

Visie

Van de redactie

Artikelen

Infecties geassocieerd met intravasculaire katheters:
een beknopt overzicht van de stand van zaken

A. Fleer, J.P. Donnelly

Voedselinfecties in Nederland

Y.T.H.P. van Duynhoven, M.A.S. de Wit, L.M. Kortbeek, M.P.G. Koopmans

Voedsel en zoönosen: 'food for thought'

F. Bosma, H.C.A. Oord, J. Schinkel, L.C. Smeets, I.J.B. Spijkerman, M. Wulf

Rubrieken

Werkgroepen en verenigingen

Personalia

Promoties

Agenda

Richtlijnen voor auteurs

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

In het tijdschrift worden zowel fundamentele als klinische aspecten van de Medische Microbiologie belicht. Daarnaast biedt het plaats voor aankondigingen van promoties e.d., evenementen en mededelingen uit de Vereniging.

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

Door het inzenden van kopij verklaart de auteur:

- dat hij/zij het recht van eenmalige publicatie overdraagt aan het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie
- dat het manuscript niet eerder of te zelfde tijd aan een ander Nederlandstalig tijdschrift is aangeboden
- dat hij/zij ermee akkoord gaat dat de redactie het manuscript ter beoordeling aan adviseurs kan voorleggen
- dat met name genoemde personen die aan het tot stand komen van het manuscript hebben bijgedragen, akkoord gaan met de vermelding van hun naam
- dat hij/zij toestemming heeft verkregen voor het publiceren indien het reeds eerder gepubliceerd materiaal betreft.

Oorspronkelijk onderzoek & overzichtsartikel

Hierbij wordt uitgegaan van maximaal vijf gedrukte tijdschriftpagina's inclusief samenvatting en literatuurgegevens (maximaal 3000 woorden). Het manuscript moet een Nederlandse en Engelse samenvatting bevatten van elk maximaal 200 woorden. Maximaal vijf tabellen en/of figuren. Maximaal 30 literatuurverwijzingen.

Casuïstiek

Hierbij wordt uitgegaan van drie gedrukte tijdschriftpagina's, inclusief samenvatting en literatuurgegevens (maximaal 1800 woorden). Het manuscript moet een samenvatting bevatten van maximaal 150 woorden, gevolgd door een beschouwing en een conclusie. Maximaal vijf auteurs noemen. Maximaal drie tabellen en/of figuren. Maximaal 15 literatuurverwijzingen.

Visie

Hierbij wordt uitgegaan van maximaal twee gedrukte tijdschriftpagina's (1200 woorden). Geen tabellen en/of figuren. Maximaal vijf literatuurverwijzingen. In de tekst worden referenties met nummer (in superscript) en niet met naam vermeld.

Ingezonden

In deze rubriek worden commentaren, brieven en reacties op artikelen of brieven opgenomen. Er wordt gelegenheid gegeven tot maximaal twee gedrukte tijdschriftpagina's (1200 woorden) en maximaal vijf literatuurverwijzingen.

Literatuur

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

Voorbeeld:

- 1 Meijere M de, Mervielde L, Bogaert M. Het nut van antibiotica bij acute keelpijn. Ned Tijdschr Geneeskd 1992;136:2314-8. Voor de overige referentievormen wordt verwezen naar de 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals'.

Bacteriële nomenclatuur

Cursief gedrukte tekst dient in het manuscript als cursief dan wel onderstreept te worden aangegeven. Bij het voor de eerste keer noemen van de bacterienaam dient deze voluit te worden geschreven in cursief. Daarna dient de genusnaam te worden afgekort tot de eerste letter ('*S. aureus*', niet '*Staph. Aureus*'). Wanneer de naam van het genus op zichzelf wordt gebruikt zoals in 'er werden stafylokokken gevonden', of 'streptokokkeninfectie' dan wordt niet gecursiveerd. Bij specifiek gebruik van de genusnaam, bv. 'micro-organismen van het genus *Staphylococcus*' wordt wel gecursiveerd. Indien dit meervoud wordt gebruikt zoals bij 'Salmonellae' wordt niet gecursiveerd, maar kan ook worden gekozen voor 'salmonella's'. In samenstellingen wordt aaneengeschreven met een verbindingsstreepje: '*Salmonella*-infecties', '*Salmonella*-species', maar zonder streepje in '*Salmonella* spp.'. Medicamenten of farmaca dienen met generieke naam te worden vermeld.

Tabellen en figuren

Deze dienen op een apart vel in viervoud te worden aangeleverd, alsmede (indien beschikbaar) in digitale versie. Figuren dienen vakkundig te zijn vervaardigd, belettering in handschrift wordt niet geaccepteerd. De afbeeldingen moeten zoveel mogelijk contrasterend zijn. Foto's dienen als glanzende zwart-wit foto's in viervoud te worden ingezonden, verpakt in karton.

Aan de achterkant van uw illustratiemateriaal moet een etiket zijn geplakt met het nummer van de figuur of foto, de naam van de auteur, en een pijl om de bovenkant van de illustratie aan te geven. Schrijf niet direct op de achterkant van het materiaal; lever bij de figuren en foto's gaarne de onderschriften op een aparte pagina.

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

Print het manuscript op degelijk A4-papier met 2,5 cm marges en dubbele interlinie.

Begin telkens op een nieuw vel met:

- titelpagina: titel manuscript, titels namen en werkplaats van auteurs, eventuele dankbetuiging, correspondentieadres van een auteur met telefoonnummer (eventuele telefaxnummers), financiers.
- samenvatting in het Nederlands met een werktitel (max. 3 woorden); voeg drie tot tien trefwoorden toe (bv. "Medical Subject Heading (MeSH)" list of *Index Medicus*).
- Engelstalige titel, summary en keywords als boven.

Geef duidelijk aan welke delen van de tekst cursief dienen te worden gedrukt (b.v. namen van micro-organismen).

Zend het origineel en 3 deugdelijke kopieën van het manuscript inclusief tabellen en figuren, samen met de tekst op diskette (bij voorkeur in Word, evt. WordPerfect) naar het Redactiesecretariaat Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie, Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn.

Elke kopij wordt (tenminste) door de redactie beoordeeld. De redactie behoudt zich het recht voor waar nodig de stijl van het manuscript bij te stellen vanwege de uniformering voor het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie.

In een separate aanbiedingsbrief dient te worden aangegeven uit hoeveel woorden de tekst, inclusief de referenties, samenvattingen en legenda's, bestaat. Tevens dienen de adressen van alle auteurs te worden vermeld; zij dienen door ondertekening aan te geven akkoord te gaan met de inhoud van het manuscript en het feit dat het wordt gepubliceerd in dit Tijdschrift.

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/
Dr. M. van Rijn/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

€ 35,- 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 vervoelvoudigd, 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	71
Van de redactie	72
Artikelen	
Infecties geassocieerd met intravasculaire katheters: een beknopt overzicht van de stand van zaken <i>A. Fleer, J.P. Donnelly</i>	73
Voedselinfecties in Nederland <i>Y.T.H.P. van Duynhoven, M.A.S. de Wit, L.M. Kortbeek, M.P.G. Koopmans</i>	79
Voedsel en zoönosen: 'food for thought' <i>F. Bosma, H.C.A. Oord, J. Schinkel, L.C. Smeets, I.J.B. Spijkerman, M. Wulf</i>	84
Rubrieken	
Werkgroepen en verenigingen	87
Personalia	93
Promoties	93
Agenda	94

Medische microbiologie en de DBC's

Begin juni 2002 vond gedurende twee weken het Tijdsbestedingsonderzoek (TBO) plaats in het kader van het project DBC 2003. In 57 ziekenhuizen liepen de leden van 203 maatschappen met laptopjes rond teneinde gegevens te verzamelen die noodzakelijk zijn om de normtijden (de actuele werktijd van de arts per DBC) te kunnen toetsen. Drie specialismen namen niet deel aan het TBO, te weten de plastische chirurgie, de nucleaire geneeskunde en de medische microbiologie.

Waar gaat het over? In het najaar van 2000 hebben de betrokken brancheorganisaties waaronder de Orde van Medische Specialisten (OMS) zich gecommiteerd aan het DBC 2003-project. Dit project heeft tot doel te komen tot een nieuwe bekostigingssystematiek voor ziekenhuizen en medische specialisten gebaseerd op Diagnose Behandeling Combinaties (DBC's). De Wetenschappelijke Verenigingen vervullen binnen het project een cruciale rol, in het bijzonder ten aanzien van het opstellen en evalueren van typeringslijsten, het ontwikkelen van normtijden per DBC, het vaststellen van de bestaande capaciteit aan medisch specialistische zorg per specialisme ten behoeve van de zogenaamde rondrekening per specialisme (om na te gaan of de normtijd overeenkomt met de werkelijkheid) en om te komen tot een clustering van DBC's.

Bij ondersteunende specialismen zoals de medische microbiologie maakt de productie niet altijd deel uit van een diagnose-behandel-combinatie, bijvoorbeeld bij aanvragen ten behoeve van huisartsen of in het kader van keuringen. Deze specialismen hebben eigen "diagnostische producten (DP's)".

Onze BBC-r heeft een eigen DBC-lijst (eigenlijk DP-lijst) opgesteld en in koploper-ziekenhuizen wordt hiermee ook al geregistreerd.

Besluitvorming over de zogenaamde Hoofdlijnennotitie Plan van Aanpak invoering DBC's is tijdens de Algemene Ledenvergadering van 16 april 2002 opgeschort. Eerst moest er op zijn minst duidelijkheid zijn over het normatief uurtarief. De gegevens van het TBO mochten ook niet worden gebruikt om een uurtarief vast te stellen. Pas na toezegging van het Ministerie van VWS dat de Orde de zeggenschap over de gegevens en uitkomsten van het TBO krijgt en kan aanleveren aan de projectorganisatie DBC 2003 wanneer zij dat wilde, kon de Algemene Ledenvergadering van 23 mei akkoord gaan met het uitvoeren van het TBO. Het project DBC 2003 hoefde dus geen vertraging op te lopen.

De Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie vindt dat eerst duidelijkheid moet worden verkregen over onder andere de hoogte van het uurtarief, de aanpassingen van de Wet Tarieven Gezondheidszorg en (de afschaffing van) het Budgettair Kader Zorg alvorens aan het TBO deel te nemen. De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde had redenen gelegen buiten het DBC-project om niet aan het TBO deel te nemen.

Nogmaals: het doorgaan van het TBO is door de OMS steeds los gezien van het instemmen met het Plan van Aanpak. De reden dat de praktijken van de artsen-microbioloog door de projectorganisatie niet in het TBO is betrokken, is puur organisatorisch. Nadat een lijst van meetlocaties medische microbiologie was samengesteld, was er onvoldoende tijd en waren er onvoldoende mensen voor het inrichten van de palmcomputers, het indelen en toewijzen van observatoren en het starten van voorbereidingen op de locaties. Het is dus niet zo dat de artsen-microbioloog hun medewerking aan het TBO niet hebben verleend. De projectorganisatie zal nagaan op welk tijdstip en onder welke condities een onderzoek voor een 'bezemgroep' in het najaar 2002/voorjaar 2003 zal worden opgezet.

Werklastonderzoeken in onze beroepsgroep zijn niet gemakkelijk. Onze activiteiten laten zich niet eenvoudig vertalen in patiëntgebonden en niet-patiëntgebonden werkzaamheden. Bij niet-eenduidige definities zullen grote verschillen ontstaan tussen de deelnemende artsen-microbioloog.

DBC's/DP's kunnen transparante instrumenten in de gezondheidszorg zijn voor productie en afspraken daarover. Het vastleggen ervan vergt wel de nodige zorgvuldigheid.

Dr. M.F. Peeters, arts-microbioloog, voorzitter Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, St. Elisabeth Ziekenhuis, Postbus 747, 5000 AS Tilburg

R.G.F. Wintermans, arts-microbioloog, voorzitter beroepsbelangencommissie registerleden van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, Franciscus Ziekenhuis, Afd. Medische Microbiologie, Boerhaavelaan 25, 4708 AE Roosendaal

Traceer-en-elimineer-beleid

Stafylokokken gedragen zich sinds de vroege ontwikkeling van antimicrobiële middelen al niet zoals dokters dat graag zien. Vanaf de jaren zestig was de antibiotische era aan het wankelen, hoe houden we de ziekenhuisbacterien in bedwang, nu penicilline niet meer effectief is? Het fenomeen viel redelijk te bestrijden door de innovatie van telkens andere voornamelijk Gram-negatieve middelen, dat verhaal is wel bekend. Maar de stafylokok bleef ouderwets gevoelig voor meticilline en aanverwante antibiotica, tenminste in Nederland. Epidemiologisch gezien gingen Australië, Engeland en later ook de VS ons voor in meticillineresistentie en de daaruit voortvloeiende MRSA-problematiek in de ziekenhuizen. Nu wij nu dan toch wat minder zachtzinnig worden geconfronteerd met dit fenomeen, maken we ons een vocabulaire eigen, dat zich van jaar tot jaar uitbreidt.

Onlangs werd het lovenswaardige initiatief genomen door 'Rotterdam' om een conceptrichtlijn op te stellen en die ter becommentariëring voor te leggen aan alle Nederlandse microbiologen.¹ Dit is een nuttige en noodzakelijke activiteit en ik heb bewondering voor de informele en daardoor efficiënte route die wordt bewandeld.

Gezien de bovenstaande voorgeschiedenis is het niet verwonderlijk dat in de tekst van de richtlijn een aantal termen betreffende dit onderwerp werd overgenomen uit de Angelsaksische landen, evenals door anderen die over dit onderwerp schreven is gedaan.

Ook de overheid riep ons onlangs op tot een hernieuwd elan aangaande de opsporing en inperking van de MRSA-epidemie, een toe te juichen initiatief. Maar om "beleid van *search and destroy*" nu als algemeen geaccepteerde term te beschouwen gaat mij wat ver.² Misschien is bovenstaande vertaling het overwegen waard.

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

1. Richtlijn detectie van Meticilline resistente *Stafylococcus aureus* in Nederland; conclusies en aanbevelingen; e-mail aan alle leden NVMM; maart 2002.
2. Kingma JH. Staatstoezicht op de Volksgezondheid IGZ 2002-07, d.d. 1 juli 2002: MRSA-beleid.

Infecties geassocieerd met intravasculaire katheters: een beknopt overzicht van de stand van zaken

A. FLEER, J.P. DONNELLY

Intravasculaire katheters vormen een essentieel onderdeel van de moderne geneeskunde. Vooral centraal-veneuze katheters zijn een kostbaar en vaak onmisbaar attribuut voor vele kritisch zieke patiënten. Infecties vormen de meest frequente complicatie van deze katheters en zijn verantwoordelijk voor een aanzienlijke morbiditeit en extra kosten. Een van de grootste problemen van deze infecties is de vaststelling ervan; de optimale diagnostiek is nog steeds bron van discussie. De meeste infecties geassocieerd met katheters worden veroorzaakt door de commensale huidflora, vooral coagulase negatieve stafylokokken (CONS). Dit zijn in het algemeen milde infecties met een lage mortaliteit, die effectief te behandelen zijn met antibiotica zonder dat de katheter verwijderd hoeft te worden. Echter, bij kathetersepsis door *Staphylococcus aureus*, Gram-negatieve staven en *Candida*-species dient de katheter altijd te worden verwijderd om ernstige complicatie met mogelijk fatale afloop te voorkomen. Gezien deze feiten is het van belang infecties te voorkomen. Onderzoeken hebben het mogelijk gemaakt richtlijnen voor een effectieve preventie te formuleren. Tevens valt in de toekomst nog het een en ander te verwachten van kathetermaterialen, zoals katheters met een antimicrobiële coating.

Trefwoorden: centraal-veneuze katheters, coagulase negatieve stafylokokken, infecties, intravasculaire katheters

Inleiding

Intravasculaire katheters zijn een onmisbaar gereedschap geworden in de klinische geneeskunde. Recente onderzoeken in de Verenigde Staten hebben uitgewezen dat 20 tot 25 miljoen patiënten, oftewel meer dan 50 procent van de opgenomen patiënten, behandeling ontvangen via een intravasculaire katheter.^{1,2} Uit een Europees onderzoek bleek dit in 1983 in Europa al 63 procent te zijn.³ In de meerderheid van de gevallen betreft het perifere katheters, maar in de Verenigde Staten worden per jaar tevens 3 tot 5 miljoen centraal-veneuze katheters ('CVC's') ingebracht, in Groot-Brittannië 200.000 per jaar.

Infecties vormen de meest frequente complicatie van intravasculaire katheters en zijn verantwoordelijk voor een aanzienlijke morbiditeit en extra kosten. Kathetersepsis of bacteriëmie, de meest belangrijke infectieuze complicaties, is in 80 tot 90 procent van de gevallen geassocieerd met een CVC.⁴ In de Verenigde Staten heeft men berekend dat, bij een conservatieve schatting van de incidentie van CVC-geassocieerde sepsis van 3 tot 8 procent, er per jaar tussen de 100.000 en 400.000 gevallen van kathetersepsis of bacteriëmie zullen optreden.^{1,5} De kosten van een kathetersepsis zijn aanzienlijk: in de Verenigde Staten heeft men begroot dat de kosten kunnen oplopen tot 30.000 dollar per episode.¹ In een recent onderzoek onder chirurgische patiënten kwam men zelfs tot bedragen van 50.000 tot 70.000 dollar per episode.⁶ Alhoewel deze kosten dus aanzienlijk zijn, dient men zich nadrukkelijk te realiseren dat dit Amerikaanse gegevens zijn die niet onverkort van toepassing zijn op de Nederlandse situatie. Nederlandse gegevens met betrekking tot meerkosten van CVC-geassocieerde sepsis ontbreken; wel

is uit onze eigen gegevens van CVC-geassocieerde sepsis op de neonatale intensieve-zorgafdeling bekend dat de verlenging van de opnameduur als gevolg van deze infectie (14 dagen) overeenkomt met schattingen uit Amerikaanse onderzoeken (14 tot 20 dagen).⁷ De meerkosten die dit genereert zullen dus vergelijkbaar zijn, echter prijspeil en andere meerkosten waarschijnlijk niet.

