

# NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE

## Visie

## Van de redactie

## Artikelen

Shiga-toxineproducerende *Escherichia coli* O157 in Nederland: microbiologische resultaten van de intensieve surveillance, januari 1999 - juni 2002

*Y.T.H.P. van Duynhoven, W.K. van der Zwaluw, C.M. de Jager, A.E. Heuvelink, H.M.E. Maas, W. van Pelt, W.J.B. Wannet*

West-Nile-virus – oud pathogeen, nu nieuwe plaag?

Caput selectum

*L.B.S. Gelinck, A.C.M. Kroes, J.T. van Dissel*

## Casuïstiek

Een patiënt met neurocysticercose

*M. van Rijn, H.D. Boogaarts, P. Beckers, R.W. Sauerwein*

## Rubrieken

Ingezonden

Werkgroepen en verenigingen

- NVMM-richtlijn Detectie van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* in Nederland

Jaarverslag Werkgroep West

Werkgroep Infectiepreventie

Personalia

Promoties

Agenda

# 2

**Advertentie**

**Avelox**

**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**

Dr. A.M. Horrevorts, hoofdredacteur  
Mw. Dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg/  
Dr. A. Fleer/Dr. T. van Gool/  
J.A. Kaan/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. G. Brouwer  
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 brouwer@zuidencomm.nl

**Oplage**

800 exemplaren, 4 x per jaar

**Abonnementen**

€ 35,- per jaar voor niet-leden van de NVMM,  
Europa € 42,50 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., 2003  
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, 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

<b>Visie</b>	38
<b>Van de redactie</b>	39
<b>Artikelen</b>	40
Shiga-toxineproducerende <i>Escherichia coli</i> O157 in Nederland: microbiologische resultaten van de intensieve surveillance, januari 1999 - juni 2002	40
<i>Y.T.H.P. van Duynhoven, W.K. van der Zwaluw, C.M. de Jager, A.E. Heuvelink, H.M.E. Maas, W. van Pelt, W.J.B. Wannet</i>	
West-Nile-virus – oud pathogeen, nu nieuwe plaag?	
Caput selectum	47
<i>L.B.S. Gelinck, A.C.M. Kroes, J.T. van Dissel</i>	
<b>Casuïstiek</b>	
Een patiënt met neurocysticercose	53
<i>M. van Rijn, H.D. Boogaarts, P. Beckers, R.W. Sauerwein</i>	
<b>Rubrieken</b>	
Ingezonden	55
Werkgroepen en verenigingen	
• NVMM-richtlijn Detectie van meticillineresistente <i>Staphylococcus aureus</i> in Nederland	58
Jaarverslag werkgroep West	66
Werkgroep Infectiepreventie	67
Personalia	67
Promoties	67
Agenda	68

# Kennisinfrastructuur Infectieziekten

Op zaterdag 12 april 2003 was het TOPIZ-beleidscongres 'Are the Netherlands prepared? Strengthening the Dutch knowledge infrastructure in an international perspective!'

TOPIZ (Toekomstgericht Onderzoeksplatform Infectieziekten) is in februari 2002 opgericht op initiatief van ZonMw en WOTRO (Stichting voor Wetenschappelijk Onderzoek van de Tropen) van NWO. Dit platform bestaat uit vertegenwoordigers op het terrein van infectieziekten (bij elkaar zo'n 50 personen) uit een breed scala van publieke en private onderzoeksinstellingen en uit sleutelpersonen uit de praktijk en het beleid van de infectieziektebestrijding. TOPIZ is te raadplegen via de website [www.nwo.nl/infectieziekten](http://www.nwo.nl/infectieziekten). Het platform heeft als doel: "Aandacht te vestigen op de noodzaak van brede versterking van de kennisinfrastructuur voor infectieziekten om risico's van (op)nieuw opkomende infectieziekten in de toekomst het hoofd te kunnen bieden met nieuwe inzichten en innovaties." Beoogd wordt om de kennisinfrastructuur te versterken door samenwerking te bevorderen over de verschillende geledingen heen: virologie, bacteriologie, parasitologie/biologische, klinische, veterinaire, epidemiologische, public health-benaderingen/fundamenteel en toegepast onderzoek/publiek, privaat.

Binnen het platform is een aantal taakgroepen ingericht: a: Nationale coördinatie van het infectieziekteonderzoek in Nederland, b: Het belang van multidisciplinaire samenwerking, c: Doorkoppeling van kennis met de public health en bedrijfsleven, d: Internationalisering van de Nederlandse kennisinfrastructuur.

Een van de eerste taken van de TOPIZ is geweest de inhoudelijke voorbereiding van het bovengenoemde beleidscongres waarvoor ongeveer 150 politici, beleidsmakers en onderzoekers werden uitgenodigd.

Niet alleen binnen TOPIZ is gepleit voor een versterking van het infectieziekteonderzoek. De Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) ontving in oktober 2001 van de minister van VWS het verzoek te adviseren over de bestaande kennis en de behoefte aan onderzoek op het terrein van de infectieziekten. In het kader van dit advies is ook samengewerkt met TOPIZ, uitmondend in aanbevelingen over een landelijk coördinatiecentrum voor infectieziekteonderzoek.

Het RGO-advies 'Kennisinfrastructuur Infectieziekten' is tijdens het beleidscongres op 12 april 2003 door de voorzitter van de RGO overhandigd aan de Staatssecretaris mevrouw Clémence Ross-van Dorp. RGO-adviezen zijn te raadplegen via website [www.rgo.nl](http://www.rgo.nl).

Zowel het TOPIZ-initiatief als het RGO-advies maken duidelijk dat bestrijding van en onderzoek naar infectieziekten weer hoog op de maatschappelijke en politieke agenda staan. Het RGO-advies noemt de toestand van het Nederlandse infectieziekteonderzoek op het eerste gezicht redelijk, maar er dient geïnvesteerd te worden in het versterken van de virologie, parasitologie en bacteriologie, mede gezien de verwachtingen voor de toekomst.

De financiering voor de verschillende programma's moet overzichtelijker en er wordt (in navolging van TOPIZ) gepleit voor een landelijke coördinatiestructuur. Men heeft er al een naam voor bedacht, CION (Coördinatiecentrum InfectieziekteOnderzoek Nederland). In het RGO-advies wordt het aantal infectiologen en het aantal artsen Maatschappij en Gezondheid (artsen-infectieziekten bij GGD'en) die op dit moment werkzaam zijn, voldoende geacht. Het aantal opleidingsplaatsen voor medisch-microbiologen zou moeten worden uitgebreid.

Het RIVM staat volgens het RGO-advies verder van de praktijk van de infectieziektebestrijding en het infectieziekteonderzoek dan wenselijk is. De bestaande surveillancesystemen zijn over het algemeen van voldoende kwaliteit, evenwel ontoereikend voor signalering van onbekende, onverwachte of ongedefinieerde infectieziekten.

Tijdens het beleidscongres werden de standpunten van TOPIZ door Prof. dr. Wiel Hoekstra samengevat. 'Er moet een versterking komen van de kennisinfrastructuur. In Nederland worden belangrijke inspanningen gedaan op het gebied van het ontwikkelen, het overdragen en het toepassen van kennis op het gebied van infectieziekten, maar waar het aan ontbreekt is coördinatie. Het voorgestelde CION zou hierin een rol kunnen vervullen. Daarnaast zou het CION bepaalde onderwerpen op basis van maatschappelijke vragen en mogelijke dreigingen kunnen prioriteren. Het zal niet gemakkelijk zijn de positie, de structuur en de samenstelling van het CION nader uit te werken, hoewel er wel voorbeelden zijn van dergelijke coördinatiecentra, zoals het Vlaams Interuniversitair Instituut voor Biotechnologie of het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland. Het is van belang dat onze beroepsgroep de ontwikkelingen nauwgezet volgt en intensief blijft participeren.

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

# SARS

Er gaat geen dag voorbij of de media haken op de een of andere manier in op SARS. In een column in een grote Nederlandse ochtendkrant was SARS de laatste opsomming uit een rijtje, waarin achtereenvolgens 11 september 2001, de boekhoudschandalen en de Golfoorlog ook stonden. De column stond in het katern Economie.

SARS schaaft niet alleen de gezondheid, het dreigt ook economieën te ontwrichten. Ongerust hoeven de inwoners van Toronto volgens hun autoriteiten in ieder geval niet te zijn, zo begreep ik uit een actualiteitenprogramma op de televisie. De kans er SARS op te lopen is niet groter dan er te worden aangereden, zo werd gezegd. Uit cijfers, voor wat ze bij de huidige stand van de inventarisatie waard zijn, blijkt ongeveer zes tot zeven procent van de patiënten aan SARS te overlijden. Hoe je gemiddeld vaart na in Toronto te zijn aangereden, werd op de tv niet vermeld.

Het belang van een goede openbare gezondheidszorg (met internationale afstemming) wordt door SARS weer eens onderstreept. Openbaar niet alleen in de betekenis van publiekelijk, maar ook in de zin van openlijk. Dit geldt ook voor de eropgedoken onderzoeksinstituten. Het in beeld brengen van SARS, het verzamelen en uitwisselen van gegevens en materialen én deze te linken aan reeds (her en der versnipperd) bestaande kennis, is onmisbaar bij het greep krijgen op SARS. Hoe veilig is het verkeer in Stockholm?

*Alphons M. Horrevorts, Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen*

# Shiga-toxineproducerende *Escherichia coli* O157 in Nederland: microbiologische resultaten van de intensieve surveillance, januari 1999 - juni 2002

Y.T.H.P. VAN DUYNHOVEN, W.K. VAN DER ZWALUW, C.M. DE JAGER, A.E. HEUVELINK, H.M.E. MAAS, W. VAN PELT, W.J.B. WANNET

*Sinds januari 1999 bestaat er een geïntensiverde surveillance van Shiga-toxineproducerende Escherichia coli O157 in Nederland. Alle laboratoria melden patiënten aan de GGD (sinds december 1999 wettelijk meldingsplichtig) en sturen isolaten voor bevestiging en typering naar het RIVM. De GGD's verzamelen informatie bij de patiënt. Tot juni 2002 werden 138 patiënten gediagnosticeerd. Voor 91 procent werd het isolaat getypeerd, waarbij twee types domineerden: O157:H7, stx2-positief (48 procent) en O157:H-, stx- en stx2-positief (25 procent). In juli 2001 werd de eerste sorbitolfermenterende STEC O157 in Nederland gevonden. PFGE-clusteranalyse liet 22 clusters zien met minstens 95 procent overeenkomst in DNA-fragmenten. Binnen vijf clusters was een relatie tussen de patiënten bekend. Voor 13 van de overige leek een gemeenschappelijke infectiebron aannemelijk, waarbij drie maal besmet vlees werd verdacht. Contact met landbouwhuisdieren (mest) lijkt in Nederland een belangrijke rol te spelen bij de transmissie. Voor een viertal patiënten werd dit bevestigd door moleculaire typering van isolaten van patiënt en dierenmest. Geconcludeerd wordt dat STEC O157-infecties in Nederland een beperkt volksgezondheidsprobleem vormen in vergelijking met andere landen zoals Groot-Brittannië en Canada. Echter, door het selectieve testbeleid en gebruik van relatief ongevoelige detectiemethoden die ook sorbitolfermenterende varianten missen, wordt de incidentie onderschat. Bovendien wordt recent in Europa een toename gezien onder HUS-patiënten van andere O-serogroepen dan O157. Dit vraagt om implementatie van O-serogroep-onafhankelijke testmethodes.*

Trefwoorden: STEC, gastro-enteritis, HUS, laboratoriumsveillance

## Inleiding

Shiga-toxineproducerende *Escherichia coli* O157 is een belangrijke verwekker van hemorragische colitis en het hemolytisch uremisch syndroom (HUS) op de kinderleeftijd. Daarnaast veroorzaakt STEC O157 voornamelijk ongecompliceerde diarree. Begin en medio jaren '90 deden zich de eerste grote STEC O157-epidemieën voor in de Verenigde Staten, Schotland en Japan ten gevolge van besmet rundvlees (hamburgers), ontkiemde zaadproducten (*radish sprouts*, alfalfa) en rauwe groenten of fruitsap.<sup>1-6</sup> Inmiddels zijn er internationaal diverse epidemieën beschreven ten gevolge van besmet water en door contact met dieren of dierenmest.<sup>7-10</sup> Ten slotte komt ook directe verspreiding van persoon op persoon voor.<sup>11</sup>

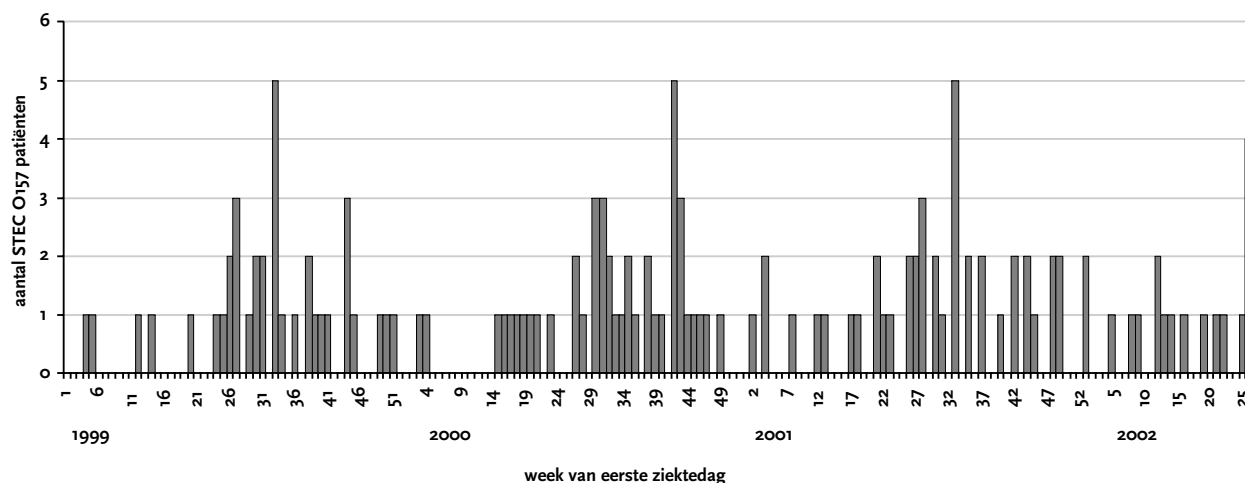
Vanwege de ernst van de ziekte bij kleine kinderen en ouderen en het hoge risico op epidemische verspreiding zijn in het afgelopen decennium in diverse landen surveillance-systemen voor STEC geïmplementeerd. In Nederland werd in januari 1999 de bestaande STEC O157-surveillance via de streeklaboratoria uitgebreid naar alle medisch-microbiologische laboratoria. Bovendien verzamelen GGD's sinds april van dat jaar gegevens over klinisch beloop en risicofactoren.

Sinds december 1999 is voor de ziekte door STEC een meldingsplicht voor laboratoria (groep C) in het kader van de Infectieziektewet. Een inventarisatie begin 2000 gaf aan dat in Nederland kweek op Sorbitol McConckey Agar en/of kweek op SMAC met cefixime en tellurite de meest gebruikte detectiemethode was (84 procent van de laboratoria).<sup>12</sup> In dit artikel presenteren we de microbiologische resultaten uit de surveillance voor de periode januari 1999 tot en met juni 2002.

## Methoden

Binnen de geïntensiverde surveillance wordt elke positieve bevinding van STEC O157 (op basis van fecesonderzoek of O157 LPS- of Shiga-toxinenserologie) door het laboratorium gemeld aan de lokale GGD. Daarnaast stuurt het laboratorium de STEC O157-isolaten naar het RIVM voor O- en H-serotypering en voor het testen op de aanwezigheid van de Shiga-toxinen (*stx*)-1- en -2-genen, het *E. coli attaching and effacing* (*eae*)-gen en het EHEC-hemolysinegen (*e-hly*) met behulp van PCR. Ten slotte worden DNA-fingerprints gemaakt door middel van *pulsed field gel electroforese* (PFGE), waarbij *Xba* I wordt gebruikt als restrictie-enzym. Clusteranalyse van de fingerprints wordt uitgevoerd met Bionumerics®

Figuur 1. Aantal gemelde patiënten met STEC O157 op basis van eerste ziektedag, januari 1999-juni 2002



(Dendrogram type=UPGMA, Similarity coefficient=Dice). Isolaten die meer dan 95 procent overeenkomstige fragmenten hebben, worden benoemd als 'nauw gerelateerd'. Isolaten worden als niet te onderscheiden beschouwd als 100 procent van de fragmenten overeenkomt.

De GGD verzamelt aan de hand van een standaardvragenlijst bij elke patiënt informatie over het klinisch beeld en blootstelling aan risicofactoren. Ingevulde vragenlijsten worden naar het RIVM gestuurd voor analyse. Sinds de zomer van 2000 wordt elke vragenlijst nagekeken op gerapporteerde contacten met landbouwhuisdieren, op bijvoorbeeld een (kinder)boerderij. Indien contact wordt gemeld, uitgezonderd contact met pluimvee, wordt de Keuringsdienst van Waren Zutphen, gevraagd monsters te nemen op de verdachte locatie voor onderzoek naar STEC O157 en typering van eventuele isolaten. Door vergelijking van de PFGE patronen van isolaten van de dieren of hun leefomgeving met die van de patiënt, kan worden bepaald of dit inderdaad de bron van infectie is geweest.

## Resultaten

### Aantal gerapporteerde ziektegevallen

Van 1 januari 1999 tot en met 30 juni 2002 werden 138 patiënten gediagnosticeerd met STEC O157 (figuur 1). De meeste patiënten (65 procent in 1999-2001) werden gezien in de maanden juli tot oktober. Voor 123 patiënten was een nadere specificatie van de klachten aanwezig in de GGD-vragenlijst. Allen rapporteerden diarree, waarvan 85 procent bloederige diarree. HUS ontwikkelde zich bij ten minste 23 (19 procent) patiënten, maar informatie hierover ontbrak bij 27 procent van de patiënten.

### Typering van isolaten

Voor 126 patiënten (91 procent) werd een isolaat ontvangen op het RIVM. Gebaseerd op de O-, H- en Shiga-toxinen (*stx*)-typering blijken twee types in Nederland te domineren: O157:H7, *stx2*-positief (48 procent) en O157:H-, *stx1*- en *stx2*-positief (25 procent) (tabel 1). Alle isolaten werden positief bevonden voor het *e-hly*-gen en het *eae*-gen. Er werd één sorbitolfermenterende STEC O157 (H-, *stx2*) gevonden bij een 10 maanden oud jongetje na bezoek aan een hertenkamp in juli 2001. In februari 2002 werd een tweede sorbitol-

Tabel 1. Resultaten van H-serotyping, en aanwezigheid van genen voor *stx1*, *stx2*, *eae* en *e-hly*, getest met PCR voor 126 STEC O157-isolaten, januari 1999-juni 2002

VIRULENTIEFACTOREN		N	PROCENT
Gecombineerd:	O157 H7, <i>stx1</i> , <i>stx2</i>	8	6,3
	O157 H-, <i>stx1</i> , <i>stx2</i>	32	25,4
	O157 H7, <i>stx2</i>	65	51,6
	O157 H-, <i>stx2</i>	15	11,9
	Andere combinaties*	6	4,8
H-antigeen	H7	71	56,4
	H- (non-motile)	51	40,5
	Ontypeerbaar	4	3,2
<i>Stx</i> -genen	alleen <i>stx1</i>	2	1,8
	alleen <i>stx2</i>	73	65,2
	zowel <i>stx1</i> als <i>stx2</i>	37	33,0
Eae-positief		126	100
E-hly-positief		83	100

\* dit waren O157 H-, *stx1* (2x), O157H onbekend, *stx2* (4x)

Figuur 2. Resultaten clusteranalyse gebaseerd op pulsed-field gel-electrophoresis van STEC O157-isolaten van 127 patiënten en drie asymptomatische gezinscontacten, januari 1999-juni 2002



fermenterende STEC O157-stam gevonden bij een jongetje van ruim twee jaar met HUS, waarvan de bron – ondanks uitgebreid onderzoek – niet werd achterhaald.

PFGE-clusteranalyse van alle beschikbare patiëntenmonsters toonde 22 verschillende clusters met minstens 95 procent overeenkomst in de fragmenten (figuur 2, tabel 2). Deze clusters varieerden in omvang van twee tot 21 isolaten. De

grootste cluster betrof isolaten over de periode juli 1999 tot mei 2002. Alhoewel binnen vijf clusters de epidemiologische relatie tussen (een deel van) de patiënten op voorhand duidelijk was (meerdere patiënten uit een gezin) werden in 20 clusters ook isolaten gezien waarbij geen relatie tussen de patiënten bekend was. In twee van de subclusters (cluster A1 en F1 uit tabel 2) waren de patiënten woonachtig in hetzelfde kleine dorp en werden tegelijkertijd respectievelijk met een tussenpose van zes dagen ziek. Onderzoek werd verricht naar een mogelijke relatie met consumptie van rundvlees, gekocht bij dezelfde slagerij of supermarkt. Ook bij twee patiënten uit het noorden van het land (in cluster Q) werd een gemeenschappelijke voedselbron verdacht en nader onderzocht. In geen van de gevallen kon de voedselbron worden bewezen door het ontbreken van restanten van het door de patiënten geconsumeerde voedsel. In voedselmonsters die later werden genomen bij hetzelfde verkooppunt, werd geen STEC O157 aangetroffen. Voor de overige clusters met onbekend epidemiologisch verband woonden de patiënten relatief ver uit elkaar. Echter, binnen 10 van deze clusters lagen de eerste ziektedagen van (een deel van) de patiënten minder dan vier weken uit elkaar. Op grond daarvan lijkt een gemeenschappelijke infectiebron voor deze patiënten goed denkbaar. Retrospectieve interviews, vaak vele weken tot maanden na de infectie, konden echter geen concrete aanwijzingen voor een dergelijke gemeenschappelijk bron vinden.

#### Contact met landbouwhuisdieren

Sinds de zomer van 2000 is er door de Keuringsdienst van Waren te Zutphen elf maal naar aanleiding van een patiënt met STEC O157-infectie, onderzoek verricht naar een mogelijk dierlijke bron. Bij vijf van deze meldingen werd inderdaad STEC O157 aangetroffen in dierenmest of de leefomgeving van de dieren. Vier maal werd bij PFGE-analyse een identiek fingerprintpatroon gevonden voor het STEC O157-isolaat uit de dierenmest en het isolaat van de betrokken patiënt.<sup>13-15</sup> Hiermee is het voor deze patiënten zeer aannemelijk gemaakt dat het contact met deze dieren geleid heeft tot de infectie. Van de vijfde patiënt ontbrak het patiëntenisolaat voor typering en vergelijking met de geïsoleerde dierenstam.

