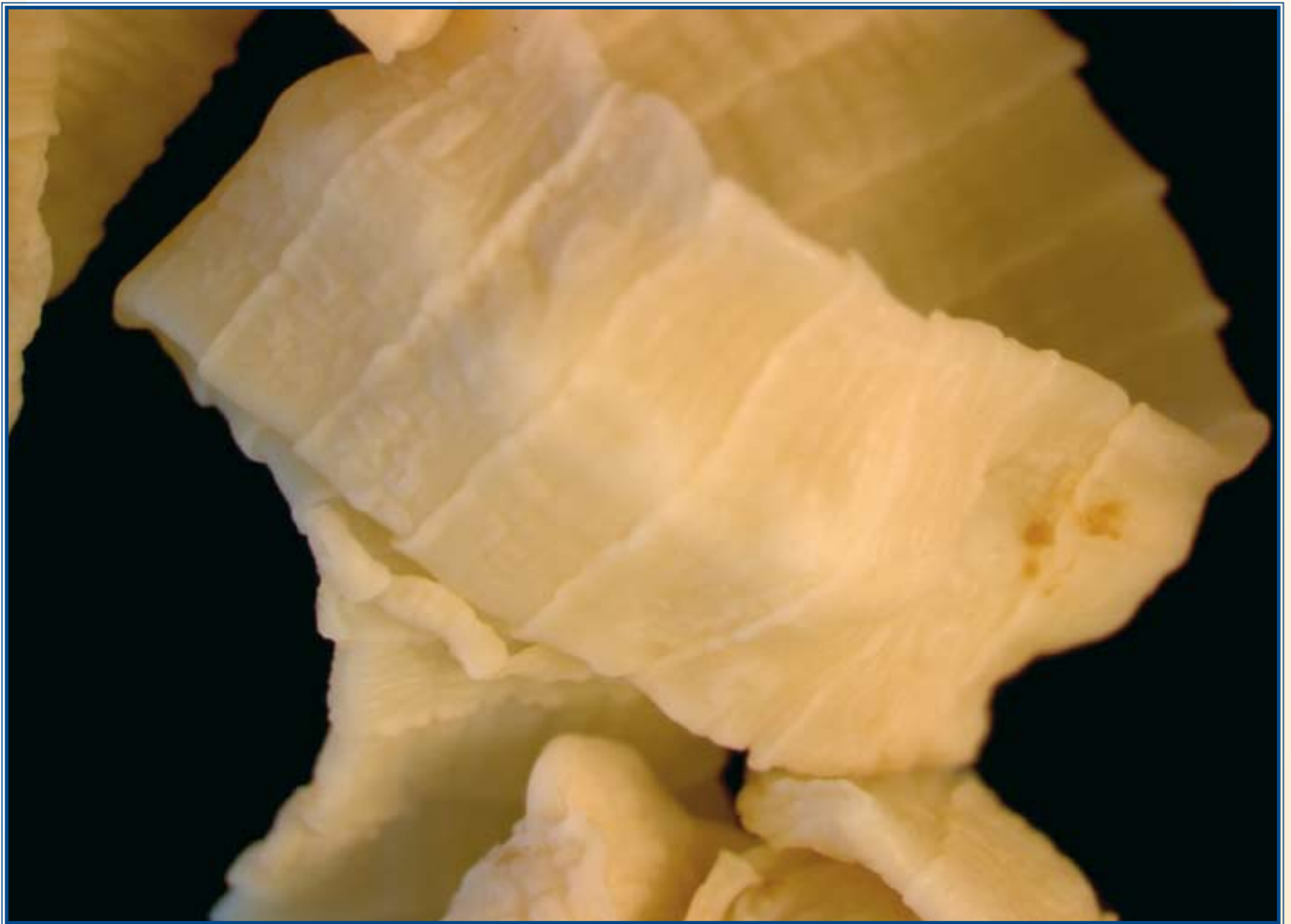


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR  
**MEDISCHE MICROBIOLOGIE**



'Transmissieroute': to PCR or not to PCR

De mens lijdt het meest... Bezoedeling en besmetting

Resistente micro-organismen bij adoptiekinderen

Noma, een vergeten aandoening

Infectieziekten van de toekomst

## Colofon

### Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

Het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Het doel van het tijdschrift is de lezers te informeren over ontwikkelingen betreffende het vakgebied. In het tijdschrift worden zowel fundamentele als klinische aspecten van de medische microbiologie belicht. Daarnaast biedt het plaats voor promoties e.d., nieuws over evenementen en mededelingen uit de (werkgroepen van de) vereniging.

### NVMM-secretariaat

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

### Hoofdredactie

Dr. M. van Rijn en Dr. H.F.L. Wertheim

### Redactie

Mw. dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg,  
dr. A. Fleer, dr. J.G. den Hollander,  
J.A. Kaan, J.S. Kalpoe, mw. L.M. Kortbeek,  
dr. J.F.G.M. Meis, dr. G.J.H.M. Ruijs,  
mw. dr. A. van 't Veen, dr. C. Vink

### Redactiesecretariaat

Mw. G. Brouwer  
Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122,  
2400 CC Alphen aan den Rijn  
Tel. (0172) 47 61 91  
Fax. (0172) 47 18 82  
E-mail: ntmm@zuidencomm.nl

### Advertentie-exploitatie

Van Zuiden Communications B.V.  
Dhr. D. Mackay  
Tel. (0172) 47 61 91

### Oplage en frequency

900 exemplaren, 4x per jaar

### Abonnementen

**Gratis** voor leden van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en leden van de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ).

Niet-leden NVMM of VIZ in Nederland:

€ 35,- per jaar  
Buiten Nederland, in Europa: € 42,50 per jaar

Losse nummers: € 10,20

Opgave abonnementen:

Tel. (0172) 47 61 91



**VAN ZUIDEN**

COMMUNICATIONS B.V.

© 2006, Van Zuiden Communications B.V.

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

### Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176

# Inhoud

<b>Van de redactie</b>	<b>70</b>
<b>'Transmissieroute'</b>	
To PCR or not to PCR <i>C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls</i>	71
<b>Artikelen</b>	
De mens lijdt het meest .... Bezoedeling en besmetting Infectieziekten en angst <i>P. Schnabel</i>	72
De prevalentie van pathogene of (multi)-resistente micro-organismen bij in Nederland geadopteerde buitenlandse kinderen <i>L.A.M. de Graaf-Miltenburg, H.E.M. Blok, T.W.J. Schulpen, A. Troelstra</i>	78
Noma, een vergeten aandoening <i>K.W. Marck en G.J.H.M. Ruijs</i>	82
Infectious Diseases of the Future <i>J.P. Woodall</i>	86
<b>Casuïstiek</b>	
Een gele worm in de ontlasting <i>H.F.L. Wertheim, R.W. Vreede</i>	91
<b>Review</b>	
Developing a consensus for PCR diagnosis of fungal infections: The end of 'wheel reinvention'? <i>R. Barton</i>	93
<b>Rubrieken</b>	
Boekbespreking	99
Samenvatting richtlijn	99
Samenvattingen proefschriften	101
Personalia	103
Promoties	103
Agenda	104

Foto omslag: © Loes van Damme, Roel Verkooijen, Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam.  
Worm van de toekomst? Zie pag 91.

# Nostradamus species

Toekomstvoorspellingen en toekomstscenario's zijn belangrijk voor het bepalen van beleid binnen de infectieziektebestrijding. Ervaringen uit het verleden, statistische trends en advies van deskundigen zijn essentiële ingrediënten voor toekomstverkenningen. In dit nummer is een aantal artikelen opgenomen die dit onderwerp raken.

Prof. John Woodall, één van de oprichters van ProMED mail ([www.promedmail.org](http://www.promedmail.org)), geeft hier zijn visie op de infectieziekten van de toekomst. Prof. Paul Schnabel heeft een prachtig overzicht geschreven over infectieziekten en angst. Ten tijde van de H5N1-fobie is dit artikel een waardevolle aanvulling op onze literatuur. Richard Barton uit het Verenigd Koninkrijk geeft u een goed overzicht van de laatste stand van zaken op het gebied van de moleculaire diagnostiek van schimmelinfecties. Ontwikkelingen op dit gebied zullen veel consequenties hebben voor de huidige *case definitions* voor invasieve pulmonale aspergillose.

In de toekomst zal uiteraard ook de antibioticaresistentieproblematiek toenemen. Onderzoek uit Utrecht geeft inzicht in de prevalentie van resistente micro-organismen bij buitenlandse adoptiekinderen. Aangezien men op steeds latere leeftijd

erachter komt een kindwens te hebben, met de nodige vruchtbaarheidsproblemen, zijn dit relevante epidemiologische gegevens. Tevens vindt u in dit nummer een *case report* over een parasiet die wij in de toekomst mogelijk vaker gaan zien door de toenemende populariteit van Sushi-bars. Prof. Vandenbroucke-Grauls lanceert in dit nummer de doorgeefcolumn die wij 'Transmissieroute' hebben genoemd. Zij geeft haar visie over 'to PCR or not to PCR'. Verder een artikel over weliswaar niet het gezicht van de toekomst, maar wel van de armoede: Noma. Over deze mutilerende aandoening hebben collega's Marck en Ruijs een zeer informatief artikel geschreven, met huiveringwekkende foto's.

Dit is nu het derde nummer onder een gewijzigde redactie. Graag vernemen wij van de lezers of de ingeslagen koers de juiste is. Wij verheugen ons op uw commentaar. Uiteraard verheugen wij ons ook op alle kopij die u ons in de toekomst zult toesturen.

De hoofdredacteurs,

Heiman Wertheim  
Michiel van Rijn

## To PCR or not to PCR

C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls

Sinds Kary Mullis begin jaren '80 langs de Californische kust over Highway 1 reed, met naast zich een slapende vriendin en hij tijdens die rit het principe van de inmiddels wereldbekende reactie bedacht, zijn er misschien al evenveel polymerasekettingreacties (PCR) uitgevoerd als er auto's over Highway 1 zijn gesneld. De PCR is niet meer weg te denken uit het moderne microbiologische laboratorium en de arts in opleiding tot medisch-microbioloog weet niet beter of de PCR heeft altijd bestaan. Toch is die ontwikkeling niet vanzelf gegaan, is zelfs nog in volle gang en nog lang niet afgerond. Hoewel ze bewondering hadden voor de techniek die toelaat DNA-fragmenten binnen een luttele tijdsperiode 2<sup>n</sup> keren te vermenigvuldigen, keken veel medisch-microbiologen aanvankelijk argwanend bij de suggestie de PCR in te zetten voor de detectie van verwekkers van infectieziekten. Daarvoor was de techniek immers veel te duur en vooral veel te contaminatiegevoelig! Dit was de sceptische fase in de geschiedenis van de diagnostische PCR.

Het heeft ongeveer 15 jaar geduurd, en eindelijk lijkt die eerste argwaan voor goed verdwenen. Verbetering van de techniek, met strakke werkschema's, het gebruik van uracil-N-glycosylase, maar vooral de komst van apparatuur waar polymerasereactie en detectie van het polymeraseproduct in één afgesloten reageervaatje gebeuren, hebben het contaminatieprobleem hanteerbaar gemaakt. Belangrijk ook: de kosten zijn reëel geworden. Hiermee zijn we in de volgende fase van het diagnostisch PCR-gebruik beland: de euforische fase.

Dagelijks worden nieuwe PCRs beschreven, waarmee virussen, bacteriën en parasieten nog gevoeliger kunnen worden aangetoond en vooral, waarmee ook een 'lading' kan worden bepaald. 'Viral load', een raar begrip (lading of gewicht, terwijl aantal virusdeeltjes wordt bedoeld), is inmiddels uitgebreid tot 'bacterial load'.

Bij bacteriën is het echter de vraag met hoeveel DNA een bepaald aantal kolonievormende eenheden (KVE) overeenkomt. Dat weten we niet precies, omdat de ijklijn wordt berekend aan de hand van een levende telling, terwijl een deel van het DNA afkomstig is van dode bacteriën.

We zouden dus beter kunnen spreken van KVE-equivalenten. Het wachten is op 'fungal load' en 'parasitic load', maar dit terzijde. Het betekent in ieder geval dat micro-organismen nu ook met PCR kwantitatief kunnen worden aangetoond.

De volgende fase breekt nu aan: de ontdekkings- en evaluatiefase. Hoe correleren de bevindingen met PCR met hetgeen we hebben geleerd in de voorbije 150 jaar? Welke micro-organismen treffen we waar aan? Zijn het altijd ziekteverwekkers, zijn het commensalen of een epifenomeen? Hoe belangrijk is de 'load'? In de virologie wordt de relatie tussen aantal virusdeeltjes en ziekte steeds duidelijker, in de bacteriologie valt nog veel te leren. Bij de beoordeling van een sputumkweek bijvoorbeeld hebben we weinig moeite het kaf van het koren te scheiden; we kennen de keelflora en we kennen de potentieel pathogene micro-organismen, we schatten de betekenis in van +, ++ of +++ groei. Bij een positieve bloedkweek interpreteren we wat er is gegroeid mede in het kader van het aantal flesjes dat positief is geworden en of ze snel positief werden. Misschien bestaat van veel meer micro-organismen 'dragerschap' dan tot nu toe gedacht. Deze fase van het diagnostisch PCR-gebruik is de meest spannende. Ik ben benieuwd.

De transmissieroute leidt naar Prof. Jan Verhoef.

Prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls, afdeling Medische Microbiologie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam & VU medische centrum, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam

## De mens lijdt het meest... Bezoedeling en besmetting

### Infectieziekten en angst

P. Schnabel

**Trefwoorden:** infectieziekten, angst, hygiëne

#### Wit en zwart

Hygiëne drijft mensen uit elkaar. Alles wat het eigen lijf nabij is, wordt weggehouden van de ander, die op zijn beurt weer geacht wordt zich ook lijfelijk niet al te zeer op te dringen. De tijden dat mensen met hun handen in een gezamenlijke etenspot zaten of in een herberg als vreemdelingen met elkaar een duidelijk reeds eerder beslapen bed deelden, zijn geschiedenis geworden of hoogstens nog een spannend verhaal over een reis naar een ver land, waar hygiëne een onbekend begrip is. Toch hadden zelfs in de deftigste hotels nog niet eens zo lang geleden heel wat kamers geen eigen bad en toilet. Het feit dat die voorzieningen wel in huis aanwezig waren, gold tot ver in de twintigste eeuw als een bijzonderheid die onder de noemer 'tous comforts modernes' trots op de gevel stond vermeld. Nu wil men ook twee of drie sterren lager in de hotelclassificatie sanitaire voorzieningen alleen nog delen, als het echt niet anders kan.

Het kan lang niet altijd anders. Iedereen is regelmatig gedwongen van een ander dan het eigen toilet gebruik te maken. Dat levert op bezoek in de privé-sfeer van anderen meer problemen op dan in een hotel of op kantoor. De anonimiteit helpt dan. In een bekende, maar niet de eigen omgeving ontbreekt die beschutting en dan is weinig zo pijnlijk als merkbaar gebruik. Een goede architect let er dan ook op dat het toilet buiten gehoorsbereik wordt geplaatst en snel kan worden ontlucht. De voorkeur voor een toiletpot die de eigen ontlasting onmiddellijk aan het zicht onttrekt, wordt graag op hygiënische gronden verdedigd, maar heeft natuurlijk ook te maken met het ongemak dat de confrontatie met de minder aangename kanten van de eigen lichamelijke oproept. Medisch-hygiënisch gezien zou de voorkeur zeker naar de zogenaamde vlakspoeler uitgaan, maar de hygiënische etiquette stelt zo zijn eigen zintuiglijke eisen. Het onbehagen dat het delen van voorzieningen voor de persoonlijke hygiëne geleidelijk met zich mee is gaan

brenge, wordt behalve door zo ongemerkt mogelijk gebruik ook dragelijk gemaakt door de enscenering van sterilité. Zoals zwart geld wit wil worden gemaakt, zo wil de mens zijn eigen en andermans vuil 'witten' in een omgeving die in de dubbele betekenis van het woord smetteloos is. Witte tegels, schoon water en frisse lucht zijn er symbolisch het bewijs van dat er zo schoon wordt gewerkt dat de gevreesde aanraking met het vuil van de ander, de bezoedeling, niet kan plaatsvinden. De dokter kreeg zijn witte jas, toen hij wist hoe moeilijk en hoe belangrijk het is schoon te werken. Wit staat symbool voor de principes van hygiëne, sterilité en zorgvuldigheid waarop de moderne geneeskunde is gebaseerd. In de praktijk is wit natuurlijk erg onhandig, maar daarom juist vol betekenis, ook voor de patiënt. Slechte dokters en kwakzalvers verraden zich op het toneel en in de film dan ook onmiddellijk door de morsigheid van hun witte jas, die hen in de buurt van de slager brengt. Overigens, ook de slager demonstreert met zijn witte voorschot de wil schoon te werken.

#### Gaaf en gezond

Wit is niet op zichzelf al hygiënisch, laat staan steriel, maar het wordt wel zo beleefd. Anders gezegd, wat er niet schoon uitziet, zal niet snel onder de noemer hygiënisch of steriel worden geaccepteerd. Onder de lens van de microscoop kan het oordeel in beide gevallen heel anders uitvallen. Niet morsigheid en bezoedeling, maar besmetting is dan het probleem. De als vanzelfsprekend met hygiënische principes opgevoede burger kent dat verschil wel, maar hij staat er zelden bij stil. Zichtbare smoezeligheid is voor hem een signaal van het onzichtbare gevaar van besmettelijkheid. Omgekeerd boezemt wat er schoon, glanzend

Prof. dr. P. Schnabel, directeur Sociaal en Cultureel Planbureau, Postbus 16164, 2500 BD Den Haag

en gaaf uitziet ook zonder verder bewijs al vertrouwen in. Wat er aan de buitenkant gezond uitziet, zal ook van binnen wel niet ziek zijn, zo lijkt de redenering. Het doet niet alleen denken aan de beroemde rechterlijke vrijspraak van een beeldschone verdachte in het oude Griekenland, het is de moderne vertaling van die uitspraak. Dat is ook niet zo vreemd, want als we het al niet van onszelf wisten, dan weten we wel van de dieren dat er een biologisch bepaalde evolutionaire voorkeur is voor wat er schoon, gaaf en gezond uitziet. Dat belooft genetisch veel goeds!

Gaafheid is verleidelijk en aantrekkelijk. In vrijwel alle uitbeeldingen van seksueel gedrag wordt gebruikgemaakt van lichamen die een esthetische kwaliteit bezitten, die weinig mensen in de spiegel zien, laat staan in hun bed aantreffen. De aantrekkelijkheid wordt welbewust verhoogd met een cosmetisch geperfectioneerd gebit en een egale lichtbruin getinte huid zonder haar en zonder zweet. Met heel veel inspanning wordt een illusie van onschuld, natuurlijkheid, vitaliteit en frisheid gevestigd. In vergelijking met de puriteinse traditie die elke seksuele uitbeelding moreel afwees, valt tegenwoordig nog altijd vooral de vrijmoedigheid en de openhartigheid van de uitbeelding op, maar in de toekomst zal misschien eerder worden opgemerkt dat de afwijzing zich vooral heeft verplaatst. In werkelijkheid is seks zelden zo hygiënisch en droog, zo jong en gezond, zo perfect en elegant als de uitbeelding suggereert, maar het gaat hier om meer dan alleen een esthetische categorie. Seksuele voorstellingen die niet onder deze noemer kunnen worden gebracht, tonen niet simpelweg iets wat lelijk of onaantrekkelijk is. Het oordeel wordt uitgesproken in termen van vies, onsmakelijk en oud en draagt de connotatie van verval en bederf met zich mee. Het is niet toevallig dat in de kunst als reactie op de hygiënische esthetisering en stilering van de seksualiteit juist de lelijke en afstotende kant wordt getoond.