Het huidige artikel beoogt een beknopt overzicht te geven van de stand van zaken met betrekking tot epidemiologie, verwekkers, diagnose, behandeling en preventie van infecties geassocieerd met intravasculaire katheters.

Definities

Infecties geassocieerd met intravasculaire katheters worden onderscheiden in systemische infecties en lokale infecties. Een systemische, met een katheter geassocieerde infectie noemt men katheter-geassocieerde sepsis, septicemie of bacteriëmie en duidt op het aanwezig zijn van algemene verschijnselen van sepsis (sepsissyndroom met koorts, koude rillingen, hypotensie) en een positieve bloedkweek bij een patiënt bij wie geen andere bron voor de bacteriëmie kan worden vastgesteld dan de katheter. Lokale infecties kunnen worden onderscheiden in infecties van de insteekopening (induratie en roodheid beperkt tot enkele centimeters rond de insteekopening, pus uit de insteekopening), of van het tunneltraject bij getunnelde katheters (roodheid en infiltraat in het tunneltraject). Deze definities zijn niet officieel, ook is er geen officiële terminologie. De termen katheter- of CVC-sepsis, -septicemie en -bacteriëmie worden afwisselend gebruikt in de literatuur. In het Nederlands wordt ook wel

de term 'lijnsepsis' gebruikt. Alle termen duiden hetzelfde begrip aan, namelijk een positieve bloedkweek bij een patiënt met een katheter of CVC met algemene tekenen van infectie, waarbij de katheter de enige vastgestelde bron is. Pogingen tot nadere precisering van de verschillende begrippen zijn gedaan door Widmer¹ en meer recentelijk in een document van de Amerikaanse infectieziektenvereniging⁸ (Tabel 1).

Epidemiologie

Infecties geassocieerd met intravasculaire katheters worden vooral bepaald door infecties geassocieerd met CVC's. Het gaat in die gevallen vooral om kathetersepsis, -septicemie of -bacteriëmie, klinisch de meest belangrijke complicatie. Lokale infectieuze complicaties van CVC's zijn relatief zeldzaam. Het omgekeerde is het geval bij perifere katheters, waarbij een bacteriëmie zeldzaam is, maar flebitis een relatief vaak waargenomen complicatie is, met een frequentie die uiteenloopt van 2 tot meer dan 50 procent!² De frequentie van CVC-sepsis vertoont een wijde variatie, van 1 tot 15 procent, welke vooral wordt bepaald door de intensiteit van behandeling, afhankelijk van patiëntenpopulatie en type ziekenhuis en/of afdeling.^{1,5}

Al een decennium geleden werd in de Verenigde Staten vastgesteld dat nosocomiële sepsis een probleem is dat vooral voorkomt in grote academische ziekenhuizen.⁹ Nosocomiële sepsis en vooral CVC-geassocieerde sepsis komt bij uitstek voor op intensive-care-afdelingen (ICU's), met name de neonatale ICU (NICU).^{4,10} De incidentie van CVC-geassocieerde sepsis wordt uitgedrukt als CVC-sepsis per 100 of 1.000 CVC-dagen, zodat duur als onafhankelijke risicofactor wordt uitgeschakeld. Uit de studies van Jarvis en Gaynes blijkt dat op ICU's voor volwassenen de mediane incidentie van CVC-sepsis 5-7 per 1.000 CVC-dagen is, op pediatrie

ICU's 11 per 1.000 CVC-dagen.^{4,10} Dit laatste getal wordt in sterke mate bepaald door de incidentie op NICU's, die een spreiding vertoont van 5 tot zelfs 35 per 1.000 CVC-dagen.^{10,11} Buiten ICU's is de categorie van hematologische en oncologische patiënten een belangrijke risicogroep. Deze patiënten hebben vaak langdurig een centraal-veneuze katheter *in situ*, voor cytostatische behandeling of parenterale voeding. De incidentie van CVC-sepsis bedraagt in deze groep patiënten 1 tot 7 per 1.000 CVC-dagen, waarbij de incidentie het hoogst is bij jonge kinderen van één tot vier jaar oud.

Verwekkers

In de meerderheid van de gevallen wordt CVC-sepsis veroorzaakt door micro-organismen die deel uitmaken van de commensale of transiënte huidflora zoals coagulase negatieve stafylokokken (CONS), *Staphylococcus aureus*, aërobe Gram-negatieve bacteriën en *Candida*-species.^{1,5,7,12} Gram-positieve kokken zijn de belangrijkste verwekkers van CVC-geassocieerde sepsis; in meer dan 50 procent van de gevallen betreft dit CONS, bij premature neonaten zijn deze zelfs in 60-80 procent van de gevallen de verwekkers.⁷ Op de tweede plaats komt *Staphylococcus aureus*. Daarnaast kunnen aërobe Gram-negatieve bacteriën en *Candida*-species dus als verwekker optreden. Gram-negatieve verwekkers kunnen als epidemieën voorkomen door verspreiding onder personeel en patiënten of door besmette medische instrumenten, gecontamineerde infuusvloeistoffen, of bloedproducten¹³, maar ook solitair zonder dat een duidelijke risicofactor aanwijsbaar is. CVC-geassocieerde sepsis door *Candida* is gerelateerd met parenterale voeding, vooral intraveneuze vetemulsies, en het gebruik van breedspectrumantibiotica.¹⁴ CVC-geassocieerde sepsis door *Pseudomonas aeruginosa* treedt vooral op in patiënten met brandwonden en in immuungestoorde patiënten.¹³

Tabel 1. Definities van infecties geassocieerd met intravasculaire katheters

INFECTIE	DEFINITIE
Katheterkolonisatie	Significante groei (kwantitatief of kwalitatief) van een micro-organisme in een kweek van de tip, subcutaan deel of aansluitstuk van de katheter
Flebitis	Induratie of erytheem, warmte en pijn rond de insteekopening
Infectie van de insteekopening	
<i>Microbiologisch</i>	Kweek van het exsudaat van de insteekopening levert een micro-organisme op met of zonder gelijktijdige bacteriëmie
<i>Klinisch</i>	Induratie, erytheem, of pijn in een gebied van enkele centimeters rond de insteekopening met of zonder koorts of pus en met of zonder gelijktijdige bacteriëmie
Tunnelinfectie	Pijn, erytheem en/of induratie in het gebied van de tunneltrajectopening, of een infiltraat in het traject van een getunnelde katheter (b.v. Hickman- of Broviac-katheter) met of zonder gelijktijdige bacteriëmie
Pocketinfectie	Geïnfecteerde vloeistof uit de subcutane pocket van een geheel geïmplanteerde katheter; meestal gepaard gaand met pijn, erytheem en/of induratie, spontane ruptuur en lekkage, of necrose van de overliggende huid met of zonder gelijktijdige bacteriëmie
Sepsis, septicemie, bacteriëmie	
<i>Infusaat-gerelateerd</i>	Groei van hetzelfde micro-organisme uit zowel het infusaat als bloedkweken afgenomen via venapunctie, terwijl aanwijzingen voor een andere bron ontbreken
<i>Katheter-gerelateerd</i>	Bacteriëmie of fungemie (minstens één positieve bloedkweek verkregen via venapunctie) van een patiënt met een intravasculaire katheter en verschijnselen van sepsis (koorts, koude rillingen en/of hypotensie), terwijl geen andere bron aanwijsbaar is behalve de katheter

Aangepast overgenomen uit referentie 8.

Diagnose

Klinische verschijnselen

Klinische verschijnselen van CVC-geassocieerde sepsis zijn meestal niet specifiek. De ernst van de ziekteverschijnselen kan samenhangen met de aard van de verwekkers.^{1,12} CONS-sepsis manifesteert zich vaak alleen door koorts en afwijkende infectieparameters, zoals CRP en leukocytenaantal. De diagnose CVC-geassocieerde sepsis is waarschijnlijk wanneer er een positieve bloedkweek is, er een CVC *in situ* is en er geen andere bron van infectie wordt gevonden.¹² Ook het optreden van koorts of koude rillingen vlak na manipulatie of gebruik van de katheter is verdacht. Er worden bij een CVC-geassocieerde sepsis relatief zelden lokale verschijnselen gevonden, dit komt in hooguit 30 procent van de gevallen voor.¹ De lokale verschijnselen bestaan uit roodheid en zwelling van enkele centimeters rond de insteekopening, met soms pusvorming of bij getunnelde katheters roodheid en induratie in het tunneltraject.^{1,12}

Microbiologische diagnostiek

Het met zekerheid vaststellen van de diagnose CVC-geassocieerde sepsis is moeilijk. Wanneer er klinische verschijnselen van sepsis zijn en de bloedkweek afgenomen uit een CVC is positief, is de diagnose aannemelijk maar niet bewezen. Het bewijst alleen dat de CVC gekoloniseerd is en strooit. Een positieve perifere bloedkweek (via venapunctie verkregen) met dezelfde verwekker versterkt deze aanwijzing, maar vormt ook geen absoluut bewijs.

Over de optimale microbiologische diagnostiek van CVC-sepsis is kortom nog steeds discussie. Er bestaat echter consensus over het belang van afname van gepaarde bloedkweken uit CVC en via venapunctie kort na elkaar. Bovendien is gebleken dat een kwantitatieve of semi-kwantitatieve kweek van het oppervlak van de katheter (meestal de tip) een gevoelige en betrouwbare methode is om de diagnose CVC-sepsis vast te stellen, met name voor katheters die twee weken of korter *in situ* zijn.¹⁵ Echter, wanneer het klinisch onwenselijk is om een CVC te verwijderen, wat meestal het geval zal zijn, is deze laatste methode geen optie. Uit onderzoek is nu gebleken dat bij *in situ* blijven van de CVC, de diagnose CVC-geassocieerde sepsis kan worden gesteld door kwantificering van het aantal kolonievormende eenheden (kve) in het bloed afgenomen uit de CVC en via venapunctie; wanneer dit getal in het bloed uit de CVC vijf- tot tienmaal hoger is dan in het bloed op hetzelfde moment afgenomen uit een perifere vene, ondersteunt dit de diagnose CVC-sepsis. Het finale 'bewijs' is eigenlijk pas geleverd, wanneer bovendien door moleculaire typering (met RAPD of PFGE) is vastgesteld dat het micro-organisme afgenomen uit CVC en perifere bloed van hetzelfde type zijn.

In een recente meta-analyse naar de waarde van verschillende methodes van microbiologische diagnostiek van CVC-sepsis werd de waarde van kwantificering van gepaarde bloedkweken, uit CVC en uit perifere bloed, echter niet bevestigd. Uit deze meta-analyse bleek dat een positieve kwantitatieve kweek van het oppervlak van de CVC een hoge diagnostische waarde had voor katheters die twee weken of korter *in situ* zijn. Hiervoor is het echter noodzakelijk dat de CVC wordt verwijderd, hetgeen – zoals al eerder aangegeven – niet altijd klinisch mogelijk c.q. wenselijk is. Bovendien, zoals hierna zal worden besproken, is voor een effectieve behandeling van de meeste gevallen van CVC-sepsis verwijdering van de katheter niet nodig. Voor katheters met een insertieduur

van meer dan twee weken bleken gepaarde kwantitatieve bloedkweken toch het meest kosteneffectief. Echter, kwantificering van bloedkweken zal in de meeste diagnostische laboratoria vanwege tijd en kosten niet mogelijk zijn. Ook het vaststellen of de isolaten uit de kweek van perifeer en CVC-bloed identiek zijn, zal meestal achterwege worden gelaten; moleculaire typering zal niet in alle diagnostische laboratoria beschikbaar zijn, nog afgezien van de kosten van een dergelijke typering ten opzichte van de baten, namelijk een accurate diagnose.

Als alternatief voor een kwantitatieve bloedkweek is recentelijk een methode gepubliceerd waarbij een Gram- en acridine-oranje-typering wordt gemaakt van het sediment van gecentrifugeerd bloed afgenomen uit de katheter.¹⁶ Een andere methode registreert het verschil in tijd waarin de bloedkweken afgenomen uit de CVC en uit perifere bloed positief worden. Dit noemt men "differential time to positivity".¹⁷ Beide methoden zijn echter niet nieuw, maar zijn een variant op de hiervoor beschreven kwantitatieve bloedkweken uit CVC en venapunctie. Bij een patiënt met CVC-geassocieerde sepsis bevat bloed uit de CVC een hoger aantal kve per ml dan perifere bloed. De waarde van deze relatief nieuwe methoden voor de diagnostiek van CVC-sepsis moet nog worden vastgesteld, maar de "differential-time-to-positivity"-methode van Blot lijkt aantrekkelijk, omdat het een bruikbare methode is die haalbaar is voor laboratoria die een bloedkweekautomaat gebruiken, terwijl er geen extra kosten en/of aanpassingen van apparatuur noodzakelijk zijn.¹⁷ De belangrijkste diagnostische richtlijnen voor het vaststellen van infecties geassocieerd met intravasculaire katheters zijn samengevat in Tabel 2.

Tabel 2. Diagnostiek van infecties geassocieerd met intravasculaire katheters

KWEEK VAN DE KATHETER
<ul style="list-style-type: none">• Kweek katheter (tip, subcutaan deel) alleen bij vermoeden op een katheterinfectie; routinematig kweken is zinloos• Kweek katheter (semi)kwantitatief• Kweken van katheter in bouillon is niet zinvol
BLOEDKWEKEN
<ul style="list-style-type: none">• Bij voorkeur moet een gepaarde bloedkweek worden afgenomen, d.w.z. bloed uit zowel katheter als via venapunctie, kort na elkaar• Indien mogelijk is kwantificering van het aantal kve/ml bloed aan te bevelen; een ratio van 5:1 of hoger van het aantal kve/ml in het bloed uit de katheter ten opzichte van perifere bloed is een sterke aanwijzing voor een kathetersepsis• Alternatieven voor kwantificering zijn: "differential time to positivity"¹⁷ of acridine-oranje- en Gram-kleuring van het sediment van gecentrifugeerd bloed afgenomen uit de katheter¹⁶

Aangepast overgenomen uit referentie 8.

Behandeling

CVC-geassocieerde sepsis

Coagulasenegatieve stafylokokken zijn in meer dan 50 procent van de gevallen de verwekkers van CVC-sepsis^{1,5,12}, in prema-

ture neonaten zelfs in 60 tot 80 procent.⁷ Men is het erover eens dat CVC-sepsis door CONS kan worden behandeld met antibiotica zonder dat de katheter hoeft te worden verwijderd. Als de patiënt snel opknapt is een therapieduur van zeven tot tien dagen adequaat. Als antibioticum van eerste keuze wordt in de Angelsaksische literatuur meestal vancomycine aanbevolen, vanwege de hoge mate van methicillineresistentie van CONS, namelijk 50 tot 80 procent van de isolaten¹, in NICU's zelfs tot 90 procent.¹⁸ Dit heeft geleid tot een forse stijging van het vancomycinegebruik, vooral in de Verenigde Staten, maar ook in Europa.¹⁹ Het gevaar dat dit kan leiden tot vancomycineresistentie onder stafylokokken, ook onder *Staphylococcus aureus*, is allerminst denkbeeldig, zoals inmiddels is gebleken.²⁰ Onder CONS was glycopeptideresistentie al eerder beschreven, met name onder *S. epidermidis* en *S. haemolyticus*.²¹ Om het gevaar van een explosieve groei van glycopeptideresistentie onder stafylokokken en andere Gram-positieve kokken het hoofd te bieden, zijn alternatieven noodzakelijk. Een alternatief voor glycopeptiden kan onder bepaalde condities een cefalosporine van eerste of tweede generatie zijn, zoals wij hebben aangetoond voor CVC-sepsis door CONS bij premature neonaten.¹⁸ Op grond van de bevindingen in het laatste onderzoek en het in het algemeen milde klinische beeld van deze infecties, is ons inziens een start van de behandeling met cefalotine/cefazoline, eventueel amoxicilline/clavulaanzuur verantwoord. Bij uitblijven van klinische verbetering binnen twee à drie dagen, of bij aangetoonde resistentie tegen genoemde middelen, kan vancomycine worden ingezet. Resistentie tegen cefalotine c.q. amoxicilline-clavulaanzuur dient wel onafhankelijk te zijn vastgesteld, en niet te worden gebaseerd op methicillineresistentie of aanwezigheid van het *mecA*-gen. Uit onze ervaring bleek namelijk dat van *mecA*-positieve CONS-bloedisolaten circa 80 procent het product van *mecA*, PBP2a, niet of nauwelijks tot expressie brengt en bovendien *in vitro* gevoelig bleek voor cefalotine/amoxicilline-clavulaanzuur. Dit laatste zou het goede klinische effect van cefalotine, zoals vastgesteld in het hiervoor genoemde onderzoek¹⁸, kunnen verklaren.

Inmiddels zijn er enige nieuwe middelen op de markt gekomen voor de behandeling van infecties door resistente Gram-positieve kokken, zoals quinupristine-dalfopristine, linezolid en enkele fluoroquinolonen (moxifloxacin, clinafloxacin).²² Optimale behandeling van CVC-sepsis door andere verwekkers dan CONS, met name *S. aureus*, Gram-negatieve staven en *Candida*-species, vereist daarentegen verwijdering van de katheter.^{1,5,7,12} Nalaten van verwijderen van de katheter bij CVC-sepsis door *S. aureus* kan leiden tot ernstige complicaties, zoals endocarditis en osteomyelitis, bij CVC-sepsis door *Candida* en door Gram-negatieve staven tot persisteren van de fungemie, respectievelijk bacteriëmie.^{1,5}

Naast verwijderen van de katheter wordt een behandelingsduur van minstens 14 dagen aanbevolen voor ongecompliceerde CVC-sepsis door *S. aureus* en *Candida*.^{1,5} Wanneer er complicaties optreden zal het verloop moeten aangeven hoe lang de therapie moet worden voortgezet, maar bij *S. aureus* kan een behandelingsduur van vier tot zelfs acht weken noodzakelijk zijn.