#### Discussie

In Nederland varieerde de incidentie van laboratoriumbevestigde STEC O157 tussen de 0,23 en 0,27 ziektegevallen per 100.000 inwoners in 1999-2001. Door het selectieve testbeleid in laboratoria (6,5 procent van alle in 2001 bij de streeklaboratoria aangeboden fecesmonsters werden onderzocht op STEC O157) en het gebruik van kweekmethoden met een relatief lage sensitiviteit, gaat het echter om een onderschatting van de werkelijke incidentie. De meeste laboratoria gebruiken bloederige diarree en andere klinische gegevens (o.a. HUS en hemorragische colitis), maar soms ook jonge leeftijd als testcriteria.<sup>12</sup> Desalniettemin bevestigt recent onderzoek naar gastro-enteritis en de rol van STEC daarbij dat het in Nederland om een relatief zeldzame infectieziekte gaat.<sup>16,17</sup>

Net als in veel andere landen zijn ook in Nederland de meest gebruikte detectiemethoden (kweek op sorbitol MacConkey agar of SMAC met cefixim en tellurite) voor STEC niet in staat om niet-O157-serogroepen te detecteren.<sup>12,18</sup> Hierdoor wordt het belang van deze groep van pathogene *E. coli* onderschat. Sinds 1999 werden op ad hoc basis slechts zeven humane non-O157 STEC-isolaten ontvangen op het RIVM, terwijl



Tabel 2. Geïdentificeerde clusters op basis van pulsed-field gel-electrophoresis van STEC O157-isolaten (minstens 95 procent overeenkomstige fragmenten), januari 1999 tot juni 2002 (zie ook figuur 2)

PFGE- CLUSTER	RIVM-NR	EERSTE ZIEKTEDAG*	SEKSE (JAREN)	LEEFTIJD	PROVINCIE	OPMERKINGEN#
<b>Cluster A1</b>	H01/263	13/07/01	M	71	Noord-Brabant	Ononderscheidbaar
	H01/265	13/07/01	M	66	Noord-Brabant	Mogelijk zelfde voedsel
<b>Cluster A2</b>	H99/193	22/08/99	M	3	Groningen	Ononderscheidbaar
	H01/014	16/01/01	M	4	Zuid-Holland	Onbekend verband
<b>Cluster B</b>	H99/019	08/02/99*	V	7	Noord-Holland	Sterk gerelateerd
	H99/021	30/01/99*	V	58	Overijssel	Onbekend verband
<b>Cluster C</b>	H00/373	20/10/00	V	10	Zuid-Holland	Ononderscheidbaar
	H01/444	01/12/01	M	74	Limburg	Onbekend verband
	H01/450	06/12/01	V	22	Overijssel	
	H02/186	19/06/02	V	57	Zuid-Holland	
<b>Cluster D</b>	H00/249	05/08/00	M	29	Groningen	Ononderscheidbaar
	H99/228	09/09/99*	V	47	Zuid-Holland	Onbekend verband
	H99/265	25/09/99	M	21	Zuid-Holland	
<b>Cluster E</b>	H00/211	24/07/00	M	1	Noord-Holland	Ononderscheidbaar
	H01/340	14/09/01	M	17	Gelderland	Onbekend verband
<b>Cluster F1</b>	H01/102	25/04/01	V	30	Noord-Brabant	Ononderscheidbaar
	H01/103	01/05/01	M	63	Noord-Brabant	Mogelijk zelfde voedsel
<b>Cluster F2</b>	H00/355	16/10/00	V	27	Limburg	Ononderscheidbaar
	H00/451	20/11/00	M	12	Limburg	Onbekend verband
<b>Cluster G</b>	H02/196	25/06/02	M	4	Overijssel	Alle vijf de leden van een gezin
	H02/213	26/06/02	V	1	Overijssel	
	H02/214	??/07/02	V	30	Overijssel	H02/223 sterk gerelateerd, overige ononderscheidbaar
	H02/222	26/06/02	V	2	Overijssel	
	H02/223	??/07/02	M	35	Overijssel	
<b>Cluster H1</b>	H01/376	15/10/01	V	76	Limburg	Ononderscheidbaar
	H01/422	07/11/01	V	18	Limburg	Onbekend verband
<b>Cluster H2</b>	H00/001	15/12/99	M	3	Noord-Holland	Alle ononderscheidbaar
	H00/094	04/05/00*	M	71	Zuid-Holland	• Inclusief symptomatische broer en zus (H00/393, H00/419)
	H00/224	08/08/00	V	49	Zeeland	
	H00/259	10/08/00	V	40	Noord-Brabant	• Inclusief symptomatisch meisje met asymptomatische zus (H01/007, H01/008)
	H00/393	30/10/00	V	4	Noord-Holland	
	H00/419	23/10/00	M	3	Noord-Holland	
	H01/007	08/01/01	V	2	Noord-Brabant	
	H01/008	17/01/01	V	6	Noord-Brabant	
	H01/062	23/02/01	M	72	Noord-Brabant	
	H01/146	26/05/01	V	36	Overijssel	
	H01/152	30/05/01	V	6	Noord-Brabant	Voor de overige isolaten onbekend verband
	H02/066	03/03/02	V	43	Noord-Brabant	
	H02/095	22/03/02	M	58	Zuid-Holland	
	H02/098	23/03/02	M	6	Zuid-Holland	
H99/141	10/07/99	M	48	Groningen		
H99/292	02/10/99	M	10	Gelderland		
<b>Cluster H3</b>	H00/261	22/08/00	V	10	Gelderland	Ononderscheidbaar,
	H00/301	03/09/00	V	4	Utrecht	Onbekend verband
<b>Cluster H</b>	H01/197	06/07/01	M	2	Zuid-Holland	Sterk gerelateerd aan H1-H3
<b>Cluster I</b>	H00/350	22/09/00	M	5	Utrecht	Ononderscheidbaar, behalve
	H02/008	06/07/02	M	2	Zuid-Holland	H00/341 sterk gerelateerd
	H00/341	01/10/00	V	57	Friesland	Onbekend verband
<b>Cluster J</b>	H01/270	26/07/01	V	5	Gelderland	Sterk gerelateerd
	H01/341	14/09/01	V	46	Zuid-Holland	Onbekend verband
<b>Cluster K</b>	H99/096	25/06/99	M	9	Overijssel	Ononderscheidbaar
	H99/105	28/06/99	V	40	Limburg	Onbekend verband
	H99/108	28/06/99	V	3	Zuid-Holland	Ononderscheidbaar

<b>Cluster L</b>	H01/276	03/08/01	M	61	Limburg	Onbekend verband
	H01/414	04/11/01	M	53	Gelderland	
	H01/415	01/11/01	V	39	Noord-Holland	
	H01/445	28/11/01	V	17	Zuid-Holland	
<b>Cluster M</b>	H99/192	18/08/99	M	4	Flevoland	Ononderscheidbaar, H99/192 en H99/222 tweelingbroers
	H99/222	20/08/99	M	4	Flevoland	
	H01/297	15/08/01	V	19	Noord-Brabant	
<b>Cluster N</b>	H00/361	17/10/01*	M	19	Limburg	Ononderscheidbaar
	H01/264	15/07/01	V	47	Overijssel	Onbekend verband
<b>Cluster O</b>	H01/017	26/01/01	V	45	Gelderland	Ononderscheidbaar
	H01/320	02/09/01	V	3	Zuid-Holland	Onbekend verband
<b>Cluster P</b>	H00/420	19/11/00	M	15	Noord-Holland	Ononderscheidbaar, behalve
	H99/095	14/06/99	M	70	Zuid-Holland	H01/191 sterk gerelateerd
	H01/191	26/06/01	M	47	Limburg	Onbekend verband
<b>Cluster Q</b>	H02/077	27/03/02	V	5	Friesland	Ononderscheidbaar
	H02/078	02/04/02	M	2	Groningen	H02/077 en /078 aten
	H02/142	08/05/02	M	3	Noord-Brabant	worst van zelfde kraam
<b>Cluster R1</b>	H00/084	09/05/00*	M	1	Noord-Brabant	Ononderscheidbaar
	H99/196	18/08/99*	V	79	Zuid-Holland	• kind met asymptomatische moeder in R2 cluster (H00/084, H00/083) overig onbekend verband
<b>Cluster R2</b>	H00/083	?/05/00	V	?	Noord-Brabant	Ononderscheidbaar
	H99/170	27/07/99	V	80	Zuid-Holland	• asymptomatische moeder met kind in R1 cluster (H00/084, H00/083) overig onbekend verband
<b>Cluster S</b>	H99/080	23/05/99	V	40	Zuid-Holland	Ononderscheidbaar
	H99/189	02/08/99	M	3	Flevoland	onbekend verband
	H99/327	09/12/99	M	6	Zuid-Holland	
<b>Cluster T</b>	H00/121	11/06/00	V	6	Limburg	Sterk gerelateerd
	H00/354	08/10/00	M	47	Limburg	onbekend verband
	H00/247	20/08/00	M	9	Friesland	
<b>Cluster U</b>	H00/202	24/07/00	V	72	Friesland	Ononderscheidbaar, behalve
	H01/267	07/07/01	M	0	Friesland	H01/295 sterk gerelateerd
	H01/295	24/07/01	M	1	Groningen	H01/267 en H01/295 bevestigde dierenbron
<b>Cluster V</b>	H00/309	11/09/00*	M	25	Noord-Brabant	Ononderscheidbaar, Zoon met
	H00/310	03/09/00	M	1	Noord-Brabant	asymptomatische vader

\* als datum eerste ziektedag onbekend was, werd de datum van verzameling fecesmonster genomen

# sterk gerelateerde en ononderscheidbaar gedefinieerd als respectievelijk >95 procent en 100 procent overeenkomstige fragmenten in de PFGE-clusteranalyse.

recent epidemiologisch onderzoek suggereert dat non-O157 STEC dominant zijn in patiënten met ongecompliceerde diarree.<sup>16,17</sup> Blootstelling van de mens aan non-O157-stammen is waarschijnlijk relatief groter, omdat deze vaker vóór komen in dieren en voedsel van dierlijke oorsprong.<sup>19,20</sup> Globaal zouden trends in niet-O157 STEC gevolgd kunnen worden door serologisch en microbiologisch onderzoek van HUS-patiënten, die echter maar een klein deel (ca. 5 procent) van alle STEC-ziektegevallen vertegenwoordigen. Een toename in het aandeel van de niet-O157 STEC-serogroepen onder HUS-patiënten wordt de laatste jaren waargenomen in Frankrijk, Italië, Denemarken, Duitsland en Oostenrijk.<sup>21-24</sup> In de periode 1989-1993 werd in Nederland bij circa 80 procent van de HUS-patiënten een STEC-infectie aange-

toond, waarvan 86 procent door serogroep O157.<sup>25</sup> In 2000 werd bij acht (62 procent) van de 13 onderzochte STEC-gerelateerde HUS-patiënten serogroep O157 gevonden.<sup>26</sup> Daarnaast werd bij steeds één HUS-patiënt O26, O111 en een combinatie van O145 en O115 gevonden. Bij twee patiënten (15 procent) was de O-serogroep onbekend. In de Verenigde Staten wordt deze verschuiving (nog) niet waargenomen; ook in recente HUS-patiënten domineert duidelijk O-serogroep O157 als verwekker.<sup>27</sup> In het algemeen is serogroep O157 vaker geassocieerd met bloederige diarree en een ernstiger beloop van HUS (langduriger nierfunctie vervangende therapie nodig) dan de niet-O157-serogroepen.<sup>24,27</sup> Desalniettemin is door horizontale uitwisseling van genetisch materiaal tussen verschillende STEC-types en vermoedelijk ook de

normale darmflora, ontwikkeling van meer virulente niet-O157-varianten denkbaar. Bovendien worden explosies door niet-O157 STEC-infecties gerapporteerd.<sup>28</sup> Inmiddels zijn serogroepafhankelijke testsystemen (met name ELISA's en latex-agglutinatie-immunoassays) beschikbaar voor detectie van STEC in faecesmonsters en feceskweken, die wat betreft sensitiviteit en specificiteit vergelijkbaar zijn met PCR voor het aantonen van de Shiga-toxinegenen of de verocell-toxiciteitsassay voor aantonen van Shiga-toxineproductie.<sup>29</sup>

Behalve dat de gebruikelijke (CT-)SMAC-methodes geen andere STEC-serotypes zullen detecteren zijn ze ook niet in staat om sorbitolfermenterende STEC O157 op te pikken. Dergelijke sorbitolpositieve stammen worden in toenemende mate gevonden in Duitsland en Tsjechië en sporadisch ook in Oostenrijk en Finland.<sup>30-32</sup> Recent werd ook de eerste isolatie van een sorbitolfermenterende stam gerapporteerd buiten Europa, namelijk in Australië.<sup>33</sup> In juli 2001 werd voor het eerst een dergelijke STEC O157 gezien in Nederland. Het is onbekend in welke mate deze stammen in Nederland circuleren.

Tot dusverre werden in Nederland slechts twee kleine epidemieën geïdentificeerd en onderzocht.<sup>34-35</sup> Echter, de resultaten van de PFGE suggereren dat er zich vaker, ongemerkt, clusters van gerelateerde ziektegevallen voordoen. Hieruit blijkt dat moleculaire typering door PFGE een duidelijke toegevoegde waarde heeft ten opzichte van uitsluitend het verzamelen van epidemiologische gegevens. Door het grote onderscheidende vermogen bleek PFGE bovendien een meerwaarde te hebben boven de andere typeringsmethoden. Idealiter zou deze PFGE en clusteranalyse op continue basis, simultaan met de overige typeringen, moeten plaatsvinden. Echter, vanwege het kleine aantal STEC O157-isolaten in de tijd is dit in een land als het onze inefficiënt. Behalve clusters kunnen PFGE-resultaten ook endemische stammen identificeren die clonaal wel aan elkaar gerelateerd zijn, maar een in de tijd verder uiteenliggende gemeenschappelijke oorsprong hebben. Een dergelijke stam lijkt inderdaad (ten minste) vanaf juli 1999 in Nederland te circuleren. In de Verenigde Staten en Canada wordt in PulseNet, een moleculaire subtyperingsnetwerk voor voedselgerelateerde bacteriële ziekten, op basis van standaardprotocollen internationaal vergelijkbare gegevens gegenereerd voor onder meer STEC O157.<sup>36</sup> Op basis hiervan werden zowel explosies geïdentificeerd als ook de afwezigheid van een relatie met explosiegerelateerde ziektegevallen aangetoond. Aangezien in sommige explosies meerdere subtypes betrokken zijn, blijft epidemiologisch onderzoek van clusters echter eveneens van belang. Een combinatie van moleculaire typering en epidemiologische gegevens wordt daarom als meest waardevol gezien.

Geconcludeerd kan worden dat STEC O157 in Nederland een beperkt volksgezondheidsprobleem vormt in vergelijking met andere landen zoals Canada en Schotland. Echter, door het risico op het ontstaan van epidemieën en de ernst van het doormaken van HUS op de kinderleeftijd, moet het vóórkomen nauwlettend worden gevolgd. Vanuit Europa komen recent aanwijzingen voor een verschuiving van het belang van serogroep O157 bij ernstige ziekte door STEC, zoals HUS, naar andere STEC-serogroepen. Microbiologische laboratoria in Nederland zouden moeten overwegen O-serogroepon-

afhankelijke en meer gevoelige detectiemethoden voor STEC te gebruiken, die tevens in staat zijn de sorbitolfermenterende varianten te detecteren.

## Summary

In January 1999, an enhanced surveillance of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O157 was implemented in the Netherlands. All laboratories report positive cases (mandatory notification since December 1999) and submit isolates for typing to the RIVM. Public health services collect information of patients. Up to June 2002, 138 symptomatic cases were diagnosed. For 91 percent an isolate was typed, showing two dominant types: O157:H7, *stx2* positive (47 percent) and O157:H-, *stx1* and *stx2* positive (24 percent). In July 2001, the first sorbitol-fermenting STEC O157 was found in the Netherlands. Contact with farm animals (manure) seems to play an important role in transmission. This could be confirmed for four patients by molecular typing of the isolates from the patient and the animal manure. PFGE cluster analyses showed 22 clusters of isolates, with at least 95 percent fragments in common. For five clusters, an epidemiologic relationship between the patients was known. However, for another 13 clusters, a common source was considered likely. It is concluded that STEC O157 is a limited public health problem. However, the incidence is underestimated due to the selective testing policy and the use of less sensitive detection methods. Furthermore, the recent shift among HUS patients to other O serogroups, observed in several European countries, demands implementation of methods that are O-serogroup independent.

Keywords: STEC laboratory-based surveillance, gastroenteritis, HUS, molecular typing, serotyping

## Literatuur

1. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, Davis MA, Gordon DC, Tarr PI et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. *JAMA* 1994;272:1349-53.
2. Michino H, Araki K, Minami S, Takaya S, Sakai N, Miyazaki M, et al. Massive outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection in schoolchildren in Sakai city, Japan, associated with consumption of white radish sprouts. *Am J Epidemiol* 1999;150:7-796.
3. Hilborn ED, Mshar PA, Fiorentino TR, Dembek ZF, Barrett TJ, Howard RT, et al. An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections and haemolytic uraemic syndrome associated with consumption of unpasteurized apple cider. *Epidemiol Infect* 2000;124:31-6.
4. Hilborn ED, Mermin JH, Mshar PA, Hadlker JL, Voetsch A, Wojtkunski C, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections associated with consumption of mesclun lettuce. *Arch Intern Med* 1999;159:1758-64.
5. Breuer T, Benkel DH, Shapiro RL, Hall WN, Winnett MM, Linn MJ, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections linked to alfalfa sprouts grown from contaminated seeds. *Emerg Infect Dis* 2001;7:977-82.
6. Cowden JM, Ahmed S, Donaghy M, Riley A. Epidemiological investigation of the Central Scotland outbreak of *Escherichia coli* O157 infection, November to December 1996. *Epidemiol Infect* 2001;126:335-41.
7. Gage R, Crielly A, Baysinger M, et al. Outbreaks of *Escherichia coli* O157:H7 infections among children associated with farm visits-Pennsylvania and Washington, 2000. *JAMA* 2001;285:2320-2.
8. Licence K, Oates KR, Synge BA, Reid TMS. An outbreak of *E. coli* O157 infection with evidence of spread from animals to man through contamination of a private water supply. *Epidemiol Infect* 2001;126:135-8.
9. Olsen SJ, Miller G, Breuer T, Kennedy M, Higgins C, Walford J, et al. A waterborne outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections and meolytic uremic syndrome: implications for rural water systems. *Emerg Infect Dis* 2002;8:37-5.
10. Crump JA, Sulka AC, Langer AJ, Schaben C, Crielly AS, Gage R, et al. An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections among visitors to a dairy farm. *New Engl J Med* 2002;347:555-60.
11. Al-Jader L, Salmon RL, Walker AM, Williams HM, Willshaw GA, Cheasty T. Outbreak of *Escherichia coli* O157 in a nursery: lessons for prevention. *Arch Dis Childhood* 1999;81:60-3.

12. Duynhoven YTHP van, Jager CM de, Heuvelink AE, Zwaluw WK van der, Maas HME, Pelt W van, et al. Enhanced laboratory-based surveillance of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002b;21:513-22.
13. Heuvelink AE, Heerwaarden C van, Oosterom R van, Edink K, Duynhoven YTHP van. Bezoek aan kinderboerderij oorzaak van het hemolytisch-uremisch syndroom. *Infectieziekten Bulletin* 2000;11:275-7.
14. Heuvelink AE, Arends JP, Keulen MAJ van, Duynhoven YTHP van. *Escherichia coli* O157-infectie na contact met melkvee. *Infectieziekten Bulletin* 2002a;13:49-52.
15. Heuvelink AE, Heerwaarden C van, Zwartkruis-Nahuis JTM, Oosterom R van, Edink K, Duynhoven YTHP van, et al. *Escherichia coli* O157 associated with a petting zoo. *Epidemiol Infect* 2002b;129:295-302.
16. 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.
17. Wit MAS de, Koopmans MPG, Kortbeek LM, Wannet WJB, Vinjé J, Leusden F van, et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and aetiology. *Am J Epidemiol* 2001;154:666-74.
18. Karch H, Bielaszewska M, Bitzan M, Schmidt H. Epidemiology and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:229-43.
19. Heuvelink AE, Wernars K, Boer E de. Occurrence of *Escherichia coli* O157 and other verocytotoxin-producing *E. coli* in retail raw meats in the Netherlands. *J Food Prot* 1996; 59:1267-72.
20. Pradel N, Livrelli V, De Champs C, Palcoux JB, Reynaud A, Scheutz F, et al. Prevalence and characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated from cattle, food, and children during a one-year prospective study in France. *J Clin Microbiol* 2000;38:1023-31.
21. Haeghebaert S, Vaillant V, Decludt B, Bouvet P and the Paediatric Nephrologists Network. Surveillance of haemolytic syndrome in children under 15 years of age in France in 1998. *Eurosurveillance* 2000;5:68-73.
22. Tozzi AE, Caprioli A, Minelli F, Morabito S, Marziano ML, Goriotti S, et al. Shiga-toxin-producing *E. coli* infection and hemolytic uremic syndrome in Italy. In: *Epidemiology of Verocytotoxigenic E. coli*, proceedings meeting Verocytotoxigenic *E. coli* in Europe, Concerted action CT98-3935. Teagasc, Dublin, 2001:50.
23. Scheutz F, Samuelsson S. Verocytotoxin-producing *E. coli* 1997-2000. *Epi-News* 2001;no 25:1-2.
24. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verwey HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002;186:493-500.
25. Heuvelink AE. Het voorkomen van Shigatoxineproducerende *Escherichia coli* bij mens en dier. *Tijdschr Diergeneeskd* 1999;124:671-8.
26. Loo DM te, Heuvelink AE, Boer E de, Nauta J, Walle J van der, Schröder C, et al. Vero cytotoxin binding to polymorphonuclear leukocytes among households with children with hemolytic uremic syndrome. *J infect Dis* 2001;184:446-50.
27. Klein EJ, Stapp JR, Boster DR, Wells JG, Qin X, Swerdlow DL, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children with diarrhea: a prospective point-of-care study. *J Pediatr* 2002;141:172-7.
28. Werber D, Fruth A, Liesegang A, Littmann M, Buchholz U, Prager R, et al. A multistate outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26:H11 infections in Germany, detected by molecular subtyping surveillance. *J Infect Dis* 2002;186:419-22.
29. Beutin L, Zimmermann S, Gleier K. Evaluation of the VTEC-Screen "Seiken" test for detection of different types of Shiga toxin (verotoxin)-producing *Escherichia coli* (STEC) in human stool samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:1-8.
30. Allerberger F, Dierich MP, Gruber-Moesenbacher U, Liesegang A, Prager R, Hartmann G, et al. Nontoxigenic sorbitol-fermenting *Escherichia coli* O157:H- associated with a family outbreak of diarrhoea. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:846-50.
31. Bielaszewska M, Schmidt H, Karmali MA, Khakhria R, Janda J, Bláhová K, et al. Isolation and characterization of sorbitol-fermenting Shiga toxin (verocytotoxin)-producing *Escherichia coli* O157:H- strains in the Czech Republic. *J Clin Microbiol* 1998;36:2135-7.
32. Keskimäki M, Saari M, Heiskanen T, Siitonen A. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Finland from 1990 through 1997: prevalence and characteristics of isolates. *J Clin Microbiol* 1998;36:3641-6.
33. Bettelheim KA, Whipp M, Djordjevic SP, Ramachandran V. First isolation outside Europe of sorbitol-fermenting verocytotoxigenic *Escherichia coli* (VTEC) belonging to O group O157. *J Med Microbiol* 2002;51:713-4.
34. Cransberg K, Kerkhof JH van den, Banffer JR, Stijnen C, Wernars K, Kar NC van de, et al. Four cases of hemolytic uremic syndrome—source contaminated swimming water? *Clin Nephrol* 1996;46: 45-9.
35. Heuvelink AE, Tilburg JJHC, Herbes RG, et al. Een explosie van *E. coli* O157-infectie binnen een gezin. *Infectieziekten bulletin* 1998;9:174-5.
36. Swaminathan B, Barrett TJ, Hunter SB, Tauxe RV, CDC PulseNet Task Force. PulseNet: the molecular subtyping network for foodborne bacterial disease surveillance, United States. *Emerg Infect Dis* 2001;7:382-9.

