet men goed geïnformeerd zijn over de diagnostische betekenis van de verkregen uitslagen om de juiste conclusies te kunnen trekken. Een aantal aanbevelingen:

1. Denk bij personen uit risicogroepen met specifieke of specifieke klachten altijd aan de mogelijkheid van tbc, vooral als deze klachten gepaard gaan met vergrote lymfklieren, pleuravocht, meningitis, peritonitis, enterocolitis, spondylodiscitis of 'steriele' leucocyturie. Omdat er gelijktijdig pulmonale tbc kan bestaan, mag bij de evaluatie een thoraxfoto of gericht sputumonderzoek niet worden vergeten. Maar: een niet-afwijkende thoraxfoto sluit een extrapulmonale tuberculose niet uit.
2. Indien tbc in de differentiële diagnose wordt overwogen, is het van groot belang afgenomen materiaal altijd ook op auramine-/ZN-kleuring en kweek (determinatie en gevoeligheidsbepaling) in te zetten en niet alleen voor cytologisch/histologisch onderzoek op te sturen. Microbiologisch bewijs moet dus altijd worden nagestreefd. Men moet zich bijvoorbeeld realiseren dat de histologie van weefsel verkregen bij Morbus Crohn identiek kan zijn aan die bij darmtuberculose.
3. Kennis van de diagnostische betekenis van verkregen uitslagen is uitermate belangrijk. Bij pleuritis of peritonitis tuberculosa bijvoorbeeld is de kans op positieve auramine-/ZN-kleuring van pleuravocht en ascites hooguit tien procent en is de kweek in 70 tot 80 procent fout-negatief. Dit betekent dat bij deze lokalisaties het nemen van pleura- of peritoneumbiopsies (via laparoscopie) vrijwel altijd is aangewezen.
4. Indien men zelf onvoldoende met de diagnostiek van tbc vertrouwd is, is overleg met een deskundige collega sterk aan te raden. Proefbehandeling bij sterke verdenking van maar nog niet bewezen tbc is verantwoord nadat adequaat materiaal voor kweek is ingestuurd in afwachting van de uitslagen.

Het zou in dit kader te ver voeren alle extrapulmonale vormen van tuberculose te bespreken. Wij beperken ons tot enkele belangrijke aandachtspunten en een algemene beschrijving van de meest voorkomende vormen, namelijk lymfkliertuberculose en pleuritis tuberculosa en de meest dramatische vorm, de miliaire tbc.

Lymfkliertuberculose

Meestal wordt hier bedoeld halskliertuberculose, in Nederland gediagnosticeerd bij ongeveer 200 patiënten per jaar. Door de zichtbaar vergrote halsklier wordt de arts eerder geconsulteerd. Dezelfde medische problematiek doet zich echter voor bij klieren elders, zoals mediastinale en mesenteriale kliertuberculose. De kliniek, diagnostiek en therapie is recentelijk uitgebreid beschreven in een overzichtsartikel.¹² Hierin wordt een diagnostisch stroomschema geadviseerd, te

beginnen met een dunne-naald-aspiraats met 30 tot 40 procent kans op bacteriologisch bewijs, indien nodig gevolgd door een chirurgisch biopsie. Mesenteriale kliertuberculose kan via echogeleide punctie (indien nodig via chirurgische excisie) op dezelfde manier worden aangetoond.

Lymfklieren kunnen tijdens en na de behandeling toenemen in grootte, ook kunnen er nieuwe lymfkliervergrotingen optreden, zowel tijdens als na de tuberculostatika-kuur. Bij een adequate tuberculostatische kuur wordt dit toegeschreven aan een allergische immunologische reactie op eiwitten van de tuberkelbacterie en niet aan falen van de therapie of opleving van de ziekte. Histologisch zijn deze lymfklieren niet te onderscheiden van een actieve lymfklier-tbc maar wel dienen de kweken negatief te zijn.

Pleuritis tuberculosa

Een pleuritis tuberculosa ontstaat soms direct aansluitend aan de primo-infectie, maar meestal pas drie tot zes maanden later. Pleuritis tuberculosa kan op verschillende manieren ontstaan. De meest voorkomende oorzaak is een doorbraak naar de pleuraholte vanuit een primaire haard of vanuit een centraal gelegen lymfklier, waarbij in het laatste geval het materiaal via het mediastinum in de pleuraholte terecht komt. Daarbij kan de klier in korte tijd verdwenen zijn en is er een pleura-effusie voor in de plaats gekomen. Een andere oorzaak is een hematogene uitbreiding. Bij een bronchopleurale fistel wordt een horizontale vloeistofspiegel in de pleuraholte gezien. Hierbij is een open (bronchopleurale) verbinding ontstaan tussen de luchtwegen en de in de pleuraholte geruptureerde perifere tuberculosehaard. Hierbij en bij afgenomen weerstand tegen infecties (ondervoeding, verlaagde cellulaire afweer) bestaat de kans op superinfecties van de pleura.

Bij de diagnostiek is de algemene analyse van pleuravocht weinig specifiek. Vrijwel altijd betreft het een exsudaat. Het celbeeld is in tweederde van de gevallen overwegend lymfocytair. Een overwegend neutrofiel celbeeld sluit dus de mogelijkheid van tbc absoluut niet uit (dit geldt ook voor tuberculeuze meningitis en peritonitis). Bij patiënten met tuberculeuze pleuritis is de opbrengst van auramine-/ZN maximaal tien procent en van de tbc-kweek van pleuravocht 20 tot 40 procent. De beste manier om tot een snelle diagnose te komen, is het nemen van pleurabiopsies; in Nederland meestal via thoracoscopie verkregen, maar in vele delen van de wereld leveren ook 'blinde biopsies' met de Abrahamnaald vergelijkbaar goede resultaten op. Granulomateuze ontsteking met verkazende necrose wordt hierbij in ongeveer 80 procent van de gevallen gevonden, bacteriologische bevestiging lukt in 50 tot 60 procent.¹³ Het spreekt vanzelf dat ook altijd sputum op tbc moet worden ingezet, omdat pleuritis tuberculosa – zoals vermeld – behalve als extrapulmonale lokalisatie ook in het kader van primaire of reactivatie van pulmonale tbc kan voorkomen.

Miliaire tuberculose

Hierbij komen vanuit een tuberculosehaard (abces of klier) grote hoeveelheden tuberkelbacteriën in de bloedbaan. Miliaire tuberculose kan intermitterend optreden, maar ook meer continu. In de eerste één tot drie weken kunnen de afwijkingen nog niet zichtbaar zijn op de thoraxfoto. Het klassieke beeld van een miliaire tbc op de thoraxfoto is een 'sneeuwstorm'-effect door kleine (gerstekorrelformaat) tuberculosehaardjes. Miliaire tbc treedt veelal op binnen de eerste maanden van een besmetting, maar kan ook verlopen die worden toege-

diend vanwege een endogene reactivatie, bijvoorbeeld na het starten van immunosuppressiva zoals corticosteroiden die worden toegediend vanwege een andere aandoening. De typische longhaardjes zijn kleiner dan 2 mm. De patiënt is vaak ziek met tachypneu, een onproductieve hoest met een negatieve ZN (soms na weken een positieve kweek!) en in de longfunctie diffusiestoornissen. De THT kan in deze fase negatief zijn.

Doordat miliaire tbc in korte tijd een ernstig en fataal beloop kan hebben, moet binnen enkele dagen de diagnostiek zijn ingezet en met de behandeling zijn gestart. Voor de diagnostiek is de volgende achtergrondinformatie van belang. Uit onderzoek naar autopsieën blijkt, dat in 80 tot 100 procent tbc is gelokaliseerd in longen, lever en milt, in 60 procent in nieren en in 25 tot 75 procent in beenmerg.^{14,15} Tuberculeuze lymfadenitis is bij HIV-seropositieve patiënten vaak onderdeel van een gedissemineerde tbc en goed toegankelijk voor diagnostiek.¹⁶ Leverbiopsie en beenmergpunctie zijn zeer waardevol gebleken bij de diagnostiek van miliaire tbc.¹⁷ Uit het bovenstaande en uit het feit dat sputum (of BAL-vocht) bij miliaire tbc vaak geen diagnose oplevert, kunnen de volgende adviezen voor de diagnostiek worden afgeleid: zet naast sputum (of BAL-vocht) ook direct ander materiaal in: urine, klierpunctaat bij vergrote lymfklieren en tevens leverbiopt en of beenmergbiopt en start bij hoge klinische verdenking gesteund door PA-bevinding van punctaat/biopt ook bij negatieve ZN-/auramineuitslagen met de behandeling in afwachting van de kweekresultaten.⁸

HIV-geassocieerde tuberculose

Bij elke patiënt, afkomstig uit gebieden waar zowel tbc als ook HIV-infectie endemisch voorkomen, moet men bedacht zijn op co-infectie met beide verwekkers. Hieruit volgt dat, indien bij een dergelijke patiënt tbc wordt gediagnosticeerd, ook een HIV-test overwogen moet worden. Reden hiervoor is, dat er anders onverwachte complicaties tijdens de behandeling kunnen ontstaan en de patiënt ook de kans wordt ontnomen adequate begeleiding voor de HIV-infectie met zonodig antiretrovirale therapie, te ontvangen. Belangrijk hierbij is zeer bedachtzaam te werk te gaan en bij gebleken HIV-seropositiviteit de patiënt door te verwijzen naar een HIV-behandelcentrum. Andersom moet elke HIV-behandelaar bij ontstaan van nieuwe klachten bij de patiënt altijd bedacht zijn op tuberculose, hetzij een recente besmetting of een endogene reactivatie. De klachten van HIV-geassocieerde tbc hangen af van het stadium waarin zich de HIV-infectie bevindt. Bij nog goede cellulaire afweer zal de tbc zich niet anders uiten dan bij een HIV-seronegatieve patiënt. Naarmate het aantal CD4⁺-lymfocyten afneemt, stijgt de kans op extrapulmonale tbc, gedissemineerde tbc en atypische verschijnselen van pulmonale tbc. Bij minder dan 100 CD4⁺-cellen per ml zal 70 procent van de patiënten met tbc een extrapulmonale of gedissemineerde vorm hebben.¹⁸ In het algemeen zullen HIV-geïnficeerden met tbc meer klachten en afwijkingen hebben door hun neiging tot gedissemineerde tbc.^{16,19} Voor de diagnostiek bij patiënten met sterk verminderde cellulaire afweer zijn de volgende aspecten belangrijk:

1. De kans op een positieve Mantoux-test is hooguit 10 tot 30 procent.
2. De kans op een positief auramine-/ZN-sputumpreparaat bij kweekpositieve pulmonale tbc is niet meer dan 30 tot 40 procent.^{20,21}
3. De thoraxfoto laat vaker adenopathie en reticulonodu-

laire infiltraten in midden- en ondervelden zien, en minder vaak cavernen.^{22,23}

4. In vergelijking met een normale immuniteit neemt granuloomvorming met verkazing af in weefselbiopten.²⁴ Ondanks deze aandachtspunten is gebleken dat de diagnosestelling van HIV-geassocieerde tbc niet moeilijker hoeft te zijn dan zonder bijkomende HIV-infectie, zelfs niet in ontwikkelingslanden.^{25,26} Integendeel, de kans op bacteriologische bevestiging van tbc neemt juist toe bij HIV-geïnficeerden door hun neiging tot disseminatie, op voorwaarde dat adequaat materiaal van verschillende organen voor kweek wordt ingestuurd.

Besmettelijkheid ('open longtuberculose')

Over besmettelijkheid bij tuberculose is het laatste woord nog lang niet gezegd. Problemen doen zich voor bij zowel het vaststellen van besmettelijkheid (en in relatie daarmee isolatie, thuis of in het ziekenhuis) en het vaststellen wanneer er geen sprake (meer) is van besmettelijkheid (het opheffen van de isolatie). Dit heeft enerzijds te maken met regels die in de praktijk uitvoerbaar moeten zijn en anderzijds met het streven het risico van besmetten zo laag mogelijk te houden. Alleen bij pulmonale vormen van tuberculose (en de zeldzamere larynx-tuberculose) wordt in de praktijk uitgegaan van de mogelijkheid van besmettelijkheid.