Voor de behandeling van CVC-sepsis door *Candida* is inmiddels aangetoond dat fluconazol even effectief is als amfotericine B in niet-neutropenische patiënten en pasgeborenen.^{23,24} CVC-sepsis door Gram-negatieve staven kan, na verwijdering van de katheter, worden behandeld met een zeven- tot tien-

daagse kuur van adequate intraveneuze antibiotica^{1,5}, mits er geen complicaties optreden.

Lokale infecties

Voor lokale infecties worden de volgende richtlijnen aangegeven. Bij een infectie van de insteekplaats kan de CVC *in situ* blijven en volstaat lokale verzorging, een benadering die effectief is in 80 tot 90 procent van de gevallen. Kans op falen van dit beleid valt vooral te verwachten bij isolatie van *S. aureus* en Gram-negatieve staven. Infecties van de tunnel of van een geïmplanteerde port-a-katheter vereisen verwijdering van de katheter.^{1,8} Wat betreft dit laatste zijn er casuïstische mededelingen dat bij tunnelinfecties de CVC kan worden gespaard als er een antibioticumcombinatie met rifampicine wordt toegepast. Ten slotte wordt verwezen naar de recentelijk gepubliceerde richtlijnen voor het beleid bij CVC-infecties, uitgegeven door de Amerikaanse infectieziektenvereniging.⁸ Deze richtlijnen zijn kort samengevat in Tabel 3.

Tabel 3. Beleid bij infecties geassocieerd met intravasculaire katheters

LOKALE INFECTIES
<ul style="list-style-type: none">• Lokale verzorging is meestal effectief (80 tot 90 procent van de gevallen); kans op falen bij <i>S. aureus</i> en bij Gram-negatieve staven• Bij infectie van de kathetertunnel of van een geïmplanteerde port dient de katheter c.q. port te worden verwijderd
KATHETERSEPSIS
<ul style="list-style-type: none">• Stel vast of er werkelijk een kathetersepsis aanwezig is; is er een andere bron voor de sepsis?; veel katheters blijken onnodig te worden verwijderd!• Ga na of de katheter nog nodig is; verwijdering van de katheter is de meest effectieve behandeling!• Infecties door coagulasenegatieve stafylokokken (CONS) kunnen worden behandeld met antibiotica zonder dat de katheter hoeft te worden verwijderd• Bij kathetersepsis door <i>S. aureus</i>, Gram-negatieve staven of <i>Candida</i> moet de katheter worden verwijderd en is daarnaast behandeling met antibiotica noodzakelijk; duur behandeling: twee weken bij ongecompliceerde <i>S. aureus</i> of <i>Candida</i>-infectie, bij infectie door Gram-negatieve staven is 7 tot 10 dagen adequaat; bij complicaties is de duur afhankelijk van klinische respons

Afgeleid van tabel 6 uit referentie 8; voor meer gedetailleerde aanbevelingen zie tabel 6 uit deze referentie.

Preventie

Gezien het feit dat de levensduur van centraal-veneuze katheters vooral wordt bedreigd door infectieuze complicaties is er veel onderzoek gedaan naar effectieve maatregelen om het risico hierop te beperken. Voor een gedetailleerde bespreking van de verschillende maatregelen en hun effectiviteit in het voorkomen van CVC-geassocieerde infecties wordt verwezen naar overzichtsartikelen.^{1,12,25,26} Kort samengevat hebben de volgende maatregelen hun nut bewezen om CVC-geassocieerde infecties te voorkomen,

vastgesteld in prospectieve gerandomiseerde klinische onderzoeken:

- speciale teams voor het inbrengen en bewaken van katheters (zogenoemde katheter-, IV-, of infuus-teams); de ‘evidence base’ is hier overigens maar smal (enkele onderzoeken) en betreft vooral perifere katheters, dus in het algemeen vroege complicaties;
- ‘antibiotic locks’, waarbij een antibioticumoplossing, meestal vancomycine gemengd met heparine, voor enige tijd (één uur of een aantal uren) wordt achtergelaten in de katheter. Er is enige tijd discussie geweest over het nut van deze ‘locks’, maar recentelijk is in een prospectief gerandomiseerd onderzoek in neutropenische patiënten aangetoond dat dergelijke ‘locks’ een effectieve preventie bieden tegen CVC-geassocieerde sepsis²⁷;
- katheters met een antibioticabevattende manchet (bijvoorbeeld *Vita Cuff*);
- het gebruik van katheters die geïmpregneerd zijn met desinfectantia (chloorhexidine-zilversulfadiazine) of antibiotica (minocycline-rifampicine).

Beide laatste maatregelen voorkomen natuurlijk primair kolonisatie en lokale infectie van katheters met huidbacteriën, maar blijken bovendien ook een significante reductie te geven van CVC-geassocieerde sepsis. Overigens gaven niet alle onderzoeken met katheters voorzien van een coating met desinfectantia een positief resultaat, en het is interessant en van belang te vermelden dat in het tot nu toe enige prospectieve vergelijkende onderzoek van de twee types geïmpregneerde katheters de antibiotica-katheters significant effectiever bleken dan de desinfectantia-katheters, vooral bij een insertieduur van zeven of meer dagen.²⁸ Men schrijft deze grotere effectiviteit toe aan het feit dat coating met antibiotica zowel aan binnen- als buitenzijde van de katheter plaatsvindt, terwijl de desinfectantia-coating alleen aan de buitenzijde wordt aangebracht. Aangenomen wordt hierbij dat vroege CVC-infecties vooral berusten op externe kolonisatie van de katheter, en late infecties (na een week tot tien dagen) op intraluminaire kolonisatie, waarop de desinfectantia-katheter dus geen effect heeft, vanwege afwezigheid van interne coating. Verder onderzoek is nodig om vast te stellen hoe het preventieve effect van deze antimicrobiële katheters optimaal kan worden benut.

Korte of continue profylaxe met vancomycine is ook bestudeerd als profylactische maatregel en bleek effectief om CVC-geassocieerde sepsis te voorkomen in premature pasgeborenen^{29,30}, maar gaf wisselende resultaten in neutropenische- en beenmergtransplantatiepatiënten.^{31,32} De protocollen waren overigens verschillend in de twee groepen patiënten, namelijk langdurige toediening bij de pasgeborenen tegen korte profylaxe bij de neutropenie-transplantatiegroep. Bovendien wordt een dergelijke profylaxe als algemeen beleid ontraden, vanwege het gevaar van selectie van glycopeptideresistente Gram-positieve kokken. Zowel voor deze laatste maatregel als voor katheters geïmpregneerd met antibiotica of desinfectantia beveelt men aan om de toepassing hiervan te beperken tot bepaalde risicogroepen die aan een aantal criteria voldoen.³³ Dit betreft patiënten bij wie de katheter langdurig *in situ* moet blijven, die een hoog risico lopen op een CVC-geassocieerde infectie en bij wie een dergelijke infectie een relatief ernstige complicatie is, zoals beenmergtransplantatiepatiënten en premature pasgeborenen.

Tot de maatregelen waarvan is aangetoond dat ze niet zinvol

zijn om een CVC-infectie te voorkomen behoort het routinematig wisselen van de katheter via een voerdraad of van de katheterinsertieplaats, bijvoorbeeld eenmaal per drie dagen. Er wordt geadviseerd een CVC *in situ* te laten zolang er geen reden is om deze te vervangen.^{1,25,34}

Ten slotte kan ook de keuze van de plaats van insertie van de CVC en van het soort veneuze toegang bijdragen tot preventie van CVC-geassocieerde infecties. Er is aangetoond dat insertie in de vena subclavia minder kans op infectie geeft dan in de vena jugularis of vena femoralis.^{1,25,26} Wanneer een langdurige veneuze toegang is vereist, is het inbrengen van een getunnelde katheter of implantatie van een port-a-katheter te overwegen. Het risico op infectie is hierbij significant lager gebleken dan bij een ongetunnelde katheter.^{7,12,25,26}

Conclusie

Intravasculaire katheters zijn een essentieel onderdeel van de moderne geneeskunde. Centraal-veneuze katheters zijn een kostbaar en vaak onmisbaar attribuut voor vele kritisch zieke patiënten. Infecties vormen de meest frequente complicatie en zijn verantwoordelijk voor een aanzienlijke morbiditeit en kosten. Onderzoek naar de pathogenese, epidemiologie en behandeling heeft er in de afgelopen tien jaar toe geleid dat richtlijnen konden worden geformuleerd voor meer effectieve strategieën voor behandeling en preventie van deze infecties. Het valt te voorzien dat de incidentie van deze ‘katheterinfecties’ nog verder kan worden gereduceerd door ontwikkelingen op het gebied van kathetermaterialen.

Summary

Indwelling vascular devices are an essential tool of modern medicine. Particularly central venous catheters are often a real “life line” for critically ill patients, notably in intensive care and haematology-oncology patients. Infections constitute the most frequent complication of these devices and are associated with significant morbidity, more rarely mortality, and increased cost and hospital stay. Diagnosis of these infections poses a considerable challenge and optimal methods are still a matter of debate, not in the least because a consensus on how to define these infections is still lacking. A guideline to better define, diagnose and manage these infections was recently launched by the Infectious Diseases Society of America. The majority of these infections are caused by skin commensals, notably coagulase-negative staphylococci. These are mild infections with a low mortality, which can be treated effectively by antibiotics alone without removal of the catheter. In contrast, catheter-related infections due to *Staphylococcus aureus*, Gram-negative bacilli and *Candida* species require removal of the device for effective treatment and to prevent complications and a fatal course. The ultimate goal is effective prevention and in this area there are some promising developments, most notably with antimicrobial-impregnated catheters.

Dr. A. Fleer, arts-microbioloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum, Afd. Medische Microbiologie, KC.02.069.1, Postbus 85090, 3508 AB Utrecht

Dr. J.P. Donnelly, microbioloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Afd. Medische Microbiologie, Geert Grooteplein Zuid 24, 6525 GA Nijmegen

Literatuur

1. Widmer AF. Central venous catheters. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-related infections. New York-Basel-Hong Kong: Marcel Dekker, Inc. 1997: 183-215.
2. Mayhall CG. Peripheral venous catheters. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-related infections. New York-Basel-Hong Kong: Marcel Dekker, Inc. 1997: 217-58.
3. Nystrom B, Larsen SO, Dankert J, et al. Bacteraemia in surgical patients with intravenous devices: a European multicenter incidence study. *J Hosp Infect* 1983;4:338-49.
4. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *Am J Med* 1991;91:5185-91.
5. Raad II. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998;351:893-8.
6. Dimick JB, Pelz, RK, Consunji R, Swoboda SM, Hendrix CW, Lipsitt PA. Increased resource use associated with catheter-related bloodstream infection in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001;136:229-34.
7. Fleer A, Krediet TG, Gerards LJ, Roord J. Catheter-related infections in pediatric patients. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-related infections. New York-Basel-Hong Kong: Marcel Dekker, Inc. 1997: 387-410.
8. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Infect Dis* 2001;32:1249-72.
9. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *Am J Med* 1991;91:586-9.
10. Gaynes RP, Martone WJ, Culver DH, et al. Comparison of rates of nosocomial infections in neonatal intensive care units in the United States. *Am J Med* 1991;91:5192-6.
11. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics* 1996;98:357-61.
12. Maki DG. Infections caused by intravascular devices used for infusion therapy. In: Bisno AL, Waldvogel FA, eds. Infections associated with indwelling medical devices. Washington, DC: ASM Press. 1994: 155-205.
13. Seifert H. Catheter-related infections due to Gram-negative bacilli. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-related infections. New York-Basel-Hong Kong: Marcel Dekker, Inc. 1997: 111-38.
14. Wey SB, Colombo A. Fungal infections of catheters. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-related infections. New York-Basel-Hong Kong: Marcel Dekker, Inc. 1997: 139-56.
15. Siegman Y, Anglim A, Shapiro DE, Adal KA, Strain BA, Farr BM. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1997;35:928-36.
16. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, McMahon MJ. Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. *Lancet* 1999;354:1504-7.
17. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071-7.
18. Krediet TG, Jones ME, Gerards LJ, Fleer A. Clinical outcome of cephalothin versus vancomycin therapy in the treatment of coagulase-negative staphylococcal septicemia in neonates: relation to methicillin resistance and *mecA* gene carriage of blood isolates. *Pediatrics* 1999; <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/3/e29>.
19. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1303-4.
20. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997;350:1670-3.
21. Kloos WE, Bannerman RL. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:117-40.
22. Brooks AK, Zervos MJ. New antimicrobial agents for Gram-positive infections. *Curr Op Infect Dis* 1998;11:667-71.
23. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *New Engl J Med* 1994;331:1325-30.
24. Dreissen M, Ellis JB, Cooper PA, et al. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1107-12.
25. Jansen B. Current approaches to the prevention of catheter-related infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-related infections. New York-Basel-Hong Kong: Marcel Dekker, Inc. 1997: 411-46.
26. Pearson ML, Hierholzer WJ, Garner JS, et al. Guideline for the prevention of intravascular device-related infections. *Am J Infect Control* 1996;24:262-93.
27. Carratala J, Niubo J, Fernandez-Sevilla A, et al. Randomized, double-blind trial of an antibiotic-lock technique for prevention of gram-positive central venous catheter-related infection in neutropenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2200-4.
28. Darouiche RO, Raad I I, Heard SO, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *N Engl J Med* 1999;340:1-8.
29. Kacica MA, Horgan MJ, Ochoa L, et al. Prevention of Gram-positive sepsis in neonates weighing less than 1500 grams. *J Pediatr* 1994;125:253-8.
30. Spafford PS, Sinkin RA, Cox C, et al. Prevention of central venous catheter-related coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. *J Pediatr* 1994;125:259-63.
31. Ranson MR, Oppenheim BA, Jackson A, et al. Double-blind placebo controlled study of vancomycin prophylaxis for central venous catheter insertion in cancer patients. *J Hosp Infect* 1990;15:95-102.
32. Vassilomanolakis M, Plataniotis G, Koumakis G, et al. Central venous catheter-related infections after bone marrow transplantation in patients with malignancies: a prospective study with short-course vancomycin prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:77-80.
33. Saint S, Veenstra DL, Lipsky BA. The clinical and economic consequences of nosocomial central venous catheter-related infection: are antimicrobial catheters useful? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:375-80.
34. Timsit JF. Scheduled replacement of central venous catheters is not necessary. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:371-4.

Voedselinfecties in Nederland

Y.T.H.P. VAN DUYNHOVEN, M.A.S. DE WIT, L.M. KORTBEEK, M.P.G. KOOPMANS

In Nederland doen zich jaarlijks 4,5 miljoen gevallen van gastro-enteritis voor, waarvan naar schatting circa 300.000 tot 750.000 ziektegevallen ten gevolge van besmet voedsel. Belangrijke verwekkers van voedselinfecties zijn *Norwalk-like virus*, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. en *Clostridium perfringens*. Wijzigingen in het voorkomen van voedselinfecties en voedselpathogenen worden gevolgd via meldingen van epidemieën van voedselinfecties bij de Keuringsdiensten van Waren, wettelijke meldingen van artsen aan de Inspectie Gezondheidszorg en via laboratoriumsurveillance, zoals de virologische weekstaten, het Laboratorium Surveillance Infectieziekten-project en ISIS. Sinds 2000 is er sprake van een stijging in aantal geïsoleerde *Campylobacter* spp. en sinds 2001 is er eveneens een lichte toename zichtbaar in het aantal geïsoleerde *Salmonella* spp., met name ten gevolge van een stijging in de doorgaans multiresistente *S. typhimurium* DT 104. Onlangs is onderzoek begonnen naar de bronnen van infectie van deze bacteriën, waaronder diverse soorten voedsel, in samenwerking met medisch-microbiologische laboratoria. Informatie over de bronnen moet (nieuwe) aanknopingspunten bieden voor preventie van deze opnieuw in opmars zijnde pathogenen. Bij onderzoek van epidemieën van (voedselgerelateerde) gastro-enteritis is tot dusverre onderzoek naar de rol van virussen en parasieten onderbelicht geweest. Meer kennis over het relatieve belang van deze pathogenen zou kunnen worden verkregen door meer gerichte diagnostiek bij de betrokken patiënten. Daarnaast zou ook de ontwikkeling van detectiemethoden voor virussen in voedsel, en mogelijk ook parasieten wanneer deze een rol van betekenis blijken te spelen, moeten worden gestimuleerd.

Trefwoorden: *Campylobacter*, *Clostridium perfringens*, gastro-enteritis, *Norwalk-like virus*, *Salmonella*, voedselinfecties

Inleiding

Hoeveel voedselinfecties treden er jaarlijks op in Nederland en welke micro-organismen spelen daarbij een belangrijke rol? De vraag is simpel, het antwoord helaas niet. De reden: beschikbare informatie over voedselinfecties in Nederland is beperkt en fragmentarisch.