**Dr. YTHP van Duynhoven, epidemioloog, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (CIE), RIVM, Bilthoven**

**WK van der Zwaluw, onderzoeksmedewerker, Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening (LIS), RIVM, Bilthoven**

**CM de Jager, sociaal-verpleegkundige, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (CIE), RIVM, Bilthoven**

**Dr. AE Heuvelink, levensmiddelenmicrobioloog, Keuringsdienst van Waren, Dienst Oost, Zutphen**

**HME Maas, senior-analist, Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening (LIS), RIVM, Bilthoven**

**Dr. W van Pelt, biostatisticus-epidemioloog, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (CIE), RIVM, Bilthoven**

**Dr. WJB Wannet, microbioloog, Laboratorium voor Infectieziekten-diagnostiek en Screening (LIS), RIVM, Bilthoven**

### Correspondentieadres:

RIVM-CIE,  
t.a.v. Dr. YTHP van Duynhoven,  
Postbus 1,  
3720 BA, Bilthoven

### Dankwoord

Alle GGD's en medisch-microbiologische laboratoria worden hartelijk bedankt voor hun medewerking bij de verzameling van de patiëntgegevens en het insturen van isolaten.

# West-Nile-virus – oud pathogeen, nu nieuwe plaag?

## Caput selectum

L.B.S. GELINCK, A.C.M. KROES, J.T. VAN DISSEL

**Het West-Nile-virus werd 65 jaar geleden voor het eerst geïsoleerd in Oeganda. Het is een flavivirus behorend tot het Japanse encefalitisvirus-serocomplex. In Europa is het virus in vrijwel alle landen ten zuidoosten van de Benelux aangetoond. Hoewel in de Benelux en in Groot Brittannië zowel de vector als het reservoir aanwezig zijn, werd het virus hier tot nu toe alleen als importziekte geïdentificeerd. In Nederland gebeurde dit tot op heden slechts eenmaal. Wereldwijd is er een duidelijke toename van het aantal ziektegevallen in de afgelopen tien jaar. Sinds 1999 heeft het virus zich over het grootste deel van de Verenigde Staten uitgebreid, leidend tot duizenden infecties waarvan vijf procent een dodelijke afloop kende. De piek van incidentie ligt in het najaar. Muggen treden op als vector, vogels als reservoir. Mensen en zoogdieren zijn eindgastheer. Overdracht tussen mensen kan na bloed-bloedcontacten. Tachtig procent van de infecties verloopt asymptomatisch. Twintig procent ontwikkelt West-Nile-koorts, een specifieke ziekteuiting. Minder dan 0,7 procent krijgt daarbij een (meningo-)encefalitis, waaraan ongeveer één op de tien overlijdt. Hoge leeftijd is daarvoor de belangrijkste risicofactor. Diagnostiek is mogelijk in het referentiecentrum in Rotterdam. Er is nog geen gericht vaccin of therapeuticum beschikbaar.**

Trefwoorden: West-Nile-Virus, *Flaviviridae*, encefalitis

### Inleiding

Sinds het najaar van 1999, toen er zich een beperkte epidemie van West-Nile-virus (WNV) rond de stad New York openbaarde, is de aandacht voor dit virus toegenomen.<sup>1-9</sup> Zeker toen in 2002 jaar duizenden Amerikanen in een steeds groter deel van de VS de infectie opliepen en honderden mensen stierven aan de gevolgen van West-Nile-virusencefalitis (WNE).<sup>10</sup>

Dit via insecten overgedragen virus blijkt zich over een groot deel van de wereld te kunnen verspreiden door niet eenkenig te zijn in zijn keuze voor vectoren en gastheer.<sup>11-15</sup> Dit is een bijzondere eigenschap voor dergelijke virussen. De infectie is bij mensen meestal zonder klinische gevolgen, maar kan ook een dodelijk beloop hebben. Er zijn aanwijzingen voor toegenomen virulentie van het virus in de laatste decade.<sup>16</sup> Medicamenteuze interventies en vaccins zijn nog niet beschikbaar.<sup>17-28</sup>

### Historie

A.W. Burke, een Amerikaanse onderzoeker die voor de *Rockefeller Foundation* in Entebbe, Oeganda onderzoek deed naar gele koorts, nam in december 1937 bloed af van een 37-jarige vrouw met koorts (38,1 °C, oraal).<sup>29</sup> Zij ontkende verder klachten te hebben, de onderzoekers suggereerden dat zij mogelijk dissimileerde om opname in het ziekenhuis te voorkomen. Haar bloed werd geïnoculeerd in 10 muizen, waarvan er negen in korte tijd stierven. Zo werd een neurotroop virus ontdekt dat in dieren encefalitis en koorts veroorzaakte. Vervolgens bleek op grond van immunologische experimenten dat het virus verwant was aan het Japanse (B)

encefalitisvirus en het Louping Ill-virus, beide *Flaviviridae*.<sup>29, 30</sup> Na infectie werden antistoffen tegen het virus aangetoond bij mensen (de vrouw uit wiens bloed het virus werd geïsoleerd, bleek - toen zij na drie maanden opnieuw werd onderzocht - geen viremie meer te hebben, maar wel antistoffen. Ook bij twee medewerkers aan het onderzoek werden antistoffen tegen het virus gevonden). Zij noemden dit pathogeen West-Nile-virus omdat de vrouw werd gezien in Omogo, in het West-Nile-district van de noordelijke provincie in Oeganda.

### Virologie

Het WNV is een enkelstrengs RNA-virus met een genoom van ongeveer 12.000 nucleotiden, dat codeert voor drie structurele eiwitten (C, E en M) en zeven niet-structurele (NS) eiwitten die nodig zijn voor virusreproductie. Het virion heeft een diameter van 45 tot 50 nm. Het bezit een icosaedrisch nucleocapside bestaande uit het C-eiwit en daaromheen een envelop bestaande uit gastheercelwand waarin M- en E-eiwitten zijn opgenomen. Het virus verlaat de gastheercel door knopvorming ('*budding*'). Het E-glycoproteïne (53 kDa) speelt onder andere een rol bij virus-celbinding en roept neutraliserende antistoffen op.<sup>31</sup>

WNV behoort tot de *Flaviviridae*, en daarbinnen tot het genus flavivirus. Het maakt onderdeel uit van het Japanse encefalitisvirus-serocomplex (*tabel 1*)<sup>32</sup>, waarvan virussen sterke antigenen overeenkomsten vertonen. Recent is voorgesteld het Kunjin-virus (voorkomend in Australië en zuidoost Azië) als een WNV-variant te classificeren vanwege het geringe genetische onderscheid.<sup>33</sup>

Het virus dat de huidige epidemie in de VS veroorzaakt (NY99 WNV) is genetisch stabiel gebleven en door sequen-

Tabel 1. Flavivirussen: indeling volgens het internationale comité voor de taxonomie van virussen (ICTV).

GENUS	VECTOR	SEROGROEP	VIRUS (SELECTIE)	ONDERVERDELING	
flavivirus	teek	zoogdier-teek	Kyasanur Forest disease; Omsk hemorrhagic fever; Powassan; Teken-encefalitis; Louping ill		
		zeevogel-teek			
	mug	Aroa	Bussuquara		
		Dengue	Dengue; Kedougou	Serotype 1 t/m 4	
		Japanse encefalitis	Japanse encefalitis ; Murray Valley encefalitis; St. Louis encefalitis; Usutu; West Nile;	WNV lijn 1 (o.a. WNV NY99 en WNV Is98) WNV lijn 2 (Kunjin)* (Koutango)*	
		Kokobera			
		Ntaya	Ilheus; Ntaya		
		Spondewi	Zika		
		Gele koorts	Banzi; Edge Hill; Sepik; Oeganda S; Wesselsbron; Gele koorts	vaccinstammen	
		onbepaald	Entebbe Modoc Rio Bravo	Apoi; Modoc Rio Bravo	
pestivirus		koeiendiarrée; Europese varkenspest			
hepacivirus		hepatitis C; GB virus; hepatitis G	serotype 1 t/m 6; A t/m C		

\* recent voorgestelde aanpassingen: virussen die vanwege grote genetische (en klinische) overeenkomsten ingedeeld zouden kunnen worden in de West-Nile-virusgroep.

tievergelijking teruggevoerd op een virusstam, geïsoleerd uit een dode gans in Israël (Is98, het WNV dat tussen 1997 en 2000 in Israël circuleerde).<sup>34-36</sup> Alleen bij deze laatste twee virusstammen is ook sterfte bij vogels beschreven, mogelijk wijzend op een toegenomen virulentie.<sup>37,38</sup>

### Epidemiologie

Het recente verschijnen van deze infectie in de VS is voorafgegaan door vele tientallen epidemieën in Afrika, Azië (vnl. het middenoosten) en Europa (figuur 1).<sup>39-41</sup>

Sinds 1958 is het virus aangetoond in vrijwel alle landen ten zuidoosten van de Benelux. Humane ziektegevallen werden recent vastgesteld in Roemenië (1996,1997)<sup>42</sup>, Tsjechië (1997) en Rusland (1999).<sup>43</sup> In Frankrijk werd het virus in 2000 weer aangetroffen bij paarden in de Camargue (Rhône-delta), waar in de jaren 60 en 70 al eerder epidemieën waren

geweest met geïnfecteerde paarden en mensen.<sup>44,45</sup> In Duitsland is West-Nile-virus aangetroffen bij (trek-)vogels.<sup>46</sup> In Scandinavië en Groot Brittanië zijn alleen enkele geïmporteerde ziektegevallen beschreven. Vector en reservoir zijn wel aanwezig in de Benelux en in Groot Brittanië.<sup>47</sup>

In Nederland werd het virus tot op heden eenmaal aangetoond.<sup>48</sup> Dit was in september 2000, bij een 45-jarige vrouw met hoge koorts en inadequaate gedrag, die tot drie dagen voor opname in het Deventer Ziekenhuis, in Israël was geweest. Ook haar partner had aanvankelijk vergelijkbare klachten gehad, hij ontwikkelde echter geen encefalitis.

Sinds 1951 wordt het virus wereldwijd steeds vaker geïdentificeerd, met een opmerkelijke toename in het laatste decennium (figuur 2).<sup>7,8</sup> De meest recente epidemieën zijn gekenmerkt door een ernstiger verloopend klinisch beeld bij mensen en dieren.<sup>16</sup> Het Amerikaanse *Centers for Disease*

Figuur 1. Landen of streken in de westerse wereld waar West-Nile-virus is gevonden bij dieren en/of bij mensen.



1a. Eurazië en Noord-Afrika

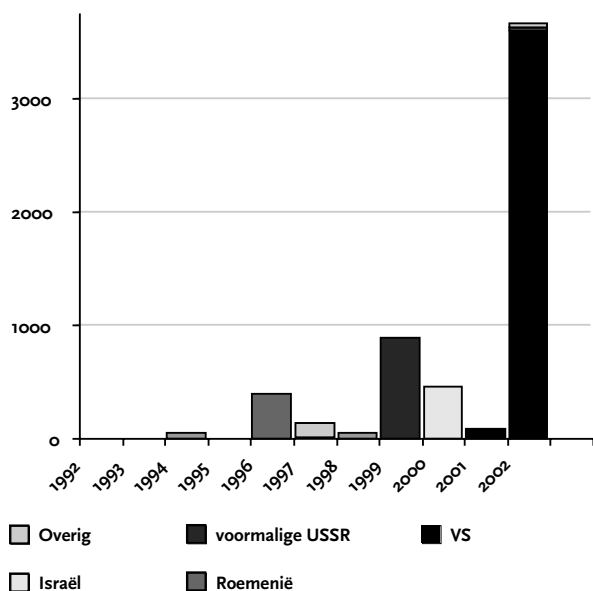


1b. Noord-Amerika

*Control and Prevention* (CDC) publiceert wekelijks de epidemiologische gegevens over de huidige epidemie online.<sup>49</sup> Sinds de uitbraak in een beperkt deel van New York in 1999 heeft het virus zich als een olievlek in zuidwestelijke richting verspreid. Er werden bijna 4.000 menselijke besmettingen vastgesteld waarvan meer dan 200 een dodelijk verloop hadden.<sup>10</sup>

De epidemieën zijn, door de levenscyclus van de vector, seizoensgebonden. In gematigde klimaten op het Noordelijk halfrond treedt de epidemie op tussen juli en december met een piekincidentie eind september, begin oktober. Daarnaast is er een klimatologische invloed op de vector en het reservoir. Zo is de recente virusverspreiding voorafgegaan door een warme, droge zomer. De introductie van het virus in Israël vond waarschijnlijk vanuit Oost Europa plaats door de trek van besmette ooievaars.<sup>11-14</sup>

Figuur 2. Aantal gerapporteerde humane West-Nile-virusinfecties sinds 1992, verdeeld over een aantal epidemieën.



### Cyclus

Als vector voor overdracht zijn meerdere muggensoorten (maar vooral *Culex* spp.) aangetoond. Het reservoir voor het WNV bestaat uit vogels. Van de vele honderden aangetoond-geïnfecteerde soorten is de kraai (*Corvus* spp.) de meest voorkomende.<sup>12</sup> Geïnfecteerde vogels vertonen een verhoogde sterfte: aan de oostkust van de VS bleek het aantal dode kraaien per vierkante mijl een goede voorspeller van het aantal humane gevallen van WNV.<sup>37,50</sup> Het uiteindelijke aantal humane infectiegevallen bedraagt slechts een fractie van de aantallen geïnfecteerde vogels.<sup>51,52</sup> Mensen en vee zijn na een beet eindgastheer. Virusoverdracht tussen mensen is inmiddels beschreven door prikaccidenten, bloedtransfusie, orgaandonatie, verticale transmissie en (mogelijk) door borstvoeding.<sup>53-55</sup> Het laatste geval betrof een 40-jarige vrouw in Michigan die één dag postpartum door een bloedtransfusie WNV kreeg toegediend, bij wie het virus (en de antistoffen) wel in de moedermelk zijn aangetoond, maar niet in haar pasgeboren kind. Het kind ontwikkelde geen ziekteverschijnselen maar bleek wel IgM-antistoffen te ontwikkelen tegen WNV.

### Kliniek

De incubatietijd van WNV varieert tussen ongeveer drie en 14 dagen. Na infectie met het virus blijft 80 procent van de geïnfecteerden asymptomatisch en ontwikkelt 20 procent West-Nile-koorts. Tijdens de epidemie in New York in 1999 had de helft van deze laatste groep hiervoor een arts bezocht. Slechts één op 150 geïnfecteerden ontwikkelde West-Nile-encefalitis (WNE).<sup>1,56,57</sup>

#### 1. West-Nile-koorts (WNF)

De frequentie van de verschillende symptomen is in klinische onderzoeken overschat vanwege het vaak weinig opmerkelijke beloop van deze ziekte. Het is een 'typisch' specifiek viraal beeld, met plots ontstane koorts, algemene malaise, moeheid, anorexie, misselijkheid en braken, pijnlijke ogen, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, exantheem en (weinig

frequent) lymfadenopathie. De duur van deze klachten is kort: drie tot zes dagen. In 2002 stierven twee patiënten van de 704 bij wie WNF werd gediagnosticeerd (0,3 procent), beiden ouder dan 80 jaar.<sup>10</sup>

## 2. West-Nile-(meningo-)encefalitis (WNE)

Met de berekende frequentie van één op 150 (New York, 1999 – 2000) en één op 140 tot 320 (Roemenië, 1996) is het op zichzelf een zeldzame uiting van een WNV-infectie.<sup>4,2,5,6,57</sup> Er is een aantal risicofactoren voor het ontwikkelen van WNE. Hogere leeftijd is daarvan de belangrijkste. Ook de kans op overlijden stijgt met de leeftijd: sterfte in de leeftijdsgroep boven 75 jaar is 8,8 keer hoger dan in de jongste leeftijdsgroep. Andere onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van WNE zijn (hematologische) maligniteiten en diabetes mellitus.<sup>1</sup>

Het klinisch beeld bestaat uit koorts, algemene malaise, spierzwakte, misselijkheid en braken, hoofdpijn, veranderd bewustzijn of verwardheid, nekstijfheid eventueel gecombineerd met andere uitingen van WNV-infectie (tabel 2).<sup>7</sup> De combinatie van spierzwakte met een virale (meningo-)encefalitis vormt de belangrijkste klinische aanwijzing voor het bestaan van een WNE. De spierzwakte kan op de voorgrond staan, tot 10 procent ontwikkelt een slappe verlamming. Het klinisch beeld kan daarmee aan Guillain-Barrésyndroom doen denken. Ook andere neurologische uitingen van WNE, zoals insulpen, ataxie, extrapyramidale verschijnselen, en myelitis, zijn beschreven. De infectie kan zich uiten als een slappe verlamming, zoals bij poliomyelitis.<sup>5,8</sup>

Sterfte van WNV-patiënten die opgenomen zijn in een ziekenhuis varieert tussen 4 en 14 procent. Van de 2.354 patiënten bij wie in 2002 WNE werd vastgesteld in de VS zijn er 199 (9 procent) overleden.<sup>10</sup> Van degenen die WNE overleefden heeft ruim de helft een jaar later nog ernstige klachten, zoals geheugenstoornissen, depressiviteit of concentratiestoornissen.<sup>1</sup>

**Tabel 2. Gemiddelde frequentie van West-Nile-virusinfectiegerelateerde symptomen bij gehospitaliseerde patiënten, tijdens de epidemieën in Roemenië (1996, n = 393), New York (1999, n = 59) en Israël (2000, n = 233).**

SYMPTOOM	FREQUENTIE (PROCENT)
koorts	93
hoofdpijn	68
spierzwakte	56
nausea	53
vomitus	45
nekstijfheid	44
bewustzijnsverandering (ook verwardheid)	39
exantheem	21
hoest	19
coma	17
myalgie	15
artralgie	15
focale neurologie	9
lymfadenopathie	4

## Diagnostiek

Het laboratoriumonderzoek is weinig specifiek. Het witte bloedbeeld kan een milde leukocytose of leukopenie laten zien, vaak is er sprake van lymfopenie. In de liquor wordt bij WNE een beeld gezien passend bij een virale (meningo-)encefalitis: een pleiocytose, vnl. bestaande uit mononucleaire cellen, een normaal liquorglucose en een verhoogd eiwitgehalte in de liquor.

Het virus kan serologisch worden aangetoond door middel van een ELISA voor IgM-antistoffen waarbij rekening gehouden moet worden met mogelijke storende invloeden, zoals recente vaccinatie voor gele koorts of Japanse encefalitis of een eerder doorgemaakte verwante (flavi-)virusinfectie, zoals St. Louis-encefalitis of dengue. IgM-antistoffen ontstaan bij de meerderheid van de klinische ziektegevallen binnen een week na de eerste symptomen. Fout-negatieve uitslagen lijken zeldzaam.<sup>6-8</sup> Met behulp van PCR-onderzoek kan een viremie in een vroeg stadium worden bevestigd. Obductie bleek in 1999 belangrijk bij het identificeren van het virus dat tot die tijd niet in de VS voorkwam. In hersenbiopten was WNV-antigeen aantoonbaar door middel van immunohistochemie. Het pathologisch beeld van WNE kenmerkt zich door polymorfonucleaire infiltratie van het zenuwweefsel, met name rond de hersenstam.<sup>5</sup>

## Preventie en therapie

Preventieve maatregelen zijn in de eerste plaats gericht tegen de vector. In endemische gebieden worden pesticiden en voorlichtingscampagnes ingezet om aantallen muggen te reduceren. In de stad New York hebben inspanningen op dit gebied uiteindelijk een beperkt resultaat opgeleverd. Voor de bewoners en bezoekers van endemische gebieden gelden de gangbare maatregelen om muggenbeten te voorkomen: zo min mogelijk huid onbedekt laten en het gebruik van DEET-(N, N-diethyl-m-toluamide)-houdende mugwerende middelen op de huid.

Vaccins worden ontwikkeld maar zijn nog niet klaar voor klinisch gebruik. Vaccins tegen gerelateerde flavivirussen (dengue, gele koorts) geven in dierproeven gedeeltelijke bescherming. Het falen van Japanse encefalitis- en gele koortsvaccins als bescherming tegen WNV-infectie is ook beschreven.<sup>17-22</sup>

Ook therapeutisch is er geen afdoend verweer tegen het virus. *In vitro* blijkt het breedspectrum antivirale middel ribavirine werkzaam tegen WNV. De klinische resultaten met dit middel zijn minder overtuigend, maar goede vergelijkende onderzoeken ontbreken. Voor de toevoeging van interferon-alfazb geldt hetzelfde. Het gebruik van intraveneuze immuunglobulines (IVIG), gewonnen uit een populatie in een endemisch gebied, heeft in een klein onderzoek een nuttig effect laten zien.<sup>23-28</sup>

## Samenvatting en conclusies

Het West-Nile-virus is 65 jaar geleden voor het eerst geïsoleerd bij een vrouw met koorts in Oeganda. De laatste tien jaar doet het virus vaker van zich spreken. Het weet zich over een groot gedeelte van de aarde te verspreiden en heeft in de tijd mogelijk aan virulentie gewonnen.