### **De duivel en de engel**

In de schok die aids bijna vijfentwintig jaar geleden in de wereld van de homoseksualiteit teweegbracht, hebben de angst voor bezoedeling en besmetting en de afkeer van bederf en verval een nieuwe dimensie gekregen. Juist in een milieu waar het pornografische ideaal van de seksuele aantrekkelijkheid tot norm was verheven en onder grote inspanning ook meer tot werkelijkheid was geworden dan ooit eerder of elders, bleek de eeuwige jeugd het verleidelijke masker van dood en verderf te zijn. De duivel had ongemerkt de gedaante van een engel weten aan te nemen, een metafoer die meteen de werking van het retrovirus omschrijft. Zeker toen er nog onzekerheid bestond over de aard van en de kans op besmetting met het virus was ieder contact met een patiënt met aids omgeven met een huiver, die zowel voortkwam uit de vrees voor besmetting als uit afkeer van een zichtbaar aangetast lichaam. Benadrukt werd uiteraard vooral het eerste, gevoeld minstens zo

sterk het tweede. Daarom maakte het ook zo'n indruk toen prinses Diana als icoon van smetteloosheid de nabijheid van een patiënt met aids niet vreesde, maar bij hem op bed ging zitten en zijn hand vastpakte.

Inmiddels heeft aids in de westerse wereld veel van de dramatiek van een dodelijke infectieziekte verloren en het karakter van een chronische aandoening gekregen. Belangrijk daarbij is dat de patiënt met aids ook niet meer als een door de ziekte getekende herkenbaar is. Zelfs als hij nog drager van het virus is – en daar wordt eigenlijk steeds van uitgegaan – is hij niet meer onaanraakbaar. Hij wordt niet langer meer als onrein gezien. Aids heeft ook laten zien hoe de morele beoordeling van gedrag kan veranderen onder invloed van epidemiologische inzichten. In tegenstelling tot de verwachting van velen heeft aids uiteindelijk niet geleid tot een veroordeling van homoseksualiteit of anale seks, maar wel van onveilig vrijen. Het hygiënische principe heeft moreel de overhand gekregen en wie daar niet in meegaat – zoals de rooms-katholieke kerk in zijn algehele afwijzing van het gebruik van het condoom – boet aan moreel gezag in.

### **Niet bang voor besmetting**

Soms valt de drempel die de hygiëne opwerpt, ook ineens weg. Dat kan kunstmatig, bijvoorbeeld onder invloed van alcohol dat als sociaal smeermiddel terughoudendheid in het contact, ook fysiek, met anderen opheft. Soms zal vooral de nood aan de man zijn, maar zelfs bij hevige dorst en zonder alternatief zullen veel mensen nog heel lang moeite houden om verontreinigd water te drinken. Uiteindelijk zal de dorst het winnen, maar voor die tijd overheerst afkeer en zelfs walging. Dat geldt natuurlijk niet voor mensen die het verschil tussen zuiver en verontreinigd water niet kennen, zeker niet als het verschil niet zichtbaar is. Ook in samenlevingen die onder een hygiënisch regime staan moet dit verschil – en het belang ervan – worden geleerd. De training in de grondbeginselen van de hygiëne wordt kinderen al vroeg en heel indringend geleerd. Anders gezegd, uit zichzelf gedraagt de mens zich niet hygiënisch, hij moet het leren.

Hoezeer hygiënisch gedrag rationeel is bepaald en moeizaam is aangeleerd, blijkt wel uit de vreugde die wordt gevoeld als de drempel veilig geslacht lijkt te kunnen worden. Dan blijkt plotseling dat wat in iedere andere situatie als onaanvaardbaar, ongepast of ook rondweg gevaarlijk voor de gezondheid wordt beleefd, vanzelfsprekend en ook aangenaam is geworden, ja zelfs welbewust wordt gezocht. Dan is er liefde in het spel of in ieder geval een gevoel van grote verbondenheid en intimiteit, zoals in de omgang van een moeder met haar kleine kind. De drempel van de hygiëne ligt buiten die relatie en de sterke lijfelijke onderlinge betrokkenheid mag ook worden getoond, zoals ook verliefden doen die elkaar in het openbaar hapjes van hun eigen eten voeren. Dit is eens te meer opvallend in een samenleving waar

iedereen in principe zijn eigen eetgerei heeft en zeker het al aangeroerde eten van een ander zal mijden. Ook in de badkamer zijn van zeep tot tandenborstel en van handdoek tot kam de toiletpullen per persoon gescheiden. Ze kunnen worden gedeeld, maar dan eerder als teken van intimiteit dan uit gemakzucht. Bijna niemand staat er nog bij stil dat in de moderne samenleving mensen alleen nog het bed delen als ze partners zijn.

#### Nabijheid en distantie

Strikt bacteriologisch bekeken worden er in het dagelijks leven voortdurend irrationele hygiënische beslissingen genomen. Aan de ene kant zijn veel mensen overmatig beducht voor relatief kleine gevaren en willen dan perse ieder contact vermijden, aan de andere kant zijn ze ook bijna roekeloos en nemen ze behoorlijke risico's, vooral in het contact met degenen die hen het meest lief zijn. Dan kan ineens heel veel, zelfs wanneer dat tegen hygiënische principes indruist. Het gaat in de beleving van mensen dus zeker niet alleen om hygiëne op basis van wetenschappelijke kennis, maar altijd ook om afwegingen van nabijheid en distantie, gevoelens van angst en afkeer of juist van liefde en verlangen, opvattingen over vies en schoon, overgeleverde ideeën over wat als rein of onrein is te beschouwen. Iedere samenleving beschikt over een min of meer flexibel systeem van regels die per situatie de aard en de mate van het onderscheid bepalen. In de termen van nu wordt dat al gauw als een voorwetenschappelijke variant van het hygiënische denken gezien. Besnijdenis kan dan, zoals in de Verenigde Staten, populair worden als een hygiënische maatregel die bovendien helpt baarmoederhalskanker te voorkomen.

Juist dit voorbeeld maakt al duidelijk dat er alle reden is om het hygiënische denken, zoals dat deel van het dagelijks leven is geworden, in veel gevallen toch te beschouwen als een moderne variant van het traditionele denken over de aard en de aanvaardbaarheid van contact met specifieke mensen, dieren of zaken. In sommige gevallen gaat het om respect voor wat heilig en onaantastbaar is verklaard, voor wat taboe is. In de meeste gevallen gaat het echter om regels van zorgvuldigheid die zijn verbonden met de sociale gelaagdheid van een samenleving, met traditie en overlevering of ook met wetenschappelijke inzichten. Een combinatie van factoren, zoals bij de besnijdenis, werkt altijd krachtiger dan één factor alleen. De hand voor de mond houden bij het hoesten is een preventieve maatregel, maar ook een teken van beleefdheid, tegenwoordig zelfs meer het laatste dan het eerste.

Regelovertreding kan ernstige gevolgen hebben, soms zelfs in strafrechtelijke zin. Wie nu nog haar baby zou bakeren zoals een eeuw geleden nog heel gebruikelijk was, zal op het consultatiebureau – letterlijk de bakermat van de huiselijke hygiëne – gecorrigeerd en met bezorgdheid in de gaten worden gehouden. Als het om zaken gaat die als heilig worden beschouwd, zal ontheiliging soms rituele vernietiging nodig maken of de uitvoering van specifieke

handelingen om de bezoedeling weer ongedaan te maken. In gesecculariseerde samenlevingen is daar op groepsniveau meestal niet meer zo'n behoefte aan, maar op het niveau van het individu zijn dit soort rituelen er nog wel degelijk. Wie een inbreker over de vloer heeft gehad, zal vaak met een grote schoonmaak van het huis de bezoedeling van de privé-sfeer ongedaan willen maken. Vrouwen die zijn aangerand, proberen vaak deze fundamentele aantasting van hun lichamelijke integriteit met veel water en zeep weg te wassen. Een symbolische ontzodening die vooral helpt het trauma – een begrip uit het klinische en niet het hygiënische register! – te verwerken.

#### De hygiënische paradox

Het inzicht in het ontstaan en de verspreiding van infectieziekten, zoals zich dat heeft ontwikkeld in de laatste tweehonderd jaar, heeft in de moderne samenlevingen het systeem van regels van distantie en nabijheid een heel bijzonder eigen karakter gegeven. Het hygiënische denken dat op zichzelf overigens ook steeds aan verandering onderhevig is, is een verbinding aangegaan met de al langer bestaande regels van sociale omgang tussen mensen van verschillende familie, stand, leeftijd en geslacht. Afstand houden was al heel lang een manier om besmetting, zowel in fysieke als in sociale zin, te voorkomen. De buiging in plaats van de kus, de handschoen in plaats van de hand, maar ook het masker van de pestdokter, het moderne mondkapje en het condoom, het zijn maar een paar voorbeelden uit de lange rij van contactmijders. In de woonhuizen van de betere standen waren in de achttiende eeuw niet alleen het eten, wassen, slapen, koken en ontlasten ruimtelijk al vrijwel volledig van elkaar gescheiden functies, maar ook waren zij verdeeld naar voor gasten en alleen voor familieleden toegankelijke gebieden. Alles wat met de lichamelijke functies van de mens te maken had, verdween achter de schermen en ook daar werd steeds meer de behoefte aan distantie gevoeld. De ogen, oren en neuzen van anderen werden een bron van schaamte die zich ook tegen het eigen lichaam ging richten.

Hier manifesteert zich een paradox. Enerzijds biedt de sociale en culturele ontwikkeling een kader dat uitermate gunstig is voor de acceptatie en doorwerking van hygiënische principes in het dagelijks leven, anderzijds is als deel van diezelfde ontwikkeling een zelfbeeld van de mens ontstaan dat met zijn uitgesproken afkeer van het eigen lichaam slecht lijkt te passen bij de gedragsregels van vooral de persoonlijke hygiëne. Dat heeft zeker de ontwikkeling van wat men later seksuele hygiëne is gaan noemen (het schoonhouden van de genitalia, maar ook het voorkomen van geslachtsziekten en ongewenste zwangerschappen) sterk vertraagd. Inmiddels is dat ook al weer geschiedenis en is hygiëne ter vermindering van infecties al ingehaald door een meer hedonistisch getinte vorm. De regelmatige wasbeurt is van een rillerige plicht eens in de week of

zelfs de maand uitgegroeid tot een voor de meeste mensen inmiddels dagelijks bad- en doucheritueel. Men geniet er ook echt van en men mist het als het niet kan of er geen tijd voor is. Het hygiënische effect kan met een veel lagere frequentie worden bereikt dan nu gewoon is geworden, maar toch voelen mensen zich vies als ze moeten overslaan. Hoe schoon ook de voorganger, het plaatsnemen in het badwater van een ander wordt toch als vies beleefd, terwijl dat vroeger – toen de lichamen viezer waren – heel gewoon was.

#### Objectief gegeven, subjectief beleven

Sociale afstand is in een egalitair wordende samenleving altijd een probleem. Hygiënische – en dus wetenschappelijke – argumenten kunnen de altijd bestaande behoefte aan verschil in nabijheid helpen legitimeren. Dat geldt niet alleen voor het directe contact tussen mensen en voor het gebruik van sanitaire voorzieningen, maar bijvoorbeeld ook voor eten, drinken en zelfs kleren. Voedsel kan onbeschermd eigenlijk alleen nog worden aangeraakt door wie men vertrouwt of wil vertrouwen (dat verklaart misschien ook ten dele zowel de stijgende status van het koksvak als de populariteit van de open restaurantkeuken waar alles mag worden gezien). Wanneer het voedsel zelf niet verpakt kan worden aangeboden, worden de handen verpakt of moeten water en vuur voor de nodige reiniging zorgen. Dat klinkt archaisch, waarmee overigens niet gezegd wil zijn dat het niet nuttig is om zo voorzichtig met voedsel om te gaan. Dat is het altijd, alleen zijn mensen dat meestal niet of veel minder wanneer ze zelf met hun eigen voedsel bezig zijn. Men is extreem voorzichtig en veeleisend waar het anderen betreft, maar neemt zelf gemakkelijk risico met ongewassen handen, groezelige vaatdoekjes, lief likkende huisdieren, te hoge temperaturen in de koelkast of ongaar vlees van de barbecue. Men weet dat ook allemaal wel, maar beleefd het anders en dus als minder gevaarlijk, omdat het eigen is. Hygiëne is niet alleen een objectief gegeven, maar ook een subjectief beleven.

Hygiëne heeft het leven veranderd en een technologie doen ontstaan die hygiëne ook in het dagelijks leven steeds gemakkelijker heeft gemaakt. De scheiding van vuil en schoon water geldt nog altijd als de grootste overwinning in de strijd tegen de infectieziekten, maar in het vervolg op deze maatregel ten gunste van de volksgezondheid heeft de sterke individualisering van de beschikbaarheid van zuiver drinkwater (thuis uit de kraan) en de verbinding van ieder huis met het riool (eigen wc) te weinig aandacht gekregen. Hygiëne is gepaard gegaan met meer privacy en meer comfort. Die drieslag heeft met een toenemende welvaart ook gezorgd voor de snelle introductie van het watercloset en de douche, voor de vraag naar allerlei nieuwe en relatief goedkope reinigingsmiddelen, maar ook voor de uitvinding van de wasmachine, de stofzuiger, de koelkast, het fornuis en de centrale verwarming.

Hygiëne werd er gemakkelijker door, maar de eisen op dat gebied namen ook navenant toe. Als wassen geen zwaar

werk meer is, wordt het steeds gewoner dat kleren in de was worden gedaan, omdat ze gedragen zijn en niet omdat ze vuil zijn. Als iedereen een koelkast heeft, kan er ook meer vers op voorraad worden gehouden. Zelfs als de consument daaraan geen behoefte zou hebben, wordt hij er door het verdwijnen van de buurtwinkels en de levering aan huis wel toe gedwongen langs die lijnen zijn consumptiepatroon te reorganiseren. Eten dat op de grond is gevallen, kan niet meer worden gegeten, zeker niet in de aanwezigheid van anderen. De houdbaarheidsdatum wordt door veel mensen – en in ieder geval winkeliers – als dwingender beleefd dan het oordeel van de eigen neus.

#### De hygiënisering van het dagelijks leven

Wie de geschiedenis van de strijd tegen de infectieziekten en voor de goede zorg voor zuigelingen en jonge kinderen leest, weer gevoel krijgt voor de dreiging die van een hoestbui uitgaat in een door tbc geteisterde samenleving, opnieuw beseft hoe belangrijk de rol van de huishoudscholen en de kruisverenigingen is geweest in de hygiënisering van het dagelijks leven, die leert tegelijkertijd dat ook veel van wat nu vanzelfsprekend en bijna natuurlijk lijkt, langzaam en moeizaam is aangeleerd. Iedere generatie moet de regels van de hygiëne weer opnieuw leren en krijgt er bovendien ook nog weer nieuwe opgaven bij. In een douchekop kan zich tegenwoordig de *Legionella*-bacterie ophouden en Salmonella heeft de kip tot gevaarlijk voedsel gemaakt. Wie een kwart eeuw geleden tandarts werd, wist niet dat hij door de aids-problematiek en de opleving van de tbc al een paar jaar later met mondkapjes en handschoenen zou moeten gaan werken. Voor de patiënten ziet dat eruit als uiterste voorzichtigheid van de dokter ten opzichte van hen, voor de dokter is het een bescherming tegen het bloed en het spuug van de patiënten. Het beseft dat er besmettelijke ziekten zijn, is al heel oud. De reactie is in essentie ook steeds dezelfde: zelf afstand houden van de al door de ziekte getroffen, hen op afstand te zetten door hen te isoleren en zelfs contacten weg te houden door ze in quarantaine te plaatsen. Wat er precies werd overgedragen en hoe de overdracht van de ziekte totstandkomt, was onbekend. De miasmatheorie over de funeste invloed van kwade dampen en gassen is achteraf als een metafoer te zien voor wat in de negentiende eeuw werd ontdekt: de overdracht van micro-organismen van mens op mens en van dier op mens. Die kennis brengt ook een bijzondere verantwoordelijkheid met zich mee. Iedereen wordt nu geacht er zelf ook alles aan te doen om anderen niet te besmetten of zelf niet besmet te raken. Dat varieert van handen wassen na wc-bezoek tot tijdige vaccinaties en veilige seks.

Zelfs al voordat de relevante micro-organismen waren ontdekt, bestond er een ten dele effectief repertoire aan mogelijkheden om besmetting en infectie te voorkomen of op te heffen. Een fundamentele, maar uiteindelijk technologisch relatief eenvoudige verandering van de

infrastructuur door de scheiding van vuil en schoon water betekende de eerste grote doorbraak, de vaccinatie van de bevolking tegen pokken en later vele andere aandoeningen de tweede, de bevordering van hygiënisch gedrag de derde, de ontdekking van de antibiotica de vierde en de ontwikkeling van specifieke geneesmiddelen de vijfde.

Ook in een land als Nederland heeft het nog tot midden vorige eeuw geduurd voor de infrastructuur helemaal op orde was. De vaccinatiegraad is landelijk gezien gemiddeld wel hoog genoeg, maar om principiële redenen blijven sommige maatschappelijke groepen tegen inenting en door hun intensieve onderlinge contact lopen ze dan toch risico, zoals bij de polio-epidemie van 1992 is gebleken. De eerste patiënten met aids werden in 1981 in de Verenigde Staten gesignaleerd, maar het duurde nog bijna vijf jaar voor het duidelijk was dat hier een bijzonder virus zijn slag had kunnen slaan. Terugkijkend is het interessant te zien hoe graag in een heel andere richting werd gekeken. De morele hypothese dat het hier een straf van God betreft laat ik buiten beschouwing, maar de gedachte dat een genetische zwakte bij homoseksuelen verantwoordelijk zou kunnen worden gemaakt voor de ziekte of een verzwakking van het immuunsysteem door een overmatig gebruik van ‘poppers’ (een lustontremmend middel), was toch populair, alvorens epidemiologische gegevens – de ziekte kwam ook voor bij heteroseksuelen en bij mensen die nooit poppers hebben gebruikt – aantoonde dat de oorzaak elders moest worden gezocht. Daarna duurde het nog tien jaar voor het inzicht doorbrak dat de weg naar een vaccin nog lang en moeilijk zou zijn, terwijl het opvallend snel wel al mogelijk bleek aids farmacologisch te veranderen in een chronische ziekte bij verder goed functionerende patiënten. Overigens zijn de stemmen die weigeren aids aan een infectie met hiv toe te schrijven, nooit helemaal verstomd. Er is duidelijk sprake van een afkeer van het idee van een infectie, van de overdraagbaarheid van een ziekte, van iets van iemand anders kunnen krijgen, zeker als dat afhankelijk is van lichamelijk contact. Psychologisch gaat de voorkeur uit naar het toeval van een ongeluk op het noodlot van een genetisch defect, naar iets dus wat van binnenuit komt of in ieder geval niets met iemand anders te maken heeft. Dieren en voedsel zijn in de rol van drager en overdrager aanvaardbaarder dan mensen. Misschien klinkt daarin onbewust toch het besef door dat het verlangen naar contact met andere mensen, naar gemeenschap dus, verbonden is met gevaren waarmee we liever niet willen worden geconfronteerd.