Gastro-enteritis en voedselinfecties

Veel voedselinfecties leiden onder meer tot klachten van braken of diarree bij de patiënt, vaak ook gastro-enteritis genoemd. Op basis van twee epidemiologische onderzoeken naar gastro-enteritis in de Nederlandse bevolking (Sensor, 1999) en in Nederlandse huisartspraktijken (NIVEL, 1996-1999) zijn schattingen verkregen van de incidentie en de etiologie^{1,2}; jaarlijks doen zich circa 4,5 miljoen episodes van gastro-enteritis voor (ruim één op de vier inwoners), waarvan er circa 220.000 aanleiding zijn om een huisarts te consulteren (gemiddeld vijf procent van alle patiënten). De belangrijkste microbiële oorzaak van gastro-enteritis in Nederland was *Norwalk-like virus* (NLV), gevonden in 11 procent van de patiënten. Andere belangrijke verwekkers waren rotavirus, *Giardia lamblia* (beide gevonden bij circa vier procent), Sapporo-like virus (SLV), *Campylobacter* spp. en *Cryptosporidium parvum* (elk bij circa twee procent van de patiënten). In de huisartspraktijk spelen bacteriën een meer prominente rol, waarbij *Campylobacter* spp. het meest frequent werd gevonden (tien procent van de patiënten), gevolgd door *G. lamblia*, rotavirus, NLV (elk bij circa vijf procent van de patiënten) en *Salmonella* spp. (bij vier procent gevonden). Alhoewel er dus actuele en betrouwbare informatie is over

gastro-enteritis in Nederland, is daaruit nog niet af te leiden welk deel van de gevallen is veroorzaakt door besmet voedsel. Er zijn namelijk meer transmissieroutes voor pathogenen die gastro-enteritis veroorzaken, zoals blootstelling aan geïnfecteerde personen, geïnfecteerde huisdieren, landbouwhuisdieren en besmet water.

Desalniettemin kan door combinatie van gegevens en met behulp van aannames een globale schatting worden gegeven van de omvang van de voedselinfectieproblematiek in Nederland. De Gezondheidsraad kwam daarbij uit op grofweg een kwart tot één miljoen gevallen van gastro-enteritis door voedselinfecties van bekende pathogene micro-organismen.³ Inmiddels zijn voor een deel van de gegevens die door de Gezondheidsraad zijn gebruikt betere gegevens voorhanden, zoals meer recente incidentiecijfers voor veel van de pathogenen^{1,2,4}, maar ook een beter wetenschappelijk onderbouwde schatting van het mogelijke aandeel van voedsel bij gastro-enteritis door NLV, rotavirus, SLV en *Giardia*.^{5,6} Uitgaande van de meest actuele gegevens bedraagt het aantal gevallen van gastro-enteritis door voedselinfecties ruim 300.000 tot 750.000 per jaar (Tabel 1).

In een aantal gevallen zullen de voedselinfecties leiden tot ernstige complicaties, zoals het Guillain Barré-syndroom na een *Campylobacter*-infectie (circa 60 gevallen per jaar), reactieve artritis na diverse bacteriële infecties (onbekend aantal van de totaal circa 6.000 gevallen per jaar door infecties met voedselpathogenen), en het hemolytisch-uremisch

Tabel 1. Gastro-enteritis (GE) bij de mens in Nederland, aantal laboratoriumbevestigde gevallen, huisartsconsulten, overall incidentie en aandeel door voedsel

GE-VERWEKKER	LABORATORIUM-BEVESTIGDE GEVALLEN GESCHATTE INCIDENTIE/JAAR	BIJ DE HUISARTS (NIVEL 1996-1999) % POS INCID./JAAR		IN ALGEMENE BEVOLKING (SENSOR 1999) % POS INCID./JAAR		VOEDSEL ATTRIBUTIEVE FRACTIE	AANTAL VOEDSELGERELATEERDE GEVALLEN VAN GASTRO-ENTERITIS
				RUW/ GESTAND. ⁶	UITGAANDE VAN GESTAND.%		
<i>Campylobacter</i> spp.	5.000-6.000 ¹	10,5	23.000	1,3/2,4	107.000	0,3-0,8 ⁸	32.100-85.600
<i>Salmonella</i> spp.	3.000-4.000 ¹	3,9	8.600	0,4/1,2	53.500	>0,9	48.200-53.500
<i>Shigella</i> spp.	300-500 ¹	0,1	(<1.000)	0,0/0	(1.000-10.000) ref. 3	0,1-0,5	100-5.000
STEC O157	40-60 ²	0,1	(<500)	0,0/0	1.250 (90-6.700) ref. 21	0,5-0,9	625-1.125 (45-6.000)
Overige path. <i>E. coli</i>	Geen gegevens	-	-	-	-	Onbekend	Onbekend
<i>S. aureus</i> -toxinen	Geen gegevens	-	-	5,6/5,3 ⁷	(236.000) ⁷	1	(236.000) ⁷
<i>B. cereus</i>	Geen gegevens	-	-	1,8/0,8	35.700	1	35.700
<i>C. perfringens</i>	Geen gegevens	-	-	2,3/3,3	147.000	1	147.000
<i>Y. enterocolitica</i>	100-250 ¹	0,7 ⁵	(<500)	0,4/1,5 ⁵	(1.000-10.000) ref. 3	>0,9	(900-10.000)
Adenovirus (40/41)	ca. 2.000 ³	2,2	4.800	3,8/1,1	49.100	Onbekend	Onbekend
Astrovirus	Geen gegevens	1,5	3.300	2,0/1,4	62.400	Onbekend	Onbekend
Rotavirus groep A	2.400-3.100 ³	5,3	11.700	7,3/4,3	191.800	0-0,1 ^{ref. 5}	0-19.200
Sapporo-like virus	Geen gegevens	2,1	4.600	6,3/2,4	107.000	0-0,1 ^{ref. 5}	0-10.700
<i>Norwalk-like virus</i>	Geen gegevens	5,0	11.000	16,1/11,2	499.500	0,1-0,2 ^{ref. 5}	50.000-100.000
<i>C. parvum</i>	Geen gegevens	2,1	4.600	2,0/1,8	80.300	Onbekend	Onbekend
<i>Cyclospora</i> spp.	Geen gegevens	0,1	-	0,0/0	(<500)	Onbekend	Onbekend
<i>G. lamblia</i>	200-400 ⁴	5,4	11.900	5,0/3,7 ⁷	(165.000) ⁷	<0,3 ^{ref. 6}	(0-50.000) ⁷
<i>E. histolytica</i>	Geen gegevens	1,1	2.400	0,1/0,2	8.900	Onbekend	Onbekend

¹ Gebaseerd op cijfers Laboratorium Surveillance Infectieziekten 1999-2000 (*Yersinia* 1991-1996), rekening houdend met de dekkinggraad van de streeklaboratoria (ref. 4)

² Gebaseerd op cijfers van de geïntensiverde surveillance van STEC O157, 1999-2000, rekening houdend met de participatiegraad van de laboratoria (85%)

³ Gebaseerd op cijfers van de Virologische weekstaten 1999-2000, rekening houdend met de dekkinggraad van de virologische laboratoria (38%) (ref. 14)

⁴ Gebaseerd op gegevens van de 8 laboratoria in het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS) in 1999-2000

⁵ Geen pathogene serotypen hierbij gevonden

⁶ Eerste percentage is ruwe percentage gevonden in feces, tweede percentage geeft het percentage gestandaardiseerd naar leeftijd, geslacht en cohort

⁷ Aangezien de verwekker even vaak/vaker gevonden werd in feces v. controles zonder gastro-enteritis zal het niet altijd de oorzaak van de GE zijn geweest, dus overschatting

⁸ In (inter)nationaal uitgevoerd onderzoek kan tot dusverre niet meer dan 30-80% van de infecties worden verklaard met de geïdentificeerde risicofactoren (zijn niet alle voedsel)

syndroom als complicatie van een infectie met Shiga-toxine-producerende *E. coli* (STEC) (20 tot 30 gevallen per jaar).³

Andere infectieziekten door voedselpathogenen

Andere, doorgaans ernstigere, ziekten die kunnen worden veroorzaakt door enterale pathogenen zijn bijvoorbeeld cholera (<5 meldingen per jaar), tyfus (<50 per jaar), paratyfus (<50 per jaar), botulisme (<5 per jaar), listeriose (<50 per jaar), trichinellose (<5 per jaar), toxoplasmose (onbekend, naar schatting enkele honderden tot duizenden per jaar), brucellose (<5 per jaar), Q-koorts (circa 10 per jaar) en hepatitis A (600 tot 800 aangiften per jaar). Het aantal gevallen per jaar voor de meeste van deze infectieziekten is echter beperkt, waarbij bovendien een belangrijk deel in het buitenland wordt opgelopen. Het aantal gevallen van hepatitis A en toxoplasmose is echter beduidend hoger, maar het is onbekend welk deel daarvan toe te schrijven is aan consumptie van besmet voedsel.

Epidemieën van voedselinfecties

In Nederland worden epidemieën van voedselinfecties en -vergiftigingen onderzocht door Gemeenschappelijke Gezondheidsdiensten (GGD'en) en de Keuringsdiensten van Waren (KvW).⁷ Ook zijn alle behandelend artsen conform de Infectieziektewet verplicht twee of meer gerelateerde gevallen van voedselinfectie of -vergiftiging en alle gevallen bij personen werkzaam in de levensmiddelensector of in de verpleging of verzorging te melden aan de Inspectie Gezondheidszorg (IGZ). Bekend is echter dat deze registratie slechts een klein deel weergeeft van het werkelijke aantal voedselgerelateerde epidemieën. Bij het onderzoeken en melden van epidemieën van voedselinfecties zullen doorgaans de grote epidemieën, restaurant-geassocieerde epidemieën, epidemieën gekoppeld aan sociale evenementen en epidemieën die leiden tot serieuze ziekte, ziekenhuisopname of sterfte worden gemeld.⁸ In 1999 en 2000 werden bij de KvW respectievelijk 320 en 309 epidemieën gemeld en onderzocht. In totaal waren

hierbij respectievelijk 1.592 en 1.501 ziektegevallen betrokken.⁸ Bij circa 20 procent van de epidemieën waren meer dan vier ziektegevallen betrokken. Bij ongeveer driekwart van de epidemieën werd het verdachte voedsel bereid in een restaurant of cafetaria. Als verdacht (maar niet bewezen) voedselproduct worden de laatste jaren in toenemende mate vlees en vleeswaren (circa 30 procent), vis en schelpdieren (ruim 10 procent) en pluimvee en eieren (7 tot 9 procent) genoemd. Het onderzoek van de KvW richt zich doorgaans op het besmette voedsel en de plaats van bereiding. De vermoedelijke verwekker van de klachten werd gevonden in 12 procent (1999) en 18 procent (2000) van de door de KvW onderzochte epidemieën, waarbij *Bacillus cereus* en *Salmonella* spp. het meest frequent werden gezien. Een belangrijk probleem bij het onderzoek van de KvW is het vaak ontbreken van restanten van het verdachte voedsel (in de laatste jaren beschikbaar bij slechts 20 tot 30 procent van de onderzochte epidemieën en in andere gevallen meestal voedsel dat alleen indirect gerelateerd is aan het verdachte voedsel), wat het vinden van de verwekker bemoeilijkt. Indien wel een restant aanwezig is, wordt duidelijk vaker een verwekker aangetoond (bij 35 tot 55 procent van deze epidemieën).⁸ Het aantal bij IGZ aangegeven epidemieën van voedselinfecties was 59 (381 zieken) in 1999 en 78 (979 zieken) in 2000. De epidemieën die worden gemeld aan de IGZ zijn vaker (25 tot 35 procent) epidemieën in een huishouden (die doorgaans niet worden onderzocht door de KvW). Ook zijn de aangegeven epidemieën doorgaans van grotere omvang (circa 45 procent van de epidemieën treft meer dan vier ziektegevallen). *Salmonella* spp. worden het meest frequent vermeld als de oorzaak bij de aangegeven epidemieën. Echter, opgemerkt moet worden dat onderzoek naar virussen en parasieten in voedsel en in feces van betrokken patiënten zelden plaatsvindt. Het wordt echter steeds meer duidelijk dat met name virussen een belangrijkere oorzaak van voedselinfecties zijn in Nederland dan tot op heden werd aangenomen.^{5,9} Voedselgerelateerde epidemieën met *Giardia* en *Cryptosporidium* zijn tot nu toe in Nederland niet beschreven. *Cyclospora cayetenensis* is een protozo die in de VS en Canada een aantal voedselgerelateerde epidemieën heeft veroorzaakt na het eten van uit Guatemala geïmporteerde frambozen en aardbeien. In Nederland wordt deze parasiet alleen gezien als sporadische importziekte. Om meer zicht te krijgen op de rol van virussen en parasieten bij epidemieën van mogelijk voedselgerelateerde gastro-enteritis wordt in 2002 het zogenaamde eXplosie-project gastro-enteritis uitgevoerd in samenwerking met GGD'en, KvW, de medisch-microbiologische laboratoria en het RIVM. In 2001 is een vooronderzoek voor dit project uitgevoerd in de provincies Gelderland en Overijssel.¹⁰ Daarnaast is in 2000 een aanvang gemaakt met het EU-project QLK1-CT-1999-0594 'Rapid detection of transnational foodborne viral infections and elucidation of transmission routes through molecular tracing and development of a common database', waarbinnen door koppeling van moleculaire typeringsresultaten en epidemiologische achtergrondgegevens internationale virale epidemieën worden opgespoord.⁹ Een soortgelijk Europees initiatief bestaat al langer voor twee bacteriële verwekkers onder de naam Enter-net (voorheen Salm-net), gericht op de surveillance en detectie van epidemieën van *Salmonella* en STEC O157.¹¹

Tendensen in voorkomen van gastro-enteritis en voedselpathogenen

Omdat epidemiologisch onderzoek, zoals de eerder

beschreven populatie- en huisartspeilstationonderzoeken, arbeidsintensief en kostbaar is, kan dit niet op continue basis worden uitgevoerd. Voor het volgen van tendensen in gastro-enteritis en een deel van de micro-organismen die daarbij een rol spelen wordt dan ook gebruik gemaakt van de registratie van huisartsconsulten voor gastro-enteritis in de Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland van het NIVEL en laboratoriumsurrveillance systemen zoals het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS), Laboratorium Surveillance Infectieziekten (LSI) en de virologische weekstaten.

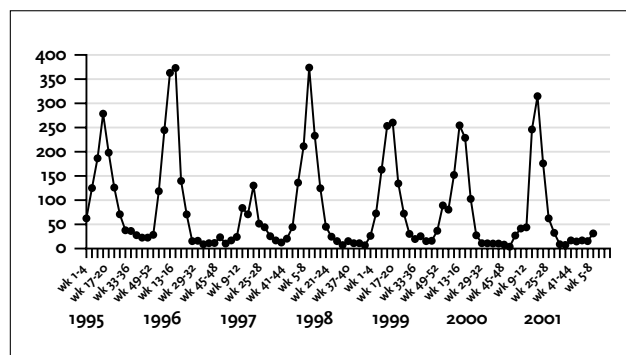
Continue Morbiditeits Registratie NIVEL

De consulten voor gastro-enteritis zijn geregistreerd voor de periode 1992/1993 en 1996 tot heden. Het aantal consulten fluctueerde in de periode 1992-1999 tussen de 53 en 71 per 10.000 personen per jaar. In 2000 is dit gestegen naar 91 per 10.000, met name door een stijging bij nuljarige jongetjes en in mindere mate bij jongens en meisjes van 1 tot 9 jaar.¹² Het is onduidelijk wat de oorzaak van deze stijging is geweest en of voedsel daarbij een rol heeft gespeeld.

Virologische weekstaten

Sinds 1989 rapporteren 17 Nederlandse laboratoria (Werkgroep Klinische Virologie) wekelijks hun positieve bevindingen voor een groot aantal virale ziekteverwekkers, waaronder rotavirus groep A. Maandelijks worden de resultaten in het Infectieziekten Bulletin gepubliceerd. Daarin kan men zien dat het aantal positieve bevindingen voor dit virus van jaar tot jaar sterk fluctueert met een piek tussen december en mei, meestal in maart (Figuur 1). Het aandeel van de weekstaatlaboratoria (dekkingsgraad) in het totaal van de rotavirusdiagnostiek in Nederland wordt geschat op 38 procent.¹⁴ Omdat geen patiënteninformatie beschikbaar is, is onbekend welk deel van de gemelde infecties mogelijk voedselgerelateerd is. Een recente schatting op basis van het populatieonderzoek Sensor kwam uit op vier procent.⁵ Voor NLV zijn in de meeste laboratoria geen testen beschikbaar, waardoor deze ook niet in de registratie is opgenomen.