Enkele vuistregels die bij de isolatieproblematiek worden gehanteerd, zijn:

- alleen een ZN-positieve patiënt wordt beschouwd als potentieel besmettelijk. Daarbij kan een kanttekening worden gemaakt; Behr et al. toonden aan dat besmettingen in circa 17 procent van de gevallen worden veroorzaakt door ZN-negatieve maar kweekpositieve patiënten.²⁷
- behandel een patiënt met open longtuberculose (ZN-positief sputum) bij voorkeur in de thuissituatie. Het besmetten vindt in de praktijk vrijwel altijd plaats vóórdat de diagnose gesteld is. Nadat met de behandeling is begonnen, is het aantal besmettingen getalsmatig te verwaarlozen. Als verklaringen hiervoor worden gegeven enerzijds de combinatie van voorlichting tot het nemen van hygiënische maatregelen nadat de diagnose is gesteld, anderzijds de geringe kans op transmissie; gemiddeld besmet een niet-behandelde patiënt per jaar 12 tot 15 mensen. Het ziekenhuis is een meer kwetsbare plaats voor infectierisico's. Dit geldt niet alleen bij een nog niet ontdekte tuberculose, maar ook indien isolatiemaatregelen onvoldoende worden toegepast. Een verhoogd risico voor infecties vormen patiënten (en ziekenhuismedewerkers) met een verminderde cellulaire afweer.
- Is een patiënt opgenomen om diagnostische redenen met als vraagstelling 'tuberculose?', dan wordt gesteld dat er geen risico is op besmetting wanneer op drie achtereenvolgende dagen goed ochtendsputum negatief is op Ziehl-Neelsen. Ook hier past echter de vraag of dit ook geldt voor patiënten en ziekenhuismedewerkers met een verminderde cellulaire afweer; zeker wanneer kweken op tuberculose later positief blijken.²⁷
- Is een patiënt opgenomen met open longtuberculose, dan is de algemeen geaccepteerde ervaringsregel dat de isolatie kan worden opgeheven na drie keer ZN-negatief adequaat ochtendsputum na twee tot drie weken adequate tuberculostatische therapie. De richtlijnen zijn hierover niet geheel eenduidig.^{28,29}

Voor de Nederlandse situatie is de verwachting dat de WIP hierover in 2002 nieuwe richtlijnen uitvaardigt.

- Voor wat betreft de isolatieperiode bij open longtuberculose laten onze ervaringen zien dat patiënten met weinig röntgenologische longafwijkingen onder adequate therapie, binnen enkele dagen ZN-negatief sputum produceren en dat patiënten met caverneuze tuberculose circa 12 weken ZN-positief sputum kunnen hebben en tot 10 weken kweekpositief kunnen blijven (*eigen mededeling: RvA*).

Belangrijke aandachtspunten bij de beoordeling van de mogelijkheid van besmettelijke tuberculose zijn kennis van tuberculose en van de hierboven vermelde aandachtspunten, en gezond verstand. Gewaakt dient te worden voor personeel met een verminderde cellulaire weerstand, dit is lang niet altijd bekend. Vanwege deze complexiteit is het van belang dat in een ziekenhuis beslissingen over besmettingsrisico's worden genomen door een tuberculosecoördinator die deel uitmaakt van de infectiecommissie.³⁰

Resumerend

Tuberculose is in Nederland de laatste decennia sterk afgenomen. De laatste jaren treedt er nauwelijks nog daling op ten gevolge van het feit dat tbc steeds meer een importziekte is geworden. Omdat de ervaring met het zeer gevarieerde ziektebeeld van tbc onder Nederlandse artsen steeds meer afneemt, is extra alertheid geboden. Tbc komt nog steeds bij voorkeur in de longen voor, maar extrapulmonale vormen worden de laatste jaren frequenter gezien (*Tabel 1*), HIV-geassocieerde tbc speelt hierbij waarschijnlijk een rol. De bacteriologische diagnose is nog altijd de gouden standaard; echter, in lang niet alle gevallen wordt een zekere diagnose gesteld. Bij sterke verdenking op ernstige vormen van tbc (meningitis of miliaire tbc) dient de behandeling na inzetten van adequaat materiaal onmiddellijk te worden gestart in afwachting van de kweekuitslagen.

Literatuur

1. Jong JW de, Altena R van. Non-respiratory tuberculosis with *Mycobacterium tuberculosis* after penetrating lesions of the skin: five case histories. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(12):1184-7.
2. Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Facilities, 1994. *MMWR* 43(RR13):1-132.
3. Tijhuis GJ, Putte LB van de, Breedveld FC. Behandeling van reumatoïde artritis door blokkade van tumornecrosisfactor met infliximab of etanercept. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;39:1880-5.
4. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1137-44.
5. Arend SM, Ottenhoff TH, Andersen P, Dissel JT van. Uncommon presentations of tuberculosis: the potential value of a novel diagnostic assay based on the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001 Jul;5(7):680-6.
6. Poortman GH, Breejen A den, Valk PD van der, Palen J van der. Parate kennis over de uitvoering van de Mantoux-test onvoldoende. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(16):851-5.
7. Werf TS van der, Boer CP de, Jagt EJ van der, Altena R van. Community acquired pneumonia caused by *M. tuberculosis* - diagnosis with CT. *Eur J Radiol* 1997;24(3):253-6.
8. Verhave JC, Sprenger HG, Essen LH van, Monteban WE, Mannes GPM, Altena R van. Verdenking op miliaire tuberculose, welke diagnostiek en wanneer behandelen? (geaccepteerd voor publicatie door *Ned Tijdschr Geneesk*).
9. Toman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy. *Bld.* 182. ISBN 9241541369.
10. Arias-Bouda LP, Kolk AHJ. PCR-based assays for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(12):1163.
11. Rieder HL, Kelly GD, Bloch AB, Cauthen GM, Snider DE. Tuberculosis at death in the United States. *Chest* 1991;100:678-91.
12. Loenhout-Rooyackers JH van, Richter C. De diagnostiek en behandeling van halsklier-tuberculose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;18:144(47):2243-7.

Tijdig overleg met tbc-deskundigen wordt altijd aangeraden indien men zelf onvoldoende vertrouwd is met de diagnostiek of behandeling.

Summary

Tuberculosis still is a major problem world-wide. In countries where tuberculosis is not endemic, like in the Netherlands, the knowledge and experience of tuberculosis among doctors have diminished. Particularly co-infection with HIV has increased the clinical and diagnostic dilemmas in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. Even after extensive diagnostic procedures it can be difficult to obtain rapid bacteriological confirmation which may take several weeks. Therefore, in patients who are severely ill with suspicion of tuberculosis it is advised to start therapy immediately after completing all the diagnostic tests before culture results are known.

R. van Altena, longarts en consulent klinische tuberculose KNCV, Tuberculosecentrum Beatrixoord, Postbus 30.002, 9750 RA Haren (ook correspondentieadres)

Dr. C. Richter, internist-infectioloog, Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 8555, 6800 TA Arnhem

Dankbetuigingen:

N. Kalisvaart, stafmedewerker surveillance KNCV danken wij hartelijk voor het ter beschikking stellen van de meest recente incidentiecijfers van tuberculose.

Dr. Arend H.J. Kolk, project leader Tuberculosis Research, KIT (Koninklijk Instituut voor de Tropen/Royal Tropical Institute) danken wij voor zijn commentaar op de amplificatiemethode. T. Bosje, arts afdeling tuberculosebestrijding, GGD Groningen danken wij voor het becommentariëren van de tuberculine-huidtest.

13. Sahn SA. State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:184-234.
14. Gelb AF, Leffler C, Brewin A, Mascattello V, Lyons HA. Miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:1327-33.
15. Slavov RE, Walsh TJ, Pollock AD. Late generalized tuberculosis: a clinical pathological analysis and comparison of 100 cases in the pre-antibiotic and antibiotic eras. *Medicine* 1980;59:352-66.
16. Perenboom RM, Richter C, Mtoni I, et al. Clinical features of HIV-seropositive and HIV-seronegative patients with TB lymphadenitis in Dar es Salaam, Tanzania. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:401-6.
17. Maartens G, Wilcox PA, Benetar SR. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990;291-6.
18. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292-7.
19. Richter C, Perenboom R, Mtoni I, et al. Clinical features of HIV-seropositive and HIV-seronegative patients with tuberculous pleural effusion in Dar es Salaam, Tanzania. *Chest* 1994;106:1471-5.
20. Elliott AM, Namaambo K, Allen BW, et al. Negative sputum smear results in HIV positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *Tuber Lung Dis* 1993;74:191-4.
21. Nunn P, Mungai M, Nyamwaya J, et al. The effect of human immunodeficiency virus type-1 on the infectiousness of tuberculosis. *Tubercle Lung Dis* 1994;75:25-32.
22. Keiper MD, Beumont M, Elshami A, Langlotz CP, Miller WT Jr. CD4 lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1995;107:74-80.
23. Kitinya JN, Richter C, Perenboom R, Chande H, Mtoni IM. Influence of HIV status on pathological changes in tuberculous pleuritis. *Tuber Lung Dis* 1994;75:195-8.

De meerwaarde van moleculaire detectie van *M. tuberculosis* bij de conventionele diagnostiek van (extra)pulmonale infecties

L. MULDER, W.P.J. SEVERIN, M.G.R. HENDRIX

DNA-amplificatietechnieken kunnen bijdragen aan een snelle en betrouwbare diagnostiek van tuberculose. Gedurende vier jaar werd bij elke onderzoeksaanvraag op tuberculose naast microscopie en kweek, ook een moleculaire bepaling uitgevoerd. Dit betrof een Roche Amplicor® PCR voor respiratoire materialen en een INS-PCR voor niet-respiratoire materialen. In totaal werden 7.968 monsters onderzocht. Van alle respiratoire monsters bleek 4,2 procent positief in PCR of kweek, bij de niet-respiratoire monsters was dit 3,3 procent. Bij respiratoire materialen bleek de sensitiviteit van microscopie, kweek en PCR respectievelijk 71, 73 en 93 procent te zijn. Voor niet-respiratoire materialen waren deze respectievelijk 24, 69 en 83 procent.

De gevolgen van toepassing van PCR binnen verschillende diagnostische strategieën (PCR op elk monster of alleen bij positieve microscopie of kweek) worden besproken. Uit de analyse van discrepante uitslagen kan worden afgeleid dat de PCR voor de diagnostiek van tuberculose op respiratoire materialen een goed selectie criterium vormt om uit te maken voor welke klinische materialen nog een kweek en gevoeligheidsbepaling dient te worden verricht.

Trefwoorden: *M. tuberculosis*, diagnostiek, kweek, Amplicor®, INS-PCR

Inleiding

Wereldwijd neemt de incidentie van tuberculose toe. Deze toename wordt mede veroorzaakt door de HIV-epidemie, het voorkomen van multiresistente mycobacteriën en de toename van migratie en reizigersverkeer. Parallel hieraan ontstaat een grote behoefte aan snelle en betrouwbare diagnostiek van tuberculose. De laboratoriumdiagnose van tuberculose berust veelal op microscopisch onderzoek en kweek van mycobacteriën. Microscopisch onderzoek is, met een detectiegrens van 10^4 mycobacteriën per ml, relatief ongevoelig. Mede hierdoor is bij minder dan de helft van de patiënten met longtuberculose het microscopisch preparaat positief. De conventionele kweek van de langzaam groeiende *Mycobacterium tuberculosis* kan enkele weken in beslag nemen, hoewel kweek-snelheid en gevoeligheid de laatste jaren zijn verbeterd door de introductie van geautomatiseerde kweeksystemen gebaseerd op vloeibare kweekmedia.