Viervijfde deel van de mensen ontwikkelt na infectie met het virus geen symptomen, twintig procent ontwikkelt een milde koortsende ziekte (West-Nile-koorts). De klinische relevantie van het virus schuilt in de veel zeldzamere ziekte-uiting: West-Nile-encefalitis. Minder dan 0,7 procent van de geïnfecte-



teerden ontwikkelt dit ziektebeeld. Ouderen zijn hiervoor het meest kwetsbaar, zij ontwikkelen eerder WNE en hebben een grotere kans hieraan te overlijden. Preventieve maatregelen zijn gericht op het verkleinen van de kans gestoken te worden door de vector in het najaar. Een gericht vaccin is nog niet verkrijgbaar. Ook therapeutisch schiet het arsenaal tekort. De recente sterke verbreiding over het Noord-Amerikaanse continent met een grotendeels gematigd (land-)klimaat is opmerkelijk en heeft in de Verenigde Staten tot grote bezorgdheid geleid. Voor Nederland is dit niet alleen relevant vanwege de intensieve contacten met de VS en dus de mogelijke consequenties voor de reizigersgeneeskunde. Op het Europese continent is een vergelijkbare uitbreiding voorstelbaar. Alhoewel vector (de mug) en reservoir (vogels, met name kraaien) ook in Nederland aanwezig zijn, heeft het virus zich tot nu toe in Europa nog beperkt tot de mediterrane en landklimaatzones met warmere, drogere zomers. Voor de Nederlandse arts blijft het West-Nile-virus dus voorlopig nog een mogelijke importziekte. Alertheid is geboden bij encefalitisbeelden van onverklaarde en mogelijk infectieuze aard om eventuele gevallen toch te kunnen herkennen.<sup>59</sup> Een WHO-referentiecentrum voor deze categorie infecties is in Nederland gevestigd in het Erasmus MC te Rotterdam.

## Summary

The West Nile virus was first isolated in Uganda, 65 years ago. It is a flavivirus belonging to the Japanese encephalitis virus serocomplex.

In Europe the virus has been found in nearly all countries South-East of the Benelux (Belgium, The Netherlands, Luxembourg). Although both vector and reservoir are present in the Benelux and the United Kingdom, infections with this virus have only been established as an imported disease in these countries. Until now one case is reported from the Netherlands. Over the past decade the number of infections reported worldwide is rapidly increasing. Since 1999 the virus has spread east over most of the states of the North American continent, leading to thousands of human infections and more than twohundred cases with a fatal outcome. There is a peak incidence of human infections in early fall. Mosquitos are the primary vector of the virus and birds the main reservoir. Humans and mammals are endstage hosts. Accidental human-to-human spread has been reported.

Eighty percent of all infections remains asymptomatic. Twenty percent develops a mild febrile disease (West Nile fever) after infection. In less than 0.7 % of the infected patients the disease progresses to (meningo-)encephalitis. The mortality rate of the latter is estimated around 10 percent. Encephalitis and death from West Nile virus infection are more common with higher age.

Diagnostic testing in the Netherlands is possible only in the (Erasmus) University Hospital reference laboratory in Rotterdam.

No viable vaccine or effective therapeutic agent is available yet.

## Literatuur

- Nash D, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001;344:1807-14.
- Asnis DS, Conetta R, Teixeira AA, Waldman G, Sampson BA. The West Nile virus outbreak of 1999 in New York: the Flushing Hospital experience. *Clin Infect Dis* 2000;30:413-8. (Erratum: *Clin Infect Dis* 2000;30:841).
- Update: West Nile-like viral encephalitis – New York, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:845-9.
- Update: West Nile-like viral encephalitis – New York, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:890-2, 944-6, 955.
- Briese T, Jia XY, Huang C, Grady LJ, Lipkin WI. Identification of a Kunjin/West Nile-like flavivirus in brains of patients with New York encephalitis. *Lancet* 1999;354:1261-2. (Erratum: *Lancet* 1999;354:1650.)
- Mostashari F, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet* 2001;358:261-4.
- Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* 2002;137:173-79.
- Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002;2:519-29.
- <http://www.cfe.cornell.edu/erap/WNV>.
- Provisional Surveillance Summary of the West Nile virus epidemic - United States, January - November 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1129-33.
- Rappole JH, Derrickson SR, Hubálek Z. Migratory birds and spread of West Nile virus in the Western Hemisphere. *Emerg Infect Dis* 2000;6:319-28.
- Bernard KA, et al. West Nile virus infection in birds and mosquitoes, New York State, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:679-85.
- Malkinson M, Banet C, Weisman Y, Pokamunski S, King R, Drouet M-T, et al. Introduction of West Nile virus in the Middle East by migrating white storks. *Emerg Infect Dis* 2002;8:392-7.
- Hopkins J. West Nile virus spreads in United States. *BMJ* 2002;325:460.
- Ludwig GV, et al. An outbreak of West Nile virus in a New York City captive wildlife population. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:67-75.
- Le Guenno B, Bougermouh A, Azzam T, Bouakaz R. West Nile: a deadly virus? *Lancet* 1996;348:1315.
- Arroyo J, Miller CA, Catalan J, Monath TP. Yellow fever vector live-virus vaccines: West Nile virus vaccine development. *Trends in Molecular Medicine* 2001;7:350-4.
- Pletnev AG, Putnak R, Speicher J, Wagar EJ, Vaughn DW. West Nile virus/Dengue type 4 virus chimeras that are reduced in neurovirulence and peripheral virulence without loss of immunogenicity or protective efficacy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:3036-41.
- Clinical proof of principle for ChimeriVax: recombinant live attenuated vaccines against flavivirus infections. *Vaccine* 2002;20:1004-18.
- Tesh RB, Travassos da Rosa APA, Guzman H, Araujo TP, Xiao S-Y. Immunization with heterologous flaviviruses protective against fatal West Nile encephalitis. *Emerg Infect Dis* 2002;8:245-51.
- Monath TP. Editorial: jennerian vaccination against West Nile virus. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:113-4.
- Kanesa-Thanan N, Putnak JR, Mangiafico JA, Saluzzo JE, Ludwig GV. Short report: absence of protective neutralizing antibodies to West Nile virus in subjects following vaccination with Japanese encephalitis or dengue vaccines. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:115-6.
- Leysen P, De Clerq E, Neyts J. Perspectives for the treatment of infections with Flaviviridae. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:67-82.
- Anderson JF, Rahal JJ. Efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin against West Nile virus in vitro. *Emerg Infect Dis* 2002;8:107-8.
- Jordan I, Briese T, Fischer N, Lau JY, Lipkin WI. Ribavirin inhibits West Nile virus replication and cytopathic effect in neural cells. *J Infect Dis* 2000;182:1214-7.
- Morrey JD, Smee DF, Sidwell RW, Tseng C. Identification of active antiviral compounds against a New York isolate of West Nile virus. *Antiviral Research* 2002;55:107-16.
- Shimoni Z, Niven MJ, Pitlick S, Bulvik S. Treatment of West Nile virus encephalitis with intravenous immunoglobulin. *Emerg Infect Dis* 2001;7:759.
- Roehring JT, Staundinger LA, Hunt AR, Mathews JH, Blair CD. Antibody prophylaxis and therapy for flavivirus encephalitis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;951:286-97.
- Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 1940;20:471-92.
- Smithburn KC. Differentiation of West Nile virus from the viruses of St. Louis and Japanese B encephalitis. *J Immunol* 1942;44:25-31.
- Petersen LR, Roehrig JT. West Nile virus: a reemerging global pathogen. *Emerg Infect Dis* 2001;7:611-4.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb>.
- Hall RA, Scherret JH, Mackenzie JS. Kunjin virus: an Australian variant of West Nile? *Ann N Y Acad Sci* 2001;951:153-60.
- Jia XY, Briese T, Jordan I, Rambaut A, Chi HC, et al. Genetic analysis of West Nile New York 1999 encephalitis virus. *Lancet* 1999;354:1971-2.
- Lanciotti RS, Roehring JT, Deubel V, Smith J, Parker M, Steele K, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science* 1999;286:2333-7.
- Giladi M, Metzker-Cotter E, Martin DA, Siegman-Igra Y, Korczyn AD, Rosso R, et al. West Nile encephalitis in Israel, 1999: the New York connection. *Emerg Infect Dis* 2001;7:659-61.
- Swayne DE, et al. Fatal encephalitis and myocarditis in young domestic geese (*Anser anser domesticus*) caused by West Nile virus. *Emerg Infect Dis* 2001;7:751-3.
- Donaldson JM. An assessment of *Culex pipiens quinquefasciatus* say as vector of viruses in the Witwatersrand region of the Transvaal. I. West Nile Virus. *The South African Journal of Medical Sciences* 1966;31:1-10.
- Darwish MA, Ibrahim AH. Prevalence of antibodies to arboviruses in Egypt. Results of a serologic survey among 1,113 university students. *Am J Trop Med Hyg* 1975;24:981-5.

40. Hubálek Z, Halouzka J. West Nile fever – a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis* 1999;5:643-50.
41. Murgue B, Murri S, Triki H, Deubel V, Zeller HG. West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000. *Ann N Y Acad Sci* 2001;951:117-26.
42. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet* 1998;352:767-71.
43. Platonov AE, Shipulin GA, Shipulina OY, Tyutyunnik EN, Frolochkina TI, Lanciotti RS, et al. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis* 2001;7:128-32.
44. Panthier R, Hannoun C, Beytout D, Mouchet J. Epidemiology of the West Nile virus. Study of an outbreak in Camargue 3. *Human diseases. Annales de l'Institut Pasteur* 1968;115:435-45.
45. Murgue B, et al. West Nile outbreak in horses in Southern France, 2000 : the return after 35 years. *Emerg Infect Dis* 2001;7:692-6.
46. Malkinson M, Banet C. The role of birds in the ecology of West Nile virus in Europe and Africa. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;267:309-22.
47. Crook PD, Crowcroft NS, Brown DW. West Nile virus and the treat to the UK. *Commun Dis Public Health* 2002;5:138-43.
48. Meeuse JJ, Ter Borg F, Lohmann HJJM, Groen J. Een patiënt met West-Nijl-koorts in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:2084-86.
49. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile>.
50. Eidson M, et al. Crow deaths as a sentinel surveillance system for West Nile virus in the Northeastern United States, 1999. *Emerg Infect Dis* 2001;7:615-20.
51. Eidson M, et al. Dead bird surveillance as early warning system for West Nile virus. *Emerg Infect Dis* 2001;7:631-5.
52. Hadler J, et al. West Nile virus surveillance in Connecticut in 2000: an intense epizootic without high risk for severe human disease. *Emerg Infect Dis* 2001;7: 636-42.
53. Investigations of West Nile virus infections in recipients of blood transfusions. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:973-4.
54. West Nile virus infection in organ donor and transplant recipients-Georgia and Florida, 2002. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:790.
55. Possible West Nile virus transmission to an infant through breast-feeding-Michigan, 2002. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:877-8.
56. Weiss D, et al. Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:654-8.
57. Chowers MY, et al. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:675-8.
58. Acute flaccid paralysis syndrome associated with West Nile virus infection-Mississippi and Louisiana, July-August 2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 825-8.
59. Galama JMD. Opkomende virusinfecties. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 616-9.

**L.B.S. Gelinck, Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Infectieziekten, Postbus 9600, 2300 RC Leiden**

**Dr. A.C.M. Kroes, Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden**

**Prof. dr. J.T. van Dissel, Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Infectieziekten, Postbus 9600, 2300 RC Leiden**

# Een patiënt met neurocysticercose

M. VAN RIJN, H.D. BOOGAARTS, P. BECKERS, R.W. SAUERWEIN

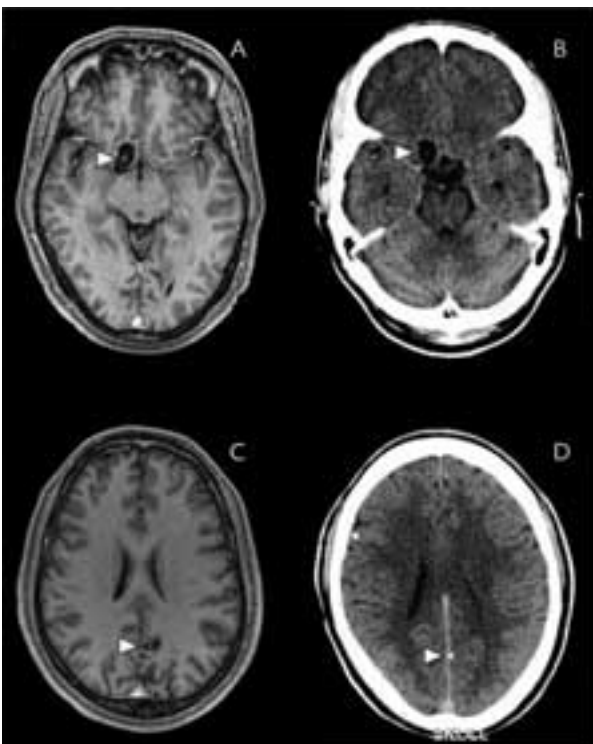
## Casus

Een 32-jarige man van Kaapverdiaanse afkomst wordt medio 2000 naar de neuroloog verwezen na een éénmalig gegeneraliseerd insult met schuim op de mond, echter zonder incontinentie of tongbeet. Behoudens een neefje met epilepsie vermeldt de verdere anamnese geen bijzonderheden; patiënt is sinds een aantal jaren binnenvaartschipper en heeft voorheen als zeeman in het Kaapverdisch gebied gewerkt. Bij lichamelijk onderzoek worden behoudens kleine maculae op bovenbenen en rug geen afwijkingen gevonden, met name de neurologische functies lijken ongestoord. Het elektroencefalogram (EEG) toont geen epileptische activiteit. Computertomografisch (CT) onderzoek van de hersenen laat multiple verkalkte, deels corticale hamartomen zien en wordt afgegeven als 'zeer suspect voor tubereuze sclerose, d.d. oude toxoplasma-infectie' (figuur 1).

Tubereuze sclerose (M. Bourneville-Pringle) is een erfelijke aandoening die wordt gekenmerkt door hamartomen die zich in allerlei weefsels kunnen ontwikkelen. Afhankelijk van de lokalisatie van de hamartomen kunnen diverse verschijnselen ontstaan, met name epilepsie en huidafwijkingen. Patiënt krijgt Depakine® (valproaat) voorgeschreven. In de maand daarop krijgt hij nog twee maal een epileptisch insult waarna hij wordt doorverwezen naar het Universitair Medisch Centrum St. Radboud om de diagnose tubereuze sclerose te bevestigen of uit te sluiten.

Bij herbeoordeling van de eerder gemaakte CT-scan wordt

Figuur 1. MRI (A en C) en CT (B en D) van het cerebrum, de pijlen duiden cysten met een murale nodule aan.



geconstateerd dat de hyperdense ronde foci niet op de typische plaats liggen die bij tubereuze sclerose gezien wordt. De configuratie van sommige van de hyperdense laesies doet de neuroloog ook denken aan cysticercosis.

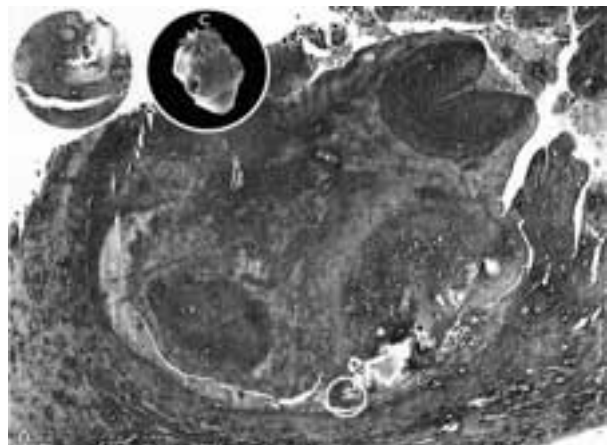
Het oriënterend laboratoriumonderzoek biedt geen nieuwe aanknopingspunten: hemoglobine 9,2 mmol/l, hematokriet 0,47 l/l, leukocyten  $3,9 \times 10^9/l$  waarvan 2% eosinofiele segmentkernigen. Op basis van de serologie is een recente Herpes simplex-, Varicella zoster-, *Mycoplasma pneumoniae*-, lues (TPHA)- of *Toxoplasma* (IgG 171 IE/mL, IgA en IgM negatief)-infectie onwaarschijnlijk. De IgG-titer voor *Taenia solium* is negatief in serum en liquor. Aangevraagde HIV-serologie blijkt negatief, aantallen van de celmarkers CD3, CD4 en CD8 liggen binnen de normale waarden, evenals de CD4/CD8-ratio. Onderzoek van de feces op protozoa en wormen is - behoudens éénmalig een *Dientamoeba fragilis* - bij herhaling negatief.

Er wordt een kernspinresonantieonderzoek (MRI) van het brein uitgevoerd met toediening van de kleurstof Gadolinium waarbij met name corticaal meerdere scherp begrensde laesies met een diameter van 1 tot 2 centimeter worden gezien, waarvan enkele met een aankleurende wand passend bij neurocysticercose.

Vanwege de maculae die bij lichamelijk onderzoek geconstateerd zijn, wordt de dermatoloog in consult gevraagd. Deze concludeert dat er sprake is van een post-inflammatoire hypopigmentatie na folliculitiden of acné. Op grond van de bevindingen bij MRI-onderzoek wordt in november 2002 overgegaan tot biopsie van één van de cysten. In enkele coupes van het punctaat wordt een scolex met hakenkransen en zuignappen gezien, waarna de definitieve diagnose neurocysticercose wordt gesteld (figuur 2).

Figuur 2

A) Overzicht (100 maal vergroting, HE-kleuring) van deel van het hersenbiopsie met daarin de scolex van een *T. solium*; B) detailopname (500 maal vergroting) van het geelomrande gebied in afbeelding A met daarin een haak en C) elektronenmicroscopische opname van de kop van een *T. solium* met kenmerkende hakenkrans en zuignappen (afgedrukt met schriftelijke toestemming van Dr. José Luis Molinari, Instituto de Fisiología Celular, UNAM, México, D.F., México).



## Neurocysticercose

Neurocysticercose is de meest voorkomende parasitaire aandoening van het centraal zenuwstelsel en wordt veroorzaakt door de gewapende lintworm *Taenia solium*. Neurocysticercose komt endemisch voor in de noordelijke helft van Latijns Amerika, Mexico, Azië en Afrika. Wereldwijd komt de ziekte bij naar schatting 50 miljoen mensen voor. De volwassen *T. solium* is twee tot vier meter lang en leeft in de dunne darm. De worm is opgebouwd uit een scolex (bevestigingsorgaan bestaande uit vier zuignappen en een rostellum met 22 tot 32 haken) en een strobila (bestaande uit 700 tot 1000 proglottiden). Proglottiden, elk met ongeveer 40.000 eitjes, worden aan distale zijde uitgescheiden in de feces. Deze eieren (embryofoeren) bevatten een oncosfeer (larve) met zes haken en zijn infectieus voor de mens. Wanneer de eieren worden opgegeten door de tussengastheer (het varken), komt de oncosfeer vrij in het darmlumen. In vrij korte tijd (enige uren) migreren de oncosferen via bloed en lymfe naar spieren, hersenen en subcutaan weefsel. Hier ontwikkelt de oncosfeer zich tot het blaaswormstadium (cysticercus: blaasje gevuld met vloeistof en een geïnvagineerde scolex).

Besmetting bij de mens kan zowel door het eten van besmet varkensvlees als door ingestie van wormeieren. Indien varkensvlees wordt geconsumeerd dat onvoldoende verhit is, kan de cysticercus door veranderingen in osmotische druk (zoals in de humane dunne darm) knappen, waarbij de scolex vrijkomt en uitgroeit tot een volwassen lintworm in de dunne darm. Indien echter besmetting plaats vindt door ingestie van eieren, ontwikkelt zich bij vijf tot 40 procent van de dragers van *T. solium*, cysticercosis. De cysticerci kunnen overal in het lichaam worden aangetroffen, maar met name in hersenen, spieren en subcutis en kunnen tot vele jaren na ingestie van de eieren klinische verschijnselen veroorzaken. In geval van neurocysticercose zijn de klinische verschijnselen afhankelijk van de lokalisatie van de cysticerci: parenchymale cysten gaan vaak gepaard met epileptiforme insulpen, terwijl extraparenchymale cysten vooral een verhoogde intracranieële druk en hydrocephalus veroorzaken.

## Diagnostiek

Alhoewel er geen gegevens bekend zijn over sensitiviteit en specificiteit van CT en MRI bij neurocysticercose, gelden ze als gouden standaard bij de diagnostiek.<sup>1</sup> De aanwezigheid van jonge cysten met een murale nodule (de geïnvagineerde scolex) omgeven door een hypodense zone, samen met de oudere transitionele of degeneratieve cysten en verkalkingen, zijn typisch voor de aandoening.<sup>1,2</sup> De ELISA-immunodiagnostiek voor het aantonen van *T. solium*-antilichamen in serum kent een sensitiviteit van 50 tot 70 procent en een specificiteit van 60 tot 70 procent bij neurocysticercose en is derhalve niet toereikend voor het aantonen of uitsluiten van de ziekte.<sup>1,3</sup> Betere sensitiviteit en specificiteit (beide >90 procent) zijn beschreven bij gebruik van complexere immunodiagnostische assays zoals *enzyme-linked immunoelectrotransfer blot* (EITB) en *purified cysticerci fraction* (PCF) ELISA.<sup>4</sup>

## Therapie

De therapie zal zich in de meeste gevallen beperken tot behandeling met anti-epileptica en pijnstillers. Corticosteroiden worden wel gegeven vanuit de gedachte dat zij ontstekingsreactie en oedeem rondom de afstervende cysten verminderen. Diverse studies melden een goede effectiviteit (*killing* van 60 tot 85 procent van de *T. solium*-cysticerci) bij

therapie met praziquantel en albendazol. De meeste van deze studies betreffen echter case-series met aanzienlijke verschillen in design (pro- of retrospectief, wel of geen controle-groep), dosering en duur van de therapie, en gemeten uitkomst (afname van cysticerci op MRI of CT, afname in frequentie van insulpen).<sup>5,6</sup> De weinige prospectieve patiëntgecontroleerde studies die tot nu toe gepubliceerd zijn, melden evenwel slechts een gering effect van praziquantel en/of albendazol op het beloop van de neurocysticercose.<sup>6-8</sup> Waarschijnlijk is therapie met antiwormmiddelen slechts zinvol bij de behandeling van parenchymale neurocysticercose met meerdere (meer dan vijf) levende cysticerci én bij ventriculaire en subarachnoidale neurocysticercose.<sup>6</sup> In ieder geval dienen corticosteroiden náást de antihelminthica te worden gegeven tegen ontstekingsreacties, oedeem en intracranieële hypertensie.<sup>6</sup>

Onze patiënt kon twee dagen na de punctie in goede conditie het ziekenhuis verlaten. Vanwege het aantal cysticerci en de parenchymale lokalisatie van sommige (*figuur 1*), zal hij zal binnenkort worden opgenomen door de internist-infectioloog voor verdere medicamenteuze behandeling met praziquantel of albendazol.