Figuur 1. Aantal meldingen van rotavirus door de Werkgroep Klinische Virologie in de virologische weekstaten, 1995-2001

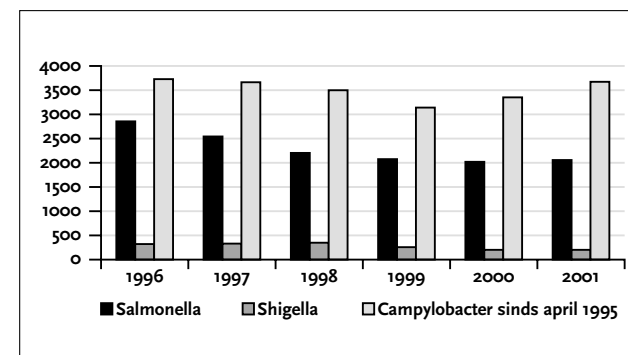


Laboratorium Surveillance Infectieziekten (LSI)

Sinds 1989 bestaat er eveneens een bacteriële laboratoriumsurveillance, het LSI. Hierbij melden 15 streeklaboratoria wekelijks ondermeer positieve bevindingen van een aantal gastro-enteritisverwekkers. De dekkingsgraad van deze laboratoria wordt geschat tussen de 38 procent (voor STEC O157) en ruim 60 procent (voor *Salmonella* en *Campylobacter*).¹⁵

Na een geleidelijk dalende lijn in de tweede helft van de jaren '90 voor deze verwekkers is er sinds 2000 weer sprake van een stijging in aantal geïsoleerde *Campylobacter* spp. (in 1999: 3.160, in 2000: 3.362 en in 2001: 3.682) en sinds 2001 eveneens een lichte toename in het aantal geïsoleerde *Salmonella* spp. (in 2000: 2.040, in 2001: 2.089) (Figuur 2).³ Dit laatste is met name het gevolg van een stijging in het aantal geïsoleerde *S. typhimurium* DT 104 (in 2000: 180, in 2001: 308), die als bijzondere eigenschap heeft dat deze doorgaans multiresistent is, en vermoedelijk tot ernstigere infecties en een hogere mortaliteit leidt dan andere *Salmonella*-typen.^{4,15}

Figuur 2. Voorkomen van *Salmonella*, *Campylobacter* en *Shigella*, Laboratorium Surveillance Infectieziekten, 1996-2001



Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS)

Binnen ISIS wordt op basis van elektronische gegevens van een groeiend aantal medisch-microbiologische laboratoria (op dit moment tien, met name in Zuid- en Midden-Nederland) een actueel beeld gegeven van in principe alle infectieziekten waarbij laboratoriumdiagnostiek een rol speelt. Gegevens van de acht laboratoria die deelnamen in 1999 en 2000 laten net als in de LSI-gegevens een stijging zien in het aantal diagnoses van campylobacteriose (880 diagnoses in 2000 tegen 341 in 1999). Daarnaast was ook een stijging zichtbaar in het aantal *Giardia*-infecties (357 in 2000 tegen 188 in 1999). Voor de overige mogelijk voedselgerelateerde diagnoses (shigellose, yersiniose, listeriose, hepatitis A, STEC O157, tyfus, paratyfus, salmonellose) werden geen duidelijke verschillen in aantallen tussen de beide jaren gezien.

Vergelijking Nederlandse situatie met het buitenland

Wat betreft de beperkte beschikbaarheid van gegevens over het voorkomen van voedselinfecties is Nederland zeker niet uniek. Ook in vele andere geïndustrialiseerde landen zijn alleen globale cijfers aanwezig, op basis van soortgelijke schattingen als die door de Gezondheidsraad en in dit artikel voor Nederland zijn gedaan, zoals in 1999 ook voor de Verenigde Staten zijn gepubliceerd.¹⁶ Een duidelijk voordeel voor Nederland bij deze schattingen is het feit dat voor ons land wel betrouwbare gegevens beschikbaar zijn over het voorkomen van gastro-enteritis (inclusief de niet-voedselgerelateerde gastro-enteritis) en de daarbij betrokken verwekkers. Behalve Nederland hebben tot dusverre alleen Engeland en Wales (over de periode 1993-1995) dergelijke gegevens verzameld in longitudinaal populatieonderzoek.¹⁶ Een vergelijking van de Nederlandse situatie met die van Engeland en Wales laat zien dat in Nederland de incidentie

van gastro-enteritis beduidend hoger ligt (283 per 1.000 inwoners tegen 190 per 1.000).^{2,17} Echter, vanwege een duidelijk verschil in consultatiegedrag van gastro-enteritispatiënten in Nederland (één op circa 20 patiënten bezoekt de huisarts) ten opzichte van Engeland en Wales (één op bijna zes patiënten), is de incidentie van consulten voor gastro-enteritis in Nederlandse huisartspraktijken lager dan in huisartspraktijken in Engeland en Wales.^{17,18}

Als gekeken wordt naar epidemieën van gastro-enteritis, zijn in landen zoals de Verenigde Staten (registratie van alleen voedselgerelateerde epidemieën) en Engeland en Wales (registratie van alle gastro-enteritisepidemieën) betere surveillance systemen in gebruik dan in ons land. In deze landen worden voor voedselgerelateerde epidemieën patiëntgegevens van volksgezondheidsorganisaties en -functionarissen (enigszins vergelijkbaar met onze GGD(-artsen)) geïntegreerd met informatie uit inspecties en voedselonderzoek (zoals bij ons verzameld door de KvW) en, op continue basis, verstuurd naar een nationaal volksgezondheidsinstituut. Ook in Nederland wordt in toenemende mate samengewerkt en afgestemd tussen GGD en KvW, hetgeen echter nog niet heeft geleid tot één continue registratie. Samenwerking tussen beide instanties wordt ook sterk gestimuleerd in het eerdergenoemde eXplosie-project. Ook in Engeland en Wales en in de Verenigde Staten wordt *Salmonella* het meest frequent gerapporteerd binnen de surveillance van voedselgerelateerde epidemieën, alhoewel een onderschatting van met name de rol van virussen ook door deze landen wordt onderkend.^{16,19-21}

Conclusie

Een globale schatting van het aantal gevallen van gastro-enteritis door voedselinfecties in Nederland ligt tussen de 300.000 en 750.000 per jaar. Voor meer nauwkeurige schattingen is verder onderzoek nodig naar de incidentie van symptomatische infecties met een aantal mogelijk voedselgerelateerde pathogenen (onder andere *Toxoplasma* en pathogene *E. coli*'s anders dan STEC) en voor diverse verwekkers naar de fractie die aan voedsel kan worden toegekend (onder andere voor *Campylobacter*, *C. parvum*, *G. lamblia*, adenovirus type 40/41, astrovirus, en hepatitis-A-virus). In 2000 werd voor het eerst sinds de registratie een stijging waargenomen in het aantal huisartsconsulten voor gastro-enteritis, met name bij jonge kinderen. Hoewel dit zou kunnen samenhangen met een verandering in consultatiegedrag, is dit niet waarschijnlijk, en is er mogelijk sprake van een werkelijke toename van gastro-enteritis in deze groepen. Ook de recente stijgingen in het voorkomen van campylobacteriose en salmonellose wijzen op een kentering in de gestaag dalende lijn van het afgelopen decennium. In de komende jaren zal in samenwerking met medisch-microbiologische laboratoria onderzoek worden uitgevoerd naar de bronnen van infectie van deze bacteriën, waaronder diverse soorten voedsel. Informatie over de bronnen moet (nieuwe) aanknopingspunten bieden voor preventie van deze opnieuw in opmars zijnde pathogenen. Bij onderzoek van epidemieën van (voedselgerelateerde) gastro-enteritis is onderzoek naar de rol van virussen en parasieten tot dusverre onderbelicht geweest. Meer kennis over het relatieve belang van deze pathogenen zou kunnen worden verkregen door meer gerichte diagnostiek bij de betrokken patiënten. Daarnaast zou ook de ontwikkeling van detectiemethoden voor virussen in voedsel, en mogelijk

ook parasieten wanneer deze een rol van betekenis blijken te spelen, moeten worden gestimuleerd.

Summary

Annually, about 4.5 million cases of gastroenteritis occur in the Netherlands, of which an estimated 300,000 to 750,000 due to contaminated food. Important microorganisms causing foodborne infections are Norwalk-like virus, *Campylobacter* spp, *Salmonella* spp. and *Clostridium perfringens*. Trends in the occurrence of foodborne infections and foodborne pathogens are observed through reports of outbreaks by the Food Inspection Services, notifications by physicians to the Inspectorate for Health Care, and through laboratory-based surveillance, such as the virological weekly returns, the Laboratory Surveillance Infectious diseases project and ISIS. Since 2000, an increase has been observed in the number of isolated *Campylobacter* spp. and since 2001, also a slight increase in the number of isolated *Salmonella* spp., especially due to an increase in the usually multiresistant *S. typhimurium* DT104. Recently a study was started addressing the sources and risk factors for illness due to these bacteria. This study is performed in collaboration with the medical microbiological laboratories. Identification of risk factors should provide (new) leads for prevention of these re-emerging pathogens. So far, in investigations of outbreaks, little attention has been paid to the role of viruses and parasites. More knowledge about the relative importance of these agents can be obtained by systematically performing diagnostic tests in patients. In addition, development of detection methods for viruses, and if they are found to be important also for parasites, in food products should be stimulated.

Y.T.H.P. van Duynhoven¹, epidemioloog,

M.A.S. de Wit¹, epidemioloog,

L.M. Kortbeek², medisch microbioloog/parasitoloog,

M.P.G. Koopmans³, viroloog,

Allen RIVM, 'Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie en 'Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven

Literatuur

1. Wit MAS de, Koopmans MPG, Kortbeek LM, Leeuwen WJ van, Bartelds AIM, Duynhoven YTHP van. Gastroenteritis in general practices in the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2001;7:82-91.
2. Wit MAS de, Koopmans MPG, Kortbeek LM, et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and aetiology. *Am J Epidemiol* 2001;154:666-74.
3. Gezondheidsraad: Voedselinfecties. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatienr 2000/09.
4. Pelt W van, Wit MAS de, Ronveaux O, Wannet WJB, Ligvoet EJJ, Duynhoven YTHP van. Laboratory surveillance of bacterial gastroenteritis in the Netherlands, 1991-2000 (aangeboden voor publicatie).
5. Wit MAS de, Koopmans MPG, Duynhoven YTHP van. Risk factors for gastroenteritis due to Norwalk-like viruses, Sapporo-like viruses and group A rotaviruses (aangeboden voor publicatie).
6. Wit MAS de. Risicofactoren voor gastro-enteritis veroorzaakt door *Giardia lamblia*. Notitie, Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2001.
7. Broek MJM van den, Duynhoven YTHP van. Klachtenbehandeling van voedselinfecties en -vergiftigingen door de Keuringsdienst van Waren. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2002;2:57-9.
8. 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-rapportnr. 213690 007 Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2001.
9. Koopmans M, Vennema H, Traceren van virale voedselinfecties met behulp van een Europees netwerk. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2001;4:119-21.
10. Duynhoven YTHP van, Jager CM de, Koopmans MPG, Kortbeek LM, Leusden F van, Broek M van den, namens alle samenwerkingspartners. De pilot van het eXplosieproject gastro-enteritis. *Infectieziekten Bulletin* 2002;13:253-60.
11. Wannet WJB, Duynhoven YTHP van, Pelt W van. Enter-net: internationaal netwerk voor surveillance van *Salmonella* spp. en verocytotoxine-producerende *Escherichia coli*. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2002;2:60-2.
12. Bartelds AIM. Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland, 2000. NIVEL, Utrecht, 2001.
13. Koopmans MPG, Asperen IA. Epidemiology of rotavirus infections in the Netherlands. *Acta Paediatr Suppl* 1999;426:31-7.
14. Brandhof WE van den, Kroes ACM, Bosman A, Peeters MF, Heijnen MLA. IJking virologische weekstaten. *Infectieziekten Bulletin* 2002;13:253-60.
15. Pelt W van, Min J, Veling J, et al. Een explosieve toename in Nederland van multiresistente *Salmonella typhimurium* DT104 in 2001. *Infectieziekten Bulletin* 2001;12:356-62.
16. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999;5:607-25.
17. Wheeler JG, Sethi D, Cowden JM, et al. Study of infectious intestinal disease in England: rates in the community, presenting to general practice, and reported to national surveillance. *BMJ* 1999;318:1046-50.
18. Wit MAS de, Kortbeek LM, Koopmans MPG, et al. Comparison of gastroenteritis cases in a general-practice based-study and a community-based study. *Epidemiol Infect* 2001;127:389-97.
19. Olsen SJ, MacKinnon LC, Goulding JS, Bean NH, Slutsker L. Surveillance for foodborne disease outbreaks. United States, 1993-1997. *MMWR* 2000;49(SS01):1-53.
20. Evans HS, Madden P, Douglas C, et al. General outbreaks of infectious intestinal disease in England and Wales: 1995 and 1996. *Comm Dis Public Health* 1998;1:165-71.
21. Havelaar AH, Duynhoven YTHP van, Nauta MJ, Heuvelink AE, Wit GA de, Nieuwenhuizen MGM. Disease burden in the Netherlands due to infections with Shiga-toxin producing *Escherichia coli* O157. RIVM report 284550 019, Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2002 (concept gereed).

Voedsel en zoönosen: 'food for thought'

F. BOSMA, H.C.A. OORD, J. SCHINKEL, L.C. SMEETS, I.J.B. SPIJKERMAN, M. WULF

Op 12 februari 2002 vond het jaarlijkse symposium van de Nederlandse Vereniging van Arts-Assistenten in opleiding tot Medisch microbioloog (NVAMM) plaats, traditiegetrouw in het gebouw van de Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen te Amsterdam. Het symposium ging over voedselgerelateerde zoönosen. Dit artikel geeft een samenvatting van de voordrachten.

Trefwoorden: symposium, voedselveiligheid, zoönose

Intensieve veehouderij en antibiotische resistentie bij de mens

De voordrachten van Aarestrup, van den Bogaard en Bonten gingen in op de intensieve veehouderij en antibioticaresistentie bij de mens.

F.M. Aarestrup (Danish Zoonosis Center, Kopenhagen) wees op de grote verschillen in de Europese Unie wat betreft het gebruik van antibiotica als groeibevorderaar bij slachtvee. Groot-Brittannië is koploper met 180 mg antibiotica per kilogram geproduceerd vlees, Nederland bevindt zich in de Europese middenmoot. In landen als Denemarken, Finland en Zweden is het gebruik laag of worden zelfs helemaal geen antibiotica als groeibevorderaar gebruikt. Grootschalig gebruik van antibiotica bij vee bestemd voor de slacht resulteert in selectie van resistente bacteriën, die via de voedselketen uiteindelijk ook de mens kunnen bereiken. Zo is er een duidelijk verband tussen de stijgende prevalentie van voor fluorochinolonenresistente *Campylobacter* spp. (inmiddels 30 procent) en het gebruik van enrofloxacin, een ester van ciprofloxacin, in de jaren '80 bij pluimvee. Voor andere bacteriën zoals *E. coli*, *Salmonella* spp. en enterokokken is eveneens een verband aangetoond tussen het voorkomen van resistentie voor bepaalde humane antibiotica en het gebruik van middelen uit dezelfde groep bij slachtvee. Na kolonisatie van de humane fecale flora kunnen resistentiegenen worden overgedragen op potentieel humane pathogenen. Een bekend voorbeeld is overdracht van streptothricineresistentie (gelegen op een transposon) van *E. coli* uit varkens naar *Enterobacteriaceae* bij de mens. Na staken van het gebruik van groeibevorderaars daalde de resistentie voor deze middelen in de fecale flora van mensen. Richtlijnen voor het gebruik van antibiotica bij dieren zijn dus noodzakelijk om deze resistentieproblematiek te beheersen.

A.E. van den Bogaard (Afdeling Medische Microbiologie, Universiteit Maastricht) ging hier verder op in. In 1969 al werden in een Engels rapport aanbevelingen gedaan om middelen die bij dieren of mensen als antibiotica werden gegeven, niet meer toe te laten als groeibevorderaar. Hoewel de meeste landen van de EU deze aanbevelingen overnamen, bleek de praktijk anders. Zo bleven tylosine (ondanks een volledige kruisresistentie met erytromycine) en bacitracine ook als groeibevorderaars op de markt. Het glycopeptide avoparcine, waarvoor kruisresistentie

bestaat met vancomycine, werd na het beschikbaar komen van vancomycine nog tot en met 1998 toegelaten.

In de EU zal vanaf 1 januari 2006 een totaalverbod op het gebruik van antibiotica als groeibevorderaar van kracht worden. Dat dit pas in 2006 gebeurt heeft te maken met een sterke Europese lobby van de farmaceutische industrie. Het stoppen van het gebruik van antibiotica als groeibevorderaar zou in één keer de totale markt voor veterinaire antibiotica halveren. Tot die tijd mogen in Nederland alleen antibiotica waarvan geen therapeutisch verwant antibioticum voor klinische toepassing beschikbaar of in ontwikkeling is, nog gebruikt worden. Het betreft flavofosfolipol, monensine, salinomycine en avilamycine. Sedert 1999 zijn verboden: avoparcine, bacitracine, tylosine, spiramycine en virginiamycine. Het is verder belangrijk bij dieren alleen antibiotica te gebruiken als daarvoor een therapeutische indicatie bestaat. Het op initiatief van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde tot stand gekomen antibioticaformularium is een belangrijk hulpmiddel in het beheersen van de resistentieproblematiek.

M.J.M. Bonten (Universitair Medisch Centrum Utrecht) belichtte de epidemiologie van vancomycineresistente enterokokken (VRE) bij de mens. In de Verenigde Staten is het percentage VRE onder de bevolking laag, terwijl dat in ziekenhuizen hoog is. In Europa is de situatie andersom. Dit wordt geweten aan het hoge vancomycinegebruik in Amerikaanse ziekenhuizen en aan het grootschalig gebruik van het aan vancomycine verwante avoparcine in veevoer in Europa. Recentelijk zijn er drie VRE-epidemieën en in Nederland geweest, waarbij twee epidemieën aan elkaar gerelateerd waren. VRE zijn onder te verdelen in vier genogroepen. De stammen in de Nederlandse epidemieën behoorden tot genogroep C. Specifieke virulentiefactoren lijken geassocieerd met ziekenhuisepidemieën; het *esp*-gen (dat codeert voor een buitenmembraaneiwit en mogelijk betrokken is bij hechting) en het *vanA*-gen (dat codeert voor resistentie en gelegen is op een mobiel DNA-element; transposon Tn1546). In de Nederlandse situatie wordt meestal een transposon met *vanA* type 2 gevonden, dat van dierlijke stammen overgesprongen lijkt te zijn op specifiek humane enterokokken. VRE vormen nog geen groot probleem in Nederlandse ziekenhuizen, maar de epidemiologie ervan in Europa is mogelijk aan het veranderen.

Biologische landbouw: goed voor uw gezondheid?