DNA-amplificatietechnieken kunnen bijdragen aan een snelle en betrouwbare diagnostiek van tuberculose. In 1995 werd echter nog aanbevolen deze technieken niet voor routine-diagnostiek van tuberculose te gebruiken.¹ Dit werd ingegeven door de onbetrouwbaarheid van DNA-amplificatietechnieken, met name door contaminatieproblemen.² Wij onderzochten over de periode 1997 tot en met 2000 de meerwaarde van toevoeging van de PCR aan de routinediagnostiek van tuberculose binnen het Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek te Enschede. Daarvoor werd gedurende deze vier jaar bij elke onderzoeksaanvraag op tuberculose naast microscopie en kweek ook een moleculaire bepaling uitgevoerd.

Materiaal en methode

Klinische materialen werden in eerste instantie onderverdeeld in primair steriele en primair gecontamineerde materialen.

Gecontamineerde materialen ondergingen eerst een NALC-decontaminatie. Alle materialen werden grondig gehomogeniseerd en vervolgens verdeeld over drie technieken: microscopie, kweek en PCR. Voor respiratoire materialen betrof dit het commerciële Amplicor® PCR-systeem (Roche). DNA-extractie vond plaats volgens de door Boom et al. beschreven methode.⁴ Dit DNA werd vervolgens door middel van een INS-PCR⁵ met als target het IS6110-insertiefragment, geanalyseerd op de aanwezigheid van sequenties van *M. tuberculosis*-complex. Alle materialen werden gecontroleerd op remming door ze met een lage concentratie gezuiverd *M. tuberculosis*-complex-DNA te 'spiken'.

De kweek werd gedurende de hele studieperiode handmatig uitgevoerd op vaste media. Hierbij werd zowel Löwenstein-Jensen-medium als de selectieve 7H11-agar⁶ gebruikt. De kweken werden geïncubeerd onder een atmosfeer met verhoogde CO₂-concentratie gedurende een periode van tien weken, waarbij de media wekelijks op groei van mycobacteriën werden gecontroleerd.

Resultaten

In de studieperiode werden in totaal 7.968 monsters onderzocht. Van 7.320 monsters (92 procent) werd voldoende materiaal ontvangen voor microscopie, kweek en PCR-onderzoek. Dit betrof 5.222 respiratoire en 2.098 niet-respiratoire monsters. In Tabel 1 worden de resultaten van het microscopisch onderzoek, de kweek en de PCR-bepaling voor respiratoire monsters vergeleken.

Bij 92 van de 264 PCR-positieve monsters (35 procent) is de microscopie negatief. Van alle respiratoire monsters bleek 4,2 procent positief in PCR of kweek, bij de niet-respiratoire

24. Mika-Chabanne N, Brauner M, Mugusi F, et al. Radiographic abnormalities in tuberculosis and risk of coexisting human immunodeficiency virus infection. Results from Dar es Salaam, Tanzania. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:786-93.
25. Perenboom RM, Richter C, Swai ABM, Kitinya J, Mtoni I, Chande H, et al. Diagnosis of tuberculous lymphadenitis in an area of HIV infection and limited diagnostic facilities. *Trop Geogr Med* 1994;46:288-92.
26. Richter C, Perenboom R, Swai ABM, Kitinya J, Mtoni I, Chande H, et al. Diagnosis of tuberculosis in patients with pleural effusion in an area of HIV infection and limited diagnostic facilities. *Trop Geogr Med* 1994; 46:293-7.
27. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, Small PM. Transmission of *M. tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;353:444-9.
29. WIP. Preventie van besmetting met tuberculose in ziekenhuizen. Richtlijn van de werkgroep infectiepreventie. 1995; no 17a. ISBN 90-73292-35-2.
30. CPT. Richtlijnen met betrekking tot de behandeling van multiresistente tuberculose in Nederland. CPT, KNCV 1993; p38.
31. Vries G de, Valk PDLPM van der, Bok H, Severin WJ. Preventie van ziekenhuisinfectie met *Mycobacterium tuberculosis*. *Tegen de tuberculose* 2000;96:93-6.

Tabel 1. Vergelijking microscopie, kweek en PCR voor diagnostiek van *M. tuberculosis* in 5.222 respiratoire en 2.098 niet-respiratoire monsters

		RESPIRATOIRE MONSTERS		NIET-RESPIRATOIRE MONSTERS	
		PCR POSITIEF	PCR NEGATIEF	PCR POSITIEF	PCR NEGATIEF
ZN ⁺ positief	Kweek positief	127	2	13	0
	Kweek negatief	28	16	4	2
ZN ⁺ negatief	Kweek positief	19	14	23	12
	Kweek negatief	32	4.984	18	2.026

*ZN = microscopie zuurvaste staven

monsters was dit percentage 3,3. Indien een positieve kweek en/of PCR-uitslag als gouden standaard voor positiviteit wordt beschouwd, blijkt de sensitiviteit bij respiratoire materialen van microscopie, kweek en PCR respectievelijk 71, 73 en 93 procent te zijn. Voor niet-respiratoire materialen is dit 24, 69 en 83 procent.

Discrepancie tussen PCR en kweek kwam voor in 110 gevallen, waarvan 82 maal een positieve PCR bij negatieve kweek. In 28 gevallen was er sprake van een positieve kweek voor *M. tuberculosis* terwijl de PCR negatief bleek te zijn. Dit betrof klinische materialen afkomstig van 19 patiënten. Bij 12 van deze patiënten was de diagnose desalniettemin gesteld op basis van minstens één PCR-onderzoek, uitgevoerd op tegelijkertijd ingezonden ander klinisch materiaal, dat wel positief was. Van de zeven overgebleven patiënten was het klinisch materiaal van vijf patiënten afkomstig uit de luchtwegen. Nadere beschouwing van de inzending van deze respiratoire materialen liet zien dat bij twee patiënten slechts één in plaats van de gebruikelijke drie monsters bleek te zijn ingestuurd. Bij twee andere patiënten werd de kweek pas na acht weken positief, zodat bij slechts één patiënt bij toepassing van de reguliere diagnostiekstrategie (kweekduur zes weken en drie materialen per patiënt) de diagnose op grond van het PCR-onderzoek van respiratoir materiaal gemist zou zijn (Figuur 1).

De tijdsduur tussen inzetten en positief worden van de kweek bedroeg drie weken voor meer dan 80 procent van de kweken. De routine-Roche PCR-bepaling op respiratoire materialen werd tweemaal per week uitgevoerd, terwijl de overige INS-PCR-bepalingen wekelijks werden verricht, waardoor de maximale tijdsduur tussen inzetten en positief worden gereduceerd werd tot vier respectievelijk zeven dagen.

Discussie

Wij concluderen dat de PCR-techniek een goede aanvulling vormt binnen de diagnostiek van tuberculose, en een aan-

zienlijke verbetering van de snelheid van diagnostiek oplevert met een veel grotere gevoeligheid en specificiteit dan microscopisch onderzoek. Zonder PCR zouden 50 monsters onterecht als negatief zijn beoordeeld. Het feit dat bij 35 procent van de PCR-positieve monsters de microscopie negatief is, pleit tegen het onterecht veelgehanteerde standpunt dat PCR alleen zinvol is bij positieve microscopie. Discrepancie tussen PCR en kweek kwam voor in 110 gevallen, waarvan 82 maal een positieve PCR bij negatieve kweek. Deels kan dit worden verklaard door 'sampling error', aangezien andere monsters van dezelfde patiënt wel positieve kweekuitslagen lieten zien. Tevens kunnen een grotere sensitiviteit en het feit dat soms kweken worden afgenomen onder behandeling, hiervoor verantwoordelijk zijn. In 28 gevallen was er sprake van een positieve kweek voor *M. tuberculosis* terwijl de PCR negatief bleek te zijn. Ook dit kan deels worden verklaard door 'sampling error', aangezien andere monsters van dezelfde patiënt wel positieve PCR-uitslagen lieten zien. Daarnaast is, ondanks de meegenomen controle op remming, mogelijk toch remming van de PCR opgetreden.

Hoewel op beperkte schaal moleculaire methoden voorhanden zijn voor de detectie van resistentiegenen, blijft voor epidemiologische typering en volledige resistentiebepaling een cultuur vooralsnog noodzakelijk en kan de moleculaire diagnostiek bij tuberculose de kweek met bijbehorende gevoeligheidsbepaling niet vervangen. De PCR blijkt toepasbaar als selectiecriteria voor het inzetten van kweken van respiratoire materialen. Hierbij wordt uitsluitend een kweek ingezet van respiratoire materialen waarvan een PCR-onderzoek een positief resultaat opleverde. Het aantal diagnoses dat bij toepassing van deze strategie wordt gemist is minimaal, aangezien het merendeel van de negatieve PCR-uitslagen bij positieve kweek kan worden verklaard door 'sampling error'; PCR-onderzoek op andere, tegelijkertijd verkregen monsters van dezelfde patiënten blijkt wel positief te zijn. Hierdoor heeft deze discrepantie tussen PCR en conventionele kweek geen diagnostische of therapeutische consequenties. Vervolgonderzoek moet leren of dit evenzeer geldt voor de vergelijking van PCR en kweek in geautomatiseerde kweeksystemen op basis van vloeibare kweekmedia.

Door de resultaten van de SKMM-rondzendingen in de loop der jaren te vergelijken kan een beeld worden verkregen van de contaminatieproblemen bij de PCR. Tussen 1996 en 2000 daalde in de loop der jaren landelijk het percentage contaminatie in sputa van maximaal 23 procent in 1996 tot 0 procent in 2000.³ Daarnaast werd bij elke bepaling een negatieve controle meegenomen.

DNA-amplificatietechnieken vormen de basis voor een snelle en betrouwbare diagnostiek van tuberculose binnen ons

laboratorium. Hierdoor kan de tijd tot het stellen van de diagnose tuberculose in vrijwel alle gevallen worden teruggebracht tot maximaal een week. Doordat de conventionele kweken binnen ons laboratorium eenmaal per week werden beoordeeld, is het aangeven van de gemiddelde tijdsduur in dagen tot positief worden van de kweek niet nauwkeurig aan te geven; de mediaan bedroeg echter drie weken. Naar onze ervaring dienen moleculaire technieken ter detectie van tuberculose laagdrempelig toepassing te vinden en dient een soortgelijk vergelijkend onderzoek plaats te vinden tussen PCR en kweken in vloeibare media en geautomatiseerde systemen. Beoordeeld moet worden in hoeverre moleculaire detectiemethoden dan nog kunnen worden gebruikt als selectiecriteria voor het inzetten van kweken bij klinische materialen afkomstig uit de luchtwegen. Vanzelfsprekend dient een dergelijke nieuwe diagnostische strategie, waarbij drie respiratoire monsters essentieel blijven, met de betrokken aanvragers te worden overlegd alvorens tot invoering over te gaan. Daarbij bestaat tevens de mogelijkheid factoren die de a-priorikans op positiviteit beïnvloeden in de beslissing te betrekken.

Dr. L. Mulder, arts-microbioloog,

Dr. W.P.J. Severin, arts-microbioloog,

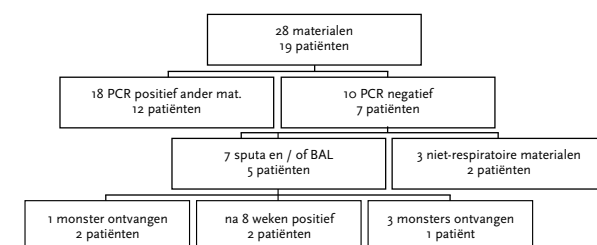
Dr. M.G.R. Hendrix, arts-microbioloog,

allen Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek, Postbus 377, 7500 AJ Enschede.