Aids heeft inmiddels veel van zijn dreigende karakter verloren en de aandacht is alweer verschoven naar andere infectieziekten, die absoluut gezien weinig slachtoffers maken, maar toch als zeer bedreigend worden beleefd. *Legionella* en SARS zijn mooie voorbeelden van aandoeningen die in elk opzicht ‘onschuldige’ slachtoffers maken. Dat maakt eens te meer indruk en ook extra bang, wanneer er op het totaal aantal gevallen naar verhouding veel

dodelijke slachtoffers zijn. Dat is bij griep precies andersom en daarom wordt griep ook als minder bedreigend beleefd, hoewel er bij een griepgolf al gauw heel veel meer doden te betreuren zijn dan als gevolg van meer zeldzame aandoeningen. Het is ongeveer het verschil tussen een vliegtuig- en een auto-ongeluk. Vliegen is heel veilig, maar een vliegtuig-ongeluk kan in één keer tot honderden doden leiden. Auto's zijn naar verhouding veel minder veilig, maar slechts een klein deel van de vele ongelukken kent een dodelijke afloop – Nederland telt nog geen duizend verkeersdoden per jaar – en dan gaat het per geval zelden om meer dan een of twee mensen. Zowel bij het autorijden als bij het vliegen gaat het om een risico dat met het gebruik van het vervoermiddel samenhangt. Bij SARS en *Legionella* is er geen sprake van een gebruikersrisico of zelfs maar een relatie met het eigen gedrag. Bij aids was dat ook niet het geval, voordat de transmissieweg van het virus was onderkend.

#### **Bedreigd leven**

De angst voor infecties is verschoven naar nieuwe en dodelijke infecties, snelle killers waartegen geen verweer is. Veel van de al bekende infectieziekten waren dat ook, maar in de meeste gevallen zijn ze inmiddels aardig onder controle. Dat maakt ze minder bedreigend, zeker ook omdat ze door goede preventie ook minder voorkomen dan in het verleden. Bovendien vindt de herkenning meestal plaats in een fase dat er nog wat aan gedaan kan worden. Deskundigen weten dat het zo simpel niet ligt, al was het maar omdat veel infectieziekten door mutaties de barrières die tegen hen zijn opgeworpen, weten te overwinnen of te omzeilen. Maar ook zonder dat kan plotseling de volle omvang van het gevaar weer even tot het bewustzijn doordringen. Eén geval van open tbc onder medewerkers van een supermarkt in Zeist leidde vorig jaar nog tot een interventie die uiteindelijk enkele duizenden mensen omvatte. Dan wordt ook collectief even zichtbaar dat ziekte niet per definitie een zaak van het individu is. In de twintigste eeuw is de gezondheidszorg klinisch geworden en daarmee ook geïndividualiseerd, in de negentiende eeuw werd heel lang vooral gezocht naar mogelijkheden de gezondheid collectief beter te beschermen. De noodzaak dat te doen is gebleven, ook al heeft het zwaartepunt van de activiteit en van de aandacht zich inmiddels verplaatst naar de gezondheid van het individu. Het hele idee te worden bewoond en belaagd door andere levende wezens is voor veel mensen moeilijk te verdragen en zelfs een bron van schaamte, zeker als het gaat om zichtbare begeleiders als luizen of wormen. Micro-organismen zijn in al hun afschuwelijkheid alleen zichtbaar op microscoopfoto's, maar de wetenschap dat ze in en om ons aanwezig zijn blijft onbehaaglijk. Infectieziekten die zich zichtbaar manifesteren als uitslag op de huid, diarree veroorzaken, met bloedspuwingen of veel slijm gepaard gaan, roepen afkeer op. Die richt zich niet alleen op de ziekte, maar ook op de zieke. Men is bang voor besmetting,

niet eens altijd in de vorm van overdracht van de ziekte, maar als bezoedeling. Lichamelijk verval roept in eerste instantie ook altijd eerder afkeer dan medeleven op. Ernstige infectieziekten doen dat eens te meer, omdat ze vaak jonge mensen treffen en de dood levend maken. Mensen zijn dragers van allerlei micro-organismen en overdragers van ziekten. Het laatste was altijd al bekend, maar het eerste wordt nog maar kort beseft, nog geen anderhalve eeuw. In alle culturen bestaan regels over wat rein en onrein is, vuil en schoon, aanraakbaar en onaanraakbaar, maar alleen in onze cultuur zijn die regels onderworpen geraakt aan de toets van de wetenschap. Als uit onderzoek blijkt dat bepaald seksueel gedrag het risico van de overdracht van een geslachtsziekte met zich meebrengt, is dat reden om het gedrag te veranderen. Het gedrag is niet op zichzelf al ‘onrein’, dat wordt het pas als het voor de betrokkenen risico's met zich meebrengt. Voor door de traditie bepaald ‘rein’ gedrag wordt juist weer graag een wetenschappelijke legitimatie gezocht. Impliciet wordt daarmee – maar zonder bewijs – ook verondersteld dat in het verre verleden dit verband al als praktijkervaring bekend zou zijn geweest. Wetenschap bevestigt dan oude wijsheid en biedt het ritueel zelfs een nieuwe kans.

Veel hygiënegedrag is, ook al komt het voort uit wetenschappelijke inzichten, inmiddels zozeer ritueel en routine geworden, dat de meeste mensen zich allang niet meer realiseren dat dit gedrag anderhalve eeuw geleden pas als aanvulling op het repertoire aan mogelijkheden om besmetting of infectie te voorkomen, is geïntroduceerd en in veel groepen in de samenleving ook nu nog niet overal is aanvaard. Kinderen moet het worden bijgebracht en ook als dat goed lukt, is de beveiliging tegen de aanval van bacteriën en virussen nooit perfect. Wel hebben we nu gemiddeld een bijna twee keer zo hoge levensverwachting als voor de ontdekking van de micro-organismen die ons zo graag bezoeken en bewonen.

*Dit artikel is met toestemming overgenomen uit het boek 'Waar zouden we zijn zonder infecties? Essays over infectieziekten', uitgebracht ter gelegenheid van het tienjarig bestaan van het bureau van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziekten (LCI). Redactie: J. van Steenberghe en J. van Everdingen. Uitgever: Belvédère/Medidact, Alphen aan den Rijn. Jaar: 2005. Omvang: 240 pp. ISBN: 90-8523-087-X. Prijs: € 32,00 incl. BTW, excl. verzendkosten. Deze publicatie is te bestellen via: [www.vanzuidencommunications.nl](http://www.vanzuidencommunications.nl).*

# De prevalentie van pathogene of (multi)-resistente micro-organismen bij in Nederland geadopteerde buitenlandse kinderen

L.A.M. de Graaf-Miltenburg, H.E.M. Blok, T.W.J. Schulpen, A. Troelstra

## Samenvatting

In de periode juli 1998 tot juli 2000 werden 333, vanuit het buitenland geadopteerde kinderen, gescreend op dragerschap van pathogene of (multi-) resistente micro-organismen. De kinderen werden door een kinderarts lichamelijk onderzocht, hun medisch achtergrond vanuit het geboorteland werd beoordeeld en daarnaast werden kweken van neus en feces afgenomen voor onderzoek op pathogene of multiresistente micro-organismen en parasieten.

Elf kinderen bleken MRSA-drager. Geboorteland Taiwan, het hebben van schisis en huidafwijkingen waren significante risicofactoren op het verkrijgen van methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Bij 18 kinderen werd een *Streptococcus pneumoniae*, verminderd gevoelig voor penicilline, uit de neuskweek geïsoleerd (PRSP). In de feces van negen kinderen werden *Campylobacter* spp. aangetroffen, en bij drie kinderen *Salmonella* spp.

In meer dan 20 procent van de feces werden parasieten aangetoond, waarvan in 69 procent *Giardia lamblia*.

Van de geïncludeerde kinderen werden 15 in het Wilhelminakinderziekenhuis opgenomen. Twee van hen waren gekoloniseerd met MRSA; één kind bleek ook drager van een aminoglycosideresistente *extended* spectrumbetalactamase (ESBL)-positieve *Escherichia coli* te zijn.

Ter voorkoming van introductie van pathogene of resistente micro-organismen in Nederlandse ziekenhuizen, is screening vanuit het buitenland geadopteerde kinderen zinvol.

**Trefwoorden:** adoptiekinderen, multiresistente micro-organismen, MRSA, parasieten

## Inleiding

Kinderen, geadopteerd vanuit het buitenland, worden in Nederland onderzocht op *Mycobacterium tuberculosis*. Ook kan op vrijwillige basis een medisch onderzoek van het kind plaatsvinden.<sup>1,2</sup> Het medisch onderzoek richt zich voornamelijk op infectieziekten zoals tuberculose,

syfilis, hepatitis B, HIV, gastro-intestinale parasieten en op de immunusstatus van het kind met als referentie het Rijksvaccinatieprogramma.

Een aantal onderzoeken geven aan dat bij deze groep kinderen onverwachte medische diagnoses worden gesteld waarvoor ziekenhuisopnames noodzakelijk zijn.<sup>3,9</sup> Zo vermeldt Jenista *et al.* bij een groep van 128 adoptiekinderen dat ten minste 14 procent minstens één keer werd opgenomen in een ziekenhuis.<sup>9</sup> Dergelijke opnames kunnen overdraagbare infectieziekten, pathogene en resistente micro-organismen en intestinale parasieten in het ziekenhuis introduceren. Doel van dit onderzoek was te bepalen of vanuit het buitenland geadopteerde kinderen zijn gekoloniseerd met multiresistente micro-organismen, waardoor bij opname in een Nederlands ziekenhuis dergelijke micro-organismen kunnen worden geïntroduceerd.

## Patiënten en methoden

Gedurende de periode juli 1998 tot juli 2000 werden 333 recent vanuit het buitenland geadopteerde kinderen, medisch onderzocht volgens het Nederlands adoptie-screeningsprotocol.<sup>1,2</sup> Uitgebreid lichamelijk onderzoek vond plaats met speciale aandacht voor lengte, gewicht, voedingstoestand, deficiëntieverschijnselen, spiertonus en aangeboren afwijkingen. Bovendien werden de kinderen volgens dit protocol gescreend op aanwezigheid van

L.A.M. de Graaf-Miltenburg<sup>1</sup>, H.E.M. Blok<sup>1</sup>, T.W.J. Schulpen<sup>2</sup>, A. Troelstra<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Afdeling Ziekenhuishygiëne en Infectiepreventie, Eijkman-Winkler Instituut, Universitair Medisch Centrum Utrecht; <sup>2</sup>Divisie Kinderen, Wilhelmina kinderkliniek, Universitair Medisch Centrum Utrecht. Correspondentie: L.A.M. de Graaf-Miltenburg, Ziekenhuishygiëne en Infectiepreventie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, HP G04.614, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht.

infectieziekten zoals tuberculose, syfilis, hepatitis en HIV. Fecesmonsters werden onderzocht op parasieten en darmpathogenen zoals *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Yersinia* spp, en *Campylobacter* spp. Tevens vond urine en bloedonderzoek plaats.<sup>1,2</sup> Aanvullend werden drie neuskweken afgenomen en gescreend op methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en penicillineresistente *Streptococcus pneumoniae* (PRSP). In geval van groei van Gramnegatieve staven op de bloedagar vond hiervan een determinatie en een antibioticaresistentiebepaling plaats. Algemene en medische gegevens vanuit het geboorteland werden zowel prospectief als retrospectief verzameld, met speciale aandacht voor mogelijke risicofactoren op dragerschap van multiresistente micro-organismen, zoals geslacht, leeftijd, antibioticagebruik, ziekenhuisopname en verblijf in weeshuis of pleeggezin in het land van herkomst. Opname in het Wilhelminakinderziekenhuis werd ook geregistreerd. Daarnaast werd gekeken welke isolatiemaatregelen bij een eventuele ziekenhuisopname nodig zouden zijn geweest met betrekking tot de gevonden micro-organismen. Van de verkregen data werden met behulp van SPSS 10,0 relatieve risico's met het 95 procent betrouwbaarheidsinterval (CI) berekend.

## Resultaten

### Algemeen

In tabel 1 zijn de algemene gegevens opgenomen van de in dit onderzoek geïncludeerde adoptiekinderen. Het onderzoek betrof 333 kinderen, 239 (71,8 procent) meisjes en 94 (28,2 procent) jongens. De gemiddelde leeftijd van de kinderen op het moment van het medisch onderzoek was 1,4 jaar (range 0,3-7,9). Het merendeel van de kinderen

69 procent (n=229) was geboren in Azië, 22 procent (n=74) in Zuid Amerika, 4,5 procent (n=15) in Afrika en 4,5 procent (n=15) in Oost Europa. Bijna de helft (n=154) van de kinderen kwam uit adoptieland China. Op de dag van het medisch onderzoek was de mediaan aan verblijf in Nederland 28 dagen. Vijftien procent (n=50) van de kinderen was in het geboorteland in een ziekenhuis opgenomen geweest. De meeste kinderen waren in het adoptieland opgevangen in weeshuizen (n=270), een minderheid (n=95) woonde daar bij een pleeggezin. Van 18 kinderen was het gebruik van antibiotica in het geboorteland te achterhalen.

### Neuskweken

Bij 63 (18,9 procent) kinderen werd *S. aureus* gekweekt, *S. pneumoniae* werd bij 56 (16,8 procent) de kinderen aangetroffen en *Enterobacteriaceae* werd bij 29 (8,7 procent) neuskweken geïsoleerd (tabel 2). Van de 63 *S. aureus*-isolaten was 17,5 procent methicillineresistent (n=11). Bij 56 kinderen werd een *S. pneumoniae* aangetroffen, daarvan waren 18 isolaten (32,1 procent) verminderd gevoelig voor penicilline. Drie pneumokokken-isolaten waren 'resistent' (MIC  $\geq$  1  $\mu$ g/ml) en zeven isolaten waren intermediair gevoelig voor penicilline (0,12 - 1  $\mu$ g/ml). Van de overige acht isolaten werd door verlies of niet meer opkweekbaar zijn van de bacteriestam, geen MIC bepaald. Van het totaal aantal *S. pneumoniae*-isolaten was 50 procent ongevoelig voor erytromycine (R 25/50 getest) en tetracycline (R 24/48 getest). Voor de penicilline-ongevoelige isolaten (n=18) bleek dit respectievelijk 67 procent (R 12/18 getest) voor erytromycine en 56 procent (R 9/16 getest) voor tetracycline.

29 kinderen waren in de neus gekoloniseerd met *Enterobacteriaceae*, waarvan drie stammen aminoglycosideresistentie vertoonden. Van de 11 op ESBL geteste stammen bleken twee positief.

### Feces

In de feces van 67 (20,1 procent) kinderen werden 84 keer parasieten gevonden, 11 kinderen hadden twee of meer soorten in de feces. *Giardia lamblia* werd 46 keer aangetroffen.

*Campylobacter* spp. werd uit negen en *Salmonella* spp. uit drie fecesmonsters gekweekt. *Yersinia* spp. en *Shigella* spp. werd bij geen enkel kind aangetroffen.

### Risicofactoren MRSA-dragerschap

Huidafwijkingen (RR: 4,7; CI: 1,5-14,8), schisis (RR: 8,2; CI: 1,3-49,6) en het adoptieland Taiwan (RR: 24,2; CI: 8,7-67,5) bleken in dit onderzoek significante onafhankelijke risicofactoren voor MRSA-dragerschap. Van de 11 uit Taiwan geadopteerde kinderen bleken vijf gekoloniseerd met MRSA. Er bleek geen relatie met de tijd van verblijf in Nederland en het MRSA-dragerschap.

Tabel 1. Algemene gegevens adoptiekinderen.

ALGEMENE GEGEVENS	
Geslacht (m/v)	94/239
Leeftijd in jaren	1,4 (0,3-7,9)
Verblijf in Nederland in dagen	28 (3-545)
Land van herkomst	
China	154
Colombia	38
Korea	21
India	19
Haiti	16
Roemenië	13
Thailand	12
Taiwan	11
Ethiopië	11
Overig (9 landen)	38



Tabel 2. Bacteriële en parasitaire resultaten; indicatie isolatieverpleging.

RESULTAAT BACTERIËLE KWEEK	ISOLAAT (N)	INDICATIE ISOLATIEVERPLEGING
Neusweek		
<i>Staphylococcus aureus</i> (totaal)	63	-
MRSA	11	strikte isolatie
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (totaal)	56	-
PRSP**	18	strikte isolatie
<i>Enterobacteriaceae</i> (totaal)	29	-
Aminoglycoside-resistent	3	contactisolatie
ESBL-positief	2 (11 getest)	contactisolatie
Fecesweek/parasitair diagnostiek		
<i>Salmonella</i> spp.	3	contactisolatie
<i>Campylobacter</i>	9	contactisolatie
<i>Shigella</i> spp.	0	contactisolatie
<i>Yersinia</i> spp.	0	contactisolatie
<i>Giardia lamblia</i>	46	contactisolatie
<i>Trichuris trichiura</i>	9	*
<i>Entamoeba histolytica</i>	6	*
<i>Strongyloides stercoralis</i>	5	*
<i>Hymenolepis nana</i>	4	*
<i>Blastocystis hominis</i>	4	*
<i>Ascaris lumbricoides</i>	3	*
<i>Ancylostoma</i> spp.	2	*
<i>Entamoeba coli</i>	2	*
<i>Taenia saginata</i>	1	*

\* contactisolatie in geval van diarree

\*\* 3 isolaten 'resistent' (MIC  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ ), 7 isolaten intermediair gevoelig (MIC 0,12-1  $\mu\text{g/ml}$ ), 8 isolaten MIC niet bepaald.

### Ziekenhuisopname

Van de 333 kinderen uit dit onderzoek werden 15 (4,5 procent) in het Wilhelminakinderziekenhuis opgenomen. Van deze opgenomen kinderen waren twee gekoloniseerd met MRSA, terwijl twee andere kinderen drager waren van penicilline- intermediairgevoelige *S. pneumoniae*. Eén van de MRSA-patiënten was tevens neusdrager van aminoglycoside-resistente en ESBL-positieve *E. coli* en *Klebsiella* spp.

### Isolatiemaatregelen

In tabel 2 worden tevens de benodigde isolatiemaatregelen (volgens de WIP-richtlijnen)<sup>10</sup> beschreven indien deze micro-organismen bij ziekenhuisopname aanwezig zouden zijn. Dit onderzoek toont aan dat in geval van ziekenhuisopname in een Nederlands ziekenhuis bij deze groep kinderen 10 indicaties voor strikte isolatieverpleging en ten minste 63 indicaties voor contactisolatie aanwezig waren.