F. van Knapen (Afdeling Voedingsmiddelen van Dierlijke Oorsprong, Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht) ging in op de mogelijke gevolgen van biologische landbouw voor de volksgezondheid in Nederland. Sinds 1985 valt het toezicht op de productie en veiligheid van vlees(producten) onder het ministerie van Landbouw, Natuur en Visserij. Het toezicht omvat de particuliere vleesindustrie. Het gaat hierbij om ketens van steeds groter wordende bedrijven, zowel in de dierlijke fase (boerderijen) als in de verwerkingsfase (slachterijen en verwerking). Hygiënecodes en eisen ten aanzien van de gezondheids- en welzijnstoestand van dieren worden steeds belangrijker. De zoönotische infectieziekten tuberculose, brucellose en trichinellose komen in Nederland niet meer voor, en toxoplasmose bij varkens is vrijwel uitgeroeid, met uitzondering van toxoplasmose bij oudere zeugen die nog buiten rondlopen. Door de toename van de biologische landbouw, met de terugkeer van buiten lopend vee, zouden uitgebannen ziekten weer terug kunnen keren in de veestapel. Als voorbeeld werd genoemd *Taenia solium*. Deze komt in de EU, behoudens een enkel focus in Spanje, al decennia niet meer voor, maar nog wel in Oost Europa. Voor het in stand houden van de cyclus is contact tussen besmette mensen en buiten lopende varkens nodig. Door de toenemende mobiliteit is het risico aanwezig voor het opnieuw endemisch worden van deze infectie in de lidstaten van de EU. In de Verenigde Staten heeft men vergelijkbare maatschappelijke veranderingen lange tijd genegeerd. Cysticercose is terug na decennia van afwezigheid. Op dit moment kent men zo'n 1000 patiënten met neurocysticercose per jaar. Daarnaast verwacht men een toename van besmettingen van de veestapel met *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Toxoplasma* en *Sarcocystis*. Kortom, kleinschalige biologische landbouw, waarbij dieren vrij mogen rondlopen, kan voor dieren heel prettig zijn, maar vormt voor de consument een verhoogd risico op bepaalde zoönotische infecties.

Trichinellose bij wild en de relatie met voedselveiligheid

J.W.B. van der Giessen (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven) gaf een overzicht over trichinellose en het voorkomen van de verschillende soorten *Trichinella* in de wereld, met nadruk op de situatie in Nederland. Besmetting met *Trichinella* vindt plaats door het eten van besmet varkensvlees, paardenvlees of wild. In Nederland komt trichinellose endemisch niet meer voor. Bij positieve serologie op het RIVM is steeds een buitenlandanamnese aanwezig. Bij innesteling van veel larven kunnen ernstige beelden ontstaan tot hart- en ademhalingsklachten en aantasting van het centrale zenuwstelsel toe. Er zijn 11 soorten *Trichinella* bekend. In Nederland komen in het wild *T. spiralis* en *T. britovi* voor. In Nederland wordt vlees voor consumptie nog steeds gekeurd op *Trichinella*, de vraag is hoe noodzakelijk dit nog is. In 1999 werden 20 miljoen varkens gekeurd (totale kosten 3 miljoen euro) waarbij in totaal één larve werd gevonden. Door een toename van de biologische landbouw kan hier verandering in komen. In de afgelopen decennia is de prevalentie bij wild meer dan verdrievoudigd (bij vossen op de Veluwe van 4,3 naar 13,6 procent en bij wilde zwijnen van 1,8 naar 6,8 procent). Vanuit de wildcyclus kunnen *Trichinella* spp. worden overgedragen op paarden en varkens, met name bij bedrijven met een zogenaamde buitenuitloop en bij biologische veeteelt. Het is dus zaak bij deze dieren een individuele keuring te verrichten.

Van BSE tot new-variant Creutzfeldt-Jakob: diagnostiek, epidemiologie en beleid

In 1995 deed zich het eerste geval van new-variant Creutzfeldt-Jakob Disease (nvCJD) voor in Engeland. **F.G. van Zijderveld** (CIDC-Lelystad) deed verslag van de stand van zaken. Sinds het eerste geval in 1995 zijn nu 119 gevallen bekend (114 in Engeland, 3 in Frankrijk, 2 in Italië) en de incidentie van de ziekte is toegenomen. Doordat de incubatietijd nog onbekend is, is de grootte van de epidemie nog niet te schatten. Er zijn bewijzen dat de ziekte wordt veroorzaakt door consumptie van met BSE geïnfecteerde runderen. Tot januari 2001 is het voorkomen van BSE onder runderen in Nederland geschat op basis van passieve surveillance. Alleen klinisch verdachte dieren werden getest door middel van een post-mortem-onderzoek op de hersenstam. Door middel van conventionele kleuringen en immunohistochemie werden de typische vacuolen en het prion-eiwit aangetoond. Sinds 1 januari 2001 worden alle slachtrunderen ouder dan 31 maanden en geslacht in noodslachthuizen en alle gestorven runderen ouder dan 24 maanden actief getest met een sneltest (Prionics). Deze test wordt op hersenmateriaal uitgevoerd en geeft de uitslag binnen tien uur. Geschat wordt dat de test drie tot zes maanden vóór het ontstaan van klachten positief wordt. Ongeveer 4.000 tot 5.000 tests worden per dag uitgevoerd door het CIDC in Lelystad. Dit heeft geresulteerd in een groter aantal gedetecteerde BSE-gevallen in 2001 (20 runderen) dan in voorgaande jaren (in 1999, 1998, 1997 steeds twee runderen). Het bleek om dieren met symptomen te gaan die geslacht waren in een noodslachthuis. De gevallen zijn geconcentreerd in het midden en oosten van Nederland, wat op een mogelijk verband met een bepaald diervoeder kan duiden. Naast het huidige surveillancebeleid is er een notificatieplicht van BSE-gevallen, een totale ban op het gebruik van beendermeel afkomstig van zoogdieren in Europa (2001) en het verplicht verwijderen van risicovol materiaal zoals beenmerg en hersenen uit de slachtrunderen (1997). Met deze maatregelen hoopt men het risico op overdracht van nvCJD in Nederland zoveel mogelijk te verkleinen.

Shiga-toxineproducerende *Escherichia coli* in Nederland - van dier tot mens

A.E. Heuvelink (Keuringsdienst van Waren) ging in op de recente gegevens over de Nederlandse epidemiologie van Shiga-toxineproducerende *Escherichia coli* (STEC). STEC, met als belangrijkste vertegenwoordigers STEC-O157-stammen, kunnen bij de mens hemorragische colitis veroorzaken, waarbij als complicatie het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) op kan treden. De belangrijkste oorzaak van STEC-infecties bij de mens is de consumptie van besmet voedsel van bovine oorsprong. De laatste jaren wordt ook melding gemaakt van infecties als gevolg van consumptie van rauwe groenten en fruit die tijdens het telen zijn gecontamineerd met bovine fecaliën. Tien procent van de slachtrunderen in Nederland is positief voor STEC O157. Tijdens onderzoek van vlees uit de detailhandel bleek 0,8 procent van het rundvlees besmet. Bij runderen wordt dezelfde seizoensvariatie (eind zomer, begin najaar) waargenomen als bij de mens. De gerapporteerde incidentie van STEC-O157-infecties bij de mens in Nederland ligt op 0,25 per 100.000 inwoners per jaar. Alle patiënten met een STEC-O157-infectie hadden diarree met bloedbijmenging en/of buikkrampen. In 15 procent van de onderzochte personen ontwikkelde zich HUS. Risicofactoren zijn contact met landbouwhuisdieren

of dierlijke mest en contact met patiënten, hetgeen duidt op transmissie van mens op mens. Grote epidemieën zijn in ons land niet gerapporteerd. Voor een aantal HUS-patiënten kon een verband worden gelegd tussen de infectie en een bezoek aan een kinderboerderij. De incidentie van STEC-infecties bij de mens in Nederland is waarschijnlijk gekleurd door onderrapportage en gemiste diagnoses. Het gebruik van selectieve ophopingsmedia en immunologische concentratie- en separatietechnieken is nuttig indien STEC in de differentiaaldiagnose (bloed bij de ontlasting, contact met dieren) staat. Verder dient overwogen te worden methoden te implementeren die tevens andere STEC-serotypen dan O157 kunnen detecteren.

***Listeria monocytogenes*: een bijna vergeten zoönose**

S. Notermans (TNO-Voeding, Rijswijk) belichtte de epidemiologie en pathogenese van *Listeria monocytogenes*. Listeriose wordt voornamelijk gezien bij zwangeren, neonaten, ouderen (>70 jaar) en immuungecompromitteerden. Meestal veroorzaakt *L. monocytogenes* meningitis met of zonder sepsis, of enkel sepsis. De mortaliteit is hoog: 20 tot 30 procent. De incidentie is echter zeer laag, ongeveer drie patiënten per miljoen per jaar. Bij zwangeren manifesteert listeriose zich als een griepachtig ziektebeeld, gevolgd door een infectie van de vrucht leidend tot intra-uteriene vruchtdood. De incidentie hier bedraagt ongeveer 300-400 per miljoen zwangeren per jaar. Bij de diagnostiek van *Listeria* bij IUVD kan alleen kweek van de vrucht uitsluitend geven; serologie heeft geen betekenis. De besmettingsroute is oraal. *L. monocytogenes* is ubiquitair en komt zowel via zoönotische als andere routes in voedsel terecht. Aan de hand van dierexperimenteel onderzoek en gegevens na een epidemie onder transplantatiepatiënten in Finland (1999) is de voor de mens minimaal infectieuze dosis geschat op ongeveer 10⁴ bacteriën. Mede op grond hiervan is in de Europese regelgeving vastgelegd dat voedsel maximaal 10² *L. monocytogenes*-kiemen per gram mag bevatten op het moment van consumptie. In Europa is met dit criterium eenzelfde daling van het aantal ziektegevallen bereikt als in de Verenigde Staten, waar afwezigheid van *Listeria* in voedsel als criterium geldt.

***Salmonella*-epidemie: na de theorie dan nu de praktijk**

Op een symposium over voedselgerelateerde zoonosen mag

Salmonella niet ontbreken. **G.J.H.M. Ruijs** (arts-microbioloog, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten, Isala Klinieken Zwolle) deed verslag van een epidemie van gastro-enteritis in een verpleeg- en reactiveringscentrum (VRC). Hoewel in eerste instantie gedacht werd aan een Norwalk-like virus, bleek al snel dat het om *Salmonella enteritidis* ging. Bovendien bleek het aanverwante ziekenhuis ook betrokken bij de epidemie. Van de 192 inwoners van het VRC bleken 65 ziek te zijn geworden, van wie er vijf zijn overleden. Van bijna alle bewoners met klachten werd een feceskweek ingestuurd; bij 35 (= 58 procent) werd *S. enteritidis* geïsoleerd. Van de circa 300 ziekenhuispatiënten zijn er waarschijnlijk circa 60 ziek geworden, geen van hen overleed. Ziekenhuismedewerkers vormden de derde betrokken groep; van de 115 medewerkers die zich meldden op de polikliniek met gastro-enteritisklachten, hadden 19 (= 17 procent) *S. enteritidis* in de feces.

Mw. M. Wulf, arts-assistent medische microbiologie, UMC St. Radboud, afd. Medische Microbiologie, Huispost 440 MMB, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

Mw. F. Bosma, arts-assistent medische microbiologie, UMC St. Radboud, afd. Medische Microbiologie, Huispost 440 MMB, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

Mw. J. Schinkel, arts-assistent medische microbiologie, LUMC, Centrum voor Infectieziekten, afd. Medische Microbiologie, E4P, Postbus 9600, 2300 RC Leiden

Mw. I.J.B. Spijkerman, arts-assistent medische microbiologie, LUMC, Centrum voor Infectieziekten, afd. Medische Microbiologie, E4P, Postbus 9600, 2300 RC Leiden

L.C. Smeets, arts-assistent medische microbiologie, VU Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, 1 wbi 105, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam

Mw. H.C.A. Oord, arts-assistent medische microbiologie, Academisch Ziekenhuis Groningen, afd. Medische Microbiologie, Postbus 30 001, 9700 RB Groningen

Opleiding tot Medisch Microbiologisch Onderzoeker (MMO)

De opleiding tot Medisch Microbiologisch Onderzoeker (MMO) is een initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en is als zodanig erkend door de Stichting Medisch Biologisch Wetenschappelijk Onderzoek (SMBWO). Algemene informatie over de MMO is te vinden op de website van de NVMM (www.nvmm.nl). De overgangsregeling voor de MMO is gesloten per 1 april 2001. Als opleiders voor de MMO zijn de volgende personen aangewezen door de NVMM:

Amsterdam Vrije Universiteit: prof. dr. C. Vandenbroucke-Grauls en dr. P.H.M. Savelkoul
Amsterdam Academisch Medisch Centrum: prof. dr. J. Dankert en dr. A. van der Ende
Groningen: prof. dr. J.E. Degener en dr. S. Welling-Wester
Leiden: dr. A.C.M. Kroes en prof. dr. W. Spaan
Maastricht: dr. F. Van Tiel en prof. dr. C.A. Bruggeman
Nijmegen: prof. dr. J.A.A. Hoogkamp-Korstanje en dr. W.J.G. Melchers
Rotterdam: prof. dr. H.A. Verbrugh en prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus
Utrecht: prof. dr. J. Verhoef en prof. dr. J.P.M. van Putten

Dysenteria Aethiopiae

Op het Ethiopian Health and Nutrition Research Institute werken twee Ethiopische promovendi aan parasitologisch onderzoek in een samenwerkingsverband met de Universiteit van Addis Abeba en de vakgroep parasitologie in Leiden. De dagelijkse begeleiding van deze onderzoekers is in handen van de laboratoriummanagers van het ENARP-project. Sinds de start van de cohortstudies wordt routinematig parasitologisch onderzoek uitgevoerd op fecesmonsters van de cohort-deelnemers. Daardoor weten we bijvoorbeeld dat zo'n 70 procent van de populatie veelal asymptomatisch geïnfecteerd is met ten minste één intestinale parasiet.¹ Ook is duidelijk geworden dat het in Ethiopië gebruikelijk is om routinematig, zeker bij mensen met klachten van diarree, iedereen met een positieve laboratoriumuitslag voor Entamoeba, of dit nu trophozoïeten of cysten zijn, te behandelen. De omvang van het 'Entamoeba-probleem' is één van de onderwerpen van onderzoek. De promovendus heeft daartoe bij patiënten met diarreedagnostiek voor Entamoeba uitgevoerd, waarbij hij tevens onderscheid maakt tussen de pathogene *Entamoeba histolytica* en de apathogene *Entamoeba dispar*. En wat blijkt: in de onderzochte populatie is *E. histolytica* vrijwel volledig afwezig! Een volgende stap zal dus zijn om in andere gebieden en populaties in Ethiopië op

AIO's en Post-Doc's

- U kunt zich wenden tot één van deze opleiders voor nader overleg wat betreft uw opleiding en vervolgens een registratieformulier invullen en na ondertekening door u en uw opleider opsturen aan het onderstaande adres. Het registratieformulier is te vinden op de website van de NVMM en/of te verkrijgen bij uw opleider en het secretariaat van de CTB. Tevens wordt u verzocht een onderzoekprojectvoorstel globaal omschreven met enige detaillering ter grootte van één A4 mee te sturen.
 - De registratie vindt plaats bij de aanvang van de onderzoekstage.
 - De huidige promovendi wordt geadviseerd zich zo spoedig mogelijk te registreren.
 - Voor uitzonderingsgevallen gaat de verkorte procedure gelden (dit ter beoordeling van de CTB).
- Voor de opleidingsmogelijkheden (cursussen en seminars) wordt u verwezen naar de opleiders. In de toekomst zal de informatie te vinden zijn op de website van de NVMM.

Dr. H. Snippe, Secretaris College Toezicht en Beoordeling, Eijkman-Winkler Instituut Voor Microbiologie, Infectieziekten en Ontsteking, UMC Utrecht HP G04.614, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht

zoek te gaan naar *E. histolytica* en de differentiaaldiagnose bij diarree bij te stellen dan wel uit te breiden. Dat het lastig is om klinisch onderzoek op te zetten is vanuit Nederland al bekend, maar hoe moeizaam het is om feces van gehospitaliseerde patiënten te verkrijgen moge uit het volgende blijken. Bij mijn komst, anderhalf jaar geleden, lag er een protocol voor parasitologisch onderzoek bij volwassenen met diarree. Omdat het onder andere gaat om onderzoek naar opportunistische infecties, moet de HIV-status van de deelnemers bekend zijn. Dat betekent in Ethiopië dat clearance moet worden verkregen, niet alleen van het Instituut waar het onderzoek wordt uitgevoerd, maar tevens van de National Ethical Committee. Nadat het protocol na een jaar op de diverse niveaus was goedgekeurd, konden de onderhandelingen met de ziekenhuizen beginnen. En dan start je natuurlijk bij de baas. Helaas is de medical director vaak een papieren tijger, zelf ternauwernood betrokken bij patiëntenonderzoek, die alleen meewerkt als zijn naam ook op het protocol verschijnt. Hij belooft dat zijn artsen medewerking zullen verlenen, maar het liefst vult hij zelf de vragenlijsten voor de patiënten in. Nadat blijkt dat op deze wijze niet één patiënt in het onderzoek wordt opgenomen, dringen we aan op contact met de artsen die de patiënten ook daadwerkelijk

zien. We worden doorverwezen naar internisten en gastroenterologen. Zij zullen zeker meewerken met het includeren van patiënten. Weer gebeurt er een maand niets. De verklaring is dat ze geen patiënten met diarree zien en als die er al zijn, gebruiken ze allemaal cotrimoxazol of anti-parasietenmiddelen, een exclusiecriteria in het protocol. Hierop besluit ik zelf in één van de ziekenhuizen, waar ik regelmatig als consultant microbioloog kom, naar het laboratorium op de polikliniek te gaan en eens in het registratieboek voor parasitologie te kijken. En jawel: dagelijks komen alleen al in dit ziekenhuis zo'n 50 fecesmonsters binnen, waaronder de helft van mensen met diarree. Ik neem de principal investigator van de diarreestudie mee en laat hem het boek zien, met de suggestie de betrokken artsen op de polikliniek te benaderen voor medewerking. Dat kan natuurlijk niet: we moeten eerst naar de medical director om toestemming te vragen. Als ik dan voorstel even bij hem langs te lopen, is zijn reactie dat hij liever terug gaat naar het Instituut waar we werken, om van daaruit telefonisch een afspraak te

maken. Tja, zo wordt het natuurlijk nooit wat met de inclusie van die patiënten. Grappig is wel dat deze student mij vertelde in de andere ziekenhuizen ook maar eens in de registratieboeken op het lab te gaan kijken, om vervolgens te constateren dat er dagelijks massa's mensen met diarree naar het ziekenhuis komen. Hoezo, geen patiënten? We moeten dus de artsen op de poli hebben, maar de hiërarchische structuur maakt een directe benadering van deze artsen haast onmogelijk. We zullen wel eindigen met 15 namen van meewerkende artsen op het protocol; dat maakt natuurlijk niet uit zolang er daar maar een paar tussen zitten die ook daadwerkelijk diarreepatiënten voor ons onderzoek aanleveren.