Literatuur

- Grosset J, Mouton Y. Is PCR a useful tool for the diagnosis of tuberculosis in 1995? *Tubercle Lung Dis* 1995;76:183-4.
- Noordhoek GT, Embden JDA van, Kolk AHJ. Reliability of nucleic acid amplification for detection of *Mycobacterium tuberculosis*: an international collaborative quality control study among 30 laboratories. *J Clin Microbiol* 1996;34:2522-5.
- Noordhoek GT. Moleculaire diagnostiek van infectieziekten. In: R. de Groot (red) Boerhaave Commissie, Nascholingscursus infectieziekten 2001;p67-77. ISBN 90-6767-474-5.
- Boom R, Sol CJA, Salimans MMM, Jansen CL, Wertheim van Dillen PME, Noordaa J van der. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol* 1989;28:495-503.
- Kox LF, Rhienthong D, Miranda AM, Udomsantisuk N, Ellis K, van Leeuwen J, et al. A more reliable PCR for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1994;32:672-8.
- Mitchison DA, Allen BW, Manickavasagar D. Selective Kirchner medium in the culture of specimens other than sputum for mycobacteria. *J Clin Pathol* 1983;36:1357-61.

Figuur 1. Analyse van de PCR-negatieve, kweek-positieve materialen



Klachtenbehandeling van voedselinfecties en voedselvergiftigingen door de Keuringsdienst van Waren

M.J.M. VAN DEN BROEK, Y.T.H.P. VAN DUYNHOVEN

Klachten over voedselinfectie en voedselvergiftiging die worden gemeld bij de Keuringsdienst van Waren, worden – mits er op basis van feiten een redelijk vermoeden bestaat van een strafbaar feit – in behandeling genomen. De gegevens die van de onderzochte klachten bij de Keuringsdienst worden verkregen, vormen samen met de wettelijk verplichte meldingen van voedselinfecties aan de Inspectie Gezondheidszorg de surveillance van voedselinfecties en -vergiftigingen in Nederland. De beschreven wijze van onderzoek en de registratie van de resultaten geeft inzicht in de wijze waarop de epidemiologische gegevens worden verkregen en welke waarde hieraan kan worden toegekend.

Trefwoorden: Keuringsdienst van Waren, voedselinfectie, voedselvergiftiging, klachtenbehandeling

Inleiding

In 1999 en 2000 werden in Nederland door de Keuringsdienst van Waren (KvW) respectievelijk 460 en 506 meldingen van voedselinfectie en voedselvergiftiging onderzocht. Bij deze meldingen waren per jaar ± 1.700 zieken betrokken.^{1,2} In *Figuur 1* is weergegeven welke aantallen incidenten en explosies van voedselinfectie en -vergiftiging in de periode van 1983 tot 2000 bij de KvW werden gemeld en hoeveel personen hierbij betrokken waren.

Een belangrijke informatiebron voor het verzamelen van gegevens over plotseling opgetreden ziekteverschijnselen bij consumenten ten gevolge van eten of drinken vormt het onderzoek van de klachten die bij de Keuringsdienst van Waren (KvW) worden gemeld. De KvW beschikt over een centrale meldkamer waar alle klachten, via een gratis telefoonnummer, kunnen worden gemeld. Ook worden klachten wel schriftelijk per brief, fax, of per e-mail via de website van de KvW (www.keuringsdienstvanwaren.nl) gemeld. De klachten kunnen betrekking hebben op het totale werkveld van de KvW. De meeste klachten gaan over voedsel (geuren, smaakafwijkingen, onhygiënische behandeling, verontreiniging, onjuiste of misleidende aanduidingen, verkoop na houdbaarheidsdatum en dergelijke) en over het optreden van

ziekterverschijnselen bij personen, mogelijk ten gevolge van microbiologisch of chemisch gecontamineerd voedsel of drank. Daarnaast komen ook klachten binnen over onveiligheid van speelgoed en van attractie- en speeltoestellen, asbest in woningen, productveiligheid (non-food), problemen met betrekking tot de toepassing van de drank- en horecawet, de tabakswet en veterinaire onderwerpen (bijvoorbeeld melding van zoönosen).

In dit artikel wordt beschreven op welke wijze de Keuringsdienst van Waren meldingen over vermoedelijke gevallen van voedselinfectie of -vergiftiging afhandelt, om daarmee ook inzicht te geven hoe de epidemiologische gegevens over voedselinfecties en -vergiftigingen vanuit de KvW worden verkregen.

Meldkamer

Niet alle meldingen die bij de Meldkamer binnenkomen leiden tot een onderzoek. Volgens de interne procedure wordt een melding alleen als klacht in behandeling genomen als er mogelijk sprake kan zijn van een overtreding van een wet die onder het toezicht valt van de KvW.

Meldingen die betrekking hebben op voedselinfecties en -vergiftigingen worden door de KvW met voorrang behandeld met als doel eventuele restanten van het genuttigde voedsel of drank veilig te stellen voor onderzoek en de controleur – in het belang van het onderzoek – zo spoedig mogelijk ter plaatse te kunnen laten zijn.

De Meldkamer hanteert de volgende werkwijze bij een in behandeling genomen klacht over voedselinfectie of -vergiftiging.

De belangrijkste gegevens van de melding worden door een medewerker van de meldkamer genoteerd op een algemeen standaardformulier. Daarnaast wordt ook een specifiek anamneseformulier ingevuld met vragen over aantal consumenten en patiënten, de ziektesymptomen, genuttigd voedsel/drank, vermoedelijke incubatietijd, enzovoort.

Daarna worden deze gegevens doorgegeven aan de regionale dienst van de KvW in het gebied waar het incident of de

explosie heeft plaatsgevonden. Bovendien wordt door de Meldkamer in de volgende gevallen ook de regionale GGD in kennis gesteld van de melding: een explosie met drie of meer patiënten, een melding waarbij ook sprake is van ziekenhuisopname, een melding waarbij een patiënt beroepsmatig met voedsel in aanraking komt en ten slotte bij meldingen van twee afzonderlijke incidenten waarbij de bron vermoedelijk dezelfde is. De gegevens van de melding worden dan dezelfde dag per fax aan de GGD doorgegeven; bij een melding buiten kantooruren de eerstvolgende werkdag.

Regionale dienst KvW

Klachten waarbij niet meer dan twee patiënten zijn betrokken, worden normaliter met voorrang behandeld door een 'controleur food' van de regionale dienst. Bij verdenking van een explosie met drie of meer patiënten of bij andere meldingen waarbij ook de GGD wordt ingelicht, wordt de regionale 'klachtencoördinator voedselvergiftiging' ingeschakeld, die hiervoor ook buiten de reguliere kantooruren bereikbaar is. Zijn taak is om – in overleg met de teamleider van het laboratorium en de 'controleur food' – een plan van aanpak voor het onderzoek op te stellen. Voorts is de klachtencoördinator ook de aangewezen aanspreekpersoon voor ieder binnen en buiten de KvW over de klacht en de voortgang van het onderzoek.

Inspectie en monsterneming

Het werk van de 'controleur food' bestaat uit het zo spoedig mogelijk na het ontvangen van de melding uitvoeren van een inspectie ter plaatse en het nemen van monsters. Bij de inspectie wordt vooral aandacht besteed aan de wijze waarop voedsel of drank is bereid of behandeld tot aan het moment van consumptie en aan de herkomst van het verdachte voedsel of de gebruikte grondstoffen. Ook wordt gelet op de hygiëne ter plaatse en de juiste werking van gebruikte keukenapparatuur. Voorts worden dié monsters genomen die voor het onderzoek van belang worden geacht, zoals eventuele voedselrestanten en monsters van voedsel dat op hetzelfde of een ander tijdstip op die plaats is bereid of dat een andere relatie heeft met het verdachte voedsel (controlemonsters). Indien ook de GGD onderzoek uitvoert, is afstemming van de activiteiten van beide instanties van belang. Door koppeling van de onderzoeksresultaten van beide diensten kan een vollediger beeld worden verkregen van de onderzochte explosie.

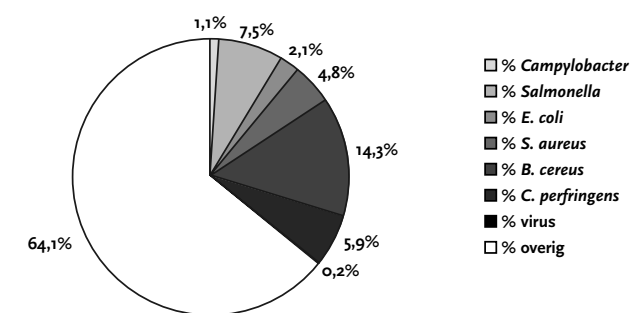
Monsteronderzoek

Voor het microbiologisch onderzoek worden de monsters als regel onderworpen aan een breed analysepakket van pathogene bacteriën, ervan uitgaande dat het maken van een selectie van pathogene bacteriën gebaseerd op de vermoedelijke incubatietijd niet altijd betrouwbaar is, en omdat het bij aanvang van het onderzoek ook niet altijd bekend is welk voedsel als meest verdacht moet worden beschouwd. In dit analysepakket zijn opgenomen *Salmonella*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* en voor rauwe of toebeide vis bovendien *Vibrio parahaemolyticus*.

Als dit standaardpakket van pathogene bacteriën niet het oorzakelijk agens van de voedselinfectie of -vergiftiging oplevert, kan in overleg met de signaleringsafdeling van de regionale dienst Oost (Expertisecentrum voedselvergiftiging KvW) worden overwogen of uitvoering van een andere specifieke analyse aan het verdachte voedsel wenselijk is. Vermoedelijk betreft

een deel van de meldingen ook virale voedselinfecties. Echter, de analysetechnieken voor virussen in voedsel staan nog in de kinderschoenen en zijn in de praktijk tot dusverre beperkt tot onderzoek in schelpdieren. Door middel van fecesonderzoek naar virussen bij patiënten betrokken bij viraal verdachte explosies kan wel een redelijk vermoeden van de verwekker worden gegeven. Hiervoor is samenwerking met de lokale GGD en het medisch microbiologisch laboratorium cruciaal. In de periode van 1995 tot 2000 kon van 22 procent van de explosies (n=525) worden vastgesteld wat daarvan de oorzaak was. Van 0,1 procent van de explosies kon een virus als oorzakelijk agens worden aangetoond (*Figuur 2*).

Figuur 2. Voedselgerelateerde explosies (n=525) met bekende oorzaak, Keuringsdienst van Waren, periode 1995-2000



Expertisecentrum voedselvergiftigingen KvW

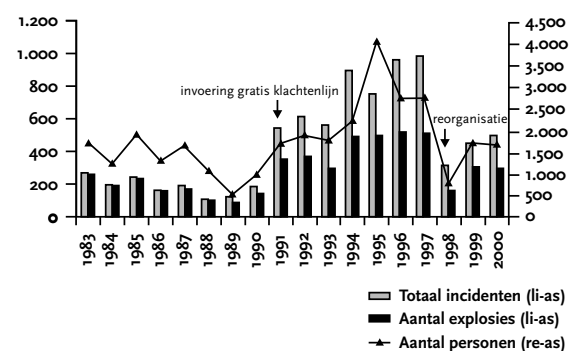
Mede ten behoeve van de afhandeling van de klachten is er bij de KvW een landelijk Expertisecentrum voedselvergiftigingen opgericht dat vanaf 2002 operationeel is geworden. Dit Expertisecentrum heeft onder andere tot taak om voor de regionale diensten bij vragen als helpdesk op te treden. Advisering staat hierbij op de voorgrond. Daarnaast kan het Expertisecentrum in voedselmonsters een aantal specifieke analyses verrichten die niet regionaal kunnen worden uitgevoerd, als dit voor het verdere onderzoek van de klacht van belang is. Ook kan het Expertisecentrum voor de regionale diensten coördinerend optreden in zaken die betrekking hebben op de behandeling van klachten over voedselinfectie en voedselvergiftiging in het algemeen. Het Expertisecentrum is bij de regionale dienst Oost in Zutphen gevestigd.

Afhandeling klacht

De inspectiebevindingen, de resultaten van het laboratoriumonderzoek van voedselmonsters en ontvangen uitslagen van eventueel door het Streeklaboratorium uitgevoerd fecesonderzoek worden door de klachtencoördinator verzameld. Op basis van deze verzamelde gegevens wordt een conclusie getrokken. Het dossier wordt daarna doorgestuurd naar de Meldkamer, die ten slotte de melder van de klacht schriftelijk informeert over het resultaat van het onderzoek.