### Discussie

Verschillende onderzoeken tonen het belang aan van screenen van uit het buitenland geadopteerde kinderen op verschillende infectieziekten zoals tuberculose, hepatitis B en syfilis. Naast deze screening werden in dit onderzoek 333 adoptiekinderen onderzocht op dragerschap van pathogene of (multi-) resistente micro-organismen en parasieten. De resultaten toonden aan dat bijna 10 procent van de kinderen drager was van een (multi-) resistent micro-organisme; 3,3 procent MRSA; 5,4 procent penicilline- verminderd gevoelige *S. pneumoniae* en één procent aminoglycoside-resistente *Enterobacteriaceae*. ESBL werd bij twee van de 11 geteste stammen aangetroffen.

De MRSA-screening vond op de polikliniek plaats. Dit hield in dat bij een positieve MRSA-bevinding, geen patiëntencontactonderzoek noodzakelijk was. Tijdens dit onderzoek heeft geen contactonderzoek in het adoptiegezin plaatsgevonden.

In dit onderzoek is aangetoond dat geadopteerde kinderen uit het buitenland een significant hoger risico op MRSA-dragerschap hebben. Dit resulteerde in de aanpassing van de Nederlandse MRSA-WIP-richtlijn, waarin wordt geadviseerd internationaalgeadopteerde kinderen die in het medische circuit terechtkomen, te screenen op multi-resistente micro-organismen.<sup>10</sup>

### Conclusie

We concluderen dat screening van deze kinderen een belangrijk instrument kan zijn om de kans op onverwachte introductie van MRSA, PRSP en aminoglycosideresistente *Enterobacteriaceae* in de Nederlandse ziekenhuizen te verminderen.

### Summary

We screened children adopted from countries outside the Netherlands for colonisation with pathogenic or (multi)-resistant microorganisms.

From July 1998 to July 2000, a total of 333 children were seen by a paediatrician. Their medical history in the country of birth was evaluated and physical examination was performed. Cultures were taken from nose and stool, to determine the presence of pathogenic or (multi)-resistant microorganisms and parasites.

Eleven children turned out to be carrying methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Taiwan as a country of origin, cheiloschisis and skin deviations, were significant risk factors for colonisation with MRSA. In eighteen children, *Streptococcus pneumoniae* isolates were cultured not susceptible for penicillin (PRSP). Nine children were found positive for *Campylobacter* spp. and

three for *Salmonella* spp. Parasites were detected in more than 20 percent of the children, most of them (69 percent) was positive with *Giardia lamblia*. Fifteen children were admitted to our children's hospital, two of them were colonised with MRSA, and one carried an aminoglycoside-resistant extended spectrum beta-lactamases (ESBL)-positive *Escherichia coli* as well. Two other children were colonised with PRSP.

To prevent introduction of pathogenic or resistant microorganisms in Dutch hospitals, screening among internationally adopted children is proved of importance.

### Literatuur

- Schulpen T, Kingma B, Wolters W. Reception and supervision of children adopted from abroad. Ned Tijdschr Geneesk 1979;123:1376-81.
- Schulpen TWJ. Migration and child health: the Dutch experience. Eur J Pediatr 1996;155:351-6.
- Hostetter M, Iverson S, Dole K, Johnson D. Unsuspected infectious diseases and other medical diagnoses in the evaluation of internationally adopted children. Pediatrics 1989;83:559-64.
- Hostetter M, Iverson S, Thomas W, McKenzie D, Dole K, Johnson D. Medical evaluation of internationally adopted children. N Engl J Med 1991;325:479-85.
- Hostetter M, Johnson D. International Adoption. AJDC march 1989;143:325-32.
- Staat M. Infectious disease issues in internationally adopted children. Pediatr Infect Dis J 2002;21:257-8.
- Huerga H, López-Veléz R. Infectious diseases in sub-Saharan African immigrant children in Madrid, Spain. Pediatr Infect Dis J 2002;21:830-4.
- Saiman L, Aronson J, Zhou J, et al. Prevalence of infectious Diseases Among Internationally Adopted Children. Pediatrics 2001;108:608-12.
- Jenista JA, Chapman D. Medical problems of foreign-born adopted children. AJDC march 1987;141:298-302.
- Werkgroep Infectiepreventie. Richtlijn MRSA Isolatie. Leiden, November, 2003.

# Noma, een vergeten aandoening

K.W. Marck en G.J.H.M. Ruijs

## Samenvatting

Noma is een orofaciaal gangreen bij jonge kinderen. De etiologie is multifactorieel. Naast ondervoeding spelen factoren als bijkomende ziekten en een slechte mondhygiëne een belangrijke rol bij het ontstaan. De aandoening verloopt doorgaans snel (enkele dagen tot weken) en is zonder medische behandeling meestal lethaal.

De mondiale incidentie wordt geschat op 30.000-140.000. De meeste patiënten worden in Afrika gezien. In economisch goed ontwikkelde landen wordt noma slechts zeer incidenteel waargenomen bij onder andere immuun-gecompromiteerde patiënten en bij neonaten.

De geschiedenis leert dat noma in vroeger eeuwen veel in Europa werd gezien, maar geleidelijk aan tegen het einde van de negentiende eeuw is verdwenen, juist toen de eerste stevige fundamenten voor de microbiologische wetenschap waren gelegd. Uit de schaarse publicaties die vanuit de microbiologie in de eerste helft van de vorige eeuw over deze aandoening zijn verschenen, komt het beeld naar voren dat noma moet worden geduid als een opportunistische infectie waarbij vrijwel zeker orale commensalen zoals *Fusobacterium nucleatum* en een spirocheet (vroeger geduid als *Borrelia vincenti*) een rol spelen. De afgelopen decennia is er geen deugdelijk microbiologisch onderzoek meer verricht naar de micro-organismen die noma veroorzaken.

**Trefwoorden:** noma, stomatitis gangraenosa, cancrum oris, opportunistische infectie

## Inleiding

Noma is een orofaciaal gangreen dat met name voorkomt bij ernstig ondervoede en door ziekten (mazelen, tyfus, tuberculose, malaria) verzwakte kinderen. De aandoening staat ook bekend als necrotiserende ulceratieve stomatitis, stomatitis gangraenosa, cancrum oris of fusospirochetaal gangreen.<sup>1</sup> De pathogenese van de aandoening verloopt in het kort als volgt. Vanuit een bestaande intraorale infectie, zoals bijvoorbeeld een necrotiserende ulcererende gingivitis, ontstaat een het gelaat invaderende infectie die leidt tot gangreen (figuur 1). Het beloop is doorgaans snel; het gangreen ontstaat binnen enkele dagen tot een week. Bijna pathognomisch is de extreme *foetor ex ore* die

Figuur 1. Een Afrikaans kind met noma: uitgebreid gangreen van de linker gelaatshelft.



de patiënt verspreidt. In dit stadium overlijden de meeste patiënten als gevolg van een sepsis. Een klein deel van de patiënten, naar schatting 10 procent, overleeft het gangreen. Bij hen wordt het necrotisch weefsel afgestoten. Sequestervorming van aangedaan aangezichtsskelet is hierbij geen uitzondering. Hierna treedt granulatievorming op in het wondgebied, gevolgd door wondcontractie en reëpithelialisatie. De late gevolgen van noma zijn ernstige mutilatie van het gelaat, trismus (het onvermogen de mond normaal te openen), spraakstoornissen, incontinentia oris en gebitsafwijkingen.<sup>2</sup>

Dr. K.W. Marck, plastisch chirurg, De Pölle 24, 9084 BT Goutum,  
Dr. G.J.H.M. Ruijs, arts-microbioloog, Isala klinieken, Postbus 10400,  
8000 GK Zwolle; correspondentieadres: Dr. K.W. Marck, e-mail:  
k.marck@chello.nl

De mondiale incidentie is niet goed bekend. Schattingen lopen uiteen van 30.000 tot 140.000 slachtoffers per jaar.<sup>3</sup> Noma wordt vooral gezien in landen waar extreme armoede en structurele hongersnood bestaat. Berucht is de direct onder de Sahara gelegen 'noma belt' die zich uitstrekt van Mauretanië tot aan Ethiopië. In de rijke geïndustrialiseerde wereld komt noma zeer incidenteel voor bij ernstig immuungecompromiteerde patiënten (leukemie, anorexia, HIV) en bij neonaten. Het is verwonderlijk dat er, ondanks de hoge incidentie van noma in Afrika, weinig gevallen worden gerapporteerd van deze aandoening bij HIV-seropositieve patiënten.<sup>4</sup>

## Historisch perspectief: zoektocht naar 'bacillus nomae'

Hoewel klassieke medische auteurs als Celsus en Galenus al aandoeningen beschreven die veel weg hadden van noma, en in het uit de 14e eeuw geschreven manuscript van de Vlaamse chirurgijn Jan Yperman het middeleeuwse woord voor noma, 'waterkanker' al voorkomt, is de eerste klinische beschrijving te vinden in het *Handboek der Chirurgien* (1595) van Carel Baten.<sup>1</sup> Dat noma in die tijd ook veelvuldig voorkwam in Engeland en Ierland (en toen eveneens weinig aandacht kreeg van de medische stand) komt duidelijk naar voren in een hoofdstuk over noma in het boek van Arnoldus Boot *Medische Waarnemingen over Vergeten Aandoeningen* (1649).<sup>1</sup> Het woord noma voor het orofaciaal gangreen bij kinderen werd gemunt door de Zeeuwse chirurgijn Cornelis van de Voorde in zijn *Nieuw Lichtende Fakkel der Chirurgie, of hedendaagse Heel-Konst* (1680).<sup>1</sup> In de hierop volgende eeuwen is er in vele Europese landen over noma geschreven; het was een veel voorkomende aandoening (figuur 2).

Gaandeweg werd door observaties duidelijk dat de aandoening zich met name manifesteerde bij de armen, vooral na een mazelenepidemie, en dat er geen aanwijzingen voor 'contagiositeit' was (zij die de bedstee deelden met een noma-patiënt werden niet aangestoken). In de tweede helft van de negentiende eeuw verdween, als gevolg van toenemende welvaart onder de armen, noma geleidelijk aan.<sup>1</sup>

In diezelfde periode was het relatief snelle ontstaan van de microbiologische wetenschap de belangrijkste ontwikkeling in de geneeskunde. Veel ziekteverwekkers zijn in die periode geïdentificeerd, en uiteraard werd er ook volop gezocht naar de 'bacillus nomae'. Al in 1897 beschreef Seiffert spiraalvormige anaerobe micro-organismen in de overgangszone tussen het gangreen en gezond weefsel, in die tijd geduid als 'cladotrix'.<sup>5</sup> In 1912 verrichtte Stewart histopathologisch onderzoek bij vijf kinderen die in 1910 na een mazelenepidemie in Leeds noma kregen.<sup>6</sup> Hij beschrijft bij alle patiënten in de overgangszone spirillen en fusiforme bacteriën. Naar zijn oordeel betreft het een opportunistische infectie veroorzaakt door de normale mondflora.

Figuur 2. Afbeelding uit het proefschrift *De ulcere noma* (Groningen, 1846) van Nicolaas Pel. In de periode 1838-1860 verschenen zes Nederlandse proefschriften over noma.



In feite zijn we de afgelopen eeuw over het ontstaan van noma nauwelijks wijzer geworden.

In 1940 worden de bevindingen van Stewart vanuit Turkije bevestigd door Eckstein<sup>7</sup> bij een reeks van 12 patiënten (figuur 3), en in 1963 vanuit Nigeria door Emslie,<sup>8</sup> die de micro-organismen duidde als *Fusiformis fusiformis* en *Borrelia vincenti*. Hierna is er, al bijna een halve eeuw lang, geen gericht onderzoek meer gedaan naar de micro-organismen die dit orofaciale gangreen veroorzaken. Bij de taxonomische veranderingen, eigen aan de ontwikkelingen binnen de microbiologie, gaat de eerstgenoemde tegenwoordig als *Fusobacterium nucleatum* door het leven, terwijl onbekend is welke spirocheet tegenwoordig precies schuilt achter de hierboven genoemde *Borrelia*.

Een navrant detail in de medische historie van noma is dat de eerste successen van antimicrobiële behandeling zijn beschreven bij noma-patiënten in concentratiekampen tijdens de Tweede Wereldoorlog. In 1943 pasten Duitse onderzoekers 'Globucid', een sulfapreparaat, met succes toe bij een reeks kinderen met noma,<sup>9</sup> terwijl Engelse artsen in 1945 met succes penicilline gaven aan noma-patiënten

Figuur 3. Preparaat van weefselvloeistof genomen uit de overgangszone rond een noma-ulcus. Talrijke spiraalvormige en fusiforme micro-organismen zijn zichtbaar; Eckstein (1940).



die ze in Bergen-Belsen aantreffen.<sup>10</sup> Later onderzoek bij grote groepen patiënten in de Filippijnen, Madagaskar, Afghanistan, China, Vietnam en Turkije bevestigden de werkzaamheid van sulfapreparaten en penicilline bij noma.<sup>11</sup> Bij tijdige behandeling kon de mortaliteit worden verlaagd naar circa 20 procent.

#### Recente literatuur

De afgelopen vier decennia is er niet veel over noma gepubliceerd. *Pubmed* geeft bij het zoekwoord *noma* vanaf 1950-2006 390 referenties, zo'n zeven publicaties per jaar. Het afgelopen decennium lijkt de wetenschappelijke belangstelling voor noma iets toe te nemen, met name in de reconstructief-chirurgische wereld, met jaarlijks ruim 13 publicaties. Bij veel publicaties gaat het om een casusbeschrijving, veelal over de reconstructieve chirurgie ervan, om een kleine serie patiënten die reconstructieve chirurgie ondergingen, of betreft het overzichtsartikelen. Artikelen over onderzoek naar etiologie, pathogenese en microbiologische achtergronden van de aandoening zijn de afgelopen decennia nauwelijks verschenen. Enwonwu heeft gewezen op de hoge incidentie van acute necrotiserende ulceratieve gingivitis bij ondervoede Nigeriaanse kinderen.<sup>12</sup> Hij en Falkler veronderstellen dat de laesies hiervan de *porte*

*d'entrée* vormen voor een *trigger organism* dat het gelaatsweefsel infecteert en destrueert, waarna een gangreneuze polymicrobiële infectie ontstaat.<sup>13</sup> Als mogelijk *trigger organism* wijzen ze op *Fusobacterium necrophorum*.

Dit micro-organisme werd bij zeven van de acht door hen onderzochte nomapatiënten in Nigeria uit het weefseld defect geïsoleerd. Het betrof hier evenwel geen patiënten in de acute fase van de ziekte maar in de herstelfase (zes weken tot twee jaar na het ontstaan van het gangreen) zodat de aanwezigheid van dit micro-organisme ook heel wel secundair kan zijn. Ook weerleggen deze auteurs noch in hun bevindingen, noch in hun discussie de eerdere bevindingen die wijzen op een duidelijke rol van de normale mondflora, *in casu Fusobacterium nucleatum* en de thans onbenoemde spirocheet. Ten slotte heeft Paster *et al.* in 2002 gerapporteerd over een moleculairgenetisch onderzoek (PCR-amplificatie van 16S ribosomaal DNA) bij nomapatiënten.<sup>14</sup> Zij troffen een baaierd aan micro-organismen aan, waaruit geen heldere conclusies zijn te trekken, hetgeen niet verwonderlijk is omdat ook hun patiëntenmateriaal helaas bestond uit *advanced noma lesions* en niet uit biopten genomen uit de overgangsfase bij patiënten in de acute fase van het gangreen.

Uit het bovenstaande komt duidelijk naar voren dat noma een aandoening is die vrijwel volledig gerelateerd is aan extreme armoede, een hoedanigheid die in vroeger eeuwen in onze samenleving niet ongebruikelijk was, maar thans volledig is verdwenen. In economisch minder ontwikkelde landen is daarentegen de aanwezigheid van noma nog dagelijkse realiteit bij de allerarmsten in die samenlevingen. De wereld lijkt hun lot maar al te graag te willen vergeten.

#### Summary

Noma is an orofacial gangrene in young children. The etiology is multifactorial. Beside malnutrition concomitant diseases like measles, and bad oral hygiene play a role in its development. The affection occurs within days or weeks and is almost always lethal if no treatment is given.

The global incidence is estimated as 30,000-140,000. Most patients are seen in Africa. In economically well developed countries noma is observed very incidentally in immunocompromized patients and in neonates.

History shows that in previous centuries noma was seen frequently in Europe. It disappeared there at the end of the nineteenth century, right at the time that microbiology got its fundamentals. The rare microbiological publications about noma in the first half of the previous century indicate that noma should be considered as an opportunistic infection. Oral commensals like *Fusobacterium nucleatum* and a spirochete (previously identified as *Borrelia vincenti*) are the suspected micro-organisms that give rise to the infection. The last few decades no thorough microbiological investigations have been done to identify the micro-organisms that cause noma.

#### Literatuur

1. Marck KW. Noma, het ware gezicht van echte armoede. Uitgeverij Belvédère/Medidact, Alphen aan den Rijn, 2001. ISBN 90-71736-19-9.
2. Bos KE, Marck KW. The surgical treatment of noma. Uitgeverij Belvédère/Medidact, Alphen aan den Rijn, 2006. ISBN 90-71736-31-8.
3. Fieger A, Marck KW, Busch R, Schmidt A. An estimation of the incidence of noma in north-west Nigeria. *Trop Med Int Health* 2003;5:402-7.
4. Hodgson TA, Rachanis CC. Oral fungal and bacterial infections in HIV-infected individuals; an overview in Africa. *Oral Dis* 2002;8 Suppl 2:80-7.
5. Weaver GH, Tunncliffe R. Noma. *J Infect Dis* 1907;4:8-35.
6. Stewart MJ. Observations on the histopathology of cancrum oris. *J Pathol* 1912;16:221-5.
7. Eckstein A. Noma. *Am J Dis Child* 1940;59:219-37.
8. Emslie RD. Cancrum oris. *The Dental Practitioner* 1963;13:481-95.
9. Adelsberger L. Medical observations in Auschwitz concentration camp. *Lancet* 1946;1:317-9.
10. Dawson J. Cancrum oris. *Brit Dental Journal* 1945;79:151-7.
11. Tempest M. Cancrum oris. *Br J Surg* 1966;53:949-69.
12. Enwonwu CO. Epidemiological and biochemical studies of necrotizing ulcerative gingivitis and noma (cancrum oris) in Nigerian children. *Arch Oral Biol* 1972;17:1357-71.
13. Falkler WA, Enwonwu CO, Idigbe EO. Microbiological understandings and mysteries of noma (cancrum oris). *Oral Dis* 1999;5:150-5.
14. Paster BJ, Falkler WA, Enwonwu CO, Idigbe EO, Savage KO, Levanos VA et al. Prevalent bacterial species and novel phylotypes in advanced noma lesions. *J Clin Microbiol* 2002;40:2187-91.

Bijsluiter Tygacil

# Infectious Diseases of the Future

J.P. Woodall

## Summary

The emergence of new diseases is due to a number of factors, including the penetration of human habitation into wildlife habitats, the increasing amount of trash providing food for rodents and breeding places for mosquitoes, the trade in wild animals for zoos, pets and meat, and the introduction of Old World microbes to the New World.

In our view, diseases which have the potential to emerge into serious global threats to human health in the future include influenza (both human and avian), plague and yellow fever, and some of the newly emerging disease agents, including the filoviruses, henipaviruses, hantaviruses, and animal coronaviruses such as the SARS agent. We also speculate on the possible emergence from animal reservoirs of poxviruses to replace smallpox, of canine distemper to replace measles if that disease is eradicated, an increase in virulence of arthropod-borne agents such as West Nile and o'nyong-nyong viruses, and the emergence of new food-borne prion diseases.