Mw. dr. W. Dorigo, Expatriate Laboratory Manager ENARP, P.O.Box 1242, Addis Abeba, Ethiopie

1. Fontanet AL, Sahlu T, Rinke de Wit T, et al. Epidemiology of infections with intestinal parasites and human immunodeficiency virus (HIV) among sugar-estate residents in Ethiopia. *Ann Trop Med Parasitol* 2000;94:269-78.

Virale load en iatrogene overdracht van hepatitis-B-virus

In het IGZ-bulletin 'Iatrogene HBV-infectie' wordt uitvoerig ingegaan op de advisering door de 'Commissie preventie iatrogene hepatitis B' over voortzetting van werkzaamheden door werkers in de gezondheidszorg, bij wie dragerschap van hepatitis-B-virus is vastgesteld. Er is uitgegaan van de veronderstelling dat vooral de mate van viremie, uitgedrukt in HBV-DNA-kopieën per milliliter (virale load), bepalend is voor de kans op virusoverdracht. Hoe hoger de virale load, des te groter wordt de kans op overdracht, waarbij moet worden vastgesteld dat een grenswaarde waaronder geen transmissie van hepatitis-B-virus plaatsvindt niet vaststaat. Uit de literatuur blijkt echter dat het merendeel der gerapporteerde transmissies voorkomt bij hoog-viremische personen, namelijk bij zogenaamd 'e-antigeen-positieve' HBV-dragers¹⁻⁹ en bij zeer recentelijk geïnfecteerde personen.^{1,7,10} Bij e-antigeen positieve HBV-dragers bedraagt de virale load in de regel minstens 10⁷ HBV-DNA-kopieën per ml.¹¹⁻¹³

Uit recente, nog niet gepubliceerde Engelse gegevens bleek ook transmissie te hebben plaatsgevonden door een chirurg met een virale load tussen 10⁴ en 10⁵ HBV-DNA-kopieën per ml.^{11,14} Deze chirurg was één van zes onderzochte e-antigeen-negatieve chirurgen die betrokken waren bij transmissie van HBV naar patiënten. Opvallend is dat bij alle zes chirurgen dezelfde 'pre-core mutant' van het hepatitis-B-virus werd aangetroffen. De virale load van de chirurgen varieerde van 6 x 10⁴ tot 8 x 10⁵ HBV-DNA-kopieën per ml. Naar aanleiding van het feit dat een chirurg met een virale load van 6 x 10⁴ HBV heeft overgedragen stelde het UK Department of Health de grenswaarde voor het uitvoeren voor risicohandelingen op 10³ HBV-DNA-kopieën per ml. Men koos deze waarde omdat de spreiding in de meting van HBV-DNA en de variatie van de virale load in de tijd een veiligheidsmarge van een factor 100 wenselijk maakt.

De genoemde gegevens waren voor de Commissie aanleiding zich af te vragen of de door de Commissie gehanteerde grenswaarde van 10⁵ HBV-DNA-kopieën per ml kon worden gehandhaafd. Bij de beslissing om de grenswaarde van 10⁵ vooralsnog te handhaven speelden de volgende overwegingen een rol.

- Bij de ongeveer 30 beschrijvingen van HBV-transmissies van arts naar patiënt sinds 1970 is slechts in één geval sprake van een virale load lager dan 10⁵ HBV-DNA-kopieën per ml. In bijna alle beschreven gevallen is de bron e-antigeen-positief⁵, hetgeen – gebaseerd op onze huidige kennis – gepaard gaat met een virale load van minstens 10⁷ HBV-DNA-kopieën per ml. Op grond hiervan meent de Commissie dat HBV-transmissie bij een virale load lager dan 10⁵ HBV-DNA-kopieën per ml een grote uitzondering vormt.
- Onbekend is de betekenis van het feit dat de beschreven e-antigeen-negatieve chirurgen allen drager waren van hetzelfde pre-core mutant virus. De vraag blijft onbeantwoord of de mutatie in verband staat met de opgetreden transmissie van arts naar patiënt. Ook kan men speculeren over de vraag of ten tijde van de transmissie naar de patiënt bij de e-antigeen-negatieve chirurg wellicht sprake was van opvlammende HBV-replicatie, met een hogere virale load dan de enige tijd later vastgestelde load van 6 x 10⁴ HBV-DNA-kopieën per ml.
- Verlaging van de grenswaarde waarboven geen risicohandelingen mogen worden uitgevoerd heeft consequenties voor het aantal gezondheidswerkers dat geheel of ten dele wordt uitgesloten van hun werk. Het ontbreekt de Commissie aan gegevens om betrouwbaar te kunnen

schatten hoeveel extra gezondheidszorgmedewerkers aan de zorg worden onttrokken door verlaging van de grenswaarde van 10^5 naar 10^3 HBV-DNA-kopieën per ml. De enige bron van gegevens betreft het aantal tot nu toe (in de periode van één jaar) aan de Commissie gemelde gevallen van HBV-dragerschap, op dit moment 35 gezondheidszorgmedewerkers. Uitgaande van de grenswaarde van 10^5 HBV-DNA-kopieën werd in zeven gevallen de betrokkene geadviseerd geen risicohandelingen uit te voeren. Een verlaging van de grenswaarde naar 10^3 HBV-DNA-kopieën zou betekenen dat het aantal gezondheidszorgmedewerkers dat geheel of gedeeltelijk wordt uitgesloten van hun werk toeneemt met vijf, hetgeen het totaal brengt op twaalf van de 35 aangemelde gevallen.

Concluderend is de Commissie van mening dat verlaging van de grenswaarde tot 10^3 HBV-DNA-kopieën per ml leidt tot minimale reductie van het risico voor de patiënt, terwijl het aantal uit te sluiten gezondheidszorgmedewerkers onevenredig sterk toeneemt. De Commissie stelt daarom de grenswaarde waarboven geen risicohandelingen mogen worden uitgevoerd voorlopig op 10^5 HBV-DNA-kopieën per ml. Resultaten van toekomstig onderzoek kunnen nopen tot bijstelling van deze grenswaarde.

Het begrip risicohandelingen (exposure prone procedures) vraagt in dit verband om nadere toelichting. Van de in gebruik zijnde omschrijvingen van het begrip risicohandelingen gaat de voorkeur van de Commissie uit naar de volgende omschrijving:

'Risicohandelingen zijn die handelingen waarbij de kans op bloed-bloed-contact tussen gezondheidszorgmedewerker en patiënt groot is. Het betreft vooral handelingen waarbij de (gehand-schoende) handen binnen lichaamsholten of wonden in contact kunnen komen met scherpe instrumenten, naalden of scherpe weefseldeelen (bijvoorbeeld botpunten of gebitselementen) terwijl de handen of vingertoppen soms niet zichtbaar zijn.'

Het opstellen van een opsomming van alle denkbare risicohandelingen lijkt de Commissie minder zinvol omdat een dergelijke opsomming nooit compleet kan zijn. De Commissie heeft daarom gekozen voor de benadering van de 'U.K. Health Department's Expert Advisory Group on AIDS'. Deze adviesgroep heeft sinds 1993 gegevens verzameld over risicohandelingen voor de overdracht van bloedoverdraagbare virussen. Dit heeft geleid tot de benoeming van belangrijke risicohandelingen voor een aantal disciplines binnen de gezondheidszorg. Deze lijst van risicohandelingen is niet compleet, maar kan wel hulp bieden bij adviezen per discipline. De Commissie preventie iatrogene hepatitis B beschouwt het als één van haar taken om in voorkomende gevallen nader advies uit te brengen in geval van vragen uit het veld over risicohandelingen. Het rapport van de UK Health Advisory Group met de voorbeelden van risicohandelingen per discipline is toegevoegd aan het IZG-bulletin 'Iatrogene HBV-infectie' (met dank aan dr. Hugh Nicholas van de U.K. Health Department's Expert Advisory Group on AIDS).

Zoals eerder vermeld gaat de Commissie er voorsnog vanuit dat een gezondheidszorgmedewerker met een virale load kleiner dan of gelijk aan 10^5 HBV-DNA-kopieën per ml zijn of haar werkzaamheden, inclusief risicohandelingen, mag voortzetten mits de voorzorgen zoals vermeld in de richtlijnen

van de Werkgroep Infectie Preventie nauwkeurig in acht worden genomen. Echter, gelet op het feit dat de virale load in de tijd niet constant is¹², acht de Commissie het noodzakelijk dat de bepaling van de virale load bij een HBV-dragende gezondheidszorgmedewerker die risicohandelingen uitvoert halfjaarlijks wordt herhaald. Bij overschrijding van de grenswaarde kan een situatie ontstaan waarin het uitvoeren van risicohandelingen alsnog moet worden gestaakt. Indien er sprake is van antivirale therapie, dient de meting vaker, namelijk wel vier maal per jaar plaats te vinden, omdat bekend is dat zowel tijdens als na het staken van de antivirale behandeling stijging van de virale load op kan treden.

Gelet op het grote belang dat de Commissie hecht aan HBV-vaccinatie voor de preventie van iatrogene HBV-infectie wordt in deze richtlijn ook uiteengezet op welke wijze het effect van de vaccinatie behoort te worden gecontroleerd met behulp van serologisch en zo nodig moleculair onderzoek. In het bijzonder wordt hier nogmaals gewezen op de betekenis van een afwezig¹⁶ of geringe¹⁷ immuunrespons na HBV-vaccinatie, waarbij altijd de verdenking op HBV-dragerschap moet bestaan en waarbij nader onderzoek noodzakelijk is.

Prof. dr. J. van der Noordaa, voorzitter van de 'Commissie preventie iatrogene hepatitis B', Utrechtseweg 57, 1381 GT Weesp

Dr. H.L. Zaaijer, lid van de 'Commissie preventie iatrogene hepatitis B', Afdeling Klinische Microbiologie en Ziekenhuishygiëne, VU Medisch Centrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam

Literatuur

- Polakoff S. Acute hepatitis B in patients in Britain related to previous operations and dental treatment. *Br Med J* 1986;293:33-6.
- Welch J, Webster M, Tilzey AJ, et al. Hepatitis B infections after gynaecological operations. *Lancet* 1989;1:205-7.
- Prentice MB, Flower AJE, Morgan GM, et al. Infection with hepatitis B after open heart surgery. *Br Med J* 1992;304:761-4.
- Anonymous. Surgeons who are hepatitis B carriers. *Br Med J* 1991;303:184-5.
- Harpaz R, Von Seidlein L, Averhof FM, et al. Transmission of hepatitis B to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med* 1996;334:549-54.
- Lettau LA, Smith JD, Williams D, et al. Transmission of hepatitis B with resultant restriction of surgical practice. *JAMA* 1986;255:934-7.
- Coutinho RA, Albrecht-van Lent P, Stoutjesdijk L, et al. Hepatitis B from doctors. *Lancet* 1982;1:345-6.
- Carl M, Blakey DL, Francis DR, Maynard JE. Interruption of hepatitis B transmission by modification of a gynaecologist's surgical technique. *Lancet* 1982;1:731-3.
- Grob PJ, Bischof B, Naeff F. Cluster of hepatitis B transmitted by a physician. *Lancet* 1981;2:1218-20.
- Haerem JW, Siebke JC, Ulstrup J, et al. HBsAg transmission from a cardiac surgeon incubating hepatitis B resulting in chronic antigenemia in four patients. *Acta Med Scand* 1981;210:389-92.
- Corden S, Ballard AL, Ijaz S, et al. HBV DNA levels and transmission of hepatitis B by health care workers. Manuscript in preparation.
- Tedder RS, Ijaz S, Gilbert N, et al. HBV DNA levels in e-negative hepatitis B carriers: evidence for a dynamic host parasite relationship. Manuscript in preparation.
- Corden S, et al. HBV DNA levels in healthy antenatal carriers of hepatitis B. *Proceedings of Virology 2000, Glasgow 17-21 sept. 2000.*
- The incident investigation team. Transmission of hepatitis B to patients from four infected surgeons without hepatitis B e antigen. *New Engl J Med* 1997;336:178-84.
- Schalm SW, van Wijngaarden JK. Doctor-to-patient transmission of viral hepatitis B: is it a problem, is there a solution? *J Viral Hep* 2000;7:245-9.
- Spijkerman IJB, et al. Hepatitis B virus transmission from a surgeon to his patients during high- and low-risk procedures over 4 years. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2002;23(6):306-12.
- Zaaijer HL, Lelie PN, Vandenbroucke-Grauls CMJE, et al. Concurrence of hepatitis B surface antigen and antibodies to surface antigen: implications for post-vaccination control of health care workers. *J Viral Hep* 2002;9:146-8.

Taxonomie en semantiek van Enterovirussen

De familie der *Picornaviridae* is met negen genera, 21 species en meer dan 200 serotypen één van de grootste en meest complexe virusfamilies. Van deze negen genera zijn er vier pathogeen voor de mens: *Enterovirus*, *Rhinovirus*, *Parechovirus* en *Hepatovirus*. De taxonomische indeling van de *Picornaviridae* is in de loop der jaren aangepast op basis van nieuwe inzichten die grotendeels berusten op fylogenetische principes. Deze moleculaire principes werpen zelfs hun schaduw vooruit met een voorstel om de enterovirussen en rhinovirussen samen te voegen tot één nieuw genus: *Enterhinovirus*. Historisch gegroeide indelingen die in de loop der tijden stevig zijn verankerd in het medisch denken gaan zo op de schop, en daarmee mogelijk ook de semantische standaard die de NVMM met veel inspanning heeft opgezet. Het is echter de vraag of de veranderingen wel zo dramatisch zijn als hierboven wordt gesuggereerd. In dit artikel worden de belangrijkste wijzigingen in de taxonomie gepresenteerd en de achtergrond ervan geschetst. Dierlijke picornavirussen blijven hier buiten beschouwing.

Historisch perspectief

Het onderzoek naar enterovirussen is begonnen met de ontdekking door Landsteiner en Popper (1908) dat polio door een filterbaar virus wordt veroorzaakt. Intensief speurwerk tijdens polio-epidemieën leidde al snel tot de ontdekking dat er andere enterale virussen zijn die fysisch-chemisch sterk verwant zijn met poliovirus. Tezamen zijn deze virussen ingedeeld in het genus *Enterovirus*. In het plaatsje Coxsackie, nabij New York, werden verscheidene enterovirussen gevonden die in zuigelingmuizen ziekte veroorzaken. Op grond van verschillende ziektebeelden in muizen werden deze virussen onderverdeeld in de Coxsackie-A- en -B-virussen. Andere enterovirussen bleken wel een cytopathologisch effect in celkweek te veroorzaken maar geen ziekte in muizen. Deze virussen konden aanvankelijk evenmin met een humaan ziektebeeld worden geassocieerd en werden daarom orphan (wees)virussen genoemd: *Enteric Cytopathic Human Orphan (ECHO)*-virussen. Met behulp van specifieke antisera kwam serotypering tot stand en werden de verschillende serotypen genummerd: 3 poliovirussen, 24 Coxsackie-A-virussen, 6 Coxsackie-B-virussen en 34 ECHO-virussen, in totaal 67 virussen. Omdat de taxonomische indeling voortdurend tot inconsistenties leidde, werden de later ontdekte virussen gewoon enterovirus genoemd en doorgenummerd van 68 tot en met 72. Al snel bleek dat sommige serotypen dubbel waren geklasseerd als gevolg van kruisreacties van typeringssera. Verder bleek ECHO-virus 10 een reovirus te zijn en zijn enkele enterovirussen nu als rhinovirus geklasseerd. Vervolgens begon een periode van herklassering op grond van verbeterde inzichten, waarbij met name genetische principes hebben geleid tot de huidige indeling.

Huidige taxonomie

Op basis van genoomorganisatie en aminozuurvolgorde is hepatitis-A-virus (voorheen Enterovirus 72) geplaatst in een nieuw genus *Hepatovirus*. De naam van de species is echter niet veranderd. Evenzo zijn de ECHO-virussen 22 en 23 in een nieuw genus ondergebracht, het genus *Parechovirus*.