## Literatuur

1. Carpio A. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis* 2002;2(12):751-62.
2. Del Brutto OH, Rajshekhar V, White AC, Jr., Tsang VC, Nash TE, Takayanagui OM, et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology* 2001; 57(2):177-83.
3. Ramos-Kuri M, Montoya RM, Padilla A, Govezensky T, Diaz ML, Sciuotto E, et al. Immunodiagnosis of neurocysticercosis. Disappointing performance of serology (enzyme-linked immunosorbent assay) in an unbiased sample of neurological patients. *Arch Neurol* 1992; 49(6):633-6.
4. Da Silva AD, Quagliato EM, Rossi CL. A quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the immunodiagnosis of neurocysticercosis using a purified fraction from *Taenia solium* cysticerci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37(2):87-92.
5. Salinas R, Prasad K. Drugs for treating neurocysticercosis (tapeworm infection of the brain). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000215.
6. Garcia HH, Evans CA, Nash TE, Takayanagui OM, White AC, Jr., Botero D, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):747-56.
7. Carpio A, Santillan F, Leon P, Flores C, Hauser WA. Is the course of neurocysticercosis modified by treatment with antihelminthic agents? *Arch Intern Med* 1995;155(18):1982-8.
8. Singhi P, Ray M, Singhi S, Khandelwal N. Clinical spectrum of 500 children with neurocysticercosis and response to albendazole therapy. *J Child Neurol* 2000;15(4):207-13.

**Dr. M. van Rijn, arts-assistent, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Afd. Medische Microbiologie, huispost 440, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen**

**Drs. H.D. Boogaarts, arts-assistent, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Afd. Neurochirurgie, huispost 309, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen**

**Dr. P. Beckers, parasitoloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Afd. Medische Microbiologie, huispost 440, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen**

**Prof.dr. R.W. Sauerwein, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Afd. Medische Microbiologie, huispost 440, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen**

# Infecties geassocieerd met intravasculaire katheters: een ander standpunt

J.A.J.W. KLUYTMANS, J.P. ARENDS, M.J. BONTEN, A.G.M. BUITING, H.P. ENDTZ, P.H.J. VAN KEULEN, M.F.Q. KLUYTMANS-VAN DEN BERGH, E.M. MASCINI, J.F. MEIS, C.M.J.E. VANDENBROUCKE-GRAULS, A. VOSS

In het eerder in dit tijdschrift gepubliceerde artikel 'Infecties geassocieerd met intravasculaire katheters: een beknopt overzicht van de stand van zaken'<sup>1</sup> stellen Fleer en Donnelly dat infecties van intravasculaire katheters vooral veroorzaakt worden door coagulase-negatieve stafylokokken. Verder wordt betoogd dat dit in het algemeen milde infecties zijn die effectief met antibiotica kunnen worden behandeld, zonder dat de katheter verwijderd hoeft te worden. Hiervoor wordt verwezen naar een Amerikaans consensusdocument.<sup>2</sup>

Deze stellingname is niet in overeenstemming met de gangbare Nederlandse praktijk en vraagt om nuancering. Een geïnfecteerde intravasculaire katheter is in principe een verwijderbaar focus en de eerste behandelingsoptie is dan ook het verwijderen ervan. In vrijwel alle gevallen hoeft dan geen verdere antibiotische behandeling te worden gegeven. Hierbij moet worden opgemerkt dat er situaties zijn waarin het verwijderen van de katheter ernstige nadelige gevolgen kan hebben voor de patiënt. Deze situatie doet zich nogal eens voor bij hemato-oncologische patiënten. In deze gevallen is behandeling met antibiotica wel geïndiceerd, hoewel de katheter vaak later alsnog zal moeten worden verwijderd.

Waarom vinden wij het van belang om deze nuancering aan te brengen? Nederland neemt in de wereld nog steeds een zeer gunstige uitzonderingspositie in met betrekking tot het voorschrijven van antibiotica en de daaruit voortvloeiende resistentie.<sup>3</sup> Met name vancomycine wordt in Nederland nog zeer beperkt voorgeschreven en is ook zelden echt nodig. De belangrijkste indicaties voor het toedienen van vancomycine zijn infecties met meticilline-resistente stafylokokken. Infecties met meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) vormen in het buitenland een belangrijke indicatie voor vancomycine, maar komen in Nederland nauwelijks voor. Resteren infecties veroorzaakt door meticilline-resistente coagulase-negatieve stafylokokken (MR-CNS). Deze komen wel veel voor, maar zijn veel minder virulent en behoeven dientengevolge zelden antibiotisch te worden behandeld.

Historisch gezien werden de CNS, toen nog *Staphylococcus albus* genaamd, gezien als avirulente bewoners van de huid. Infecties kwamen niet of nauwelijks voor.<sup>4</sup> Pas toen het gebruik van kunstmaterialen in de gezondheidszorg zijn intrede deed, werden vaker infecties - veroorzaakt door CNS - gezien. In de loop der jaren is duidelijk geworden dat infecties met deze micro-organismen vrijwel uitsluitend in combinatie met het gebruik van kunstmaterialen worden gezien.<sup>5</sup> De behandeling van deze infecties is eenvoudig als het vreemde lichaam te verwijderen is. Na verwijdering is antibiotische behandeling zelden nodig. Dit is ook logisch gezien het feit dat deze weinig pathogene soort slechts problemen geeft in combinatie met kunstmaterialen. Toch zijn vele behandelaars in het buitenland ertoe overgegaan om naast verwijdering van het vreemde lichaam, tevens antibiotica te geven. De gedachte achter dit handelen is niet geheel

duidelijk maar berust zeker niet op placebogecontroleerd onderzoek, want dat is voor zover bekend nooit uitgevoerd. In Nederland en enkele andere Europese landen behoort antibiotisch behandelen na verwijderen van de katheter dan ook niet tot de standaardpraktijk. Toch zijn met name de Amerikaanse collega's niet bereid om hun defensieve beleid te herzien. Zij menen dat het onverantwoord is om niet antibiotisch te behandelen. Het is goed om te realiseren dat hiermede de bewijslast wordt omgedraaid. In plaats van de noodzaak van behandeling eerst aan te tonen, wordt nu gevraagd om aan te tonen dat behandeling niet nodig is. Met de huidige defensieve Amerikaanse opstelling gaat een gigantisch antibioticagebruik, of beter gezegd, misbruik, gepaard. Met name vancomycine moet in dezen worden genoemd. Het is dan ook niet verbazingwekkend dat in Amerika vancomycineresistente enterokokken een groot probleem vormen en dat recent de eerste echte vancomycineresistente *Staphylococcus aureus* in Amerika is geïsoleerd.<sup>6</sup>

Het gebruik van vancomycine wordt door Fleer en Donnelly wel als probleem genoemd. Zij kiezen echter een andere oplossing, namelijk ook in het geval van infectie door CNS een bètalactam-antibioticum geven, zelfs wanneer het micro-organisme daarvoor *in vitro* ongevoelig is en het *mecA*-gen bezit. Dit wordt gebaseerd op één eigen studie<sup>7</sup> waarin de effectiviteit van dit beleid zou zijn aangetoond bij neonaten. Het betreft een retrospectief onderzoek waarin het beleid bij bacteriëmie veroorzaakt door CNS op een afdeling werd beoordeeld. Vijfentwintig patiënten kregen cefalotine, 15 kregen vancomycine en bij 26 werd begonnen met cefalotine en werd later alsnog overgegaan op vancomycine. Bij het merendeel van de isolaten (92 procent) was het *mecA*-gen aanwezig. Er werd geen verschil in klinische uitkomst tussen de drie groepen gevonden. De auteurs concluderen dat duidelijk is aangetoond dat ook MR-CNS met cefalotine kunnen worden behandeld. Alleen bij een slechte klinische respons zou vancomycine alsnog gegeven moeten worden. Deze conclusie is naar onze mening niet gerechtvaardigd. Ten eerste is de onderzoeksopzet niet optimaal. Een retrospectief onderzoek waarbij de criteria voor het inzetten van een bepaald beleid niet vooraf zijn gedefinieerd, is zeer gevoelig voor selectiebias. Het vaststellen van de diagnose lijngerelateerde bacteriëmie veroorzaakt door CNS, is niet altijd eenvoudig. Vaak is er slechts sprake van contaminatie van de bloedkweek door huidflora tijdens afname. Hoewel in de betreffende studie twee positieve bloedkweken (dat wil zeggen twee bloedkweekflesjes) met CNS als voorwaarde voor het stellen van de diagnose werden vereist, moet daarbij worden opgemerkt dat deze na een éénmalige bloedafname vanuit een en dezelfde spuit werden gevuld. De kans op contaminatie bij de initiële afname is daarmee niet goed ondervangen. Daarnaast zijn de onderzochte groepen te klein. Zeker wanneer men concludeert dat er geen verschil is

tussen verschillende behandelingen, is de te onderzoeken groeps grootte voor de statistische validiteit van de conclusies van cruciaal belang. Wij achten verder onderzoek onontbeerlijk alvorens een definitief standpunt kan worden ingenomen over de behandeling van MR-CNS met bètalactamantibiotica. Wellicht zou eens een placebo gecontroleerd onderzoek kunnen worden overwogen.

Wij zijn van mening dat het voorstel om infecties van intravasculaire katheters veroorzaakt door CNS te behandelen met antibiotica terwijl de katheter niet verwijderd wordt niet overeenkomt met de huidige Nederlandse situatie, en dat het advies om de katheter zo mogelijk te verwijderen en geen antibiotica te geven in de meeste situaties in Nederland nog steeds de voorkeur verdient. Aldus kunnen vele giften kostbare antibiotica worden bespaard en het gevaar van resistentieontwikkeling tot een minimum worden beperkt.

#### Literatuur

1. Fleer A, Donnelly JP. Infecties geassocieerd met intravasculaire katheters: een beknopt overzicht van de stand van zaken. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2002;3:73-8.
2. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Infect Dis* 2001;32:1249-72.
3. Kluytmans JAJW. Zorgen om de dag van morgen. *Med Contact* 2002;57:1048-50.
4. The Staphylococci. In: *Textbook of microbiology*. Eds: Burrows. 16th edition, 1954. WB Saunders company, Philadelphia and London.
5. Archer GL. *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci. In: *Principles and practice of infectious diseases*. Eds: Mandell, Douglas, and Bennett's. Fifth edition, 2000. Churchill Livingstone, Philadelphia.

6. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin—United States, 2002. *MMWR* 2002;51:565-7.
7. 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>.

**Dr. J.A.J.W. Kluytmans, arts-microbioloog**

**Drs. J.P. Arends, arts-microbioloog**

**Dr. M.J. Bonten, internist-infectioloog**

**Dr. A.G.M. Buiting, arts-microbioloog**

**Dr. H.P. Endtz, arts-microbioloog**

**Drs. PH.J. van Keulen, arts-microbioloog**

**Drs. M.F.Q. Kluytmans-van den Bergh, arts-microbioloog**

**Dr. E.M. Mascini, arts-microbioloog**

**Dr. J.F. Meis, arts-microbioloog**

**Prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls, arts-microbioloog**

**Dr. A. Voss, arts-microbioloog**

#### Correspondentieadres:

Jan A. J. W. Kluytmans, arts-microbioloog, Laboratorium voor microbiologie en infectiepreventie, Amphia Ziekenhuis, locatie Langendijk, Postbus 90157, 4800 RL Breda, e-mail: [jkluytmans@amphia.nl](mailto:jkluytmans@amphia.nl)

## REACTIE VAN DE AUTEURS

***Wij danken Kluytmans c.s. voor hun brief als reactie op ons artikel; deze reactie stelt ons in de gelegenheid enige correcties aan te brengen, daar waar wij blijkaar onduidelijk en/of onvolledig zijn geweest.***

Eén van de belangrijkste punten van commentaar van Kluytmans c.s. is dat wij in ons artikel te weinig nadruk leggen op het feit dat een geïnfecteerde katheter een verwijderbaar focus is, dus dat de eerste behandelingsoptie van een infectie geassocieerd met een intravasculaire katheter, dient te zijn verwijdering ervan. Wij zijn het met dit standpunt volledig eens en het is beslist niet de bedoeling geweest om deze primaire behandelingsoptie te versluieren. Deze optie is zeker een eerste keuze bij infecties geassocieerd met perifere katheters en in enige andere situaties, die zowel in ons overzicht als in een aantal andere recente overzichtsartikelen nader worden gespecificeerd.<sup>1-4</sup> In tabel 3 van ons artikel wordt deze optie dan ook met nadruk (uitroepteken!) als de meest effectieve behandeling-naar voren gehaald. Echter, in een aantal gevallen is verwijdering van een katheter geheel onnodig en zelfs onwenselijk en riskant, bijvoorbeeld in het geval van een CVC in een hemato-oncologische of stamceltransplantatiepatiënt of van patiënten op een intensive-care afdeling. Voor deze categorieën patiënten is een CVC vaak een noodzaak om veneuze toegang te verzekeren en kan verwijdering de behandeling van de patiënt schaden of zelfs onmogelijk maken. In dit soort gevallen is verwijdering van een CVC vaak een groter kwaad dan een *in-situ*-behandeling met eventueel kans op een recidief. Dit geldt zeker voor getunnelde CVC's en voor geïmplanteerde port-a-catheters (PAC's), waarvoor verwijdering een chirurgische ingreep

betekent, met alle risico's van dien, bijvoorbeeld bij een hemato-oncologische patiënt met trombopenie.

Overigens wordt deze nuancering voor dit soort groepen kritisch zieke patiënten door Kluytmans c.s. ook zelf aangebracht.

Kluytmans c.s. stellen dat wij voorbijgaan aan het 'gangbare' beleid in Nederland. Wij zijn ons echter niet bewust dat een dergelijk 'nationaal' beleid in enig document, bijvoorbeeld in een CBO consensus, is vastgelegd. Wij juichen uiteraard elk initiatief toe om tot een eenduidig landelijk beleid te komen, bijvoorbeeld via een consensusbijeenkomst met het doel richtlijnen te formuleren volgens de gangbare regels van *evidence-based medicine*. Als eerste aanzet zou een landelijke enquête nuttig kunnen zijn om de dagelijkse praktijk van hematologen, oncologen en intensivisten in kaart te brengen.

Het door Kluytmans c.s. genoemde beleid in Nederland en enige andere Europese landen dat antibiotische behandeling na verwijdering van de katheter niet tot de standaardpraktijk behoort, komt overigens niet tot uiting in de reeds genoemde recente overzichten over allerlei aspecten van CVC-geassocieerde infecties in een hieraan gewijd supplement van *Clinical Microbiology and Infection*, het orgaan van de ESCMID (uitgave van mei 2002). In dit supplement dat een verslag

bevat van een bijeenkomst van de *European Study Group on Nosocomial Infections*, wordt wel degelijk ook bij CONS-infecties na verwijdering van de CVC antibiotica geadviseerd, zij het voor een relatief korte duur (7 à 10 dagen). Toegegeven, men verwijst hierbij wel naar de *Guidelines* van de IDSA/SHEA, dus naar de Amerikaanse praktijk.<sup>5</sup> Echter, ook in recente overzichtsartikelen vanuit Duitsland<sup>4</sup>, respectievelijk het Verenigd Koninkrijk<sup>6</sup>, die blijkbaar de praktijk in die landen weergeven, wordt naar voren gebracht dat *in-situ*-behandeling van een CVC-infectie door CONS volledig acceptabel is als een eerste optie, vanwege het grote belang van deze katheters voor de behandeling van de categorieën patiënten die hiermee zijn uitgerust. Dat de *evidence* voor een dergelijk beleid ontbreekt, wordt in alle genoemde overzichten vastgesteld. Dit beleid draagt natuurlijk het gevaar in zich, zeker in de defensieve Amerikaanse situatie, van een fors, zo niet overmatig gebruik van vancomycine. Wij delen in dit opzicht ook de zorg van Kluytmans c.s. Deze zorg was de reden, nadat wij op de neonatale intensive-care-afdeling van het Wilhelmina Kinderziekenhuis een sterke toename in het vancomycinegebruik hadden geconstateerd, van het besluit om bij CVC-infecties prospectief de effectiviteit te toetsen van verwijdering van de CVC versus antibiotica. Realisatie van een prospectieve studie was helaas niet mogelijk omdat dit op medisch-ethische gronden werd afgewezen, waarna wij besloten de gegevens retrospectief te analyseren. Kluytmans c.s. refereren aan deze studie<sup>7</sup> en wij onderschrijven hun kritiek op retrospectief onderzoek en het gevaar van selectiebias. Helaas verzuimen de briefschrijvers onze eigen reserves te vermelden. Zo merken wij in de discussie van het bewuste artikel<sup>7</sup> op: ...*“one may wonder whether antibiotics are at all necessary and whether removal of the CVC would be just as efficacious”*. En vervolgens: *“It would be of considerable interest to study the effect of CVC removal as a single therapeutic measure and to compare this approach prospectively with treatment with antibiotics”*.

Een ander punt van terechte kritiek van Kluytmans c.s. op bovengenoemde studie is dat de aantallen patiënten te klein zijn. Dit is, evenals het grotendeels ontbreken van gecontroleerde studies, een euvel dat de gehele literatuur over CVC-geassocieerde infecties kenmerkt, zoals in alle recente overzichten wordt opgemerkt. Ook in de reeds aangehaalde *IDSA Guidelines*<sup>5</sup> is in de tabellen met aanbevelingen het ontbreken van documentatie in de zin van gecontroleerde studies opmerkelijk, wat overigens ook door de auteurs van dit document zelf wordt vastgesteld, namelijk dat *“data to support most of the recommendations in these guidelines have been garnered from small clinical trials in which patients were not randomized, therapy was not-blinded and data analysis was limited”*, en vervolgens dat *“there have been no published reports of randomized, double-blind, clinical trials with regard to the clinical diagnosis or management of iv catheter-related infections”*. Er is, zoals in één van de overzichten<sup>6</sup> dan ook wordt opge-

merkt, een groot contrast tussen de *“very poor evidence on which to base firm recommendations”* en de grote aantallen patiënten die wereldwijd voor deze CVC-geassocieerde infecties behandeld worden.

Resumerend kan gesteld worden dat er nog veel onderzoek verricht dient te worden om zin en onzin van voorgestelde maatregelen en het optimale beleid bij CVC geassocieerde infecties vast te stellen.

Het door ons geschreven beknopte overzicht beoogt dan ook niet meer te zijn dan een opsomming van de huidige inzichten in en de actuele praktijk van de behandeling van CVC geassocieerde infecties, in Nederland en daarbuiten.

Wij zien ook niet zo veel verschil van inzicht tussen de visie van Kluytmans c.s. en wat wij in ons overzicht hebben geschreven, behalve ten aanzien van de nabehandeling met antibiotica na verwijdering van de katheter in het geval van CONS-infecties. Op grond van de bovengenoemde Europese publicaties blijkt dit, in tegenspraak met wat Kluytmans c.s. beweren, wel degelijk ‘Europese praktijk’ te zijn.

Wij hopen met Kluytmans c.s. dat men in de Nederlandse praktijk inderdaad zuiniger is met antibiotica in deze situatie. Documentatie of dit werkelijk zo is, ontbreekt echter. Zoals gezegd is het misschien nuttig te trachten dit boven water te krijgen, om onszelf en onze buitenlandse collega’s ervan te overtuigen dat het inderdaad verantwoord is om antibiotica achterwege te laten, zonder nadelige gevolgen voor kwetsbare patiënten.

## Literatuur

1. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:265-74.
2. Rodríguez-Baño, J. Selection of empiric therapy in patients with catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:275-81.
3. Paiva JA, Pereira JM. Treatment of the afebrile patient after catheter withdrawal: drugs and duration. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:290-4.
4. Fätkenheuer G, Cornely O, Seifert H. Clinical management of catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:545-50.
5. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Infect Dis* 2001;32:1249-72.
6. Oppenheim BA. Optical management of central venous catheter-related infections – what is the evidence? *J Infect* 2000;40:26-30.
7. 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>

**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**

# Richtlijn Detectie van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* in Nederland

A. van Griethuysen, H. de Neeling, C. Vandenbroucke-Grauls, G. Vos, J. Kluytmans

Door de commissie kwaliteit van de NVMM is gevraagd een richtlijn 'Detectie van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* in Nederland' op te stellen. De leden die dit op zich hebben genomen, zijn Arjanne van Griethuysen (secretaris), Dr. Jan Kluytmans (voorzitter), Dr. Han de Neeling, Prof.dr. Christina Vandenbroucke-Grauls, Dr. Greet Vos, (qq Commissie kwaliteit), hierna te noemen de commissie MRSA. Deze richtlijn is in concept onder de leden verspreid, met de mogelijkheid om commentaar te leveren. Daarna is de richtlijn tijdens de NVMM Najaarsvergadering op 8 november 2002 door de vereniging geaccordeerd.

Om de conclusies en aanbevelingen in de richtlijn richting te geven, heeft de commissie gekozen voor de volgende aanduidingen:

A: Het is aangetoond dat ..

B: Het is aannemelijk dat..

C: Er zijn aanwijzingen dat..

I: de werkgroep is van mening dat u dit moet doen

II: de werkgroep is van mening dat u dit kunt doen

III: de werkgroep is van mening dat u dit niet moet doen

De tekst van de richtlijn volgend na de conclusies en aanbevelingen, fungeert als ondersteuning en achtergrond van de gegeven aanbevelingen.