Influenza, whether of human or avian origin, will remain the greatest threat. Any new flu epidemic will have a proportionately greater impact today and in the future than past pandemics, because of the increasing number of immuno-compromised people, whether from advanced age, living with AIDS, or undergoing treatments involving the use of immuno-suppressants, and the development of resistance to the new antivirals. Above all, the speed of international transport will take a flu pandemic global in a matter of days, rather than months, overwhelming all available resources to deal with it.

**Keywords:** emerging infectious diseases, future, influenza, arbovirus, filovirus

## Introduction

The past three decades have seen the emergence of an unprecedented number of new, or rather, previously unrecognized, diseases, at an average rate of one per year. Their emergence has been due to a number of factors, among them the upsetting of the always precarious ecological balance by ever greater penetration of human habitation into wildlife habitats, the ever growing amount of uncollected trash providing food for rodents and breeding places for mosquitoes, the trade in wild animals

for zoos, pets and meat, and the introduction of Old World microbes to the New World (West Nile virus, monkeypox).

Which of these disease agents has the potential to emerge into a serious global threat to human health, the way the classic examples, smallpox, plague, and yellow fever have done in the past? We consider both old threats like influenza (both human and avian), plague and yellow fever, and some of the newly emerging disease agents, including the filoviruses Ebola and Marburg, the henipaviruses Hendra and Nipah, hantaviruses like the Andes virus, and animal coronaviruses such as the SARS agent.

Finally, we speculate on the possible emergence from animal reservoirs of poxviruses to replace smallpox, and an increase in virulence of arthropod-borne agents such as West Nile and o'nyong-nyong viruses.

These diseases are considered below according to their epidemic mode of transmission.

## Airborne diseases

The most widespread and fast-spreading diseases of humans are caused by pathogens distributed in airborne particles. Some diseases such as plague are normally vector-borne, but can produce a lung infection that spreads through the air, and are therefore included in this section.

### 1. Influenza A

Whether or not avian influenza has evolved into a human pandemic by the time this appears in print, influenza remains the most likely and most serious threat to human health in the future. Even if bird flu had not emerged as a serious human pathogen, there is always the possibility of another mutation or reassortment of the human flu genome to produce a pandemic like the 1918 'Spanish flu', the 1957 'Asian flu' or the 1968 'Hong Kong flu'.

J. Woodall, PhD, Nucleus for the Investigation of Emerging Infectious Diseases, Institute of Medical Biochemistry, Center for Health Sciences, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil.

We originally described Thogoto virus,<sup>1</sup> which causes abortion storms in sheep, and also affects cattle and goats. Two human cases have been recognized; one fairly mild, the other a fatal hemorrhagic fever.<sup>2</sup> It is found in Africa north of the Equator, Portugal, Italy (Sicily) and Iran. The risk from this virus, which is normally tick-borne, is that it is an orthomyxovirus with a segmented genome which can reassort like the influenza viruses, and so might be able to evolve airborne transmission.

### 2. Plague

Since the Black Death killed an estimated one quarter of Europe's population in the 14<sup>th</sup> century, great plague epidemics have struck at 400-600 year intervals; reasons for these long intervals are unknown. Plague is endemic in wild rodents in the western USA, parts of South America; at least 10 countries in Africa; China, Laos, Mongolia, Myanmar, Vietnam, India, Russia and Kazakhstan. The majority of cases are the relatively mild, easily treated bubonic form, but small pneumonic plague outbreaks occurred in Viet Nam between 1962 and 1972, and Ecuador in 1998. In March 2005, a WHO team reported a total of 130 suspect cases of pneumonic plague, including 57 deaths, in the eastern Democratic Republic of the Congo.<sup>3</sup> These plague foci have the potential to produce pneumonic cases, which given an incubation period of 1-4 days and the speed of air transport, could spread a plague pandemic around the world.

### 3. Poxviruses

After the eradication of smallpox from Africa in 1977, outbreaks of human cases clinically similar to smallpox, including fatalities, started appearing in the Equatorial forest. The cause was found to be monkeypox virus. The disease is usually transmitted to people from squirrels and monkeys through a bite or contact with the animal's blood – unlike smallpox, which is airborne.

Monkeypox remained confined to Africa until 2003, when cases began appearing in the USA. The common factor in those cases was that they had all had contact with prairie dogs (American ground squirrels) bought as pets, originating at a single animal wholesaler in the USA, where they had been caged near Gambian giant rats and African squirrels which had been harboring the virus without showing symptoms.<sup>4</sup>

Fortunately, none of the human cases was fatal; there are two strains of monkeypox virus circulating in Africa, and the one imported to the USA appears to have been the mild one.

The risk from monkeypox is therefore two-fold. Importation of African rodents to the USA has been banned, but future illegal importations could bring in the more virulent strain; and if the virus got into American ground squirrels intended for the pet trade, via close housing with infected

African rodents, and from there into the wild population of American ground squirrels via release of pets by owners who tire of them, or sellers with excess inventory, then the virus could become endemic in the USA.

Cowpox, Cantagalo virus, tanapox and the parapoxviruses are relatively unimportant zoonoses infecting livestock and humans; lesions in humans occur on the hand and face. While no serious systemic infections or human deaths have resulted from infection with these viruses, studies have shown that where there is a vacant ecological niche, an organism sooner or later evolves to fill it. These viruses are available to fill the gap left by smallpox eradication, by evolving to airborne transmission and greater virulence.

### 4. Morbilliviruses

Measles is on its way to global eradication. Meanwhile, canine distemper virus has in recent years spread to big cats in Africa (lions, hyenas), to zoo tigers and jaguars, and to seals and dolphins.<sup>5</sup> This mutating virus might conceivably evolve to fill that gap.

### 5. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus

Horseshoe bats (*Rhinolophus*) are the likely reservoir host, and civet cats apparently act as an amplification host, of this coronavirus, which caused over 8000 recognized cases with more than 900 deaths worldwide, mainly in China, in 2003-4, and then disappeared.<sup>6</sup>

Transmission appears to be airborne, and also feco-oral. Hygienic measures and banning the sale of live civet cats in exotic food markets brought an end to the epidemic. But there is still the potential for a similar problem with pathogens of other wildlife species in those markets in the future, which might be able to maintain human-to-human transmission longer than the SARS agent.

### 6. Henipaviruses

Hendra virus first appeared in 1994 in Australia, where it killed 14 race-horses and their trainer. In 1998, on mainland Malaysia, pigs began dying of what was soon called the 'mile-long cough', because it could be heard a long way away. Then pig farmers of infected herds were stricken with a fatal encephalitis. A new virus was isolated, named Nipah. Its nearest relative was found to be Hendra virus, hence the Henipavirus group. The wild reservoir of both viruses was discovered to be fruit bats of the genus *Pteropus*, and transmission was by contact between pigs and bats competing for fallen ripe fruit on the ground.

The geographic distribution of *Pteropus* is a band that follows the continental coastline from Malaysia west to India and East Africa. Cases of Nipah virus infection have been diagnosed in India and Bangladesh. Henipaviruses could emerge anywhere along this band where fruit bat habitat is disturbed by tree felling and human encroachment.

## 7. Hantaviruses

In 1993, an outbreak of fatal respiratory disease occurred in the southwest USA, with a crude mortality rate approaching 50 percent. This was found to be caused by a hantavirus, and named hantavirus pulmonary syndrome (HPS), in contrast to the predominantly renal syndrome of Old World cases of hantavirus infection. Since 1993, numerous hantaviruses have been identified in both North and South America, some related to fatal human illness (Andes virus), most not. The reservoir for each hantavirus was found to be a species of wild rodent, specific to each virus type.

Cases of human-to-human airborne infection have been documented,<sup>7</sup> so the potential for adaptation to the airborne route exists.

## 8. Parvoviruses

Human parvovirus B-19 causes a mild, childhood infection, and is spread by the respiratory route. Canine parvovirus appeared suddenly in 1978 and spread worldwide in a matter of months, causing rapidly fatal cardiac and intestinal damage. It is hypothesized that it is a mutant of feline parvovirus, and therefore that the virus might have the capacity to evolve further to cause serious illness in other species, including humans.<sup>8</sup>

### Arthropod-borne

Arthropod-borne diseases are restricted to the ranges of their vectors, so none of them has a world distribution. But two mosquito genera do circle the globe in the tropics: *Aedes*, which include the urban vectors of dengue and yellow fever, and *Anopheles*, which carry malaria. Besides these two viruses, there are a host of others transmitted by arthropods among livestock and wildlife, some of which have occasionally produced large epidemics.

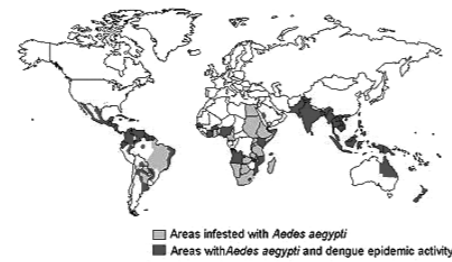
### 1. Yellow fever

The map shows the global distribution of the urban mosquito vector, *Aedes aegypti* (figure 1). This mosquito carries the 4 types of dengue virus, and dengue is found throughout the range of that insect. It is also the urban vector of yellow fever, so the potential exists for that virus to spread everywhere within its range.

Figure 1 also shows the global distribution of dengue. If yellow fever were to take hold in countries like India and China, vaccine producers would have difficulty in producing enough vaccine in time to be effective, and the logistics of distributing it would be formidable, since it needs a cold chain. Pandemic flu has a 5 percent case fatality rate, but for untreated yellow fever the rate is 30 percent, and with health care facilities overwhelmed, the majority of yellow fever cases would go untreated. The infection/fatality rates are different, but from the point

Figure 1. World distribution of dengue viruses and their mosquito vector, *Aedes aegypti*, in 2005 (Source: CDC).

### World Distribution of Dengue - 2005



of view of the burden on care-givers and society, it is the number of cases and deaths that matter, not the numbers who may have had asymptomatic or mild infections.

### 2. West Nile virus

This virus was originally confined to the Old World, being carried by migrating birds from the southernmost point of Africa to the northernmost parts of Russia, transmitted by bird ticks. The virus is also transmitted by many species of culicine mosquitoes, and affects a multiplicity of animal species; it is often fatal for horses, and can produce fatal encephalitis in humans, principally in those aged over 65.

In 1999, West Nile virus suddenly appeared in New York City, killing wild birds and producing a few cases of encephalitis. By 2003 the virus had spread to California, and Mexico and was on its way south with migrating birds. From 1999 through 2005, 19,525 clinical cases of disease in humans and 771 deaths were reported in the USA.<sup>9</sup> So there is the potential for a large number of cases in Latin America in the next few years.

### 3. Chikungunya and o'nyong-nyong viruses

Chikungunya virus has been found throughout sub-Saharan Africa, and has caused dengue-like epidemics in South and Southeast Asia, but it is an alphavirus, in a different genus from the dengue viruses, which are flaviviruses.

The vectors are various species of culicine mosquitoes. In 2005 it affected an estimated more than 100,000 people in the island countries of the Indian Ocean, where some deaths were recorded for the first time.<sup>10</sup>

We made the first isolations of o'nyong-nyong virus from humans and malaria mosquitoes (*Anopheles funestus* and *A. gambiae*), in East Africa in 1959.<sup>11</sup> O'nyong-nyong fever spread clear across the malaria belt of Africa, infecting 90 percent of the population, to produce the largest arthropod-borne viral epidemic on record, without a single death being attributed to it.

Figure 2. Confiscated bushmeat. Duiker (small antelope) meat is frequently shipped internationally. Duikers are found dead from Ebola during epidemics in Africa.



Molecular studies have shown that a mutant chikungunya virus enabled it to infect anophelines and so facilitate its spread. If that epidemic had had the same case fatality rate as untreated malaria (10-50 percent), it would have been an enormous disaster for Africa, because there was no specific treatment available at the time (nor is there now, in 2006). The risk from both viruses is that they could mutate further to increased virulence, and spread to the rest of the world.

### 4. Other arboviruses

Oropouche virus<sup>10</sup> has caused numerous epidemics of thousands of cases in Central and South America, but with no recorded deaths. Its principal vector is a culicoides midge. If it were to acquire increased virulence, it would become a major threat.

We described Nyando virus from East Africa<sup>12</sup> from anopheline mosquitoes. It has caused human illness,<sup>13</sup> so there is a risk of it spreading through the malaria belt of Africa in the same way as o'nyong-nyong did.

Rocio virus appeared in southern Brazil in 1975-77. It caused 1000 cases of meningo-encephalitis with an overall 10 percent case fatality rate, then disappeared as a human disease. Epidemiological studies concluded that the reservoir was wild birds and the vectors were probably aedine mosquitoes. Clearly, if this virus were to reappear in epidemic form, it could cause a large amount of illness and death.

### Contact

Included in this section are pathogens that spread through contact with infected blood, for example from wild animals killed for the bush meat trade. If the subsequent chain of human blood-to-blood contact is broken, the disease does not spread further.

## 1. Filoviruses

The filoviruses were first discovered in 1967, when 31 cases (7 fatal) of hemorrhagic fever in laboratory workers were investigated in Germany and Yugoslavia. The causative virus was named Marburg, but the origin proved to be African green monkeys imported from Uganda to provide kidneys for poliomyelitis vaccine production. Since 1998, outbreaks have been reported from Africa; in 2005, Angola reported one with 374 cases, including 329 deaths (case fatality rate 88 percent).<sup>14</sup>

In 1976, the first known Ebola virus epidemics were investigated in Africa. Subsequently, four different strains of the virus have been distinguished, originating from Africa (3) and the Philippines (1 strain).<sup>15</sup> The origin of a number of Ebola outbreaks in Africa has been the butchering of sick or dead chimpanzees and gorillas, where the hunters contaminate themselves with body fluids from the apes, become sick and are hospitalized in institutions which lack the equipment and supplies necessary to avoid transmission from their body fluids to other patients or health workers.

Up till now, these viruses have only spread from an index case contracted in the wild to other humans by means of contact with the body fluids of haemorrhaging patients. But since the virus resists drying for months, the possibility exists of spread through the bush meat trade, which extends to all parts of the world where there is a demand for it from African immigrants.

Media hype has speculated on the dire possibilities if Ebola virus were to become airborne. So far, there has been no evidence of this. There was one case of venereal transmission of Marburg virus, from a convalescent veterinarian to his wife. So there is a possibly more likely, though still rather remote, risk of the virus getting into the sex trade and spreading by that route. However, since filoviruses do not multiply like retroviruses in the cells of the human immune system, a filovirus infection is unlikely to last for the rest of the victim's life in the same way as AIDS, and thus spread would be proportionately restricted.

### Food-borne

We include only the prion diseases in this group of infectious diseases of the future, because they are invariably fatal, whereas even multi-drug resistant bacteria are not.

### 1. Prion infections

Transmissible Spongiform Encephalitis (TSE) is caused by prions, disease agents which are different from all others because they are proteins apparently unconnected to any nucleic acid.

Bovine spongiform encephalitis (BSE), or mad cow disease, can infect susceptible humans who eat meat from infected

# Een gele worm in de ontlasting

H.F.L. Wertheim, R.W. Vreede

cattle, causing invariably fatal variant Creutzfeldt-Jakob, (vCJD) disease. Other TSEs are scrapie in sheep, and chronic wasting disease of cervids (deer and elk), which is widespread in the USA and parts of Canada. No human cases of TSE have been linked to the consumption of sheep or deer meat.<sup>15</sup>

It is likely that there are other TSEs to be discovered besides those mentioned above. It is possible that some future change in farming practice, or in the feeding of animal-derived products to game animals, could increase their incidence and the consequent risk to humans eating their meat.

## Discussion and conclusions

There are a host of disease agents endemic in both wild and domestic animals, with the potential to infect humans. After all, animals are where the great human infections originated in the course of millennia: influenza from wild or domesticated birds and swine, smallpox and plague from rodents, yellow fever and AIDS from monkeys, measles from antelopes (rinderpest), tuberculosis from wild or domestic cattle.

However, we do not consider it likely that more simian retroviruses will emerge as a human disease like AIDS, nor that another retrovirus, human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1), will alter its characteristics from a breast-milk transmitted, decades-long incubation oncogenic agent to a short incubation, fast-spreading killer.

Trade in wild animals, legal and illegal, whether for zoos, pets or their meat, will likely continue to expand, with its accompanying hazards. It is not only at animal wholesalers that wild animals from different continents are housed, but also in air freight transit facilities at the world's major airports. Furthermore, there is increasing private ownership of exotic animals, which adds to the possibilities for cross-species infection, both inter-animal and animal-human.

It is sobering to contemplate a scenario in which, due to another change in animal feed processing, such as the lowering of temperature that led to the unleashing of the BSE prion, a whole generation of meat consumers might be put at risk, and not know it until too late.

Bats are increasingly implicated in emerging human diseases, from Ebola to Nipah virus. Antibodies to Tamana bat virus, tentatively classified as a flavivirus, have been found in humans in Trinidad, West Indies.<sup>16</sup>

However, in spite of all the above possibilities, influenza, whether human or animal, will remain the greatest threat. Any new flu epidemic, whether of human or avian origin, will have a proportionately greater impact today and in the future than past pandemics, because of the increasing number of immuno-compromised people, whether from advanced age, living with AIDS, or undergoing cancer therapy or transplants involving the use of immuno-suppressants. The availability of antivirals

specific to the influenza virus group, such as amantidine and rimantidine, oseltamivir and zanamivir, which were unknown at the time of the 1968 flu pandemic, will likely not have a major impact because they have to be taken during the incubation period, always uncertain in any given person, and the development of resistance, which is already being seen. Above all, the speed of international transport will take a flu pandemic global in a matter of days, rather than months, overwhelming all available resources to deal with it.