Dit heeft wél gevolgen voor de naam, welke is veranderd in Humaan Parechovirus (HPeV) 1 en HPeV 2. Verder is, zoals al eerder gemeld, samenvoeging van de enterovirussen en rhinovirussen tot één genus voorgesteld, aangezien deze genera onderling zeer nauw verwant zijn. De huidige indeling van de familie der *Picornaviridae* is als volgt:

FAMILIE DER PICORNAVIRIDAE	SPECIES	AANTAL SUBTYPEN
Genus <i>Enterovirus</i>	Poliovirus	3
	Humaan	12
	Enterovirus A (HEV-A)	
	HEV-B	36
	HEV-C	11
	HEV-D	2
Genus <i>Rhinovirus</i>	Humaan Rhino-virus A (HRV-A)	74
	HRV-B	25
Genus <i>Cardiovirus</i>	(niet humaan) mond- en klauwzeer	
Genus <i>Aphthovirus</i>	virus (niet humaan)	
Genus <i>Hepatovirus</i>	Hepatitis-A-virus	1
Genus <i>Parechovirus</i>	Humaan Parechovirus (HPeV)	2
	Ljungan-virus (zoönose?)	2-3?
Genus <i>Erbovirus</i>	(niet humaan)	
Genus <i>Kobuvirus</i>	(niet humaan)	
Genus <i>Teschovirus</i>	(niet humaan)	

Het genus *Enterovirus* heeft de grootste verandering ondergaan. De vroegere indeling in Coxsackie-, ECHO- en Enterovirus is verlaten. Alleen de species *Poliovirus* is nog gehandhaafd, voornamelijk omdat poliovirus het prototype vormt van de picornavirussen. Tot HEV-A behoren 11 Coxsackie-A-virussen plus enterovirus 71. Dit zijn op Coxsackievirus A16 gelijkende virussen. Tot HEV-B (aan Coxsackie B verwante virussen) behoren de Coxsackie-B-virussen, de ECHO-virussen, Coxsackievirus A9 en enterovirus 69. Onder HEV-C (aan polio verwante virussen) bevinden zich nog eens 11 Coxsackie-A-virussen en onder HEV-D de enterovirussen 69 en 70. Enkele virussen zijn nog niet ingedeeld. Met deze nieuwe indeling van de species zijn de genetisch meest verwante virussen verenigd in zogeheten serogroepen en zijn inconsistenties van de vroegere indeling ondervangen. De verschillende serotypen hebben hun oorspronkelijke naam behouden, maar onduidelijk is hoe lang dit nog zo blijft. Enerzijds was de klinische betekenis van de indeling in Coxsackie-A-, -B- of ECHO-virussen beperkt doordat een aanzienlijke overlap bestaat in klinische verschijnselen. Anderzijds doet de methode van serotypering geen recht aan een dynamische virusvolgortie zoals van RNA-virussen te verwachten is. Zo kennen we al jaren enterovirussen die met de bestaande serumpanelen niet te typeren zijn. Het ontwikkelen

van nieuwe typeringspanels is kostbaar, tijdrovend, en lijkt door de potentie van genotypering achterhaald.² Is genotypering eenmaal ingeburgerd, dan mag worden aangenomen dat serotypering snel aan belang zal inboeten, hetgeen inhoudt dat de serotypen als zodanig zullen verdwijnen.

Net zoals geldt voor serotypering, is een correlatie van het genotype met een klinisch ziektebeeld nog niet eenduidig te maken. Sequenties van de capsid-eiwitten (VP1) correleren min of meer met de oorspronkelijke serotypen, zodat hiervan dezelfde (beperkte) klinische betekenis te verwachten valt.³ De niet-structurele eiwitten (P2, P3), welke bij de virus-replicatie zijn betrokken, blijken echter niet gerelateerd te zijn met het serotype, maar wel met virulentie. Onderzoek heeft aangetoond dat de niet-coderende sequenties en de gebieden die coderen voor de niet-structurele eiwitten door recombinatie tussen species uitwisselbaar zijn. Dit kan niet alleen verklaren waarom een relatie tussen serotype en kliniek beperkt is, maar tevens waarom isolaten van eenzelfde serotype onderling in virulentie kunnen verschillen.^{4,5} Uitbouw van de genetische kennis van virulentiefactoren zal wellicht een meer bruikbare correlatie met ziekten gaan opleveren.

Overige indelingen

Naast de fylogenetische indeling is een indeling denkbaar op basis van de cellulaire receptoren die het virus gebruikt voor celbinding en opname door de cel. Receptorbinding is bepalend voor het celtropisme en vormt een belangrijke determinant van de virale pathogenese.⁶ Het is nog niet gelukt om een consistente indeling van enterovirussen op basis van receptorspecificiteit te verkrijgen. Een reden hiervoor kan zijn dat enterovirussen soms meer receptoren binden, waaronder co-receptoren, en waarschijnlijk ook van bindingsprofiel kunnen veranderen. Mede hierdoor bestaat er (nog) onvoldoende duidelijkheid over de biologische implicaties en de bruikbaarheid voor een virusindeling die gerelateerd is met het pathogeen vermogen van het virus.

Meningokokken in het laboratorium

Het bestuur van de NVMM heeft, in verband met de belangstelling voor de toename van meningokokken-(C-)infecties, een werkgroep ingesteld om een advies uit te brengen met betrekking tot het omgaan met meningokokken in het medisch-microbiologisch laboratorium. Hierbij staat de vraag centraal hoe, door het toepassen van preventieve maatregelen, de veiligheid van de laboratoriummedewerkers kan worden gewaarborgd. Op internationale congressen is gesproken over de risico's die laboratoriummedewerkers lopen bij het werken met meningokokken, c.q. materiaal waarin meningokokken voorkomen. Het CDC heeft recentelijk een standpunt hierover geformuleerd.

Conclusies

De taxonomische indeling van enterovirussen in polio, Coxsackie-A-, -B-, ECHO-, en enterovirussen is vervangen door een nieuwe indeling in poliovirus, HEV-A, -B, -C en -D, waarmee de indeling veel consistentier is geworden. Het indelingsproces is nog niet voltooid en de serotypen zijn nog niet verlaten. Het is echter aannemelijk dat serotypering zal worden vervangen door genotypering. De nieuwe taxonomie levert nog geen betere correlatie met pathogenese en kliniek dan de oorspronkelijke indeling. Om dat te bereiken is nader genetisch onderzoek naar virulentiefactoren aangewezen.

Prof. dr. J.M.D. Galama, arts-viroloog,

Dr. W.J.G. Melchers, moleculair bioloog,

Afdeling Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Geert Grooteplein Zuid 24, 6525 GA Nijmegen

Literatuur

1. Internet: www.iah.bbsrc.ac.uk/virus/Picornaviridae/picornastudygroup/psg.htm.
2. Oberste MS, Schnurr D, Maher K, Al-Busaidy S, Pallansch MA. Molecular identification of new picornaviruses. And characterization of a proposed enterovirus serotype 73. *J Gen Virol* 2001;82:409-16.
3. Oberste MS, Maher K, Kilpatrick R, Pallansch MA. Molecular evolution of the human enteroviruses: Correlation of serotype with VP1 sequence and application to picornavirus classification. *J Virol* 1999;73:1941-8.
4. Santti J, Hyytiä T, Kinnunen L, Salminen M. Evidence for recombination among enteroviruses. *J Virol* 1999;73:8741-9.
5. Roivainen M, Ylipaasto P, Savolainen C, Galama J, Hovi T, Otonkoski T. Functional impairment and killing of human beta cells by enteroviruses: the capacity is shared by a wide range of serotypes but the extend is a characteristic of individual isolates. *Diabetologia* 2002;45:693-702.
6. Evans DJ, Almond JW. Cell receptors for picornaviruses as determinants of cell tropism and pathogenesis. *Trends Microbiol* 1998;6:198-202.

Dr. C. Hol, arts-microbioloog

Eenheid Medische Microbiologie en Immunologie, Meander Medisch Centrum, Utrechtseweg 160, 3818 ES Amersfoort

Nieuwe richtlijnen van de Werkgroep Infectiepreventie

WIP-richtlijn nr. 3b:

Reiniging, desinfectie en sterilisatie

€ 6,00

Uitgegeven: mei 2002

Door Europese integratie is de regelgeving voor desinfectie-middelen veranderd. Deze richtlijn geeft aandacht aan reiniging en desinfectie. Ook de huidige sterilisatiemethoden en de keuze sterilisatie of desinfectie worden beschreven, alsmede het hergebruik van instrumenten bestemd voor eenmalig gebruik.

WIP-richtlijn nr. 16:

Preventie van infecties door water en met water werkende apparatuur

€ 2,50

Uitgegeven: mei 2002

In Nederland is sinds 2000 het nieuwe Waterleidingbesluit van toepassing. Desondanks kan veel mis gaan op microbiologisch gebied voordat het water uiteindelijk wordt gebruikt. De richtlijn belicht alleen de microbiologische aspecten van het water, niet de toxicologische. Ook wordt aandacht geschonken aan de aanleg en uitbreiding van de waterinstallatie, aan de periodieke microbiologische leiding-watercontroles en de stoominstallatie, en worden diverse waterdragende apparaten, zoals infuusverwarmers, vernevel-apparatuur, douches etc. besproken. Legionella komt niet aan de orde.

WIP-richtlijn nr. 29:

Infectiepreventie in de dermatovenereologie

€ 3,50

Uitgegeven: mei 2002

Deze richtlijn beschrijft voorzorgsmaatregelen voor gezondheidsmedewerkers op dermatovenereologie ter voorkoming van infecties. De richtlijn bouwt voort op "Algemene Voorzorgsmaatregelen", eerste 19 bladzijden. Aan bod komen cryotechniek, elektrocoagulatie, intracutane testen, huidbiopten en andere kleine dermatologische verrichtingen, laserbehandeling, proctologie, spataderen, therapeutische baden, UV-behandeling en zalven.

WIP-richtlijn no. 31:

Infectiepreventie met betrekking tot prionziekten

€ 3,50

Uitgegeven: mei 2002

Uitgangspunt, ook bij de verpleging van een patiënt die (mogelijk) lijdt aan CJD, is een strikte naleving van "Algemene Voorzorgsmaatregelen". In deze richtlijn worden dan ook alleen de maatregelen beschreven die daarnaast moeten worden genomen. Uitgegaan wordt van de aanbevelingen door de WHO en het "English Advisory Committee on dangerous pathogens".

De behandelde onderwerpen zijn risico-inschatting, regels voor reiniging, desinfectie en sterilisatie, verpleging van patiënten met CJD, diagnostisch onderzoek, operaties en het omgaan met instrumenten besmet met materiaal afkomstig van een CJD-patiënt, tandheelkundige procedures, laboratoriumonderzoek, obducties en afvalverwerking.

WIP-richtlijn nr. 37a:

Linnengoed

€ 2,00

Uitgegeven: april 2002

Herziening van richtlijn no. 37 die gaat over de aanschaf van wasgoed, de bedrijfsgang in het ziekenhuis, het transport naar en van de wasserij en de eisen waaraan het gereinigde wasgoed moet voldoen. Onder linnengoed wordt in deze richtlijn het textiel verstaan dat onder verantwoordelijkheid van het ziekenhuis wordt gereinigd.

Nieuwe aanmeldingen NVMM

- Dhr. B.M.W. Diederens, Melkfabriekstraat 20, 4812 LW Breda
- Mw. A. van Diepen, Sumatrastraat 225, 2315 BD Leiden
- A.A. van der Eijk, Tosca 44, 2926 PK Krimpen a/d IJssel
- Mw. C.E. van Goor, A. Roland Holstlaan 38, 2343 DJ Oegstgeest
- E.J. van Hannen, St. Antonius Ziekenhuis, Afd. Medische Microbiologie, Koekoekslaan 1, 3435 CM Nieuwegein
- Mw. Dr. M. Herremans, RIVM, LIS, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven
- J.F.A.M. Huygen, Dade Behring BV, Postbus 17, 3830 AA Leusden
- R.R. Klont, UMC St. Radboud, Afd. Medische Microbiologie, 440, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
- M.G.J. Koene, Zalkerdijk 19 A, 8276 AA Zalk
- Mw. Dr. I.H.M. van Loo, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Postbus 747, 5000 AS Tilburg

- A. Rijsmus, Vrije Universiteit Amsterdam, Afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam
- W.P.L. Vandewal, Academisch Ziekenhuis Sint-Lucas, Afd. Laboratorium, St. Lucaslaan 29, B-8310 Assebroek, België
- B.J.M. Vlaminckx, Steenweg 15 bis, 3511 JK Utrecht

Adreswijzigingen

- W.H.J. Crombach, Cote de Hagelstein 30, B-4880 Aubel, België (voorheen St. Maartens Gasthuis te Venlo)
- Prof. dr. G.S. de Hoog, Centraal Bureau voor Schimmelfcultures, Postbus 85167, 3508 AD Utrecht (voorheen Postbus 273, 3740 AG Baarn)
- Dr. R.M.H.G. Huits, Zilvermeer 4, 9735 BA Groningen (voorheen Oudeweg 7 E, 9711 TJ Groningen)
- Dr. C.M. Verduin, Stichting PAMM, Postbus 2, 5500 AA Veldhoven (voorheen Erasmus MC te Rotterdam)

PROMOTIES

26 maart 2002 - R. van Crevel

Clinical and pathophysiological studies of tuberculosis.
Promotor: prof. dr. J.W.M. van der Meer. Universitair Medisch Centrum Nijmegen, afd. Algemeen Interne Geneeskunde.

27 maart 2002 - J.H. van Loenhout-Rooyackers

Duration and treatment and other aspects of tuberculosis control.
Promotoren: prof. dr. A.L.M. Verbeek, prof. dr. J.W.M. van der Meer, prof. dr. C.L.A. van Herwaarden. Universitair Medisch Centrum Nijmegen, afd. Klinische Epidemiologie, afd. Algemeen Interne Geneeskunde, afd. Longziekten.

16 mei 2002 - F.W.N.M. Wit

Studies on the efficacy and toxicity of highly active antiretroviral therapy.
Promotor: prof. dr. J.M.A. Lange. Co-promotoren: dr. P. Reiss, dr. G.J. Weverling. Universiteit van Amsterdam, AMC, Nationaal AIDS Therapie Evaluatie Centrum.

21 mei 2002 - S.B.I. Huppens

Suspensions or biofilms or other factors that affect disinfectant testing on pathogens.
Promotor: prof. dr. F.M. Rombouts. Co-promotor: dr. T. Abee. Wageningen Universiteit, lab. van levensmiddelen microbiologie.

30 mei 2002 - C.A. van Baalen

Capacity of cytotoxic T lymphocytes to control the reproduction of human immunodeficiency virus.
Promotor: prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus. Co-promotor: dr. R.A. Gruters. Erasmus universitair Medisch Centrum Rotterdam, afd. Virologie.

5 juni 2002 - N. Beerens

Regulation of HIV-1 reverse transcription.
Promotor: prof. dr. J. Goudsmit. Co-promotor: dr. B. Berkhout. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Humane Retrovirologie

14 juni 2002 - J.S. Kloover

Experimental cytomegalovirus infections in a rat model.
Promotor: prof. dr. C.A. Bruggeman. Universiteit Maastricht, Faculteit der Geneeskunde, capaciteitsgroep Medische Microbiologie.

14 juni 2002 - T. Beaumont

HIV-1 sensitivity to neutralization: biological and molecular studies.
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,

19 juni 2002 - E.J. Ruijgrok

Inhalation of amphotericin B formulations for prevention and treatment of Invasive Pulmonary Aspergillosis.
Promotor: prof. dr. H.A. Verbrugh. Co-promotor: dr. A.G. Vulto. Erasmus MC, Rotterdam, inst. Medische Microbiologie & Infectieziekten

20 juni 2002 - Mw. A.D. van Leeuwen-Gorter

Pathogenesis of *Haemophilus influenzae* respiratory infection in COPD patients.
Promotor: prof. dr. J. Dankert, Universiteit van Amsterdam en Academisch Medisch Centrum. Co-promotoren: dr. L. van Alphen, RIVM; dr. P.S. Hiemstra, Rijksuniversiteit Leiden.

20 juni 2002 - L. Remeijer

Human herpes simplex virus keratitis: the pathogenesis revisited.
Promotor: prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus. Co-promotor: dr. G.M.G.M. Verjans. Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam, afd. Virologie.

26 juni 2002 - C.W.T. van Roermund

Fatty acid β -oxidation in *Saccharomyces cerevisiae*: new insights with implications for human diseases.
Promotoren: prof. dr. R.J.A. Wanders, prof. dr. H.F. Tabak. Academisch Medisch Centrum, afd. Biochemie.

AGENDA

* nieuw

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.

4 OKTOBER 2002: *

CBO-richtlijn bijeenkomst 'Bloedtransfusie',

Nieuwegein's Business Center, Nieuwegein.
Inf.: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Postbus 20064, 3502 LB Utrecht. Tel.: (030) 284 39 22.

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.

19 DECEMBER 2002: *

Infectieziekten Symposium Amsterdam (VII),

Academisch Medisch Centrum, collegezaal 5, Amsterdam.
Onderwerp: Case report infectieziekten met relevantie voor de dagelijkse praktijk. Inf.: Nicolaes Tulp Instituut.
Tel.: (020) 566 85 85, fax: (020) 696 32 28, e-mail: tulpinst@amc.uva.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: schirmj@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.

22 - 24 MEI 2003: *

4th International Symposium on The Diabetic Foot,

Conferentiecentrum De Leeuwenhorst, Noordwijkerhout.
Inf.: Convenience Conference Management, Postbus 77, 3480 DB Harmelen. Tel.: (0348) 56 76 67, fax: (0348) 56 75 24, e-mail: info@diabeticfoot.nl, Internet: www.diabeticfoot.nl.

24 - 27 AUGUSTUS 2003: *

6th 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: schirmj@compuserve.com, Internet: www.escv.org.

28 SEPTEMBER - 1 OKTOBER 2003: *

9th Congress of the European Confederation of Medical Mycology, Joint Meeting ECMM en Tjfi,

Okura Hotel, Amsterdam. Inf.: Congress Care.
Tel.: (073) 683 12 38, e-mail: info@congresscare.com.