## Richtlijn detectie van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* in Nederland

Conclusies en aanbevelingen

- **Doelstelling:**
  - Het opstellen van een richtlijn voor de optimale detectie en rapportage van MRSA passend binnen het Nederlandse 'search and destroy'-beleid.
- **Definitie MRSA:**
  - De aanwezigheid van het *mecA*-gen in *S. aureus*, ongeacht de hoogte van de MIC voor oxacilline. [A]
- **Definitie dragerschap:**
  - De aanwezigheid van MRSA in één of meerdere kweken van een persoon, ongeacht de lokalisatie of de hoeveelheid. [A]
- **Detectie dragerschap:**

*Afname*

  - Het is niet noodzakelijk wattendragers voor afname te bevochtigen. [C-II]
  - Het gebruik van een transportmedium verbetert de opbrengst in vergelijking met een droge wat. [C-II]

### Personeel

- Een éénmalig goed uitgevoerde neuskweek detecteert ongeveer 85% van alle dragers. [A-II]
- De toevoeging van een keelweek naast een neuskweek verhoogt de gevoeligheid. [A-I]
- Ter detectie van dragerschap bij personeel worden een neus- en keelweek gedaan. [B-I]
- Bij aanhoudende problemen van verspreiding wordt een perineumkweek toegevoegd. [B-II]
- Bij het kweken van medewerkers wordt geadviseerd om zoveel mogelijk aan het begin van de dienst de kweekafname te doen. Dit voorkomt detectie van transiënt dragerschap. [B-II]

### Patiënten

- Naast de neus-, keel- en perineumkweek worden aanvullende kweken afgenomen van sputum bij productieve hoest, tracheostoma of beademing, van urine bij aanwezigheid blaascatheter en van huidlaesies, wonden en onder gips indien aanwezig (hieronder vallen ook de insteekplaatsen van intravasale, spinale, ventriculaire, thoracale en suprapubische katheters). [B-I]

### • Kweek

#### *Media*

- Bij een specifieke kweek op MRSA wordt een ophopingmedium toegepast. Dit verhoogt de detectiekans significant. [A-I]
- Doordat er een ophopingmedium wordt gebruikt kan met één kweekafnameset worden volstaan. [A-II] (NB dit i.t.t. het gestelde in de WIP-richtlijn, het hier gestelde wordt overgenomen in de volgende versie van deze WIP-richtlijn)
- Onderscheid wordt gemaakt tussen het opsporen van een nog onbekende stam en een bekende stam. [A-I]
- Bij een onbekende stam kan het toepassen van selectieve bestanddelen in het isolatiemedium leiden tot een verlies aan gevoeligheid. [A]
- Bij een *bekende* stam worden de media en de bewerking ervan zo nodig aangepast aan de specifieke eigenschappen van deze stam. [B-I]

### *Identificatie*

- Voor de snelle identificatie van alle voor *S. aureus* verdachte isolaten wordt een latexagglutinatie-test gebruikt die naast de detectie van clumping factor en proteïne A, tevens antistoffen tegen *S. aureus* specifieke kapselpolysacchariden of tegen groepsspecifieke celoppervlakte antigenen bevat. [A-II]
- Voor een optimale identificatie wordt naast een screening met een latexagglutinatie een confirmatie aanbevolen (bv buiscoagulase, DNase, AccuProbe culture identification-test voor *S. aureus* (bioMérieux, Frank-



rijk) of in-house-PCR's voor detectie van bijvoorbeeld het coagulasegen). [A-II]

#### Gevoeligheidsbepaling

- Gevoeligheidsbepalingen kunnen meticillineresistentie missen doordat heteroresistente MRSA-stammen een MIC hebben rond of net onder het breekpunt van gevoelig. [A]
- Voor de gevoeligheidsbepaling van *S. aureus* wordt naast een diluatiemethode (agar, bouillon of geautomatiseerde methode) de oxa-1-disk of oxa-screen-agar gebruikt. [A-I]
- Wanneer oxacilline gevoelig is, maar resistentie wordt gevonden voor één van de volgende antibiotica: fluorchinolonen, aminoglycosiden, macroliden, clindamycine of tetracycline, wordt aanbevolen de aanwezigheid van PBP2a of het *mecA*-gen uit te sluiten. [C-II]
- Elke verdenking op meticillineresistentie moet worden bevestigd dan wel verworpen met testen op PBP2a of het *mecA*-gen. [I]
- Bij een aangetoonde MRSA worden ten minste de gevoeligheid voor vancomycine en mupirocine bepaald. [C-I]

#### Epidemiologie

- Alle eerste MRSA-isolaten van elk individu worden naar het RIVM gestuurd voor bevestiging en nationale surveillancedoeleinden. [I]

### 1.1 Doelstelling en achtergrond

Het formuleren van een richtlijn voor de detectie en rapportage van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* bij mensen in Nederland, gebaseerd op literatuurgegevens. In deze richtlijn wordt gestreefd naar een 'optimale' detectie, hetgeen moet worden onderscheiden van 'maximale'. Daarbij is deze richtlijn gebaseerd op het Nederlandse beleid om de incidentie van MRSA tot een minimum te beperken, ook wel *Search and Destroy Strategy* geheten.<sup>1</sup> Indien deze strategie wordt veranderd, kan dit ook gevolgen hebben voor de te hanteren detectiemethode en moet deze richtlijn worden herzien.

### 1.2 Definitie van MRSA

MRSA staat voor meticillineresistente *Staphylococcus aureus*. Deze resistentie berust op de aanwezigheid van het *mecA*-gen. Dit codeert voor de productie van een gemodificeerd penicillinebindend eiwit, het PBP-2a, wat een verminderde affiniteit heeft voor bètalactamantibiotica. Dit resulteert in een ongevoeligheid voor alle  $\beta$ -lactamantibiotica. Het *mecA*-gen komt wisselend tot expressie hetgeen kan resulteren in zeer hoge MIC-waarden, maar ook in MIC-waarden die rondom en zelfs onder het afbreekpunt van gevoelig/ongevoelig liggen. Ongeacht de hoogte van de MIC wordt de aanwezigheid van het *mecA*-gen beschouwd als de definitie van MRSA. Stammen met een verhoogde MIC, berustend op een hyperproductie van bètalactamase worden borderline *S. aureus* (BORSA) genoemd en derhalve onderscheiden van MRSA. BORSA is in tegenstelling tot MRSA vrijwel nooit multipel resistent en heeft niet de neiging om zich epidemisch te verspreiden. Het Nederlandse MRSA-beleid is niet bedoeld voor BORSA. Het is dus van belang om in het laboratorium dit onderscheid te maken.

### 1.3 Definitie van dragerschap

*S. aureus* komt als commensaal voor bij een groot deel van de algemene populatie. Bij een éénmalige screening wordt bij 30-40% van de mensen *S. aureus* gevonden. Bij vervolg in de tijd worden drie dragerschapstronomen onderscheiden. Ongeveer 20% van de mensen heeft vrijwel altijd *S. aureus* bij zich (persisterende dragers), 60% heeft af en toe *S. aureus* bij zich (intermitterende dragers). Ten slotte wordt bij ongeveer 20% van de mensen vrijwel nooit *S. aureus* gevonden (niet-dragers).<sup>2</sup> *S. aureus* houdt zich met name op in de neusholten/ vestibula. Van daaruit verspreidt hij zich over de rest van het lichaam. Als de neus lokaal effectief behandeld wordt, verdwijnt de koloniserende stam in het merendeel van de gevallen ook van de rest van het lichaam. Een belangrijke uitzondering hierop vormen personen die wonden, eczeem of andere huidlaesies hebben. Bij hen zal een lokale behandeling van de neus zelden leiden tot eradicatie.

MRSA is tot op heden een probleem van de ziekenhuispopulatie. Goed epidemiologisch inzicht over het voorkomen van MRSA in de gezonde populatie ontbreekt. Uit observaties bij patiënten en medewerkers is gebleken dat dragerschap zeer wisselend van duur kan zijn. Bij medewerkers waar MRSA wordt gevonden, toont een hernieuwde kweek vaak al geen MRSA meer aan. Daartegenover staan patiënten, veelal met onderliggend lijden, waarbij het dragerschap gedurende jaren kan voortbestaan. In een studie werd een halfwaardetijd van 40 maanden gevonden.<sup>3</sup> Soms zijn bij deze personen in een of meerdere kweken geen MRSA aangetroffen waarna weer kweken met MRSA volgen. Het is dan niet duidelijk of de patiënt tijdelijk MRSA-vrij is geweest en vanuit de omgeving is gerekoloniseerd of dat de hoeveelheid MRSA tijdelijk tot onder de detectiegrens is gedaald. Beide fenomenen kunnen voorkomen.

Het bovenstaande leidt tot de volgende definitie van dragerschap:

"De aanwezigheid van MRSA in één of meerdere kweken van een persoon, ongeacht de lokalisatie of de hoeveelheid die wordt aangetroffen".

### 2.1 Afname van kweken

Het aantonen van de aanwezigheid van MRSA kan worden onderscheiden in de toevallige bevinding en in het resultaat van een gericht onderzoek. Onder de toevallige bevinding wordt verstaan dat uit een klinisch materiaal ingestuurd voor bacteriologisch onderzoek naar het microbiologisch laboratorium, MRSA wordt geïsoleerd. Daarom dient ieder laboratorium in staat te zijn om *S. aureus* te identificeren en een adequate resistentiebepaling te verrichten. Dit wordt later toegelicht.

Daarnaast kan bij een verdenking op de aanwezigheid van MRSA een gericht onderzoek worden uitgevoerd. Hiervoor worden inventarisatiekweken afgenomen. Bij gezonde individuen, zonder huidlaesies, urinekatheters etc. is de belangrijkste plaats om *S. aureus* te isoleren de neus, meer precies het voorste gedeelte van de neusholte, vestibulum nasi geheten. Beide neusgaten worden uitgestreken met een watten drager. De kennis over dragerschap berust grotendeels op studies bij meticillinegevoelige *S. aureus*-isolaten. Hiervoor geldt dat een éénmalige, goed uitgevoerde neuskweek ongeveer 85% van alle dragers herkent.<sup>4</sup> Ongeveer 15% van de individuen draagt *S. aureus* op andere plaatsen, met name op de huid en in de keel. De toevoeging van een keelkweek verhoogt de gevoeligheid met ongeveer 12,5% en de overige

2,5% is alleen in het perineum aanwezig. Het achterwege laten van een keel- en perineumkweek vermindert dus de gevoeligheid en kan tot hernieuwde problemen leiden.<sup>5,6</sup> De toegevoegde waarde van keel- en perineumkweek voor detectie van MRSA-dragerschap is niet exact in getal uit te drukken omdat goed onderzoek ontbreekt. Wel staat vast dat het achterwege laten van deze kweken in een aantal gevallen aantoonbaar tot problemen heeft geleid. Het lijkt aantrekkelijk om alleen de keelkweek toe te voegen omdat dit de grootste opbrengst heeft. Daarnaast is het afnemen van een perineumkweek minder eenvoudig uit te voeren en vindt een aantal mensen het gênant. Anderzijds zijn juist perineumdragers relatief vaak strooiers die de omgeving besmetten en zo tot problemen leiden. Om kosten en werklust te besparen, is het te overwegen om aan medewerkers te vragen om met één wattendrager, een kweek van zowel de neus, de keel en het perineum te maken. Is dit niet acceptabel dan kunnen de drie wattendragers ook op of in dezelfde media worden geënt zodat in het laboratorium de kosten worden beperkt. Indien een drager wordt gevonden, kan alsnog een gedifferentieerde kweek van de drie lokalisaties worden genomen om de aanwezigheid van MRSA per lokalisatie te bepalen.

Bij het afnemen van kweken bij medewerkers wordt geadviseerd om deze zo mogelijk bij de aanvang van de dienst te kweken en niet na afloop. Dit omdat het merendeel van de medewerkers dat besmet wordt tijdens de dienst, spontaan de MRSA weer kwijt raakt. Dit transiënte dragerschap hoeft niet te leiden tot uitsluiting van de werkzaamheden en behandeling. Indien aan het begin van de dienst gekweekt wordt, is de kans op deze bevinding veel kleiner.

Bij patiënten zijn vaak naast de neus-, keel- en perineumkweek aanvullende kweken nodig omdat er andere plaatsen zijn waar *S. aureus* zich kan bevinden. Dit betreft sputum bij productieve hoest, tracheostoma of beademing, urine als een blaaskatheter aanwezig is en indien aanwezig huidlaesies, wonden en onder gips (hieronder vallen ook de insteekplaatjes van intravasale, spinale, ventriculaire, thoracale en suprapubische katheters). Het aantal kweken dat moet worden afgenomen en de tussenliggende tijdsduur is een onderwerp van discussie. Helaas heeft deze voortdurende discussie nog niet geleid tot uitgebreide studies. Een onderzoek<sup>7</sup> toonde dat drie sets van inventarisatiekweken een optimale gevoeligheid gaf. Hierbij wordt opgemerkt dat in deze studie in het laboratorium geen gebruik werd gemaakt van een ophopingmedium wat de gevoeligheid van de kweek sterk verhoogt. In een studie werd gevonden dat het achterwege laten van een ophopingmedium in bijna 45% van de kweken met MRSA een fout-negatieve uitslag gaf.<sup>8</sup> In een prospectieve geblindeerde studie is aangetoond dat een ophopingmedium significant meer positieve kweken oplevert en dat het aantal herkende dragers significant hoger is.<sup>9</sup> In een studie met MRSA was het effect van meerdere afnamen min of meer gelijk aan het toevoegen van een ophopingmedium.<sup>10</sup> De tijdsduur tussen de kweekafnamen staat ook ter discussie. Waarschijnlijk is de tijd op zich niet van het grootste belang maar het feit dat er meerdere keren afgenomen wordt. Indien dit zich ook nog over meerdere uren uitstrekt, wordt de kans groter dat verschillende personen de kweken uitvoeren. Dit verlaagt de kans op foutieve kweekafname. Op dit moment is de optimale hoeveelheid kweken in relatie tot de gehanteerde laboratoriummethode, niet bekend. Bij gebruik van een ophopingmedium kan in principe met één afname worden volstaan.

## 2.2 Afnamemateriaal en transportcondities

Stafylokokken zijn bijzonder goed bestand tegen omgevingsinvloeden en stellen in het algemeen weinig eisen aan transport en opslagcondities. Om de detectie te optimaliseren is het van belang om een aantal aspecten in het oog te houden.

Voor de kweekafname kan gebruik worden gemaakt van steriele katoenen of dacron wattendragers. Een studie toonde dat het gebruik van katoenen wattendragers die geïmpregneerd waren met koolstof, een significant hogere opbrengst had dan gewone katoenen wattendragers.<sup>11</sup> Geïmpregneerde wattendragers hebben dan ook de voorkeur. Deze worden in het voorste gedeelte van beide neusgaten (praktisch aan te duiden als het neuspeutergebied) enkele malen langs de wand rondgedraaid. Vaak wordt geadviseerd om de wattendragers voor afname te bevochtigen met een steriele fysiologisch zoutoplossing. Er zijn geen proefondervindelijke gegevens die dit ondersteunen uit het oogpunt van de sensitiviteit van de kweek. Nadelen zijn dat het de uitvoerbaarheid bemoeilijkt en de kans op contaminatie wordt verhoogd. Het advies is dan ook dat bevochtigen niet nodig is.

Zoals gezegd zijn stafylokokken uitstekend bestand tegen uitdroging. Derhalve zouden droge wattendragers moeten kunnen volstaan. Toch wordt geadviseerd om een transportmedium te gebruiken. In een studie bleek dat bewaren van kweken in Stuarts-transportmedium bij 4 °C de opbrengst verhoogde ten opzichte van direct inoculeren.<sup>11</sup> De kweken worden opgeslagen in de koelkast of bij kamertemperatuur en worden zo mogelijk binnen 24 uur verwerkt.

Ten slotte een hygiënisch aspect. Bij het afnemen van kweken bij patiënten die besmet zijn met MRSA, bestaat het risico dat de buitenkant van de kweekmedia besmet wordt. Om besmetting tijdens transport, opslag en verdere verwerking in het laboratorium te voorkomen kunnen maatregelen genomen worden. Dit kan door de kweekmaterialen van aange-toond met MRSA besmette patiënten te desinfecteren in de sluis en dan pas te transporteren, of door de kweken in de sluis in een afgesloten plastic zak te verpakken en bij aankomst op het microbiologisch laboratorium te desinfecteren.

## 3.1 Laboratoriummethoden

Voor de detectie van MRSA is een onderscheid te maken tussen *algemene technieken* om in niet specifiek verdachte materialen MRSA aan te tonen en *specifieke technieken* om in materialen die specifiek op MRSA worden aangevraagd, deze aan te tonen of uit te sluiten. De algemene technieken dienen in de dagelijkse routine van het laboratorium te zijn geïncorporeerd. De specifieke technieken kunnen aan de omstandigheden worden aangepast, bijvoorbeeld het inzetten van een medium met antibiotica op basis van de resistentie van een stam die op dat moment problemen veroorzaakt in het ziekenhuis.

### 3.2.1 Algemene technieken: identificatie van *S. aureus*

Wanneer kolonies die verdacht zijn voor meticillineresistente *Staphylococcus aureus* worden geïsoleerd, is het essentieel eerst aan te tonen dat het ook daadwerkelijk *S. aureus* betreft. *S. aureus*-kolonies op niet-selectieve media groeien meestal binnen 24 uur als vrij grote (6-8 mm in doorsnede) gladde, licht verheven kolonies. De meeste isolaten zijn gepigmenteerd, variërend van wit of crème-geel tot oranje en vertonen een hemolytische zone rond de kolonie.<sup>12</sup> Op zoutbevattende

selectieve media vormen *S. aureus* door langzamere groei vaak kleinere kolonies.<sup>13</sup>

Allereerst wordt met behulp van een Grampreparaat (Gram-positieve kokken in groepjes) en de katalasetest (positief) bevestigd dat het om een stafylokok gaat. Wanneer de koloniemorfologie zeer verdacht is voor *S. aureus* wordt deze stap meestal overgeslagen. Het is goed zich te realiseren dat hierdoor fouten kunnen optreden.

Voor snelle identificatie van *S. aureus* zijn verschillende commerciële latexagglutinatietesten beschikbaar. Tussen de testen bestaan verschillen in sensitiviteit en specificiteit. Met name de sensitiviteit kan voor MRSA-isolaten bij gebruik van de oudere generatie testen, zoals Staphaurex (Murex Diagnostics Ltd., Engeland) en Staphylect (Oxoid Ltd., Engeland), die alleen *clumping factor* en proteïne A detecteren, een probleem opleveren.<sup>14,15</sup> Een aantal MRSA-isolaten brengen geen *clumping factor* en proteïne A tot expressie, mogelijk doordat deze gemaskeerd worden door kapselpolysacchariden.<sup>14</sup> De nieuwste generatie latexagglutinatietesten, zoals Staphaurex Plus (Murex Diagnostics Ltd. Engeland), Pastorex Staph Plus (Sanofi Diagnostics Pasteur, Frankrijk), Staphylect Plus (Oxoid Ltd., Engeland) en Slidex Staph-Plus (bioMérieux, Frankrijk), bevatten daarom tevens antistoffen tegen *S. aureus*-specifieke kapselpolysacchariden of tegen groepsspecifieke celoppervlakteantigenen, om de sensitiviteit bij MRSA te verhogen.<sup>15</sup>

Ook de specificiteit is niet 100% en wisselt per test. Fout-positieve resultaten worden met name gezien bij *S. schleiferi* en *S. lugdunensis* omdat deze species *clumping factor* produceren.<sup>12</sup> *S. haemolyticus* geeft fout-positieve resultaten omdat dit species kapselpolysaccharide type 8 kan produceren, waartegen een aantal van de nieuwste generatie latexagglutinatietesten antistoffen bevatten.<sup>14</sup> Omdat met name *S. haemolyticus* vaak ook meticillineresistent is, kan dit voor verwarring zorgen. De oudere generatie latexagglutinatietesten is niet geschikt vanwege de lage sensitiviteit om kolonies geïsoleerd op selectieve media te testen.<sup>16</sup> De nieuwere generatie testen kunnen wel gebruikt worden om verdachte kolonies van selectieve media te testen. Kolonies van media met een hoog zoutgehalte zijn echter soms lastig te emulgeren, zij produceren draderige kolonies, en de testresultaten zijn dan lastig te interpreteren.<sup>17</sup>

Aanbevolen wordt één van de nieuwste generatie latexagglutinatietesten te gebruiken en deze te confirmeren met behulp van een andere techniek. De buiscoagulasetest is hiervoor geschikt.<sup>12,15</sup> Andere mogelijkheden zijn de deoxyribonuclease(DNase)test, of de specifiekere hitte-stabiele nucleasetest(thermonuclease)test.<sup>12,18</sup> Wanneer een discrepantie bestaat tussen de gebruikte methodes, of wanneer om andere redenen aan de identificatie getwijfeld wordt, kan een moleculair diagnostische techniek als 'gouden standaard' dienen. Commercieel verkrijgbaar is de AccuProbe *culture identification*-test voor *S. aureus* (Gen-Probe; San Diego, Calif.), die rRNA-sequenties specifiek voor *S. aureus* aantoonst.

### 3.2.2.1 Algemene technieken: detectie van meticillineresistentie

MRSA is de term die van oudsher wordt gebruikt om *S. aureus*-isolaten aan te duiden die resistent zijn voor penicillinaze-stabiele penicillines. In het laboratorium wordt op dit moment echter meestal oxacilline in plaats van meticilline getest, o.a. omdat oxacilline stabiel is tijdens het bewaren. Meticillineresistentie is het gevolg van de aanwezigheid van

een veranderd penicillinebindend eiwit, PBP2a, dat gecodeerd wordt door het *mecA*-gen. Algemeen wordt aangenomen dat MRSA-isolaten resistent zijn tegen alle  $\beta$ -lactamantibiotica, inclusief  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamaseremmercombinaties, cefalosporines en carbapenems. Ongeacht het resultaat van gevoeligheidsbepalingen *in vitro* dient een MRSA als resistent voor alle  $\beta$ -lactamantibiotica te worden gerapporteerd.

Detectie van meticillineresistentie met behulp van standaard gevoeligheidsbepalingen kan lastig zijn doordat isolaten heterogeen kunnen zijn in hun expressie van meticillineresistentie. Dit fenomeen wordt ook wel heteroresistentie genoemd en wordt veroorzaakt doordat *in vitro* slechts een klein aantal van de geteste cellen resistentie tot expressie brengt, hoewel alle cellen het *mecA*-gen bezitten. Onder standaard testcondities kan dit een MIC voor oxacilline rond en zelfs net onder het breekpunt tot gevolg hebben. Om de expressie van resistentie te versterken wordt veelal gebruikgemaakt van aangepaste testcondities: testen van oxacilline in plaats van meticilline, incubatie bij een temperatuur  $\leq 35^\circ\text{C}$ , toevoeging van NaCl aan het testmedium en een verlenging van de incubatietijd van 18 naar 24 uur. In Bijlage A staat een aantal methoden beschreven die als detectietechniek kunnen dienen. De NCCLS raadt aan naast dilutie (agar of bouillon) de oxascreen-agar te gebruiken. De oxa-1-disk wordt gezien als onderdeel van de diskdiffusiemethode, hiernaast wordt dan geen oxascreen-agar geadviseerd. Voor de oxa-1-disk wordt geen incubatie op MH + zout geadviseerd. Er zijn verschillende artikelen waarin de oxascreen-agar sensitiever is gebleken dan de oxa-disk (sensitiviteit oxa-disk 61,3% en oxascreen-agar 82,5%).<sup>19,20</sup> Een recente publicatie<sup>21</sup> laat echter een hogere sensitiviteit voor de oxa-disk zien dan voor de oxascreen-agar, respectievelijk 100% en 90%, hierbij moet gezegd worden dat het om 19 stammen gaat. In de discussie van dit laatste artikel wordt er nogmaals op gewezen dat zowel de oxascreen-agar als de oxa-disk lage sensitiviteit hebben bij zeer heteroresistente stammen.