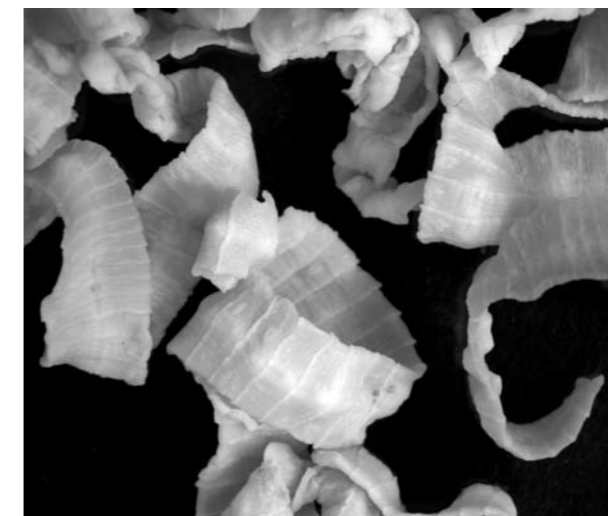
## References

- Haig DA, Woodall JP, Danskin D. Thogoto virus: a hitherto undescribed agent isolated from ticks in Kenya. *J Gen Microbiol* 1965;38:389-94.
- Moore DL, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964-1970. *Ann Trop Med Parasitol* 1975;69(1):49-64.
- WHO Outbreak Reports. [www.who.int/csr/don/2005\\_03\\_15/en](http://www.who.int/csr/don/2005_03_15/en).
- CDC. Update: Multistate outbreak of monkeypox --- Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *Morb Mort Wkly Rep* 2003;52(27):642-6.
- Harder TC, Osterhaus AD. Canine distemper virus--a morbillivirus in search of new hosts? Review. *Trends Microbiol* 1997;5(3):120-4.
- WHO. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002-7 August 2003. *Wkly Epid Rec* 2003;78(35):305-12.
- Martinez VP, Bellomo C, San Juan J, Pinna D, Forlenza R, Elder M, et al. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis* 2005;11(12):1848-53.
- Lenghaus C, Studdert MJ. Relationships of canine panleucopaenia (enteritis) and myocarditis parvoviruses to feline panleucopaenia virus. *Aust Vet J* 1980;56(3):152-3.
- CDC. Assessing capacity for surveillance, prevention, and control of West Nile Virus infection --- United States, 1999 and 2004. *Morb Mort Wkly Rep* 2006;55(6):150.
- Service MW [ed.] *Encyclopedia of arthropod-transmitted infections of man and domesticated animals*. CAB International 2001.
- Williams MC, Woodall JP. O'nyong-nyong fever: an epidemic virus disease in East Africa. II. Isolation and some properties of the virus. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1961;55:135-41.
- Williams MC, Woodall JP, Corbet PS. Nyando Virus: A hitherto undescribed virus isolated from *Anopheles funestus* Giles collected in Kenya. *Arch Gesamte Virusforsch* 1965;15:422-7.
- Digoutte JP, Gagnard VJ, Bres P, Pajot FX. Nyando virus infection in man. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1972;65(6):751-8.
- WHO. Marburg haemorrhagic fever, Angola - update1. *Wkly Epid Rec* 2005;35(80):298.
- Feldmann H, Kiley MP. Classification, structure, and replication of filoviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;235:1-21.
- Moore RA, Vorberg I, Priola SA. Species barriers in prion diseases--brief review. *Arch Virol Suppl* 2005;19:187-202.
- Price JL. Isolation of Rio Bravo and a hitherto undescribed agent, Tamana bat virus, from insectivorous bats in Trinidad, with serological evidence of infection in bats and man. *Am J Trop Med Hyg* 1978;27:153-61.

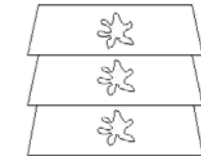
In het najaar belt een huisarts onze afdeling medische microbiologie met de vraag wat te doen met een patiënt bij wie een gele worm in de ontlasting is aangetroffen. De patiënt, een 50-jarige, gezonde Nederlandse vrouw heeft de worm in een potje meegenomen naar de huisarts. De worm is door de patiënt zelf ontdekt in de ontlasting ondanks het feit dat er geen klachten waren. Zij vond de worm erg lang en het viel op dat deze ook snel in kleine stukken brak. De dienstdoende arts-microbioloog heeft de huisarts verzocht de worm in te sturen voor nadere determinatie, waarna opnieuw overleg zou plaatsvinden.

Toen de worm in het laboratorium, arriveerde, viel op dat deze geel van kleur was, brede proglottiden had, en ongeveer anderhalve meter lang was (*figuur 1*). Microscopie toonde aan dat de proglottiden van deze worm breder waren dan lang en hier dus geen sprake kon zijn van *Taenia* spp. Een scolex werd niet aangetroffen. Centraal in de proglottiden was een stervormige uterus aanwezig (*figuur 2*). Met deze kenmerken kwamen wij tot de conclusie dat het hier ging om de lintworm *Diphyllobothrium latum*. Wormeieren werden niet aangetoond.

Figuur 1. *D. latum*. Kenmerkend zijn de brede proglottiden met in het centrum een uterus.



Figuur 2. *Diphyllobothrium latum* met een stervormige uterus in de proglottiden.



Een infectie met *D. latum* krijgt men door het eten van met larven besmet, onvoldoende verhit zoetwatervis. Uit de voedingsanamnese bleek dat patiënte drie maanden geleden rauwe vis heeft gegeten in een Sushibar. Tevens was zij twee maanden eerder op vakantie geweest in Cyprus, zonder daar overigens rauwe vis te hebben gegeten. De huisarts is geadviseerd éénmalig twee gram niclosamide voor te schrijven en de patiënt te informeren dat daarop mogelijk nog een lange worm kon worden uitgescheiden. Tevens is verzocht om drie maanden na de kuur een fecesmonster in te sturen, opdat deze kon worden gecontroleerd op wormeieren. Verder is de Voedsel en Waren Autoriteit ingelicht dat mogelijk een besmetting heeft plaatsgevonden met *D. latum* in een Sushibar. Na inname van de niclosamide heeft de patiënt geen lintworm meer aangetroffen in de ontlasting. Mogelijk heeft de patiënt de worm zelf spontaan volledig uitgedreven voordat zij zich meldde bij de huisarts. De vervolgfecesmonsters tot drie maanden na de diagnose lieten, behoudens *Blastocystis hominis*, geen wormeieren zien.

*D. latum* is de één van de langste lintwormen die in de mens een infectie kan veroorzaken. *D. latum* kan tot 20 meter lang worden (ook 330 meter is ooit beschreven!), meestal bedraagt de afmeting echter tussen vijf en

Dr. H.F.L. Wertheim, Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam  
R.W. Vreede, Reinier de Graaf Groep, afdeling Medische Microbiologie, Postbus 5011, 2600 GA Delft.

10 meter. *D. latum* komt vooral voor op de Noordelijke hemisfeer in milde klimaatzones. *D. latum* is niet endemisch in Nederland. Het betreft een importziekte uit bijvoorbeeld staten rond de Baltische zee, Scandinavië en Rusland. Verder komen in toenemende mate infecties voor in de Frans- en Italiaanstalige gebieden rond de diverse meren in de Alpen.

De mens is de belangrijkste eindgastheer van deze parasiet. Andere eindgastheren zijn zoogdieren die zoetwatervissen eten, zoals beren, vossen, katten en zehonden maar bij het ontbreken van geïnfecteerde mensen blijkt de infectie bij de tussengastheer te verdwijnen. De zoetwatervis besmet met plerocercoiden is tussengastheer. Deze larve is 8-30 mm groot. De parasiet komt vooral voor in snoeken, baars en kwab-aal.

Als de larve in de dunne darm is aangekomen keert de scolex naar buiten en hecht zich met twee groeven (bothria) aan de darmmucosa. Binnen drie weken ontwikkelt de larve zich tot een volwassen lintworm. De eieren verschijnen meestal na vijf tot zes weken in de feces. De volwassen *D. latum* kan langer dan zes jaar, en mogelijk zelfs tot 35 jaar overleven. Meestal verloopt de infectie asymptomatisch. Soms worden vage buikklachten gemeld. Bij twee procent van de geïnfecteerde personen ontwikkelt zich megaloblastaire anemie door competitie voor vitamine B12. Vaak wordt de infectie pas ontdekt nadat de gastheer (een deel van) de worm spontaan uitscheidt, zoals in deze casus.

De diagnose kan worden gesteld door het aantonen van typische eieren in de ontlasting (figuur 3) of door het aantonen van proglottiden. De gedekselde (operculum) eieren hebben een dikke schaal en zijn ongeveer 50 bij 70 µm groot. De proglottiden zijn, als ze vers zijn, ivoor-kleurig en meestal breder dan dat ze lang zijn. Adequate therapie is niclosamide (eenmalig 2 gram *per os*) of praziquantel (10mg/kg eenmalig). Zowel invriezen gedurende

Figuur 3. Eieren van *D. latum*.



24 tot 48 uur bij 18 °C of minder, of goed verhitten van zoetwatervissen voor consumptie, kunnen deze parasiet effectief doden en daarmee infecties voorkomen.

Infectie met *D. latum* is zeer zeldzaam in Nederland. Meestal betreft het een importziekte. Dit was echter in bovenbeschreven casus niet het geval. Door de wereldwijd toenemende populariteit van Sushibars waar veel rauwe vissoorten worden gegeten, zal ook de Nederlandse arts-microbioloog vaker worden verward met voor Nederland zeldzame parasieten.

#### Literatuur

- Beaver. Clinical Parasitology. 9th Edition. Lea & Febiger 1984.
- Dupouy-Camet J, Peduzzi R. Current situation of human diphyllbothriasis in Europe. Eurosurveill 2004;9:31-5.
- Polderman A, Rijpstra AC. Medische Parasitologie. 3e druk. 1999. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten.
- Cook GC, Zumla A [eds.]. Manson's Tropical Diseases. 21e druk. 2004. W.B. Saunders, Philadelphia, Verenigde Staten.
- Krauss H, Weber A, Appel M, et al. Zoonoses. 3e druk. 2003. ASM Press, Washington DC, Verenigde Staten.

# Developing a consensus for PCR diagnosis of fungal infections: The end of 'wheel reinvention'?

R. Barton

#### Summary

In 2003, a 39 year old Chinese ICU physician who had contracted the SARS virus died and on autopsy abscesses containing *Aspergillus fumigatus* were seen in his brain, lungs, heart, liver, kidney, spleen, stomach, pancreas, and adrenal glands.<sup>1</sup> This secondary fungal infection which contributed to his death, and was attributed in part to the extensive use of corticosteroids, prompted Wu *et al.*<sup>2</sup> to call for the monitoring of all SARS patients using PCR-based methods for the early detection of invasive aspergillosis.

**Keywords:** fungus, *Aspergillus fumigatus*, *Candida*, polymerase chain reaction, galactomannan

While SARS is an unusual, and, thankfully now, unlikely predisposing factor for invasive aspergillosis, this incident highlights the awareness of developments in the diagnosis of invasive fungal infections, and in particular the popularity of molecular approaches. The rationale for DNA detection methods for the diagnosis of systemic fungal infections is now well rehearsed.<sup>3</sup> Such infections are rarely associated with specific clinical signs; imaging, particularly computerized tomography, is useful but limited by non-specific signs and often associated with logistic difficulties. Culture of sterile sites is very useful for some infections such as blood culture for candidosis and some mould infections but *Aspergillus* is rarely grown from blood in invasive aspergillosis despite some 25 tot 30 percent of patients developing dissemination from pulmonary disease. Biopsy material would provide a proven diagnosis but in the patients at risk (haematological malignancy, transplant recipients) obtaining such specimens is often risky. Antibodies to fungal pathogens are either not produced in the immunocompromised patients affected or difficult to interpret. Antigen testing, particularly the *Aspergillus* galactomannan test has proved its worth but there remain doubts as to whether invasive disease is detected early enough to allow effective treatment.

The study and publication of PCR-based diagnosis of systemic fungal infections is a 'growth industry'. In the last

five years there have been (by my rough estimate) at least 35 published patient-based studies of PCR diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised patients alone. This is along side the reviews, reports of applications of PCR-based diagnosis in other clinical settings and other fungal infections, *in vitro* studies and investigations using animal models. This brief review cannot exhaustively catalogue the literature but will focus on recent developments in our understanding of the use DNA-based diagnostic approaches, primarily in aspergillosis, and consider the future for a standardized method for this type of investigation.

#### The early years

Historically, although there had been several previous studies, it was probably Herman Einsele's laboratory's report in 1997 of the development and application of a sensitive and specific PCR assay for the detection of *Aspergillus* and *Candida* DNA in blood samples from febrile neutropenic patients that created the hope that this approach was feasible.<sup>4</sup> The clinical significance of the findings was underlined by the observation that for both *Aspergillus* and *Candida* infections, not only was there good correlation with culture and histopathological evidence, but that patients whose PCR signal remained positive in succeeding weeks tended not to survive while those where the PCR became negative typically had a favourable outcome. Many studies in succeeding years confirmed the view that it was possible to detect the DNA of fungal pathogens such as *Aspergillus* and *Candida* in the blood of patients with systemic infections, and to use this investigation as a diagnostic tool. In 2001 Bucheidt *et al.* reviewed 7 studies of blood-based detection and 5 of bronchoalveolar lavage analysis of *Aspergillus* DNA involving a somewhat remarkable 1060 patients and 4679 samples.<sup>5</sup> Sensitivities ranged from 63 to 100 (weighted

R. Barton, PhD, Mycology Reference Centre, Department of Microbiology, Leeds General Infirmary, Leeds LS1 3EX, United Kingdom

Table 1. Definitions of invasive fungal infections in patients with cancer and recipients of hematopoietic stem cell transplants. (Reference : Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. 2002)

CATEGORY, TYPE OF INFECTION	DESCRIPTION
Proven invasive fungal infections	
Deep tissue infections	
Molds <sup>a</sup>	Histopathologic or cytopathologic examination showing hyphae from needle aspiration or biopsy specimen with evidence of associated tissue damage (either microscopically or unequivocally by imaging); or positive culture result on a sample obtained by sterile procedure from normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with infection, excluding urine and mucous membranes
Yeasts <sup>a</sup>	Histopathologic or cytopathologic examination showing yeast cells ( <i>Candida</i> species may also show pseudohyphae or true hyphae) from specimens of needle aspiration or biopsy excluding mucous membranes; or positive culture result on a sample obtained by sterile procedure from normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with infection, excluding urine, sinuses, and mucous membranes; or microscopy (India ink, mucicarmine stain) or antigen positivity <sup>b</sup> for <i>Cryptococcus</i> species in CSF
Fungemia	
Molds <sup>a</sup>	Blood culture that yields fungi, excluding <i>Aspergillus</i> species and <i>Penicillium</i> species other than <i>Penicillium marneffeii</i> , accompanied by temporally related clinical signs and symptoms compatible with relevant organism
Yeasts <sup>a</sup>	Blood culture that yields <i>Candida</i> species and other yeasts in patients with temporally related clinical signs and symptoms compatible with relevant organism
Endemic fungal infections <sup>c</sup>	
Systemic or confined to lungs	Must be proven by culture from site affected, in host with symptoms attributed to fungal infection; if culture results are negative or unattainable, histopathologic or direct microscopic demonstration of appropriate morphological forms is considered adequate for dimorphic fungi ( <i>Blastomyces</i> , <i>Coccidioides</i> and <i>Paracoccidioides</i> species) having truly distinctive appearance; <i>Histoplasma capsulatum</i> variant <i>capsulatum</i> may resemble <i>Candida glabrata</i>
Disseminated	May be established by positive blood culture result or positive result for urine or serum antigen by means of RIA <sup>17</sup>
Probable invasive fungal infections	At least 1 host factor criterion (see table 2); and 1 microbiological criterion; and 1 major (or 2 minor) clinical criteria from abnormal site consistent with infection
Possible <sup>d</sup> invasive fungal infections	At least 1 host factor criterion; and 1 microbiological or 1 major (or 2 minor) clinical criteria from abnormal site consistent with infection

<sup>a</sup> Append identification at genus or species level from culture, if available.

<sup>b</sup> False-positive cryptococcal antigen reactions due to infection with *Trichosporon beigeli*<sup>1</sup>, infection with *Stomatococcus mucilaginosus*<sup>2</sup>, circulating rheumatoid factor<sup>3</sup>, and concomitant malignancy<sup>4</sup> may occur and should be eliminated if positive antigen test is only positive result in this category.

<sup>c</sup> Histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, and paracoccidioidomycosis.

<sup>d</sup> This category is not recommended for use in clinical trials of antifungal agents but might be considered for studies of empirical treatment, epidemiological studies, and studies of health economics.

mean 91 percent) and specificities 65 to 100 (weighted mean 88 percent). However, it was not until 2002 when the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the US NIH Mycoses Study Group (MSG) published a proposed (and now widely accepted) set of diagnostic criteria for the categorization of patients with invasive fungal infection in immunocompromised cancer patients and stem cell transplant recipients.<sup>6</sup> These criteria, not surprisingly, did not include PCR results in making an assessment as to whether a patient has a proven, probable or possible fungal infection, but have provided an extremely useful set of standards for case definition when reporting the results of PCR tests that can then be readily compared,<sup>7</sup> as well as provoking discussion on the significance and interpretation of results.<sup>8</sup>

This rationalization of disease categories has perhaps highlighted the two main outstanding issues that have prevented PCR diagnosis of invasive aspergillosis and other fungal infections from becoming routine, and from being included in the laboratory investigations used to define probable cases in the second version of the soon to be published EORTC/MSG criteria. These are i) which are the best specimens for PCR diagnosis and ii) what the standard methodology should be for the extraction and amplification of DNA from clinical material.

#### Sample choice for diagnostic fungal PCR

The sample of choice for the diagnosis of systemic fungal infections will to some extent reflect the aetiological agent. In the case of invasive aspergillosis where the respiratory

tract is affected, and where culture of BAL material has a low sensitivity (c. 50 percent) but generally excellent specificity, PCR detection of *Aspergillus* DNA from BAL has long been advocated and often demonstrated, not withstanding the concerns about the presence of DNA from contaminating/colonising fungal material.<sup>9-11</sup> However, some studies comparing the galactomannan assay with PCR, PCR was less effective at detecting the presence of *Aspergillus* in patients with proven or probable invasive aspergillosis.<sup>11</sup> Furthermore, regular bronchoscopies on the kinds of patients at risk of invasive fungal infections carries significant risk and is typically restricted to patients with well defined lesions on CT.