Voor de registratie van epidemiologische gegevens van de onderzochte klachten over voedselvergiftiging worden door de regionale diensten van de KvW gegevens ingevoerd in een EPI-INFO-database. De gegevens van deze registratie vormen onderdeel van de surveillance van voedselinfecties en voedselvergiftigingen in Nederland, waarover jaarlijks door het RIVM in samenwerking met de KvW wordt gerapporteerd.

Figuur 1. Aantal incidenten en explosies van voedselinfectie en -vergiftiging gemeld bij de Keuringsdienst van Waren in de periode van 1983-2000



Conclusie

De gegevens die de Keuringsdienst van Waren registreert van gemelde klachten over voedselinfectie en voedselvergiftiging zijn niet volledig. Bij de registratie van deze gegevens ontbreken die over incidenten of explosies die plaatsvonden in de particuliere sfeer en waarbij naar de mening van de KvW vermoedelijk geen overtredingen te verwachten waren van een wet die onder het toezicht valt van de KvW. Deze klachten worden volgens de procedure over het algemeen niet in behandeling genomen. Daarnaast is er de laatste jaren, door een ingrijpende reorganisatie van de dienst, sprake van onvolledigheid bij het invoeren in EPI-INFO van de gegevens van onderzochte klachten. Tenslotte is niet altijd de conclusie te trekken dat er bij een melding over verdenking van voedselinfectie of voedselvergiftiging hiervan ook daadwerkelijk sprake is. In veel gevallen is op basis van het onderzoek een dergelijke conclusie niet te trekken door het ontbreken van bewijsmateriaal dat zo'n conclusie zou rechtvaardigen. Toch worden ook deze gevallen opgenomen in het overzicht van opgetreden voedselinfecties en -vergiftigingen.

Summary

The Inspectorate for Health Protection and Veterinary Public Health in The Netherlands yearly receives many consumer complaints about foodborne disease. If there is reason to assume infringement of prevailing food legislation, these complaints will be further investigated.

The data collected from these consumer complaints, together with the statutory notifications by physicians to the Inspectorate of Health Care of the Ministry of Public Health, constitute the body of the surveillance system of foodborne infections and intoxications in The Netherlands. This system, the way of investigation and registration reported here provides insight in how epidemiological data are collected and in the valuation of the same.

Literatuur

1. Duynhoven YTHP van, Wit MAS de. Registratie van voedselinfecties en -vergiftigingen onderzocht door GGD's en Keuringsdiensten van Waren, 1999. RIVM rapport 213690 005, juli 2000.
2. Duynhoven YTHP van, Wit MAS de, Broek MJM van den. Registratie van voedselinfecties en -vergiftigingen onderzocht door GGD's en Keuringsdiensten van Waren, 2000. RIVM rapport 213690 007, juli 2001.

**M.J.M. van den Broek, senior signaleringsmedewerker,
Keuringsdienst van Waren, regionale dienst Oost, Postbus 202, 7200
AE Zutphen**

**Dr. Y.T.H.P. van Duynhoven, epidemioloog, projectleider gastro-
enteritis bij de mens, Centrum voor Infectieziekten en
Epidemiologie, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu,
Postbus 1, 3720 BA Bilthoven**

Enter-net: internationaal netwerk voor surveillance van *Salmonella* spp. en verocytoxiëneproducerende *Escherichia coli*



W.J.B. WANNET, Y.T.H.P. VAN DUYNHOVEN, W. VAN PELT

Enter-net is een internationaal netwerk voor de surveillance van voedselgerelateerde gastro-intestinale infecties veroorzaakt door Salmonella spp. en verocytoxiëneproducerende Escherichia coli (VTEC). Internationale samenwerking door de verschillende referentielaboratoria op dit gebied is noodzakelijk door de toename van internationaal reisverkeer en door de toename van grensoverschrijdende distributie van voedingsmiddelen. Het volgen van trends in vóórkomen van bepaalde darmpathogenen (langere termijn) alsook snelle alarmering bij mogelijk grensoverschrijdende epidemieën (korte termijn) zijn twee belangrijke aspecten van het Enter-net-project. Microbiologische en epidemiologische gegevens worden verzameld in een centrale Europese database. Kwaliteitscontroles, voortgangsbesprekingen en terugkoppeling naar de Enter-net-participanten vinden regelmatig plaats. Enter-net is een voorbeeld van een internationaal surveillancenetwerk dat voldoet aan de eisen van de 21^e eeuw.

Trefwoorden: Enter-net, surveillance, *Salmonella*, VTEC, referentielaboratoria

Inleiding

Enter-net is een door de Europese Commissie (EC) gesubsidieerd internationaal netwerk voor de surveillance van humane voedselgerelateerde gastro-intestinale infecties veroorzaakt door *Salmonella* spp. en verocytoxiëneproducerende *Escherichia coli* (VTEC).¹ Bij de start van Enter-net in 1997 waren alle 15 lidstaten van de Europese Unie vertegenwoordigd, plus Zwitserland en Noorwegen. Sinds eind jaren negentig hebben ook niet-Europese landen zich bij Enter-net gevoegd, zoals Australië, Japan (primair vanwege problematiek met VTEC) en Zuid-Afrika.

Enter-net is een continuering van het Salm-net surveillancenetwerk (1994-1997), dat zich toelagde op harmonisatie van *Salmonella*-faagtypering en het samenstellen van een internationale *Salmonella*-database.² Door tijdige herkenning van (grensoverschrijdende) *Salmonella*-epidemieën bewees Salm-net dat tijdige uitwisseling van informatie tussen experts in de verschillende deelnemende landen leidde tot effectieve vormen van interventie. Hierdoor konden verdere infecties worden voorkomen, waardoor risico's voor de volksgezondheid konden worden beperkt. Enter-net zet deze activiteiten voort en richt zich bovendien op de signalering van VTEC-infecties. In dit artikel belichten we met name de surveillance van *Salmonella* spp. door Enter-net.

Achtergrond

Enter-net is een noodzakelijk samenwerkingsverband: epidemieën binnen één land kunnen en zullen steeds vaker een potentieel risico inhouden voor andere landen. Toenemend internationaal reisverkeer alsook grensoverschrijdende distributie van voedingswaren spelen een belangrijke rol bij de verspreiding van voedselpathogenen.³ Men kan tegenwoordig vrijwel de gehele aardbol bereizen binnen 24 uur, hetgeen korter is dan de incubatietijd van de meeste darmpathogenen. Deze ontwikkelingen dragen ertoe bij dat mogelijkheden worden gecreëerd voor het ontstaan van epidemieën ver-

weg van de oorspronkelijke besmettingsbron. Een adequate en snelle internationale respons is noodzakelijk om (grensoverschrijdende) uitbreiding van de infecties te voorkomen. Deze (*early warning*) respons wordt, ten aanzien van *Salmonella* spp. en VTEC, geleverd door Enter-net.

De participanten in Enter-net zijn microbiologen en epidemiologen die uit hoofde van hun functie nauw betrokken zijn bij de activiteiten van nationale referentielaboratoria (typering, methodiekontwikkeling en -consensus, surveillance, broncontactonderzoek etc.). Het samenbrengen van nationale experts binnen één internationaal samenwerkingsverband is dan ook de grote kracht van het Enter-net-surveillancenetwerk, en levert snel data op van hoge kwaliteit en uit betrouwbare bron.

Methoden

Het hoofddoel van het Enter-net-project is het onderhouden en verder ontwikkelen van op laboratoriumonderzoek gebaseerde surveillance van belangrijke bacteriële darmpathogenen door middel van een gecoördineerd netwerk, met actieve betrokkenheid van de desbetreffende nationale microbiologen en epidemiologen.

Hiertoe worden maandelijks de surveillancegegevens van de verschillende deelnemende landen verstuurd naar de centrale database van het Enter-net-centrum in Colindale, Londen. Deze gegevens omvatten zowel microbiologische als epidemiologische data. Hierdoor wordt het mogelijk om grensoverschrijdende trends gedurende langere tijd te volgen, en om ongebruikelijke verheffingen tijdig te herkennen, hetgeen alleen mogelijk is wanneer de nationale gegevens bijeen worden gebracht in een internationale databank. Alarmeringen over epidemische verheffingen met een mogelijk grensoverschrijdend karakter kunnen ad hoc per e-mail (via Colindale) bekend worden gemaakt aan alle overige Enter-net-deelnemers, zodat snelle(re) interventie mogelijk is.

Voor epidemieën waarbij meer landen betrokken zijn fungeert Colindale als coördinatiecentrum.

Kwaliteitscontroles (bijvoorbeeld ringonderzoeken) zijn een integraal onderdeel geworden van het Enter-net-project en waarborgen de kwaliteit van de geleverde data. Het RIVM is internationaal referentiecentrum voor *Salmonella*-serotypering en organiseert jaarlijks het serotypeer-ringonderzoek voor de aan Enter-net deelnemende laboratoria. Het referentielaboratorium van Colindale organiseert het jaarlijkse faagtypeer-ringonderzoek voor *Salmonella*.

Regelmatige bijeenkomsten van het projectteam en alle participanten (onder andere tijdens de jaarlijkse workshop) zijn noodzakelijk voor het volgen van de voortgang van het project, voor het bespreken van eventuele tekortkomingen en voor het ondernemen van verdere acties. Tevens worden strategische ontwikkelingen voor de toekomst besproken.

Resultaten

- Elk kwartaal wordt per e-mail een rapportage van de verkregen *Salmonella*-gegevens naar alle deelnemende instituten gestuurd; een *public domain*-versie hiervan wordt beschikbaar gesteld op Internet (<http://www.phls.org.uk/International/Enter-Net/enter-net.htm>). Een algeheel overzicht van de kwartaalgegevens wordt gerapporteerd in de Enter-net-jaarverslagen.
- Trends in het vóórkomen van *Salmonella* spp. worden door de jaren heen gevolgd om internationale verschuivingen (in bijvoorbeeld serotype) te volgen. Hieruit komt onder meer naar voren dat het aandeel *S. enteritidis* in West-Europa toenam tot 1997; echter sinds 1997 neemt het aandeel *S. enteritidis* juist weer af en neemt het aandeel *S. typhimurium* weer toe.⁴

Aan een specifieke bron gerelateerde isolaten kunnen vanuit één of meer landen aan de overige participanten worden gemeld, in verband met potentieel gevaar voor deze landen. In 2000 zijn door de Enter-net-laboratoria signaleringen afgegeven (zie Tabel 1).

- Herkennen en onderzoeken van internationale epidemieën: de meest significante epidemie in 2000 was die van *S. typhimurium* DT 204b in vijf Europese landen (waaronder Nederland).^{5,6} De epidemie was zeer waarschijnlijk geassocieerd met het nuttigen van salades, en had betrekking op meer dan 350 door laboratoriumonderzoek bevestigde ziektegevallen. Deze zeldzame *Salmonella*-stam was bovendien multiresistent (tegen 13 antibiotica, inclusief verminderde gevoeligheid voor ciprofloxacine).
- Aanvullend onderzoek is eind 2001 van start gegaan bij een selectie van de Enter-net-laboratoria (waaronder het RIVM) in het 'SalmGene'-project. Hierbij wordt in Europees verband een groot aantal *Salmonella*-stammen moleculair getypeerd, om uiteindelijk tot een gestandaardiseerd typeerschema te komen dat door alle laboratoria kan worden gebruikt voor doeleinden van surveillance, als aanvulling op de bestaande sero- en faagtypering. De EU financiert het SalmGene-project met 1,2 miljoen Euro.