Concluderend zal of de oxacilline disk of de oxacilline screen-agar naast de routinemethode moeten worden gebruikt om de sensitiviteit van de gevoeligheidsbepaling te optimaliseren

Steeds vaker worden isolaten beschreven waarbij solitair meticillineresistentie voorkomt en geen sprake is van multi-resistentie. Dit zou met name het geval zijn bij isolaten waarbij geen relatie met een verblijf in het buitenland kan worden aangetoond.

Wanneer in de standaardtoegepaste gevoeligheidsbepalingen een isolaat gevoelig lijkt te zijn voor oxacilline, maar resistentie wordt gevonden voor één van de volgende antibiotica fluorochinolonen, aminoglycosiden, macroliden, clindamycine of tetracycline, is een verhoogde alertheid op de aanwezigheid van het *mecA*-gen aangewezen. Aanbevolen wordt additionele technieken toe te passen om een MRSA uit te sluiten (zie onder 3.2.2.2).

### 3.2.2.2 Algemene technieken: confirmatie van meticillineresistentie

Als er aanwijzingen zijn voor de aanwezigheid van het *mecA*-gen vanuit de gevoeligheidsbepaling moet dit geconfirmeerd worden. Deze confirmatie is alleen nodig voor het eerste isolaat van een individu. In principe dient dit op moleculair niveau te gebeuren, bijvoorbeeld middels PCR. In de praktijk

kan ook de aanwezigheid van het PBP2a worden bepaald door middel van een relatief eenvoudige latex-agglutinatietest, MRSA-screentest (Denka Seiken, Oxoid, bioMérieux). Na een extractiestap wordt met behulp van agglutinatie, gebruikmakend van latex partikels gecoat met antistoffen tegen PBP2a, bepaald of het isolaat PBP2a produceert. De uitslag is binnen 20 minuten beschikbaar. Deze test heeft een dusdanige sensitiviteit en specificiteit dat hiermee kan worden volstaan.<sup>19,22-24</sup>

Wanneer bij een sterke verdenking op MRSA de MRSA-screentest negatief is, wordt aanbevolen om de test te herhalen na inductie met een  $\beta$ -lactamantibioticum, bijvoorbeeld oxacilline of ceftizoxim.<sup>22,25</sup>

Wanneer voor inductie gebruikgemaakt wordt van antibioticumschijven moet men, voordat een MRSA-screentest ingezet wordt van kolonies rondom deze schijf, overtuigd zijn dat het een reincultuur betreft. Dit laatste is lastig te zien op media die geen bloed bevatten. Een definitieve confirmatie middels PCR wordt door het RIVM verricht. Alle eerste isolaten van een patiënt of medewerker worden naar het RIVM gestuurd voor nadere typering en voor een nationale surveillance. Om een goed beeld te krijgen van de ontwikkelingen in Nederland is het van groot belang dat alle laboratoria hieraan meewerken.

Ook worden er nu commerciële testen voor de detectie van het *mecA*-gen op de markt gebracht, voorbeelden hiervan zijn Evigene (Staten Serum Institute, Denemarken) en Velogene rapid MRSA identification assay (ID Biomedical Corp. Canada).<sup>26,27</sup>

### 3.2.2.3 Algemene technieken: testen van andere antibiotica bij een MRSA

Bij een aangetoonde MRSA is het aan te bevelen om een uitgebreid antibiogram te bepalen. De behandeling kan zodoende worden geoptimaliseerd. Twee antibiotica moeten altijd getest worden, te weten vancomycine en mupirocine. Voor de behandeling van MRSA zijn glycopeptiden de belangrijkste antibiotica. Wereldwijd worden in toenemende mate 'Glycopeptide Intermediate-*Staphylococcus aureus* (GISA)-isolaten gerapporteerd. Ook in Nederland zijn inmiddels enkele van deze isolaten gevonden.<sup>28</sup> Bekend is dat met behulp van diskdiffusietechnieken, gevoelige stammen (MIC 0,5–2  $\mu\text{g/ml}$ ) niet goed van verminderd gevoelige (MIC 4–8  $\mu\text{g/ml}$ ) stammen kunnen worden onderscheiden. De NCCLS raadt aan gebruik te maken van de vancomycine-agar-screentest.<sup>29</sup> Deze test wordt beschreven in bijlage A. Uit een recente publicatie blijkt echter dat de sensitiviteit van de vancomycine-agar laag is.<sup>30</sup> Een voor klinische laboratoria geschikte screeningsmethode zou de methode volgens Etest zijn. Hierbij wordt het rijke BHI-medium, een hoog inoculum (2 McFarland) en een langere incubatietijd (48 uur) gebruikt om de heteroresistente stammen te kunnen detecteren (zie bijlage A). Indien er aanwijzing is voor verminderde gevoeligheid voor de glycopeptiden behoort de stam te worden opgestuurd naar een referentielaboratorium, bijvoorbeeld het RIVM. Daar het niet mogelijk is vancomycineresistentie op moleculair niveau te detecteren, wordt voor de confirmatie gebruikgemaakt van een populatieanalyse-methode, de *Population Analysis Profile-Area Under the Curve methode (PAP-AUC)*, waarbij een ratio bepaald wordt ten opzichte van de bekende heteroresistente GISA-stam Mu3.<sup>30</sup> Voor de beheersing van verspreiding van MRSA is mupirocine het belangrijkste antibioticum.

Zowel low-levelresistentie (MIC 8 - 256  $\mu\text{g/ml}$ ) als high-levelresistentie (MIC > 256  $\mu\text{g/ml}$ ) voor mupirocine is beschreven onder MRSA-isolaten. Met name high-levelresistentie heeft consequenties voor de klinische praktijk. Dragerschap van een high-levelresistent isolaat zal niet met behulp van mupirocine kunnen worden geëradiceerd.<sup>31</sup> Screening voor mupirocineresistentie kan met behulp van diskdiffusie (5  $\mu\text{g}$  mupirocinedisk: < 14 mm).<sup>32</sup> Wanneer sprake lijkt te zijn van resistentie dient de MIC bepaald te worden met behulp van een diluatie techniek. Ook de Etest (AB Biodisk) is een betrouwbare methode voor het bepalen van mupirocineresistentie.<sup>32</sup>

Andere antibiotica die zouden kunnen worden getest, zijn linezolid en quinupristine-dalfopristine.<sup>30</sup>

### 3.3.1 Specifieke technieken

De kweekmethode voor MRSA dient, met name bij epidemiologische screening, zo sensitief mogelijk te zijn. Het is in eerste instantie niet van belang waar en hoeveel, maar of er überhaupt MRSA aanwezig is.

Bij de screening op aanwezigheid van MRSA is het aan te bevelen onderscheid te maken tussen het opsporen van een nog onbekende stam (b.v. screening bij opname vanuit het buitenland) en het opsporen van een bekende stam, zoals tijdens een epidemie.

Bij een nog onbekende stam zal men rekening moeten houden met de mogelijkheid dat de stam niet reageert met de gebruikte reagentia of niet groeit in of op de gebruikte media. Bij een reeds bekende stam kan men bepalen of de betreffende stam groeit en reageert met de gebruikte media of reagentia. Hierna kan een methode op maat gevolgd worden, aangepast aan de specifieke eigenschappen van de stam en de mogelijkheden binnen het laboratorium.

Media bruikbaar voor detectie van MRSA zijn onder te verdelen in vast en vloeibaar met of zonder selectieve middelen. Selectie kan worden verkregen door toevoeging van zout of antibiotica.

#### 3.3.2.1 Specifieke technieken: onbekende stam, vaste media

Vloeibare media hebben een hogere opbrengst dan vaste media.<sup>8,9</sup> Het voordeel van een vast medium is dat er sneller een uitslag gegeven kan worden. Een vast medium toevoegen bij het beënten van het patiëntenmateriaal is niet strikt noodzakelijk, tenzij alleen een selectief vloeibaar medium gebruikt wordt. In dat geval wordt aanbevolen ter controle van de kwaliteit van het aangeboden materiaal ten minste ook een niet selectief vast medium, zoals een bloedagar, te beënten. Wanneer in zo'n geval op een bloedagar < 15 KVE groeien bij materialen die normaliter gekoloniseerd zijn met bacteriën, zoals neus, keel en perineum, wordt nieuw materiaal aangevraagd. Het reeds beënte vloeibare medium kan wel verder worden bewerkt in afwachting van het nieuwe materiaal. Gebruik van diverse klassen antibiotica kan tijdelijk een zeer lage kolonisatiegraad geven.

Vaste media worden wel routinematig gebruikt voor afenting na ophoping. Bij gebruik van selectieve vloeibare media gebruikt men voor afenting de conventionele bloedagar (BA) en eventueel de phenol-mannitol-agar (PHMA). Na niet-selectieve ophoping wordt de bouillon bij voorkeur afgeënt op antibiotica en/of zouthoudende media. Het voordeel van een selectief medium is de snellere bewerking in het laboratorium door het onderdrukken van contaminerende flora. Een

voorbeeld is de mannitolzoutagar (MSA) met 4 of 6 µg/ml oxacilline.<sup>33</sup> Hierbij wordt opgemerkt dat groei op antibiotica-bevattende agar bij 40% van de kweken een incubatieduur van ten minste 48 uur nodig heeft om betrouwbare resultaten te verkrijgen.<sup>34</sup> Gezien de hoogte van de zoutconcentratie in de MSA worden sommige *S. aureus*-stammen in hun groei geremd hetgeen de sensitiviteit weer vermindert.

### 3.3.2.2 Specifieke technieken: onbekende stam, vloeibare media

Vloeibare media verhogen de detectiekans en maken het afnemen van meerdere sets kweken overbodig. Derhalve wordt het gebruik hiervan aangeraden. Bij een onbekende stam is het toevoegen van selectieve ingrediënten (zout/antibiotica) niet zonder gevaar. De stam kan in de groei geremd worden. MRSA-stammen kunnen gevoelig zijn voor hoge zoutconcentraties (b.v. E-MRSA 16).<sup>35</sup> Hierdoor wordt door deze auteurs aangeraden een NaCl-concentratie te gebruiken van maximaal 2,5%.<sup>35</sup> Anderen vonden goede resultaten met hogere zoutconcentraties maar deze studies maakten niet de vergelijking met lagere zoutconcentraties.<sup>8,10</sup> De *Hospital Infection Society* en de *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* bevelen een *Brain Heart Infusion*-bouillon met 7,5% zout aan.<sup>36</sup> De *American Society of Microbiology*<sup>37</sup> beveelt een MSA-bouillon met 7,5% zout aan waarmee goede resultaten zijn gedocumenteerd.<sup>9</sup> Bij het opsporen van een onbekende stam gaat het verhogen van de zoutconcentratie gepaard met een niet precies bekend verlies aan sensitiviteit. Gezien het gebrek aan uitgebreide vergelijkende studies kunnen geen definitieve aanbevelingen over de zoutconcentratie worden gedaan.

Een andere benadering is het toevoegen van antibiotica. In een studie werd hiermee een significant betere detectie gevonden in vergelijking met vaste media bij een aanmerkelijke vereenvoudiging van de laboratoriumwerkzaamheden.<sup>38</sup> Dit medium bestaat uit een phenyl-mannitolbouillon met aztreonam en ceftizoxim. Ceftizoxim is gekozen omdat hierdoor de expressie van meticillineresistentie wordt verbeterd. Men kan de bouillon, ongeacht de kleur, na 48 uur afenten op een bloedagar, waarna de bloedagar verder wordt bewerkt. Echter, men kan ook afenten nadat een kleuromslag van rood naar oranje-geel is opgetreden. De kleuromslag wordt beoordeeld na 48 en na 72 uur. Indien de laatste werkwijze wordt gekozen, wordt een gelijktijdig ingezette bloedagar beoordeeld op groei van niet-fermentatieve Gram-negatieve staven. Bij aanwezigheid hiervan wordt de bouillon altijd afgeënt, ongeacht de kleur. Non-fermenters maken het milieu alkalisch waardoor de kleuromslag mogelijk niet meer optreedt. Uit de eerdergenoemde studie blijkt dat bij deze werkwijze bij ongeveer 75% van alle bouillons geen afenting nodig is.

Opgemerkt moet worden dat bij het zoeken naar een onbekende stam altijd de kans aanwezig is dat een selectief medium deze stam niet detecteert. Het wordt daarom aanbevolen om ook altijd een niet selectief medium in te zetten (bijvoorbeeld een bloedagarplaat), waarvan voor *S. aureus* verdachte kolonies worden getest op MRSA.

### 3.3.3.1 Specifieke technieken: bekende stam

Indien een bekende stam wordt gezocht, bijvoorbeeld in het kader van een verspreiding binnen een instelling, kan maatwerk worden geleverd. De selectie kan worden gemaximaliseerd op basis van een analyse van de nu bekende MRSA.

Zowel zouttolerantie als antibiogram dienen als leidraad. De stam kan door middel van een verdunningsreeks worden getest op gevoeligheid van detectie in het routinematig gebruikte selectieve ophopingsmedium. Afhankelijk van dit resultaat kan worden besloten of het medium bruikbaar is voor de op te sporen stam. In de praktijk blijkt dat een combinatie van een zoutconcentratie van 6,0-7,5% en het toevoegen van antibiotica als aminoglycosiden of ciprofloxacine, vrijwel alle Gram-negatieve bacteriën onderdrukt. Bij gebruik van aztreonam en ceftizoxim kan met een normale zoutconcentratie gewerkt worden voor een gelijksoortige onderdrukking.<sup>38</sup> Nadat de betreffende MRSA in de verschillende media is getest, kunnen deze voor het opsporen van de epidemische stam worden toegepast. Dit leidt tot een zeer sterke vereenvoudiging van de werkzaamheden binnen het laboratorium met een behoud van of zelfs verbetering van de gevoeligheid van de detectiemethode.

### Referenties:

- Vandenbroucke-Grauls CMJE. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Netherlands. *Rev Med Microbiol* 1998;9:1-8.
- Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:505-20.
- Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection of long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1993;19:1123-8.
- Boe J, Solberg CO, Vogelsang ThM, Wormes A. Perineal carriers of *Staphylococci*. *Brit Med J* 1964;2:280-1.
- Kluytmans J, Leeuwen W van, Goessens W, et al. Food-initiated outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* analyzed by feno- and genotyping. *J Clin Microbiol* 1995;33:1121-8.
- Sewell DL, Potter SA, Jacobson CM, Strausbaugh LJ, Ward TT. Sensitivity of surveillance cultures for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a nursing-home-care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;17:53-6.
- Ballemaes CAJM, Weersink AJL, Blok HEM, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Verhoef J. Screening for MRSA: one hour versus 24 hours sampling interval. *J Hosp Infect* 1999;42:316-7.
- Van Ogtrop ML. Effect of broth enrichment cultures on ability to detect carriage of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents Chemother* 1995;39:2169.
- Gardam M, Brunton J, Willey B, McGeer A, Low D, Conly J. A blinded comparison of three laboratory protocols for the identification of patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:152-6.
- Wanten GJA, Schneeberger PM, Bevers A, Ginneken E van, Koolen MI. Optimizing screening procedures for *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1256-8.
- Riewerts-Eriksen NH, Espersen F, Thamdrup Rosdahl V, Jensen K. Evaluation of methods for the detection of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *APMIS* 1994;102:407-12.
- Kloos WE, Bannerman TL. 1999. *Staphylococcus* and *Micrococcus*, p. 264-282. In BR Murray, EJ Baron, MA Tenover, and RH Tenover (ed.), *Manual of clinical microbiology*, 7<sup>th</sup> ed. American Society for Microbiology, Washington, DC.
- Milner AE. Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from non-sterile sites: evaluation of a new selective medium. *Br J Biomed Sci* 2000;57:114-8.
- Fournier JM, Bouvet A, Mathieu D, et al. New latex reagent using monoclonal antibodies to capsular polysaccharide for reliable identification of both oxacillin-susceptible and oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1993;31:1342-4.
- Personne P, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Brun Y, Etienne J. Comparative performances of six agglutination kits assessed by using typical and atypical strains of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1997;35:1138-40.
- Adams J, Van Enk R. Use of commercial particle agglutination systems for the rapid identification of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:86-9.
- Brayshaw DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: evaluation of detection techniques on laboratory-passaged organisms. *Br J Biomed Sci* 1999;56:170-6.
- Menzies RE. Comparison of coagulase, deoxyribonuclease (DNase), and heat-stable nuclease test for identification of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Pathol* 1977;30:606-8.
- Cavassini M, Wenger A, Jaton K, Blanc DS, Bille J. Evaluation of MRSA-Screen, a simple anti-PBP2a slide latex agglutination kit, for rapid detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1999;37:1591-4.
- Únal S, Werner K, DeGirolami P, Barsanti F, Eliopoulos G. Comparison of tests for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a clinical microbiology laboratory. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:345-7.

21. Swenson JM, Williams PP, Killgore G, O'Hara CM, Tenover FC. Performance of eight methods, including two new rapid methods for detection of oxacillin resistance in a challenge set of *Staphylococcus aureus* organisms. J Clin Microbiol 2001;39:3785-8.
22. Leeuwen W van, Pelt C van, Luijendijk A, Verbrugh HA, Goessens WF. Rapid detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates by the MRSA-screen latex agglutination test. J Clin Microbiol 1999;37:3029-30.
23. Griethuysen AJ van, Pouw M, Leeuwen N van, et al. Rapid slide latex agglutination test for detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1999;37:2789-92.
24. Hussain Z, Stoakes L, Garrow S, Longo S, Fitzgerald V, Lannigan R. Rapid detection of *mecA*-positive and *mecA*-negative coagulase-negative *Staphylococci* by an anti-penicillin binding protein 2a slide latex agglutination test. J Clin Microbiol 2000;38:2051-4.
25. Sakoulas G, Gold HS, Venkataraman L, Degirolami PC, Eliopoulos GM, Qian Q. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Comparison of susceptibility testing methods and analysis of *mecA*-positive susceptible strains. J Clin Microbiol 2001;39:46-51.
26. Skov RL, Pallesen LV, Poulsen RL, Espersen F. Evaluation of a new 3-h hybridization method for detecting the *mecA* gene in *Staphylococcus aureus* and comparison with existing genotypic and phenotypic susceptibility testing. J Antimicrob Chemother 1999;43:467-75.
27. Louie L, Matsumura SO, Choi E, Louie M, Simor AE. Evaluation of three rapid methods for detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2000;38:2170-73.
28. Griethuysen A van, Veen A van 't, Buiting A, Kluytmans J. In vitro activity of linezolid in methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in The Netherlands. In: Abstracts of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001 Dec 16-19; Chicago, Illinois.
29. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2000. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 7<sup>th</sup> ed. Approved standard M2-A7. National Committee for Laboratory Standards, Wayne, Pa.
30. Walsh TR, Bolmström A, Qwärnström A, Ho P, Wootton M, Howe RA, MacGowan AP, Diekema D. Evaluation of current methods for detection of *Staphylococci* with reduces susceptibility to glycopeptides. J Clin Microbiol 2001;39:2439-44.
31. Eltringham I. Mupirocin resistance and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). J Hosp Infect 1997;35:1-8.
32. Finlay JE, Miller LA, Poupard JA. Interpretive criteria for testing susceptibility of *Staphylococci* to mupirocin. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:1137-9.
33. Lally RT, Ederer MN, Woolfrey BF. Evaluation of mannitol salt agar with oxacillin as a screening medium for methicillin-resistant *S. aureus*. J Clin Microbiol 1985;22:501-4.
34. Cookson BD. Author's reply. J Clin Microbiol 1990;28:2380-1.
35. Jones EM, Bowker KE, Cooke R, Marshall RJ, Reeves DS, MacGowan AP. Salt tolerance of EMRSA-16 and its effect on the sensitivity of screening cultures. J Hosp Infect 1997;35:59-62.
36. Report of a combined working party of the Hospital Infection Society and the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Revised guidelines for the control of epidemic methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 1990;16:351-77.
37. Clinical Microbiology Procedures Handbook, Chapter 11.15: Prospective focused surveillance for oxacillin-resistant *S. aureus*. Ed. Isenberg H. ASM 1995.
38. Wertheim H, Verbrugh HA, Pelt C van, Man P de, Belkum A van, Vos MC. Improved detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* using phenyl mannitol broth containing aztreonam and ceftizoxime. J Clin Microbiol 2001;39:2660-2.
39. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2000. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests, 5<sup>th</sup> ed. Approved standard M7-A5. National Committee for Laboratory Standards, Wayne, Pa.
40. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2002. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twelfth Informational Supplement. NCCLS document M100-S12. National Committee for Laboratory Standards, Wayne, Pa.
41. Swenson JM, Spargo J, Tenover FC, Ferraro MJ. Optimal inoculation methods and quality control for the NCCLS oxacillin agar screen test for detection of oxacillin resistance in *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2001;39:3781-3784.

## Bijlage A

### Standaard gevoeligheidsbepaling voor *S. aureus* volgens NCCLS<sup>29,39,40</sup>

Als leidraad voor dit document is gebruikgemaakt van de richtlijnen van de *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS). De NCCLS geeft richtlijnen voor *in-vitro*-gevoeligheidsbepalingen door middel van diskdiffusie- en dilutie-(micro-, macro- en agardilutie)technieken.

De NCCLS doet geen aanbevelingen over het gebruik van commerciële systemen als Etest (AB BIODISK, Zweden) en de geautomatiseerde gevoeligheidsbepalingen met behulp van bijvoorbeeld Vitek (bioMérieux, Frankrijk) of Phoenix (BD Biosciences).

Hieronder volgt een korte beschrijving van de technieken zoals deze door de NCCLS worden aanbevolen voor de detectie van MRSA.

#### 1 Diskdiffusie (papierens disks, Kirby Bauer)

Antibioticum: oxacilline

Disklading: 1 µg

Medium: Mueller Hinton-medium

Inoculum: 0,5 McFarland-suspensie, verkregen met behulp van de 'directe koloniesuspensiemethode' (= 18-24 uur oude kolonies van een niet-selectief medium suspenderen in bouillon of fysiologisch zout)

Het medium wordt beënt met behulp van een steriele wattenstok. Deze wordt eerst in de suspensie gedoopt en vervolgens wordt de overtollige vloeistof verwijderd door de wattenstok tegen zijkant van buis uit te drukken. NB. De suspensie binnen een kwartier gebruiken.