Blood has always been targeted as a preferable specimen both in terms of ease of sampling and of interpretation (if fungal DNA is present in blood it is more likely to represent invasive disease). However, for *Aspergillus* this has focused debate on a curious paradox which has important implications for diagnostic techniques. It is well documented that in 25 to 30 percent of cases of pulmonary invasive aspergillosis, there is dissemination to extrapulmonary sites, typically the brain, the skin and kidney but including almost any organ,<sup>12</sup> however *Aspergillus* is isolated from blood culture extremely rarely.<sup>13</sup> If, as has been hypothesized,<sup>14</sup> dissemination occurs very briefly and it is statistically unlikely to sample blood containing viable fungus, DNA present in blood specimens may be present in non-viable cell fragments either free in the blood or within phagocytic cells or possibly as free DNA in the serum. Loeffler *et al.* sought to address this issue by analysing multiple plasma and whole blood specimens from 3 patients with proven invasive aspergillosis.<sup>15</sup> DNA present in cellular material, free or associated with leucocytes would be pelleted by their method of processing, while plasma, also processed by centrifugation would only permit the detection of free DNA. Whole blood was found to be more sensitive than plasma both on a per patient basis (3/3 vs. 2/3 patients) and also per specimen (41/96 vs. 19/96). However, in publications from the laboratory of Stephane Bretagne, it has been argued that this result made use of an assay that was evaluated using blood specimens spiked with *Aspergillus* conidia, which is generally agreed to be unrepresentative of the clinical material,<sup>16</sup> and that an assay optimized using the extraction of free DNA from blood, serum or plasma shows no differences in the efficiency of DNA detection in patients with invasive aspergillosis between these specimen types.<sup>17</sup> The main concern over the assumption that free DNA from *Aspergillus* or other fungi is present in the serum of infected patients is the suspicion that it would be rapidly degraded by Dnases.<sup>15</sup> Little is known about the dynamics of serum DNA in humans though in a recent animal model of disseminated candidosis the gradual increase of free *Candida* DNA in the plasma was readily detected by PCR.<sup>18</sup>

A key factor may be the use of blood tubes containing the anticoagulant EDTA which will inhibit nuclease activity and has been shown to provide a stable environment for DNA for up to 72 hours.<sup>19</sup>

#### A Standard method for Diagnostic Fungal PCR

There are almost endless variations in the design of assays for the extraction and detection of fungal DNA from clinical material. In-house extraction methods are by their nature full of possible variables,<sup>20</sup> and even when kits or automated extraction methods are used, pre-extraction steps have often been found to be important.<sup>21</sup> Compound these variables with choices of primer and probe in terms of target and sequence, reagent source, PCR platform (block-based assay, realtime PCR) and detection method (gel-based, gel blot, dot blot, ELISA, realtime detection) and it is no surprise that with almost every new study of PCR diagnosis of fungal infections a new or variant method is reported. This profusion of new methods must be driven in part (the cynic would say) by the desire of technologists to establish their own approaches but probably also (the realist should admit) by the inevitable difficulties in reproducing the results of published tests in another laboratory. Thus in the United Kingdom a group of scientists and clinicians, joined later by others from the Republic of Ireland started a venture in 2001 to attempt to find a consensus method for the detection of fungal DNA in clinical specimens by the distribution of panels of material to different laboratories and looking a reproducibility. Five years and 3 panels later, the UK Irish Consensus Group on Fungal PCR has recently published their findings.<sup>22</sup> Focussing eventually on the detection of *A. fumigatus* DNA, by two different assays (found to perform well in previous analyses), an interesting assay-platform-extract specific anomaly was detected that was entirely unexpected. In general extracts of DNA from water were readily detected by all of the 10 laboratories taking part, by both of the realtime PCR assays being evaluated and on all 3 of the different realtime PCR machines available to the different laboratories with results being remarkably reproducible. However, when extracts of *Aspergillus* DNA from conidia spiked into blood were analysed one of the assays performed poorly on one particular make of realtime PCR machine. While the exact reason for this difference is still unclear, sequencing of the product from that reaction indicated that it was related to sequence conservation between *Aspergillus* and human 18S rRNA sequences that resulted in the primers amplifying significant amounts of human product, competing for the *Aspergillus* target.<sup>22</sup> An assay targeting sequences with less conservation between *Aspergillus* and *Homo sapiens* did not suffer from this effect. This finding that primers designed to bind to conserved target sequences within for example the rRNA genes, with the aim of being able to amplify DNA from any fungus and provide a useful indicator when negative of when empirical



Table 2. Host factor, microbiological, and clinical criteria for invasive fungal infections in patients with cancer and recipients of hematopoietic stem cell transplants. Reference: Ascioğlu, S., Rex, J. H. de Pauw, B. *et al.* (2002)

TYPE OF CRITERIA	CRITERIA
Host factors	Neutropenia (<500 neutrophils/mm <sup>3</sup> for >10 days)
	Persistent fever for >96 h refractory to appropriate broad-spectrum antibacterial treatment in high-risk patients
	Body temperature either >38°C or <36°C and any of the following predisposing conditions: prolonged neutropenia (>10 days) in previous 60 days, recent or current use of significant immunosuppressive agents in previous 30 days, proven or probable invasive fungal infection during previous episode of neutropenia, or coexistence of symptomatic AIDS
	Signs and symptoms indicating graft-versus-host disease, particularly severe (grade 2) or chronic extensive disease
	Prolonged (>3 weeks) use of corticosteroids in previous 60 days
Microbiological	Positive result of culture for mold (including <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , or <i>Scedosporium</i> species or Zygomycetes) or <i>Cryptococcus neoformans</i> or an endemic fungal pathogen <sup>a</sup> from sputum or bronchoalveolar lavage fluid samples
	Positive result of culture or findings of cytologic/direct microscopic evaluation for mold from sinus aspirate specimen
	Positive findings of cytologic/direct microscopic evaluation for mold or <i>Cryptococcus</i> species from sputum or bronchoalveolar lavage fluid samples
	Positive result for <i>Aspergillus</i> antigen in specimens of bronchoalveolar lavage fluid, CSF, or 2 blood samples
	Positive result for cryptococcal antigen in blood sample <sup>b</sup>
	Positive findings of cytologic or direct microscopic examination for fungal elements in sterile body fluid samples (e.g., <i>Cryptococcus</i> species in CSF)
	Positive result for <i>Histoplasma capsulatum</i> antigen in blood, urine, or CSF specimens <sup>17</sup>
	Two positive results of culture of urine samples for yeasts in absence of urinary catheter
	<i>Candida</i> casts in urine in absence of urinary catheter
	Positive result of blood culture for <i>Candida</i> species
Clinical	Must be related to site of microbiological criteria and temporally related to current episode
Lower respiratory tract infection	
Major	Any of the following new infiltrates on CT imaging: halo sign, air-crescent sign, or cavity within area of consolidation <sup>c</sup>
Minor	Symptoms of lower respiratory tract infection (cough, chest pain, hemoptysis, dyspnea); physical finding of pleural rub; any new infiltrate not fulfilling major criterion; pleural effusion
Sinonasal infection	
Major	Suggestive radiological evidence of invasive infection in sinuses (i.e., erosion of sinus walls or extension of infection to neighboring structures, extensive skull base destruction)
Minor	Upper respiratory symptoms (e.g., nasal discharge, stuffiness); nose ulceration or eschar of nasal mucosa or epistaxis; periorbital swelling; maxillary tenderness; black necrotic lesions or perforation of hard palate
CNS infection	
Major	Radiological evidence suggesting CNS infection (e.g., mastoiditis or other parameningeal foci, extradural empyema, intraparenchymal brain or spinal cord mass lesion)
Minor	Focal neurological symptoms and signs (including focal seizures, hemiparesis, and cranial nerve palsies); mental changes; meningeal irritation findings; abnormalities in CSF biochemistry and cell count (provided that CSF is negative for other pathogens by culture or microscopy and negative for malignant cells)
Disseminated fungal infection	Papular or nodular skin lesions without any other explanation; intraocular findings suggestive of hematogenous fungal chorioretinitis or endophthalmitis
Chronic disseminated candidiasis	Small, peripheral, targetlike abscesses (bull's-eye lesions) in liver and/or spleen demonstrated by CT, MRI, or ultrasound, as well as elevated serum alkaline phosphatase level; supporting microbiological criteria are not required for probable category
Candidemia	Clinical criteria are not required for probable candidemia; there is no definition for possible candidemia

<sup>a</sup> *H. capsulatum* variant *capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, or *Paracoccidioides brasiliensis*.

<sup>b</sup> See table 1 footnote b for causes of false-positive reactions that must be considered and eliminated from consideration.

<sup>c</sup> In absence of infection by organisms that may lead to similar radiological findings including cavitation, such as *Mycobacterium*, *Legionella*, and *Nocardia* species.

antifungal treatment could be withheld or stopped, may present difficulties in the detection of the often very low level of fungal DNA present in clinical specimens. However, with these caveats brought to light, such studies have enabled confidence in the use of assays and a recent study from some of the UK groups involved using one of the validated methods has shown excellent sensitivity and specificity in the diagnosis of invasive aspergillosis in patients with haematological malignancies.<sup>21</sup>

#### Rival/complementary approaches to PCR

The detection of galactomannan and related antigens found in the cell wall and other components of *Aspergillus* species have long been used with varying degrees of success for the diagnosis of invasive aspergillosis.<sup>23</sup> Some reports of the performance of this test are glowing with greater than 90 percent sensitivity and specificity. Other studies find many patients with proven or probably invasive aspergillosis are repeatedly negative for serum galactomannan.<sup>23</sup> Patients with invasive aspergillosis are likely at some point to have detectable levels of this antigen present in their serum at some point during their infection. Controversy continues over issues such as sensitivity in patients on antifungal therapy, contaminating antigen in some antibacterials that may lead to false positives and changes in the level of signal used to indicate a positive result.<sup>23</sup> However, one of the key attractions of the assay is that it is a manufactured, standardized kit with generally good inter-laboratory reproducibility and it continues to be widely used, particularly in Europe and increasingly in the US. Unlike PCR it is part of the EORTC/MSG criteria for the definition of patients with invasive fungal infections. Comparisons of the galactomannan and various PCR tests have now been extensively reported but an initial attempt to construct a table of recent results for this review was abandoned due to the various differences in mode of analysis, galactomannan cutoffs and PCR variables used, and reflects the real difficulties in comparing diagnostic tools in studies of fungal infections. Millon *et al.*<sup>24</sup> looked at whether a realtime PCR test might aid assessment of a first positive galactomannan test (with a cutoff index of 1.5) and while results were not clear cut, they suggested that a PCR positive result may indicate a more advanced state of disease and argued that both tests would provide the most complete picture in order to manage patients more effectively, a position consistent with the earlier results from this laboratory.<sup>17</sup> Sanguinetti *et al.*<sup>25</sup> reported similar findings when investigating BAL specimens. Using a PCR ELISA compared to galactomannan in a study of haematology patients, Scotter *et al.*<sup>26</sup> found PCR to be much more sensitive in detecting patients with proven or probable invasive Aspergillosis. The study of White *et al.*<sup>21</sup> found good agreement between a nested realtime PCR assay and the galactomannan assay, though PCR gave an overall higher sensitivity. A study by Buchheidt

*et al.*<sup>27</sup> looking at a nested PCR assay and a realtime PCR assay together with the galactomannan test. The nested PCR was shown to be superior to galactomannan detection which was itself better than the realtime PCR. These results were perhaps surprising and disappointing, many laboratories are reluctant to work with nested PCR assays due to the increased problems of contamination and realtime PCR assays are generally thought to be the way forward in infectious disease diagnostic technology. In contrast, Kawazu *et al.*<sup>28</sup> comparing a realtime PCR together with a galactomannan cutoff index of 0.6, which is close to the figure now recommended by the manufacturer in the US and Europe of 0.5, found that the galactomannan assay performed best for the screening of patients at risk for invasive aspergillosis. Mennink-Kersten *et al.*<sup>29</sup> have examined the release of galactomannan and DNA during growth of *A. fumigatus* *in vitro* and found that galactomannan and related antigens are released during logarithmic growth whilst DNA is only released during stationary phase during hyphal lysis. It is studies such as this that will continue to shed important light into which tests are best suited for the diagnosis of invasive aspergillosis and other fungal infections and when to use them. Another marker for invasive fungal infections, 1-3 β-D-glucan is also increasingly being considered though studies are currently limited and Kawazu *et al.*<sup>28</sup> did not find this assay to be as useful as galactomannan detection.

#### The moral?

The moral of this story will be no surprise. Standardisation of molecular diagnostics for fungal infections is well overdue. The widely accepted EORTC/MSG criteria were never perfect, but they are a well considered and good standard that has become an invaluable document for the microbiology community to debate and discuss and as will happen soon, be revised. Working with the UK-Irish Fungal Consensus Group for Fungal PCR has convinced me of the importance of having a good, if not perfect, standard method agreed amongst the mycology community, against which others with possibly superior methods can be tested against, new standards proposed and better standard tests will evolve. Dr. J.P. Donnelly (Radboud University Nijmegen Medical Centre) has recently proposed and now rallied European interest around an ambitious project to develop a consensus PCR method primarily for aspergillosis and validate it in appropriate patient groups, then assess its overall utility in a larger study.<sup>30</sup> Discussion at satellite meeting to the International Society for Human and Animal Mycoses Congress in Paris in June this year showed both great interest in this project together with the complexity of the issues needed to be resolved. The first, and arguably most important standard to set is for the diagnosis of invasive aspergillosis and should probably initially look at both whole blood and serum (the arguments and evidence

are compelling on both sides) and make use, as much as possible, of automated extraction methods as well as realtime PCR machines. Commercial fungal PCR assays for many years conspicuous by their absence, have emerged and will play a role, possibly by becoming the standard.

SARS came and went. Immune suppression during the treatment of patients with haematological and other malignancies, and stem cell and solid organ transplantation is likely to be here to stay for longer and with it the continued risk of life-threatening fungal infections. There is little doubt that improved diagnostic tests will lead to improvements in survival and reduced morbidity. The challenge for the clinician and laboratory scientist is now on to agree on a first consensus method for the detection of fungal DNA, and let the evolution of further methodology take its course.

#### Acknowledgements

I am grateful to Dr Brian Jones at Glasgow Royal Infirmary for comments on the manuscript.

#### References

1. Wang H, Ding Y, Li X, Yang L, Zhang W, Kang W. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids. *N Engl J Med* 2003;349:507-8.
2. Wu YP, Wei R, Verhoef J. Real time assay of *Aspergillus* should be used in SARS patients receiving corticosteroids. *Brit Med J* 2003;326:1358-62.
3. Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;173:707-17.
4. Einsele H, Hebart H, Roller G, Loeffler J, Rothenhofer I, Muller CA, et al. Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. *J Clin Microbiol* 1997;35:1353-60.
5. Buchheidt D, Spiess B, Hehlmann R. Systemic infections with *Aspergillus* species in patients with hematological malignancies: current serological and molecular diagnostic approaches. *Onkologie* 2001;24:531-6.
6. Ascioglu S, Rex JH, Pauw B de, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
7. Jordanides NE, Allan EK, McLintock LA, Copland M, Devaney M, Stewart K, et al. A prospective study of real-time panfungal PCR for the early diagnosis of invasive fungal infection in haemato-oncology patients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:389-95.
8. Verweij PE, Klont RR, Donnelly JP. Validating PCR for detecting invasive aspergillosis. *Br J Haematol* 2004;127:235-6.
9. Einsele H, Quabeck K, Muller K-D, Hebart H, Rothenhofer I, Loeffler, J, et al. Prediction of invasive pulmonary aspergillosis from colonisation of lower respiratory tract before marrow transplantation. *Lancet* 1999;352:1443.
10. Rantakokko-Jalava K, Laaksonen S, Issakainen J, Vauras J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, et al. Semiquantitative detection by real-time PCR of *Aspergillus fumigatus* in bronchoalveolar lavage fluids and tissue biopsy specimens from patients with invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:4304-11.
11. Musher B, Fredricks D, Leisenring W, Balajee SA, Smith C, Marr KA. *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol* 2004;42:5517-22.
12. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW (2005). The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol* 2005;43 (Suppl 1): S207-38.

13. Duthie R, Denning DW. *Aspergillus* fungemia: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1995;20:598-605.
14. Hummel M, Baust C, Kretschmar M, Nichterlein T, Schleiermacher D, Spiess B, et al. Detection of *Aspergillus* DNA by a nested PCR assay is superior to blood culture in an experimental murine model of invasive aspergillosis. *J Med Microbiol* 2004;53:803-6.
15. Loeffler J, Hebart H, Brauchle U, Schumacher U, Einsele H. Comparison between plasma and whole blood specimens for detection of *Aspergillus* DNA by PCR. *J Clin Microbiol* 2000;38:3830-3.
16. Costa C, Vidaud D, Olivi M, Bart-Delabesse E, Vidaud M, Bretagne S. Development of two real-time quantitative TaqMan PCR assays to detect circulating *Aspergillus fumigatus* DNA in serum. *J Microbiol Methods* 2001;44:263-9.
17. Costa C, Costa J-M, Desterke C, Botterel F, Cordonnier C, Bretagne S. Real-time PCR coupled with automated DNA extraction and detection of galactomannan antigen in serum by enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2002;40:2224-7.
18. Kasai M, Francesconi A, Petraitiene R, Petraitis V, Kelaher AM, Kim HS, et al. Use of quantitative real-time PCR to study the kinetics of extracellular DNA released from *Candida albicans*, with implications for diagnosis of invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol* 2006;44:2475-80.
19. Hebart H, Loeffler J, Reitze H, Engel A, Schumacher U, Klingebiel T, et al. Prospective screening by a panfungal polymerase chain reaction assay in patients at risk for fungal infections: implications for the management of febrile neutropenia. *Brit J Haematol* 2000;111:635-40.
20. Loeffler J, Hebart H, Schumacher U, Reitze H, Einsele H. Comparison of different methods for extraction of DNA of fungal pathogens from cultures and blood. *J Clin Microbiol* 1997;35:3311-2.
21. White PL, Linton CJ, Perry MD, Johnson EM, Barnes RA. The evolution and evaluation of a whole blood polymerase chain reaction assay for the detection of invasive aspergillosis in hematology patients in a routine clinical setting. *Clin Infect Dis* 2006;42:479-86.
22. White PL, Barton R, Guiver M, Linton CJ, Wilson S, Smith M, et al, on behalf of the UK Fungal PCR consensus group. A consensus on fungal PCR diagnosis? - A UK-Ireland evaluation of PCR methods for detection of systemic fungal infections. *J Molecul Diagn* 2006;8:376-84.
23. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-57.
24. Millon L, Piarroux R, Deconinck E, Bulabois CE, Grenouillet F, Rohrlisch P, et al. Use of real-time PCR to process the first galactomannan-positive serum sample in diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2005;43:5097-101.
25. Sanguinetti M, Posteraro B, Pagano L, Pagliari G, Fianchi L, Mele L, et al. Comparison of real-time PCR, conventional PCR, and galactomannan antigen detection by enzyme-linked immunosorbent assay using bronchoalveolar lavage fluid samples from hematology patients for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41:3922-5.
26. Scotter JM, Campbell P, Anderson TP, Murdoch DR, Chambers ST, Patton WN. Comparison of PCR-ELISA and galactomannan detection for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Pathology* 2005;37:246-53.
27. Buchheidt D, Hummel M, Schleiermacher D, Spiess B, Schwerdtfeger R, Cornely OA, et al. Prospective clinical evaluation of a LightCycler-mediated polymerase chain reaction assay, a nested-PCR assay and a galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay for detection of invasive aspergillosis in neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2004;125:196-202.
28. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, Aoki K, Kurokawa M, Chiba S, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1->3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 2004;42:2733-41.
29. Mennink-Kersten MA, Ruegebrink D, Wasei N, Melchers WJ, Verweij PE. In vitro release by *Aspergillus fumigatus* of galactofuranose antigens, 1,3-beta-D-glucan, and DNA, surrogate markers used for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2006;44:1711-8.
30. Donnelly JP. Polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis: Getting closer but still a ways to go. *Clin Infect Dis* 2006;42:487-9.