Conclusie

Enter-net is een samenwerkingsverband dat voorwaarden schept voor de internationale surveillance van gastro-intestinale infecties veroorzaakt door *Salmonella* spp. en VTEC. Harmonisatie en standaardisatie van typeermethodieken en

-protocollen zijn de belangrijkste hulpmiddelen die tot nu toe zijn ontwikkeld om te komen tot succesvolle preventie en beheersing van voedselgerelateerde epidemieën. Snelle uitwisseling van betrouwbare data tussen de nationale referentiecentra is cruciaal gebleken voor het vroegtijdig herkennen van epidemieën en voor de daaropvolgende onderzoeken. Regelmatige bijeenkomsten van de verschillende experts (microbiologen en epidemiologen) dragen in belangrijke mate bij aan verdere ontwikkeling van de internationale surveillanceactiviteiten. Kortom, Enter-net is een duidelijk voorbeeld van hoe internationale surveillance-systemen op het gebied van infectieziekten voldoen aan de behoeften van de wereld in de 21^e eeuw.

Summary

Enter-net is an international network for the surveillance of food-related *Salmonella* spp. and verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) infections. Close collaboration between the reference laboratories involved is necessary because of increased international traffic and cross-border transport of food products. The follow-up of trends (e.g. the appearance of certain *Salmonella* serotypes) and early warning (e.g. when cross-border outbreaks are expected) are important long- and short-term aspects of the Enter-net project. Microbiological and epidemiological data are collected in a central European database. Quality is maintained by ring trials, progress reports and workshops. Enter-net is an example of an international surveillance network that fulfills the needs of modern society.

Dr. W.J.B. Wannet, microbioloog, Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening (LIS),

Dr. Y.T.H.P. van Duynhoven, epidemioloog, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (CIE),

Dr. W. van Pelt, epidemioloog, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (CIE),

allen Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Postbus 1, 3720 BA Bilthoven

Literatuur

1. Fisher IST, Gill ON. International surveillance networks and principles of collaboration. *Eurosurv* 2001;6:17-21.
2. Takkinen J, Fisher I, Käsböhrer A, Gill N, O'Brien S, Breuer T, Ammon A. Assessment of two databases for human *Salmonella* surveillance in the EU between 1995 and 1998. Fifth EPIET Scientific Seminar, Veyrier, Suisse, October 2000.
3. Desenclos JC, Fisher IST, Gill NO. Management of the investigation by Enter-net of international foodborne outbreaks of gastrointestinal organisms. *Eurosurv* 1999;4:58-62.
4. Fisher IST. *Salmonella enteritidis* in Western Europe 1995 - 1998: a surveillance report from Enter-net. *Eurosurv* 1999;4:56.
5. Fisher IST, Mather H, Briem H, Hardardottir H, Ward L, Threlfall J, O'Brien S. Outbreaks of *Salmonella typhimurium* DT 204b infection in England and Wales and elsewhere in Europe. *Eurosurv Weekly: Issue 39* (Thursday 28 September 2000).
6. Van Pelt W, Widdowson M. Outbreaks of *Salmonella typhimurium* DT 204b infection: The Netherlands. *Eurosurv Weekly: Issue 39* (Thursday 28 September 2000).

Tabel 1. Signalering Nederland

INDEX COUNTRY	ORGANISM	ASSOCIATION
Sweden	<i>S. typhimurium</i> DT 104	Travel to Tenerife
France	<i>S. typhi</i>	Travel to Senegal
Scotland	<i>S. enteritidis</i>	Rugby tournament in Spain
England & Wales	<i>S. enteritidis</i> PT 6a	Cruise to Turkey, Greek islands, Cyprus and Israel
England & Wales	<i>E. coli</i> O157	Travel to Morocco
Scotland	<i>S. typhimurium</i> U313	Travel to Corfu
Austria	<i>S. enteritidis</i> PT 13a	Travel to Croatia
Canada	<i>S. stanley</i>	Consumption of a health food product
Denmark	<i>S. typhimurium</i> U302	Consumption of imported salad products
Austria	<i>E. coli</i> O157	Travel to Mallorca
England & Wales	<i>S. typhimurium</i> DT 104	Consumption of salad products
Sweden	<i>Shigella sonnei</i>	Travel to Portugal
Ireland	<i>E. coli</i> O157	Travel to Spain
England & Wales / Iceland	<i>S. typhimurium</i> DT 204b	Consumption of salad products
Sweden	<i>S. mikawasima</i>	Not known
Netherlands	<i>S. enteritidis</i> PT 4b	Consumption of soy bean sprouts
Latvia	<i>S. glostrup</i>	Possible link with contaminated poultry
Scotland	<i>S. enteritidis</i> PT 5c & 6a	Consumption of Chinese takeaway foods
Norway/Sweden	<i>S. livingstone</i>	Fish product
England & Wales	<i>S. kedougou</i>	Mushrooms

Screening op vancomycineresistente *Enterococcus faecium*: beschrijving van twee methoden

E.M. MASCINI, A. TROELSTRA, C. SCHULTSZ, C.M.J.E. VANDENBROUCKE-GRAULS

Tot op heden hebben drie Nederlandse ziekenhuizen te maken gehad met verspreiding van vancomycineresistente enterokokken (VRE) onder vele patiënten op verscheidene verpleegafdelingen. Het is te verwachten dat ook andere Nederlandse ziekenhuizen in de toekomst met deze problematiek worden geconfronteerd. Wie niet screent op VRE-dragerschap, loopt het risico om in een gevorderd stadium van verspreiding te geraken voordat de eerste klinische kweken worden gesignaleerd. Niet ieder ziekenhuis beschikt echter over een protocol betreffende screening op VRE. We beschrijven hier twee methoden waarmee VRE kunnen worden gedetecteerd. Beide methoden zijn in de praktijk goed bruikbaar gebleken.

Trefwoorden: vancomycineresistente *Enterococcus faecium*, VRE, VRE-onderzoek

Inleiding

Enterokokken behoren tot de normale darmflora en worden beschouwd als weinig virulente bacteriën die eigenlijk alleen bij immuungecompromiteerde patiënten klinisch manifeste infecties veroorzaken. Echter, door toenemende resistentie tegen gangbare antibiotica zijn dergelijke infecties steeds moeilijker te behandelen. Voor een aantal enterokokken geldt vancomycine als het laatste werkzame antibioticum. In de Verenigde Staten is er sinds 1990 een toenemende incidentie van infecties met vancomycineresistente enterokokken (VRE).¹ Hiermee worden enterokokken bedoeld die hoogresistent zijn tegen vancomycine (MIC > 16 mg/l). Deze resistentie wordt meestal gemedieerd door het *vanA*-gen, dat op een mobiel element gelegen is en zich via horizontale overdracht kan verspreiden. De meeste Amerikaanse VRE-stammen zijn ook resistent tegen amoxicilline, evenals de stammen die verspreiding in Nederlandse ziekenhuizen hebben veroorzaakt. Infecties met VRE zijn in vergelijking met infecties veroorzaakt door gevoelige enterokokken geassocieerd met een verhoogde mortaliteit. De Amerikaanse overheid heeft in 1995 richtlijnen opgesteld om verdere verspreiding van VRE te voorkomen.² Alhoewel deze maatregelen effectief zijn, zijn ze waarschijnlijk niet tijdig genoeg geïmplementeerd, want VRE is in vele Amerikaanse ziekenhuizen inmiddels endemisch.¹ Terwijl de prevalentie van VRE in Nederlandse (en andere Europese) ziekenhuizen laag is, komt asymptomatisch dragerschap onder de gezonde Europese bevolking buiten het ziekenhuis nu juist wel voor.^{3,4} Aangenomen wordt dat dit samenhangt met het jarenlange gebruik van het vancomycine-analoog avoparcine als groeibevorderaar in de Europese veehouderij. Het is opvallend dat de stammen die bij varkens, kalveren en kalkoenen worden gekweekt genetisch lijken te verschillen van ziekenhuisstammen.⁴ In de Verenigde Staten, waar het gebruik van avoparcine nooit toegestaan is, komt VRE buiten het ziekenhuis vrijwel niet voor.

Tot op heden hebben drie Nederlandse ziekenhuizen te maken gehad met verspreiding van VRE-stammen, die ook

resistent waren tegen amoxicilline, onder vele patiënten op verscheidene verpleegafdelingen.⁵ Na implementatie van uitgebreide hygiënische maatregelen is het gelukt deze epidemieën onder controle te brengen. Nederlandse richtlijnen met betrekking tot beheersing van verspreiding van VRE zijn niet voorhanden, maar gezien de Amerikaanse ervaringen is het aan te bevelen isolatiemaatregelen in te stellen om endemiciteit van epidemische VRE-stammen (en vervolgens infecties) te voorkomen.⁵ De Werkgroep Infectiepreventie (WIP) buigt zich momenteel over het isolatiebeleid ten aanzien van VRE-positieve patiënten.

Het is te verwachten dat ook andere Nederlandse ziekenhuizen met deze problematiek zullen worden geconfronteerd. Wie niet onderzoekt op VRE-dragerschap, loopt het risico om in een gevorderd stadium van verspreiding te geraken voordat de eerste klinische kweken worden gesignaleerd. Het UMCU heeft als gevolg van een dergelijke handelwijze gedurende een jaar draconische maatregelen moeten uitvaardigen om de VRE-epidemie volledig onder controle te brengen. Indien enterokokken die resistent zijn tegen zowel vancomycine als amoxicilline uit klinisch materiaal worden gekweekt, is het daarom aan te bevelen onderzoek onder contactpatiënten te starten, om verspreiding van VRE uit te sluiten dan wel aan te tonen, zodat met passende maatregelen eventuele verdere verspreiding wordt beperkt.⁵ De Werkgroep Infectiepreventie (WIP) zal komen met richtlijnen over wanneer en hoe te onderzoeken, in dit verband zullen we daar verder niet op ingaan. Omdat niet ieder ziekenhuis beschikt over een protocol betreffende onderzoek op VRE, beschrijven we hier twee detectiemethoden. De ene methode is ontwikkeld in het UMCU, de andere in het VU Medisch Centrum. Beide methoden zijn goed bruikbaar in de praktijk, afhankelijk van de couleur locale kan voor één van beide gekozen worden.

Utrechtse Methode

Fecesmonsters of rectumwatten, afgenomen op drie achtereenvolgende dagen, worden bij 37 °C geïncubeerd in 10 ml

Enterococcosel Broth (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, USA) waaraan aztreonam (75 mg/l) is toegevoegd. Na 24 uur en na 48 uur worden de buizen afgelezen. Als er na 48 uur geen zwarte verkleuring als gevolg van omzetting van esculine in de buis zichtbaar is, is de kweekuitslag 'geen VRE'. Zodra er echter wel een zwarte verkleuring optreedt, wordt de bouillon afgeënt op een Enterococcosel Agar-plaat (Becton Dickinson), waaraan aztreonam (Bristol-Myers Squibb, Woerden, 60 mg/l) en vancomycine (25 mg/l) is toegevoegd. Ook deze platen worden bij 37 °C bebroed en na 24 uur en na 48 uur afgelezen. Alleen zwarte kolonies zijn verdacht voor VRE; hiervan wordt een Gram-preparaat gemaakt en een katalasetest verricht; van Gram-positieve kokken die geen katalase produceren, wordt na overenting op een bloed-agarplaat de gevoeligheid voor vancomycine met Etest (bioMérieux, Marcy l'Étoile, Frankrijk) bepaald. Van stammen met een vancomycine MIC ≤ 16 mg/l is de kweekuitslag 'geen VRE'. Bij een vancomycine MIC ≥ 32 mg/l volgt een nadere determinatie van de stam door middel van API-Strep (bioMérieux). Van alle aldus geïdentificeerde *Enterococcus faecium*-isolaten wordt in het UMCU aanvullend de gevoeligheid bepaald voor ampicilline, tetracycline, gentamicine, levofloxacin, chlooramphenicol, linezolid en synercid (Etest, bioMérieux).

Uit eigen onderzoek is ons gebleken dat de gevoeligheid van deze methode (materiaal enten in bouillon) ongeveer 15 procent hoger is dan van kweken op plaat. Indien het echter wenselijk is om zo snel mogelijk te weten of de kweekuitslag positief is, kan het materiaal worden uitgestreken op bovengenoemde Enterococcosel Agar-plaat voordat het in de bouillon geënt wordt.