Incubatietijd: 24 uur

Temperatuur: 33 – maximaal 35 °C

Interpretatie: S-zone ≥ 13 mm, I-zone 11-12 mm, R-zone ≤ 10 mm

NB. Plaat tegen licht aflezen. Let op microkolonies binnen de remmingszone!

#### 2 Bouillondilutie (micro- of macrodilutie)

Antibioticum: oxacilline

Medium: cation-adjusted Mueller Hinton-bouillon + 2% NaCl

Inoculum: Eindinoculum: 5 x 10<sup>5</sup> CFU/ml per buis of micro titer well

Vanuit een 0,5 McFarland (= 1 x 10<sup>8</sup> CFU/ml) suspensie, verkregen met behulp van de 'directe koloniesuspensiemethode', wordt door deze te verdunnen in bouillon (macrodilutie) of water/fysiologisch zout (microdilutie) het gewenste inoculum bereikt

NB. Doorverdunde suspensie binnen een kwartier gebruiken.

Incubatietijd: 24 uur

Temperatuur: 33 – maximaal 35 °C

Interpretatie: S-MIC ≤ 2, R-MIC ≥ 4

#### 3 Agardilutie

Antibioticum: oxacilline

Medium: Mueller Hinton-agar + 2% NaCl + te testen concentratie oxacilline

Inoculum: Eindinoculum: 10<sup>4</sup> CFU/spot (diameter 5-8 mm)

Vanuit een 0,5 McFarlandsuspensie, verkregen met behulp de 'directe koloniesuspensiemethode', wordt door deze te verdunnen in bouillon of fysiologisch zout het gewenste inoculum bereikt

NB. Doorverdunde suspensie binnen een kwartier gebruiken.

Incubatielijd: 24 uur  
Temperatuur: 33 – maximaal 35 °C  
Interpretatie: S MIC ≤ 2, R MIC ≥ 4

#### 4 Oxacillinescreening-agar

De NCCLS beveelt aan om, wanneer gebruikgemaakt wordt van de hierboven beschreven bouillon- en/of agardilutiemethoden, tevens te screenen op meticillineresistentie met behulp van de oxacillinescreening-agar.

Antibioticum: oxacilline  
Medium: Mueller Hinton-agar + 4% NaCl + oxacilline 6 mg/ml  
Inoculum: Met behulp van een 1 µl öse gedoopt in een 0,5 McFarlandsuspensie een spot enten met een diameter van 10 tot 15 mm.<sup>41</sup> Als alternatief kan met een steriele wattenstok, gedoopt in de suspensie, een vergelijkbare spot of een kwadrant worden geënt.<sup>40</sup>

Incubatielijd: 24 uur  
Temperatuur: 35 °C  
Interpretatie: groei = resistent  
NB. Plaat tegen licht aflezen. Let op microkolonies of een lichte waas van groei!

#### 5 MIC-bepaling voor oxacilline met Etest

Antibioticum: oxacilline  
Medium: Mueller Hinton-agar + 2% NaCl  
Inoculum: 0,5 McFarland  
Incubatielijd: 24 uur  
Temperatuur: 35 °C  
Interpretatie: S MIC ≤ 2, R MIC ≥ 4

Let op: de MIC voor oxacilline bij zeer heteroresistente stammen kan onder het breekpunt voor meticillineresistentie liggen.

#### 6 Vancomycineagarscreentest

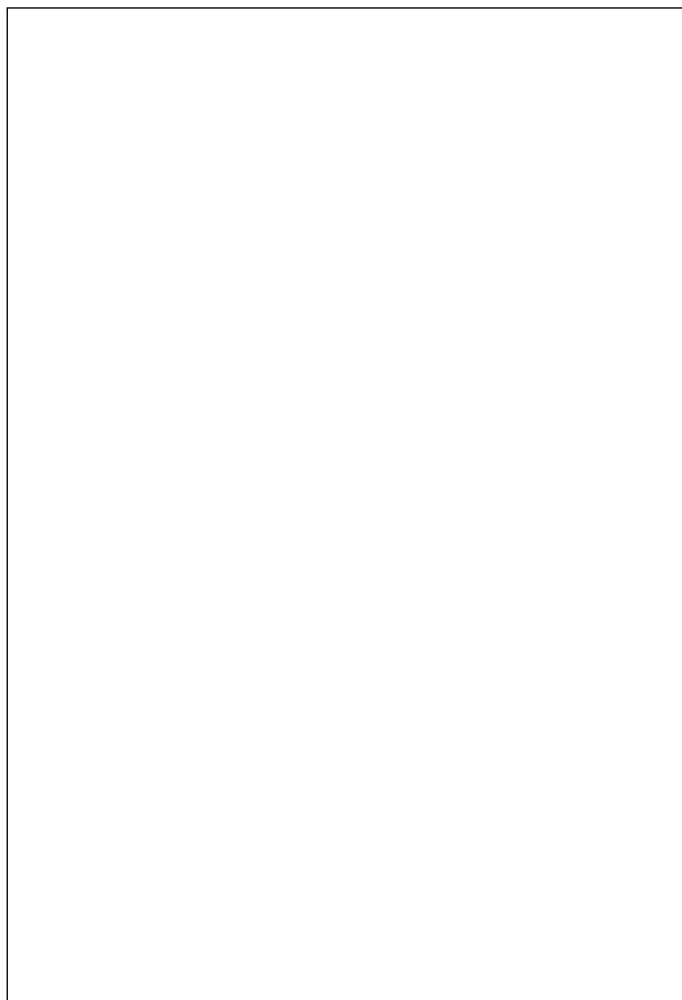
Antibioticum: vancomycine  
Medium: Brain Heart Infusion agar + vancomycine 6 µg/ml  
Inoculum: 1-10 µl van een 0,5 McFarlandsuspensie op het medium enten  
Incubatielijd: 24 uur  
Temperatuur: 35 °C  
Interpretatie: groei = verdacht voor resistentie

#### 7 Screening op verminderde gevoeligheid voor glycopeptiden met Etest

Antibiotica: vancomycine en teicoplanine  
Medium: Brain Heart Infusion-agar  
Inoculum: 2 McFarland  
Incubatielijd: 48 uur  
Temperatuur: 35 °C  
Interpretatie: R MIC vancomycine en teicoplanine ≥ 8 of alleen teicoplanine ≥ 12

#### *Namens de commissie MRSA*

*Arjanne van Griethuysen, Ziekenhuis Rijnstate, Afdeling medische microbiologie en immunologie, Postbus 9025, 6800 EG Arnhem, e-mail: [AvanGriethuysen@alysis.nl](mailto:AvanGriethuysen@alysis.nl)  
tel: 026-3788880, fax: 026-3787279*



# Jaarverslag Werkgroep West 2001 en 2002

In 2001 kwam Werkgroep West vijf keer bijeen op de vaste locatie in Rotterdam. Tevens vond een gezamenlijke vergadering met Werkgroep Oost plaats tijdens de Voorjaarsvergadering van de NVMM.

Als vast onderdeel van de vergaderingen kwamen SKMM-rondzendingen aan bod met traditioneel de parasitologische rondzendingen in november. Tijdens de vergadering van januari werd de oprichting van de Werkgroep Klinische Parasitologie (van Werkgroep West) gemeld. Deze werkgroep komt één keer per kwartaal bijeen en is voor iedereen toegankelijk. Onderwerpen, waarvoor sprekers worden uitgenodigd, werden zo veel mogelijk thematisch behandeld. Het thema *Yersinia* werd ingeleid met een enquête over de opbrengst van feceskwaken. Uit de gegevens van 14 laboratoria bleek dat *Yersinia* weinig meer wordt geïsoleerd. Ook uit epidemiologische studies uit binnen- en buitenland blijkt dat het aantal *Yersinia*-infecties de laatste 10 jaar sterk is afgenomen. In Nederland heeft dit te maken met een wijziging in het slachtpatroon van varkens vanaf 1990. Uit de discussie kwam naar voren dat specifieke kwaken op *Yersinia* niet meer zinvol lijken. Aansluitend werd de waarde van de serologie in de diagnostiek van vroege en late infecties door dit micro-organisme besproken. De epidemie met mond- en klauwzeer was de reden om in de vergadering van april hieraan aandacht te besteden. Vooral de maatregelen om de besmettingswegen te onderbreken, kregen veel aandacht.

De problemen die veel ziekenhuizen tegenkomen bij de aanpak van *Legionella* in het leidingwater, werden uitvoerig besproken. Bijzonderheden rondom (interpretatie van) gevoeligheidsbepalingen bij pneumokokken kwamen aan de orde, alsmede de (on)gevoeligheid van *Haemophilus*-soorten voor macroliden. Knelpunten uit de lijst van micro-organismen in het boekje "Veilig microbiologisch werken" werden besproken, aangezien voor sommige frequent voorkomende micro-organismen een inperkingsniveau wordt aangegeven dat te hoog ligt voor routinelaboratoria (bijvoorbeeld bij *Shigella dysenteriae*).

Opvallend in het jaar 2001 was het relatief grotere aantal casuïstische mededelingen. Bij een 11-jarig kind bleek een chronisch loopoor dat enkele malen recideerde na operatie, te berusten op een mastoiditis door *Mycobacterium abscessus*. Uiteindelijk werd een goede reactie gezien op een combinatie van debridement en negen weken behandeling met claritromicine en ciprofloxacine.

Infectieuze ileoceecitis is een appendicitis-achtig syndroom, veroorzaakt door *Yersinia*, *Campylobacter* of *Salmonella*. Aangezien het een zelf-limiterende ziekte is, is het van belang de diagnose te stellen door een karakteristiek patroon bij echografie, om daarmee een laparotomie op verdenking van appendicitis te voorkomen. Uit de casuïstische mededeling over een echtpaar op de IVF-polikliniek bleek dat een vals-positieve P24-antigeentest een instinker kan zijn. Bij een casus van een patiënte uit Indonesië met geelzucht zonder koorts bleek uiteindelijk bij toeval een *Plasmodium falciparum*-infectie gediagnosticeerd te worden. De presentatie van een 34-jarige vrouw met pijn in de onderbuik en koorts berustte op een pelvic inflammatory disease, veroorzaakt door *Eikenella corrodens* in reïncultuur.

In de vergadering van november vormde casuïstiek de hoofdmoot. Twee (stekelige) problemen, aangeleverd door de patholoog aan de arts-microbioloog, bleken te berusten op *Schistosoma*-eieren. Bij een patiënte met toenemende doofheid en koortspieken, gecombineerd met spierpijn en uveïtis, bleek na uitvoerige diagnostiek sprake te zijn van een neuritis door het herpes-simplex-virus, zonder tekenen van een meningo-encephalitis. Tot slot werden een aantal gevallen van COPD-patiënten met recidiverende infecties besproken waarbij sprake was van penicillineresistente pneumokokken. Opvallend was de snel toenemende resistentie voor zowel penicilline als voor cefalosporines onder cefotaximgebruik. Bij alle COPD-patiënten kwam een einde aan de serie van recidiverende infecties na behandeling met linezolid.

In 2002 werd de vaste locatie bij de GGD verwisseld voor het Ikazia Ziekenhuis in Rotterdam. Hier kwam Werkgroep West vijf keer bijeen. Tevens werd een gezamenlijke bijeenkomst met Werkgroep Oost verzorgd in Arnhem met een aantal interessante voordrachten.

Tijdens alle reguliere vergaderingen in Rotterdam kwamen SKMM-rondzendingen aan bod. In januari de rondzendingen met betrekking tot serologische testen, in maart de rondzendingen mycologie, in juni en in september uiteenlopende onderwerpen en in november de rondzendingen parasitologie van het voorafgaande jaar.

Ook in 2002 werd de inhoud van de vergaderingen thematisch gevuld. Zo kwamen de perikelen rond verbouwen en nieuwbouw van ziekenhuizen en laboratoria uitgebreid aan bod. Op epidemiologisch terrein kwamen infecties door meningokokken en de vaccinatie tegen meningokok groep C aan de orde. Een epidemie met een multiresistente *Acinetobacter baumannii* op een IC werd besproken. De hygiënische aanpak, zoals wij die kennen voor een MRSA-epidemie, heeft uiteindelijk deze uitbraak tot staan gebracht. In dezelfde bijeenkomst werd een video getoond (informatie opgeslagen op 2 CD's), waarin de essentie van enkele WIP-richtlijnen zijn gevisualiseerd. Mede ingegeven door de commotie rond de mogelijkheid van bioterroristische aanslagen, is het onderwerp verzenden van biologische agentia belicht. Diverse mogelijkheden voor verbetering van de verpakking werden besproken. In de vergadering kwam naar voren dat het transport zelf geen probleem zal zijn in de toekomst, het uitpakken ervan echter wel; dit zou namelijk in veiligheidskasten moeten gebeuren.

De uitgangspunten voor een draaiboek bij het uitbreken van een influenzapandemie zijn toegelicht. Voor de aanpak is Nederland verdeeld in zeven regio's die verantwoordelijk zijn voor de organisatie van massavaccinatieprogramma's en het organiseren van de zorg bij schaarste op verschillende terreinen.

Tot slot werd het thema registreren van consulten aan de hand van twee vigerende systemen besproken. Onder de noemer casuïstiek werd een patiënt met polyarthritis nodosa met een knobbel op de pols besproken, waarbij sprake bleek te zijn van een infectie door *Mycobacterium avium*-complex. Een goede klinische respons werd gezien op de combinatietherapie van claritromicine, ciprofloxacine en chirurgische drainage.



# Nieuwe uitgaven van de Werkgroep Infectiepreventie

De Werkgroep Infectiepreventie heeft twee nieuwe richtlijnen uitgegeven nl:

- Infectiepreventie ten behoeve van de ambulancesector
- Infectiepreventie in verpleeghuizen

De eerste richtlijn beschrijft algemene en specifieke maatregelen ten aanzien van zorg voor cliënten die worden vervoerd en/of behandeld door medewerkers van een ambulance-dienst en zijn gericht op het voorkomen van overdracht van micro-organismen. De richtlijn is geschreven in samenwerking met het Nederlands Ambulance Instituut en de SOVAM.

De tweede richtlijn is een herziening van de WIP-richtlijnen voor verpleeghuizen. De uitvoering van de herziene richtlijn verschilt in veel opzichten van de oude versie.

Beide richtlijnen staan op de website van de WIP. Deze zijn gratis te downloaden, [www.wip.nl](http://www.wip.nl)

Ook kan men tegen vergoeding een papieren versie van de richtlijnen ontvangen (Richtlijn Ambulance \_ 10,- en de richtlijn Verpleeghuizen \_ 35,-; beide inclusief ringband en exclusief portokosten) bij het Documentatiecentrum van de WIP, LUMC C9-43, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Telefoon: 071-5266756

E-mail: [t.j.daha@lumc.nl](mailto:t.j.daha@lumc.nl)

Beide richtlijnen vallen niet onder het 'papieren' abonnementsysteem.

*Namens de Werkgroep Infectiepreventie,  
Thea Daha*

## PERSONALIA

### Nieuwe aanmeldingen NVMM

- Dr. H.J. Jansen, Berkelstraat 58, 3812 KD Amersfoort
- Mw.dr. T. Schülin, Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Medische Microbiologie, MMB 440, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
- J.J. Kerremans, Erasmus MC, afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam
- Dr. N. Vaessen, Ribeslaan 37, 3053 MJ Rotterdam
- Mw. C.F.M. Linssen, Academisch Ziekenhuis Maastricht, afd. Medische Microbiologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
- Mw. J.J.C. de Vries, Academisch Ziekenhuis Groningen, afd. Medische Microbiologie, Postbus 30001, 9700 RB Groningen
- Mw.dr. H.M.A. Hermans, Jeroen Bosch Ziekenhuis, afd. MLMBD, Postbus 90153, 5200 ME 's-Hertogenbosch

- Dr. R.L. de Swart, Erasmus MC, afdeling Virologie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam
- S. Ouburg, Groenhoven 623, 1103 LS Amsterdam

### Adreswijziging

- Dr. P.C. Wever, arts-microbioloog, Slotervaart Ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie 03C, Louwesweg 6, 1066 EC Amsterdam (voorheen AMC te Amsterdam)
- Mw. dr. E.M. TerMeer-Veringa, Diaconessenhuis, afd. Medische Microbiologie, Houtlaan 55, 2334 CK Leiden (voorheen Rode Kruis Ziekenhuis, Den Haag)
- Dr. J.F.L. Weel, Laboratorium voor de Volksgezondheid in Friesland, Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden (voorheen AMC, Amsterdam)
- W.C. van der Zwet, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Dr. Gooszenstraat 1, 7415 CL Deventer (voorheen VU mc, Amsterdam)

## PROMOTIES

### 24 januari 2003 – P.J.W. Dennesen

Aspects of local host defence, nosocomial pneumonia and viral reactivation in ventilated intensive care patients.

Promotores: prof.dr. C.A. Bruggeman, prof.dr. G. Ramsay. Universiteit Maastricht, Faculteit der Geneeskunde, capaciteitsgroep Medische Microbiologie.

### 07 februari 2003 – R.E.J.H. Sentjens

New developments in Hepatitis B, C and G virus.

Promotor: prof.dr. G.N.J. Tytgat. Co-promotores: Dr. H.W. Reesink, Dr. M.G.H.M. Beld. Universiteit van Amsterdam, AMC, vakgroep Inwendige Geneeskunde.

### 20 maart 2003 – J. Kramer

Immunologische en genetische aspecten van resistentie tegen *Salmonella* in vleeskuikens.

Promotor: prof. dr. H.J.H.M. Claassen. Erasmus MC Rotterdam, Inst. Immunologie.

### 23 april 2003 – A. van Remoortere

Immunological response to carbohydrate antigens of *Schistosoma*.

Promotores: prof.dr. D.H. van den Eijnden, prof.dr. A.M. Deelder. Co-promotor: Dr. I.M. van Die. VU Medisch Centrum, vakgroep Moleculaire Celbiologie. Leids Universitair Medisch Centrum, vakgroep Parasitologie.

## AGENDA

\* = NIEUW

20 - 25 MEI 2003:

**9<sup>th</sup> International Cytomegalovirus Workshop & 1<sup>st</sup> International Betaherpesvirus Workshop,**  
MECC, Maastricht. Inf: prof.dr. C.A. Bruggeman.  
[www.conferenceagency.com/cmv2003](http://www.conferenceagency.com/cmv2003)

22 - 24 MEI 2003:

**4<sup>th</sup> International Symposium on The Diabetic Foot,**  
Noordwijkerhout. Secretariaat: Postbus 77, 3480 DB Harmelen.  
Tel: (0348) 56 76 67. [info@diabeticfoot.nl](mailto:info@diabeticfoot.nl)

7 - 10 JUNI 2003:

**23<sup>rd</sup> International Congress of Chemotherapy,**  
Durban, Zuid-Afrika. Congrex Holland BV, Postbus 302, 1000 AH Amsterdam. <http://www.congrex.nl/icc2003>

3 JUNI 2003:

**Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie,**  
St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg. Inf.: Secretariaat Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie, p/a Medisch Microbiologisch Laboratorium, Diakonessenhuis, Bosboomstraat 1, 3582 KE Utrecht. E-mail: [jkaan@diakhuis.nl](mailto:jkaan@diakhuis.nl)

5 JUNI 2003:\*

**Het Nederlandse MRSA beleid,**  
Leiden, Boerhaave cursus. Inschrijving en inlichtingen bij het Bureau van de Boerhaave Commissie, 071-5275357 of [www.boerhaavenet.nl](http://www.boerhaavenet.nl)

24 - 27 AUGUSTUS 2003:

**6<sup>th</sup> Annual Winter meeting van de European Society for Clinical Virology (ESCV),**  
ESCV Meeting, Lyon, Frankrijk. Inf.: J. Schirm, Streeklab. Volksgezondheid, Postbus 30039, 9700 RM Groningen. Tel.: (050) 521 51 60, fax: (050) 527 14 88, e-mail: [schirmjsg@compuserve.com](mailto:schirmjsg@compuserve.com). <http://www.escv.org>

28 SEPTEMBER – 1 OKTOBER 2003:

**9<sup>th</sup> Congress of the European Confederation of Medical Mycology,**  
Joint Meeting ECMM en Tifi, Amsterdam, Okura Hotel. Inf: Congress Care. Tel: (073) 683 12 38. E-mail: [info@congresscare.com](mailto:info@congresscare.com)

7 OKTOBER 2003:

**Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie,**  
Universitair Medisch Centrum Nijmegen. Inf.: Secretariaat Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie, p/a Medisch Microbiologisch Laboratorium, Diakonessenhuis, Bosboomstraat 1, 3582 KE Utrecht. E-mail: [jkaan@diakhuis.nl](mailto:jkaan@diakhuis.nl)

15 - 17 OKTOBER 2003:

**3<sup>rd</sup> European Meeting in Molecular Diagnostics,**  
Scheveningen. Wens Congress BV. Tel: (035) 542 93 33.

17 - 21 OKTOBER 2003:

**5<sup>th</sup> European Congress of Chemotherapy and Infection,**  
Rhodes, Griekenland. Congrex Sweden AB, Stockholm. Tel: +46 8 459 66 00. E-mail: [ecc@congrex.se](mailto:ecc@congrex.se), [www.congrex.com/](http://www.congrex.com/) ecc5

26 - 29 OKTOBER 2003:

**9<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection,**  
Warschau, Polen. European Aids Clinical Society. Inf: KIT GmbH, Convention and Incentive Organization, Kurfürstendamm 71; D-10709 Berlin

14 - 16 NOVEMBER 2003:

**2<sup>nd</sup> International Symposium: Resistant Gram-positive Infections,**  
Berlijn. Inf: K.I.T. GmbH Convention- and Incentive Organization, Kurfuerstendamm 71, D-10709 Berlin/Germany. [www.GramPos.com](http://www.GramPos.com)

15 - 17 FEBRUARI 2004:

**Joint Meeting of the European Society for Clinical Virology and the Danish Society for Virology,**  
Danish Society for Clinical Microbiology and Danish Society for Infectious Diseases, Kopenhagen, Denemarken. Inf: Birte Rothstein, Dpt. Virology, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300, Copenhagen, Denmark. Tel: +45 3268 3355. [www.escv.org](http://www.escv.org)

1 - 4 MEI 2004:

**14<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,**  
Praag, Tsjechie. Inf: ESCMID Executive Office, c/o AKM Congress Service, PO Box, CH-4005 Basel, Zwitserland. E-mail: [info@escmid.org](mailto:info@escmid.org)