Indien er bij meer patiënten VRE wordt gekweekt, kan moleculaire typering (ribotypering, pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), of Amplified Fragment Length Polymorphism (AFLP)) uitwijzen of er sprake is van een epidemische verheffing.

Dit voorschrift is ontwikkeld voor de detectie van vancomycineresistente *E. faecium*, maar ook vancomycineresistente *Enterococcus faecalis*, waarmee in Nederlandse ziekenhuizen tot op heden nog geen verspreiding is beschreven, wordt gedetecteerd. De diagnostiek is met deze procedure in principe beperkt tot hoog-resistente VRE. Het voordeel daarvan is dat enterokokken met *vanC*-, *vanD*-, *vanE*- en *vanB*-gemedieerde resistentie met een MIC ≤ 16 mg/l, die in het kader van epidemiologische verspreiding van ondergeschikt belang zijn, de diagnostiek van hoog-resistente VRE niet vertroebelen.

Onderzoeksmethode van het VU Medisch Centrum

Voor onderzoek naar de aanwezigheid van VRE in feces of rectum wordt in het VU Medisch Centrum eveneens gebruik gemaakt van de Enterococcosel Broth met aztreonam (75 mg/l) en de Enterococcosel Agar met aztreonam (60 mg/l) en vancomycine (25 mg/l). Na maximaal 48 uur incubatie bij 37 °C wordt bij zwarte verkleuring de Enterococcosel Broth afgeënt op een Enterococcosel Agar-plaat. Na 24 en na 48 uur incubatie bij 37 °C worden alle kolonies die na afenting van de bouillon op de agar groeien, ongeacht de kleur,

overgeënt op een bloedplaat voor aanvullende determinatie. Kolonies die op grond van Gram-preparaat en/of katalase voor enterokokken verdacht zijn, worden gedetermineerd met behulp van gal-aesculine-omzetting, groei in 6,5 procent NaCl en omzetting van arabinose, sorbitol en telluriet. Wanneer geen eenduidig resultaat wordt verkregen, wordt een API-strep ingezet. Tevens wordt direct een gevoeligheidsbepaling ingezet volgens NCCLS-criteria. Hiervoor wordt met een 0,5 procent McFarland-oplossing een diskdiffusietest gedaan met een vancomycine 5 µg-disk op Mueller-Hinton-agar. Wanneer na 24 uur incubatie bij 37 °C nog een zone (meer dan 15 mm) wordt gemeten, wordt de plaat nogmaals 24 uur geïncubeerd. Vancomycineresistentie wordt vervolgens bevestigd met de E-test (bioMérieux). Van resistente stammen wordt aanvullend de gevoeligheid bepaald voor amoxicilline, piperacilline, gentamicine, rifampicine, teicoplanin met behulp van disk diffusie en voor synercid en linezolid met de E-test.

Bij verdenking op verspreiding vindt moleculaire typering plaats met behulp van AFLP.

Summary

Already three Dutch hospitals have been confronted with spread of vancomycin resistant enterococci (VRE) amongst patients on different wards. Screening of VRE carriers is therefore a useful tool in the prevention of nosocomial spread. In this article we describe two methods for the detection of VRE carriers.

Dr. E.M. Mascini, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum, Eijkman-Winkler Instituut, Afd. Ziekenhuishygiëne en Infectiepreventie Go4.614, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht

A. Troelstra, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum, Eijkman-Winkler Instituut, Afd. Ziekenhuishygiëne en Infectiepreventie Go4.614, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht

C. Schultsz, arts-microbioloog, VU Medisch Centrum, Afd. Medische Microbiologie en Ziekenhuishygiëne, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam

Prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls, arts-microbioloog, VU Medisch Centrum, Afd. Klinische Microbiologie en Ziekenhuishygiëne, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam

Literatuur

- Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000;342:710-21.
- Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:105-13.
- Endtz HP, Van den Braak N, Van Belkum A, et al. Fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 1997;35:3026-31.
- Willems RJJ, Top J, Van den Braak N, et al. Host specificity of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Infect Dis* 2000;182:816-23.
- Bonten MJM, Mascini EM, Willems R, et al. Wat te doen als men vancomycineresistente enterokokken aantreft? *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2545-9.

ICAAC 2001

Door de tragische omstandigheden van 11 september 2001 moest de ICAAC worden uitgesteld tot eind december 2001. Dit had tot gevolg dat, in tegenstelling tot andere jaren, de winterjassen mee moesten in de koffer. Achteraf gezien viel het weer in Chicago wel mee met temperaturen van rond de 5 graden.

Het aantal deelnemers was met 8.000 personen ongeveer de helft van normaal. Ondanks alles was het aantal Nederlandse wetenschappelijke bijdragen wederom gestegen tot over de honderd. Het contingent aanwezige Nederlanders was dan ook aanzienlijk, zeker in vergelijking met de aanwezigen uit andere landen. Dit jaar is de GlaxoSmithKline Award niet uitgereikt, omdat men verwachtte dat er duidelijk minder Nederlandse deelnemers aanwezig zouden zijn. In 2002, in San Diego (27-30 september 2002) zal de traditie worden hervat.

Voor de statistici onder ons even wat getallen. Het aantal abstracts van Nederlandse origine was dit jaar 101, in 2000 waren dat er 99.

Het Academisch Medisch Centrum Amsterdam en het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen eindigden, net als in 2002, qua aantal inzendingen met 19 ex aequo op plaats 1.

HIV-infectie in Ethiopië en de strijd voor interventie

Het Ethiopia Netherlands AIDS Research Project vindt zijn basis in de cohortstudies die zijn opgezet volgens het Amsterdams model. De oorspronkelijke doelstelling van het project, het bestuderen van het natuurlijke beloop van HIV/aids in de Ethiopische setting, wordt inmiddels ingehaald door interventie met profylactische behandeling voor opportunistische infecties en mogelijk het verstrekken van antiretrovirale therapie. Hoe lastig de logistiek voor preventieve therapie is, moge uit het volgende blijken.

Onze cohort-participanten zijn na deelname aan de cohortstudies gedurende ongeveer vier à vijf jaren (ze komen ieder half jaar terug om een vragenlijst te beantwoorden, twee buizen bloed af te staan en te worden gecounseld) enigszins gewend aan de setting waarin het onderzoek plaatsvindt. Ondanks de uitgebreide counseling waarbij voorlichting over HIV/aids wordt gegeven en de testuitslag met de betrokkene wordt besproken, blijkt dat slechts bij een kwart van de HIV-positieve deelnemers ook de partner op de hoogte is van de HIV-status van de deelnemer. Angst om te worden verlaten, angst voor geweld of zelfmoordpogingen worden als redenen aangevoerd om partners niet in te lichten.

Hier stuiten wij al op het eerste bezwaar bij het mogelijk verstrekken van profylactische therapie, want 'Hoe neem je dagelijks tabletten in?' en 'Hoe kom je maandelijks naar de kliniek voor je medicijnen zonder dat je partner daar iets van merkt?' Paren moeten dus samen worden gecounseld; dat is

Het UMC Utrecht was derde met 17 geaccepteerde abstracts. Tezamen nemen deze drie centra wederom meer dan de helft van het aantal presentaties voor hun rekening.

Vanuit de andere academische centra waren, op het Leids Universitair Medisch Centrum na (3), vier presentaties ingediend. Opvallend was het toegenomen aantal presentaties uit het RIVM (6). Voorts viel de teruggang van medewerkers van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam op, die vorig jaar nog 15 presentaties hadden, en dit jaar slechts 4.

De niet-academische ziekenhuizen hadden dit jaar eveneens minder geaccepteerde abstracts. Alhoewel het totaal aantal Nederlandse bijdragen uit de niet-academische centra met 20 leek mee te vallen, kwamen er 10 van deze uit de pen van het commerciële MRL-laboratorium te Hilversum.

Doordat er minder deelnemers waren was er wel meer tijd voor onderling contact en veel Nederlandse deelnemers konden dan ook discussiërend aantreffen tussen de posters.

Zoals gezegd, in 2002 dus wel weer een GSK ICAAC Award, en hopelijk weer een toename van de het aantal Nederlandse bijdragen.

Prof. dr. I.M. Hoepelman, voorzitter GSK-ICAAC-Award

een ietwat precaire aangelegenheid voor onze counselors, maar wel een noodzakelijke als we iets aan interventie willen doen. Een volgend probleem doemt op: hoe krijgen we de benodigde geneesmiddelen voor profylactische behandeling, i.e. isoniazide voor tuberculosepreventie, ononderbroken aangevoerd? Via het Nationale tbc-programma, waar sowieso al problemen zijn om een regelmatige toevoer van geneesmiddelen te garanderen voor therapie, laat staan voor preventieve therapie, lukt dat niet. Voor de preventieve behandeling van andere opportunistische infecties wordt door de WHO cotrimoxazol aanbevolen. Maar wat te denken van resistentie tegen dit antibioticum, in een land waar zelfs ciprofloxacine 'over the counter' is te verkrijgen?

In onze cohortsetting, waar toch een behoorlijk niveau van structuur en organisatie is, zijn deze dagelijkse verstrekkingen mogelijk te garanderen en reguleren. De Ethiopische overheid heeft grootse plannen om antiretrovirale therapie beschikbaar te stellen aan grote groepen in de bevolking; op zich een nobel streven. Hoe echter een ingewikkeld regime van levenslange therapie moet worden geïmplementeerd in een land waar het al lastig is om een tuberculosebehandeling tot een goed einde te brengen, is een vraag die wetenschappers waarschijnlijk meer bezighoudt dan politici.

*Mw. dr. J.W. Dorigo-Zetsma, Expatriate Laboratory Manager
ENARP, P.O. Box 1242, Addis Abeba, Ethiopië*

Uitreiking van de Merial Award voor parasitologie

Dr. Milly van Dijk, medisch parasitoloog van de Afdeling Parasitologie van het LUMC in Leiden, heeft de Merial Award 2001 voor parasitologie gekregen. Aan de prijs zijn een oorkonde en een bedrag van € 2.500 verbonden.

"Malaria is wereldwijd nog steeds de belangrijkste parasitaire infectieziekte, waar jaarlijks meer dan een miljoen mensen aan sterven. Er is geen effectief vaccin tegen malaria, en nieuwe vormen van de parasiet, die resistent zijn tegen de bestaande geneesmiddelen, duiken overal op. De ontwikkeling van een vaccin wordt bemoeilijkt door de complexiteit en variabiliteit van de parasiet, en het is duidelijk dat meer inzicht in de biologie van de parasiet en zijn interacties met de gastheer essentieel is bij de ontwikkeling van een effectief vaccin." Dit zei de voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie, toen hij de prijswinnaar roemde om haar innovatieve en fundamentele onderzoek dat leidde tot de ontwikkeling van de technologie voor genetische modificatie van malaria-parasieten, een techniek die mede door dr. Milly van Dijk in het laboratorium van dr. Andy Waters en dr. Chris Janse van het LUMC in Leiden is ontwikkeld.

Dit soort moleculair en celbiologisch onderzoek aan parasiet-gastheer-interacties zal een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de identificatie en ontwikkeling van nieuwe 'targets' voor vaccins en geneesmiddelen. Genetische transformatie maakt het mogelijk om gericht veranderingen aan te brengen in het erfelijke materiaal (genoom) van de parasiet. Hierdoor is het nu mogelijk om specifieke genen uit te schakelen, genen te veranderen en nieuwe genen in het genoom van de parasiet in te bouwen. In veel laboratoria worden nu genetisch gemodificeerde parasieten gebruikt voor onderzoek aan de structuur en functie van eiwitten van de parasiet, eiwitten die als targets dienen voor vaccins of nieuwe geneesmiddelen.

De Merial Award, die afwisselend naar een medisch of veterinair parasitoloog gaat, wordt jaarlijks toegekend aan een gepromoveerd onderzoeker uit de Benelux die belangwekkend en innovatief werk heeft verricht. De prijs is dit jaar voor de zesde maal uitgereikt. Merial is een van de leidende bedrijven in de wereld op het gebied van pharmaceuticals en vaccins.

Informatie: prof. dr. A.G.M. Tielens, voorzitter Nederlandse Vereniging voor Parasitologie, tel. (030) 253 53 80, fax (030) 253 54 92, e-mail: tielens@biochem.vet.uu.nl



Prijswinnaar dr. M. van Dijk, omringd door juryleden (van links naar rechts) drs. E. Pieke (Merial), prof. dr. A. M. Deelder en prof. dr. A. G. M. Tielens (Nederlandse Vereniging voor Parasitologie.)

Nieuwe richtlijnen van de Werkgroep Infectiepreventie

WIP-richtlijn no. 5a: Infectiepreventie operatiekamers
januari 2002

Deze herziene richtlijn hangt samen met de richtlijnen Algemene voorzorgsmaatregelen operatiekamers.

WIP-richtlijn no. 51a: Infectiepreventie in de urologie
januari 2002

Voor het specialisme specifieke richtlijn.

Nieuwe aanmeldingen NVMM

- Mw. dr. M.P.G. Koopmans, Korte Bergweg 6, 3712 AG Huis ter Heide
- Dr. J.D. Laman, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Afd. Immunologie, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam
- Mw. H.C.A. Oord, Van Brakelplein 14, 9726 HB Groningen
- Dr. O. Pontesilli, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, Afd. Virologie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam
- Mw. dr. A.M. van der Sar, VU Medisch Centrum, Afd. Med. Microbiologie & Infectiepreventie, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam
- Dr. J.A.G. van Strijp, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut, G04.614, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht

Adreswijzigingen

- Dhr. D.A.L.G. Aelvoet, Glaxo SmithKline, Postbus 780, 3700 AT Zeist (voorheen SmithKline Beecham Farma, Rijswijk)
- Dr. J.F. van den Bosch, Intervet UK Ltd., Walton Manor, Walton, Milton Keynes, MK7 7AJ, United Kingdom (voorheen: AKZO-Nobel Intervet International B.V., Boxmeer)

- Mw. dr. B. Duim, Academisch Medisch Centrum, Afd. Medische Microbiologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam
- Dr. M.B. de Jong, Academisch Medisch Centrum, Afd. Medische Microbiologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam (voorheen LUMC, Leiden)
- Mw. dr. A.V.M. Möller, Wilhelmina Ziekenhuis, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 30001, 9400 RA Assen (voorheen Streeklab. voor de Volksgezondheid, Groningen)
- Dr. B.P. Overbeek, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Postbus 30039, 9700 RM Groningen (voorheen Laboratorium voor de Volksgezondheid in Friesland)
- Dhr. F. Spijkers, ADMS-Benelux BV, Postbus 15, 6580 AA Malden (voorheen Becton Dickinson BV, Alphen aan den Rijn)
- Dr. H.T. Tjhie, Stichting PAMM, Postbus 2, 5500 AA Veldhoven (voorheen Academisch Ziekenhuis Maastricht)
- Mw. dr. B.F.M. Werdmuller, Ziekenhuis De Heel, Afd. Medische Microbiologie, Koningin Julianaplein 58, 1502 DV Zaandam (voorheen Wilhelmina Ziekenhuis, Assen)

3 april 2002 - A.M.C. van Rossum

Challenges in the treatment of HIV-I infected children with highly active antiretroviral therapy.
Promotor: prof. dr. R. de Groot. Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam, afd. Kindergeneeskunde, subafd. Infectieziekten/Immunologie.

17 april 2002 - S.M. Arend

Cellular immune responses to mycobacteria: towards specific immunodiagnosis and protection.
Promotors: prof. dr. J.T. van Dissel, prof. dr. T.H.M. Ottenhoff. Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Infectieziekten.

24 april 2002 - L.A. Duits

Human β -defensins in airway epithelial cells and leukocytes. Implications for host defense against infections.
Promotor: prof. dr. J.T. van Dissel. Co-promotors: dr. P.H. Nibbering, dr. P.H. Hiemstra. Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Infectieziekten.

7 mei 2002 - I.H.M. van Loo

Vaccine-driven evolution of *Bordetella pertussis* hinges, in population structure and strain fitness.
Promotors: prof. dr. F.R. Mooi, prof. dr. J. Verhoef. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut voor Microbiologie, Infectieziekten en Ontsteking.

13 mei 2002 - C.J. Buuthof

Flow cytometry, fluorescent probes, and flashing bacteria.
Promotor: prof. dr. F.M. Rombouts. Co-promotors: dr. T. Abee, dr. ir. P. Breeuwer. Wageningen Universiteit, Lab. van Levensmiddelenmicrobiologie.

16 mei 2002 - T.G.M. Lauterslager

Oral immunization of mice using edible vaccines.
Promotors: prof. dr. R. Meloen, prof. dr. P.J.M. Rottier. Co-promotor: dr. L.A.Th. Hilgers. Universiteit Utrecht, Fac. Diergeneeskunde, hoofdafd. Infectieziekten en Immunologie, afd. Virologie.

17 mei 2002 - S. Kuipers

The ancient complement system: Role in physiology and defense.
Promotors: prof. dr. H. van Dijk, prof. dr. J. Verhoef. Co-promotor: dr. M. Castro Cabezas. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut voor Microbiologie, Infectieziekten en Ontsteking.

PROMOTIES

13 december 2001 - M.J. Blok

Monitoring the course of CMV infection by detection of specific viral transcripts.
Promotors: prof. dr. C.A. Bruggeman, prof. dr. J.M. Middeldorp. Co-promotor: dr. C. Vink. Universiteit Maastricht, afd. Medische Microbiologie, Vrije Universiteit Amsterdam.

17 januari 2002 - C.A. Herberts

Naturally processed peptides presented by MHC Class I following measles virus infection.
Promotor: prof. dr. C.J.M. Melief. Co-promotor: dr. C.A.C.M. van Els. Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Immunohaematologie & Bloedbank.

20 februari 2002 - W.B. van Leeuwen

Binary typing of *Staphylococcus aureus*.
Promotor: prof. dr. H.A. Verbrugh. Co-promotor: dr. A. van Belkum. Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten.

21 februari 2002 - J.H. Sloos

Coagulase – negative staphylococci in the hospital environment with emphasis on *Staphylococcus epidermidis*.
Promotor: prof. dr. C.P.A. van Boven. Co-promotor: dr. L. Dijkshoorn. Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie.

28 februari 2002 - V.N.A. Klaren

Ocular toxoplasmosis. The analysis of local humoral and cellular immunity against *Toxoplasma gondii*.
Promotor: prof. dr. A. Kijlstra. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Experimentele Oogheelkunde.

14 maart 2002 - C.L.C. Wielders

The dissemination of resistance to β -lactam and other antibiotics.
Promotor: prof. dr. J. Verhoef. Co-promotor: dr. A.C. Fluit. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut voor Microbiologie, Infectieziekten en Ontsteking.

19 maart 2002 - N.A. Georgiou

Iron chelation and HIV-I replication.
Promotor: prof. dr. J.M.M. Marx. Co-promotors: dr. B.S. van Asbeck, dr. J.T. van der Bruggen. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut voor Microbiologie, Infectieziekten en Ontsteking.

21 maart 2002 - R.P. van Rij

Chemokine receptors in HIV-I infection and AIDS pathogenesis.
Promotor: prof. dr. F. Miedema. Co-promotor: dr. H. Schuitemaker. Universiteit van Amsterdam, AMC, lab. Experimentele en Klinische Immunologie en Sanquin - CLB, afd. Klinische Viro-immunologie.

AGENDA

5 - 8 MEI 2002:

4th European Congress of Chemotherapy and Infection (ECC), Parijs, Frankrijk. Inf.: Congrex Sweden AB, Stockholm, Zweden. Tel.: +46 (0) 8 459 6600, fax: +46 (0) 8 661 9125, e-mail: congrex@congrex.se, Internet: www.congrex.se/ecc-4.

11 JUNI 2002: *

Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie, Groningen. Inf.: Dr. J. Schirm, Streeklab. voor de Volksgezondheid, Postbus 30039, 9700 RM Groningen. Tel.: (050) 521 51 60, fax: (050) 527 14 88, e-mail: schirmj@compuserve.com.

28 JULI - 2 AUGUSTUS 2002:

European Society for Clinical Virology (ESCV) Summer Meeting, The International Congress of Virology, Paris, France. Inf.: Dr. J. Schirm, Streeklab. voor de Volksgezondheid, Postbus 30039, 9700 RM Groningen. Tel (050) 512 51 60, fax: (050) 527 14 88, e-mail: schirmj@compuserve.com, Internet: www.escv.org.

8 - 12 SEPTEMBER 2002:

Third European Congress on Tropical Medicine and International Health, Lissabon, Portugal. Inf.: Prof. dr. F. Antunes, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lissabon, Portugal. Tel.: +351 21 365 2638, e-mail: ip231874@ip.pt.

15 - 18 SEPTEMBER 2002:

5th International Conference of the Hospital Infection Society, Edinburgh International Conference Centre, Edinburgh, UK. Inf.: Concorde Services, HIS2002, Unit 4b, 50 Speirs Wharf, Port Dundas, Glasgow G4 9TB, Scotland, UK. Tel.: +44 (0) 141 331 0123, fax: +44 (0) 141 331 0234, e-mail: his@concorde-uk.com, Internet: www.his2002.co.uk.

20 SEPTEMBER 2002: *

Amstol Symposium 2002, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam. Inf.: Nicolaes Tulp Instituut. Tel.: (020) 566 85 85, fax: (020) 696 32 28, e-mail: tulpinst@amc.uva.nl.

8 OKTOBER 2002: *

Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam. Bijwonen is mogelijk voor leden van de Werkgroep Klinische Virologie of na overleg met het bestuur. Inf.: Secretariaat Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie, p/a LUMC, Klinisch Microbiologisch Laboratorium E4-P, Postbus 9600, 2300 RC Leiden. E-mail: p.rothbarth@rijnland.nl.

21 - 22 NOVEMBER 2002: *

Najaarsvergadering Nederlandse Vereniging voor Microbiologie,

Antwerpen. Inf.: C.H.E. Boel, Stichting PAMM, Laboratorium voor Medische Microbiologie, Veldhoven. Tel.: (040) 888 81 00, fax: (040) 888 81 12, e-mail: E.Boel@pamm.nl.

11 - 13 JANUARI 2003:

European Society for Clinical Virology (ESCV) Winter Meeting,

Lissabon, Portugal. Inf.: Dr. J. Schirm, Streeklab. voor de Volksgezondheid, Postbus 30039, 9700 RM Groningen. Tel.: (050) 512 51 60, fax: (050) 527 14 88, e-mail: schirmjsg@compuserve.com, Internet: www.escv.org.

6 - 8 APRIL 2003:

13th Annual Scientific Meeting of SHEA,

Arlington, Virginia, USA. Inf.: SHEA Meetings Department, New Jersey, USA. Fax: +1 (0) 856 423 3420.

15 - 16 APRIL 2003: *

Voorjaarsvergadering Nederlandse Vereniging voor Microbiologie,

Papendal. Inf.: C.H.E. Boel, Stichting PAMM, Laboratorium voor Medische Microbiologie, Veldhoven. Tel.: (040) 888 81 00, fax: (040) 888 81 12, e-mail: E.Boel@pamm.nl.

24 - 27 AUGUSTUS 2003: *

8th Annual Meeting European Society for Clinical Virology (ESCV),

Lyon, Frankrijk. Inf.: Dr. J. Schirm, Streeklab. voor de Volksgezondheid, Postbus 30039, 9700 RM Groningen. Tel.: (050) 521 51 60, fax: (050) 527 14 88, e-mail: schirmjsg@compuserve.com, Internet: www.escv.org.

* nieuw