#### BOEKBESPREKING

## GRIEP! De angst voor de pandemie en de feiten

Auteur: Reinold Vugs  
Uitgever: Karakter Uitgevers B.V.  
ISBN 90 6112 963 X  
Prijs: € 6,95

Reinold Vugs is een zelfstandig journalist die blijkbaar al jarenlang gefascineerd is door het griepvirus. Eerder werd in dit tijdschrift zijn boek 'In veel huizen wordt gerouwd. De Spaanse griep in Nederland' besproken door collega dr. R.J.A. Diepersloot (Ned Tijdschr Med Microbiol 2003;11(3):84). Dit laatste boek vormt vooral een journalistiek verslag van de periode 1918-1919 waarbij rijkelijk geput wordt uit de kranten, dagboeken en verslagen uit die periode. In het boek 'GRIEP! De angst voor de pandemie en de feiten' (met een voorwoord van prof. dr. A. Osterhaus) wordt op duidelijke en wetenschappelijk verantwoorde wijze ingegaan op wat griep is en op de kenmerken van de diverse influenzavirussen. Zowel humane als aviaire influenza worden besproken. Daarna komen de drie pandemieën van de twintigste eeuw aan bod. Kort en bondig worden ze omschreven met foto's en citaten uit tijdschriften en kranten van die tijd. Vervolgens worden

#### SAMENVATTING RICHTLIJNEN

## Richtlijn 'Diagnostiek en antimicrobiële behandeling van recidiverende lagereluchtweginfecties' en Richtlijn 'Niet-maligne pleuravocht'

M.F. Peeters

Eind 2005 is in het kader van de Evidence Based RichtlijnOntwikkeling, de richtlijn 'Diagnostiek en antimicrobiële behandeling van recidiverende lagereluchtweginfecties' verschenen.<sup>1</sup>

De Commissie Richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) heeft een ad-hoc-werkgroep verzocht de genoemde

de aanwijzingen voor een nieuwe pandemie beschreven, alsmede de maatregelen die gezondheidsautoriteiten hebben genomen. In de bijlage van het boek bevindt zich een Chronologie H5N1 waarin de gebeurtenissen vanaf 1996 (H5N1 wordt geïsoleerd bij een gans op een boerderij in de Chinese provincie Guangdong) tot en met 26 oktober 2005 (Kroatië bevestigt de aanwezigheid van H5N1 in wilde vogels) worden beschreven. Het boekje zelf eindigt met 'Zoetermeer, 16 december 2005', dus nieuwe ontwikkelingen in het jaar 2006 komen niet meer aan de orde. Dit boek is vooral van belang in het kader van een reële en verantwoorde gezondheidsvoorlichting. Mensen zijn de laatste jaren overstelpt met schreeuwerige krantenartikelen en weekendbijlagen die de problematiek rondom een dreigende pandemie absoluut niet genuanceerd behandelden. Reinold Vugs is erin geslaagd om voor de geïnteresseerde leek de problematiek rondom influenza zeer goed te schetsen.

Dr. M.F. Peeters, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, St. Elisabeth Ziekenhuis, Postbus 747, 5000 AS Tilburg.

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



Medische Microbiologie (dr. M.F. Peeters), naast longartsen met ervaring in de diagnostiek en de behandeling van lagereluchtweginfecties.

De richtlijn is een document met aanbevelingen voor diagnostiek en antibiotische behandeling bij recidiverende lagereluchtweginfecties ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op goed medisch handelen.

Na ampele overwegingen is de werkgroep tot de volgende definitie van patiënten met recidiverende lagereluchtweginfecties gekomen: *patiënten ouder dan 18 jaar met recidiverende bacteriële lagereluchtweginfecties die bij voorkeur zijn vastgesteld door middel van kweken en gepaard gaan met minimaal vier ziekte-episoden per jaar, en patiënten met chronische lagereluchtweginfecties die niet (goed) reageren op ingestelde therapie.*

*HIV-positieve patiënten en iatrogeen immuungecompromiteerde patiënten (chemotherapie, transplantatie) worden uitgesloten.* Recidiverende lagereluchtweginfecties kunnen worden gezien bij obstructieve longziekten zoals astma of COPD. Ook allergische factoren kunnen een rol spelen. Bovendien kunnen infecties in het KNO-gebied als bronchitis bij recidiverende lagereluchtweginfecties. De werkgroep heeft gemeend dat het niet opportuun is in deze richtlijn bovengenoemde aandoeningen te bespreken en in te gaan op de diagnostiek en de behandeling ervan.

De richtlijn is ook voor artsen-microbioloog van belang. Iedere aandoening geassocieerd met recidiverende luchtweginfecties kent min of meer zijn eigen microbiologie, die ook weer kan veranderen in de tijd. In hoofdstuk 4 van de richtlijn wordt daarop ingegaan. Daarnaast wordt in de richtlijn ingegaan op de radiologische diagnostiek van bronchiëctasieën en de immunologische diagnostiek, de diagnostiek bij verdenking op cystic fibrosis en de diagnostiek bij verdenking op primaire ciliaire dyskinesie. Wat de behandeling betreft wordt ingegaan op de antimicrobiële therapie bij bronchiëctasieën en op de waarde van onderhoudsbehandeling met macroliden bij bronchiëctasieën.

Daarnaast wordt de waarde van gammaglobulinesuppletie bij patiënten met immunologische afweerstoornissen en op de behandeling van cystic fibrosis beschreven.

Ook de richtlijn 'Niet-maligne pleuravocht', geïnitieerd door de NVALT en methodologisch ondersteund door het CBO met financiering van het OMS, is voor artsen-microbioloog interessant.<sup>2</sup>

Pleuravocht is een vochtophoping tussen de pleura parietalis en de pleura visceralis. Niet-maligne pleuravocht betreft pleuravocht zonder aangetoonde maligniteit. Een minimale hoeveelheid pleuravocht is fysiologisch. Deze richtlijn beschrijft hoe moet worden omgegaan met pathologisch toegenomen pleuravocht. Als een maligniteit in de pleura is aangetoond of zeer aannemelijk is, wordt verwezen naar de in 2004 verschenen richtlijn 'Maligne pleuravocht'. De richtlijn 'Niet-maligne pleuravocht' is monodisciplinair gericht, de kennis en kunde van relevante specialismen zijn echter nadrukkelijk meegenomen in een adviesraad waarin onder andere een arts-microbioloog (dr. M.F. Peeters) zitting had. Parapneumonische effusie en empyeem worden vaak gezien bij pneumonie of longabces. De definitie van een empyeem is: *elke parapneumonische effusie waarbij bacteriën worden gekweekt*. In ongeveer de helft van de gevallen is empyeem het gevolg van een bacteriële pneumonie. Naast etiologie wordt in de richtlijn ingegaan op laboratoriumdiagnostiek zoals op de chemische analyse (een parapneumonische effusie is per definitie een exsudaat) en op de microbiële diagnostiek. Ook de diverse vormen van radiologisch onderzoek komen aan de orde. Voor de antibiotische therapiekeuze wordt verwezen naar de Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van CAP'. Directe intrapleurale instillatie van antibiotica wordt als obsoleet beschouwd. In een subgroep patiënten met parapneumonische effusie bij wie met radiologische onderzoeken diversen loketten zijn aangetoond, leidt een behandeling met fibrinolytica tot snellere daling van koorts en snelle verbetering in het algemeen. Vanzelfsprekend worden in de richtlijn ook andere oorzaken naast infecties van niet-maligne pleuravocht besproken (decompensatio cordis, levercirrose, nefrotisch syndroom, pleuravocht bij collageenziekten, M. Wegener, pleuravocht bij geneesmiddelen, pleuravocht bij longembolie, etc.).

#### Referenties

1. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn Diagnostiek en antimicrobiële behandeling van recidiverende lagereluchtweginfecties. 2005, Van Zuiden Communications B.V., Alphen aan den Rijn. ISBN 90-8523-096-9.
2. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn Niet-maligne pleuravocht. 2006, Van Zuiden Communications B.V., Alphen aan den Rijn. ISBN 90-8523-114-0.

Beide richtlijnen zijn in boekvorm te bestellen via [www.vanzuidencommunications.nl](http://www.vanzuidencommunications.nl).  
Prijs per boek: € 18,- incl. BTW en excl. verzendkosten.

## Evolution of HIV-1 protease inhibitor resistance

N.M. van Maarseveen

Een groot probleem bij de behandeling van HIV-1-infecties met antiretrovirale middelen is de ontwikkeling en transmissie van resistentie. Het is *in vitro* aangetoond dat HIV-1 resistent kan worden tegen alle individuele antiretrovirale middelen die op dit moment beschikbaar zijn voor behandeling door de initiële selectie van slechts een of twee aminozuiveranderingen in de virale genen waartegen de antiretrovirale middelen gericht zijn. Hierdoor wordt de suggestie gewekt dat HIV-1 geen of nauwelijks evolutionaire beperkingen heeft. In dit promotieonderzoek is in meer detail onderzoek gedaan naar de evolutionaire beperkingen van HIV-1 in relatie tot antiretrovirale middelen, in het bijzonder de HIV-1-proteaseremmers.

#### Evolutie van HIV-1 in aanwezigheid van proteaseremmers

Allereerst is er onderzoek gedaan naar de evolutie van HIV-1 in aanwezigheid van een nieuwe experimentele HIV-1-proteaseremmer (RO033-4649) met een intrinsieke hoge genetische barrière voor resistentie. Om resistent te worden tegen deze nieuwe remmer heeft HIV-1 meerdere aminozuiveranderingen nodig in het virale protease, het gen waartegen de remmer is gericht. In dit proefschrift is onderzocht of HIV-1 *in vitro* in staat is resistent te worden tegen deze nieuwe proteaseremmer. *In vitro* selectie-experimenten in aanwezigheid van een toenemende concentratie proteaseremmer laten zien dat HIV-1 niet in staat is meerdere aminozuiveranderingen in het proteasegen te selecteren om op die manier resistent te worden. Wel is HIV-1 in staat om op een alternatieve manier resistent te worden. Mutaties in een van de natuurlijke substraten (NC/p1 knipplaats) van het virale protease resulteerden in resistentie, niet alleen tegen de nieuwe experimentele remmer maar ook tegen alle proteaseremmers die op dit moment worden gebruikt voor behandeling. Verder is aangetoond dat dit alternatieve resistentiemechanisme ook een rol lijkt te spelen *in vivo* bij de proteaseremmers die op dit moment voor behandeling worden gebruikt.

Dit alternatieve mechanisme is echter tot op heden niet opgemerkt omdat de regio waarin de mutaties zich bevinden, niet is geïncludeerd in de meeste genotypische resistentie-assays.

#### Evolutie van proteaseremmer-resistente HIV-varianten in afwezigheid van proteaseremmers

Ten tweede hebben we onderzoek gedaan naar de evolutie van proteaseremmer-resistente HIV-varianten in afwezigheid van proteaseremmers. De meeste proteaseremmer-resistente HIV-varianten hebben een verminderde replicatiecapaciteit ten opzichte van het wildtypevirus. Daarom werd altijd aangenomen dat proteaseremmer-resistente HIV-varianten in afwezigheid van proteaseremmers gemakkelijk zouden reverteren naar wildtype. In dit proefschrift tonen we aan dat dat niet persé het geval hoeft te zijn. In sommige gevallen kunnen proteaseremmer-resistente HIV-varianten persisteren in afwezigheid van proteaseremmers. We laten zien dat dit kan worden verklaard door het feit dat de evolutie van HIV-1 gelimiteerd lijkt te zijn tot slechts een of twee aminozuiveranderingen per keer. Dit heeft tot gevolg dat wanneer een reversie van een resistentiemutatie in protease tot een reductie in replicatiecapaciteit leidt, de evolutie naar wildtype is geblokkeerd. Hierdoor kunnen proteaseremmer-resistente HIV-varianten persisteren.

#### Conclusie

In dit proefschrift wordt aangetoond dat de evolutie van HIV-1-proteaseremmer-resistentie zowel in de aan- als afwezigheid van proteaseremmers niet ongelimiteerd is, maar beperkt is tot slechts kleine stappen.

Dr. N.M. van Maarseveen, Eijkman-Winkler Centrum,  
UMC Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.  
E-mail: N.M.van\_Maarseveen@lumc.nl.

# Infection with *Mycobacterium tuberculosis* and atopy in children

C.C. Obihara

De doelstellingen van dit promotieonderzoek waren het onderzoek naar de relatie van atopische ziekteverschijnselen en infectie door *Mycobacterium tuberculosis*, het effect van co-infectie met parasieten op deze relatie en de invloed van andere bekende omgevingsfactoren zoals borstvoeding.

In de afgelopen decennia is er een toename van atopische ziekten, vooral in landen met een westerse levensstijl. Er zijn aanwijzingen dat infectie door met name mycobacteriën en wormen het afweerapparaat stimuleert tot de productie van anti-inflammatoire cytokinen, zodat de ontstekingscytokinen die atopische verschijnselen veroorzaken, worden geremd. De meeste onderzoeken over dit onderwerp zijn uitgevoerd in landen met een lage prevalentie van tuberculose. In het huidige onderzoek werd de relatie tussen infectie met *M. tuberculosis* en atopische ziekten (volgens de definitie van de Wereld Allergie Organisatie als het hebben van zowel allergische symptomen als positieve allergietest) onderzocht bij kinderen (6-14 jaar) in een hoog tuberculose-endemisch gebied van een ontwikkelend land (Kaapstad, Zuid-Afrika).

## **M. tuberculosis en atopische symptomen**

Kinderen die waren geïnfecteerd met *M. tuberculosis* (Mantouxtest  $\geq 10$ mm) hadden significant minder risico op atopische ziekteverschijnselen, vooral atopische rhinitis, dan kinderen zonder infectie (Mantouxtest  $< 10$  mm). Er was een significante omgekeerde lineaire relatie tussen de grootte van de Mantouxreactie en zowel de frequentie als het risico van allergische ziekteverschijnselen.

Uit de multivariate analyse bleek dat kinderen met infectie door *M. tuberculosis* significant (14 keer) minder atopische rhinitis hadden dan kinderen zonder infectie.

## **Wormen, atopie en M. tuberculosis-infectie**

Er zijn aanwijzingen dat infectie met parasieten atopische ziekten kan beïnvloeden. De relatie tussen infectie met wormen en atopische ziekte, beide geassocieerd met een T-helper-2-immuunrespons (Th-2) is nog niet volledig opgehelderd. Het verschil in bevindingen in de literatuur lijkt te berusten op de parasitaire infectiedruk in de populatie: populaties met een lage prevalentie van wormen

would have more atopic diseases and populations with a high prevalence have fewer atopic diseases.

We onderzochten de relatie tussen infectie met *Ascaris lumbricoides* (verhoogde *Ascaris*-IgE) en atopische ziekten en de invloed van infectie door *M. tuberculosis* op deze relatie. Kinderen met verhoogd *Ascaris*-IgE hadden significant meer atopische ziekten, als ook meer positieve allergie huidtesten. Het effect van *A. lumbricoides* op atopische ziekten verschilde tussen kinderen met en zonder infectie door *M. tuberculosis*. Bij kinderen zonder infectie door *M. tuberculosis* was het hebben van een verhoogde *Ascaris*-IgE geassocieerd met een significant verhoogd risico op atopische ziekteverschijnselen. Bij kinderen met een *M. tuberculosis*-infectie was dit niet het geval.

## **Borstvoeding en atopische ziekteverschijnselen**

Borstvoeding stimuleert de groei van specifieke darmbacteriën, o.a. lactobacilli, bifidobacteria en non-pathogene *Escherichia coli*, dat de ontwikkeling van atopie zou kunnen beïnvloeden. Borstvoeding zou ook direct tegen de ontwikkeling van atopische sensibilisatie beschermen, door de verminderde blootstelling aan voedingsallergenen, de stimulatie van de uitrijping van het darmslijmvlies en de productie van secretorisch-IgA in de melk. Over dit onderwerp is geen literatuur uit derdewereldlanden te vinden, ondanks het feit dat vrouwen in deze landen gedurende langere tijd borstvoeding geven dan vrouwen in westerse landen.

We toetsten de hypothese dat langdurige borstvoeding bij kinderen uit een arme stedelijke wijk gepaard zou gaan met minder atopische symptomen. Daarnaast werd onderzocht of de invloed van langdurige borstvoeding op atopische ziekteverschijnselen onafhankelijk is van het effect van infectie met *M. tuberculosis*. Kinderen die langdurig borstvoeding kregen hadden significant minder atopische symptomen dan diegene met korte borstvoeding. De duur van borstvoeding (in maanden) was omgekeerd gecorreleerd met de prevalentie van atopische symptomen.

Dr. C.C. Obihara, St. Elisabeth Ziekenhuis,  
afdeling kindergeneeskunde, Postbus 90151, 5000 LC Tilburg.  
e-mail: c.obihara@elisabeth.nl

Opvallend is de bevinding dat het effect van borstvoeding op atopische symptomen beperkt was tot kinderen zonder allergische ouders. Hetzelfde kon niet worden gezegd voor kinderen met allergische predispositie, dat op een sterkere invloed van genetische factoren op de ontwikkeling van atopie wijst. In een multivariate analyse blijkt het beschermende effect van borstvoeding op allergische ziekten onafhankelijk te zijn van het beschermende effect van infectie door *M. tuberculosis*. Dit wijst op een ander werkingsmechanisme.

### Conclusie

Deze resultaten suggereren dat een infectie met *M. tuberculosis*, onder bepaalde omstandigheden, een

beschermend effect kan hebben op de ontwikkeling van atopische ziekten. Verder suggereren de bevindingen dat de immunrespons tegen *A. lumbricoides* een risicofactor is voor atopische ziekten in populaties met milde worminfectiedruk en dat infectie met *M. tuberculosis* tegen dit risico beschermt.

Uit onze resultaten kan worden geconcludeerd dat langdurige borstvoeding een beschermend effect heeft op de ontwikkeling van allergische ziekte bij kinderen zonder allergische predispositie.

Charlie Obihara promoveerde op 7 maart 2006 op het proefschrift *Infection with M. tuberculosis and atopy in children* aan de Universiteit Utrecht.

---

## PERSONALIA

### Nieuwe leden

Mw. Dr. P.F.G. Wolffs, Academisch Ziekenhuis Maastricht, afdeling Medische Microbiologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

### Adreswijzigingen

Dr. F.D. Ernst, Arbeitsgruppe Funktionelle Ernst, Nachwuchsgruppe Transcriptomics, W.-Rathenaustrasse 49A (Biotechnikum), 17487 Greifswald, Duitsland, e-mail: ernst@uni-greifswald.de (voorheen Erasmus MC, afdeling Maag-, darm- en leverziekten).

Dr. C. Vink, Erasmus MC, kamer 15-02, Laboratorium Kinder-geneeskunde, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam (voorheen Academisch Ziekenhuis Maastricht).

## PROMOTIES

### 10 maart 2006 – T. Gijsen

Proefschrift: Chlamydia trachomatis antibody testing in screening for tubal factor subfertility. Clinical application and the pathogenesis paradigm.

Promotor(es): prof. dr. J.L.H. Eversen (gynaecologie) prof. dr. C.A. Bruggeman (medische microbiologie).

Co-promotor: dr. J.A. Land (gynaecologie) afdeling Gynaecologie en Medische Microbiologie, academisch ziekenhuis Maastricht.

### 28 juni 2006 – M.H.G.M. Koppelman

Proefschrift: Viral Safety of Blood Donations.

Promotor: prof. dr. H. Schuitemaker. Co-promotores: Dr. H.W. Reesink, Dr. H.L. Zaaijer.

Faculteit Geneeskunde, AMC, Universiteit van Amsterdam.

### 12 september 2006 – A.J. Matute

Proefschrift: Common infections in Nicaragua.

Promotor: Prof. dr. I.M. Hoepelman. Co-promotor: Dr. E. Hak. Universiteit Utrecht, faculteit der Geneeskunde.

## AGENDA

**3 – 6 SEPTEMBER 2006**

**9<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV) Birmingham, Engeland.**

Informatie: J. Schirm, Streeklab. Volksgezondheid,  
Postbus 30039, 9700 RM Groningen, tel: 050-521 51 60,  
e-mail: bcb.accommodation@marketingbirmingham.com,  
website: www.escv2006.co.uk

**3 – 6 SEPTEMBER 2006**

**12<sup>th</sup> International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections Maastricht.**

Informatie: CongressCare, tel.: 073-683 12 38, fax: 073-690 14 17,  
e-mail: info@congresscare.nl; www.issis2006.org

**6 – 8 SEPTEMBER 2006**

**International conference on surgical infections (ICSI)**

Stockholm, Zweden  
Informatie: CongressCare, tel.: 073-683 12 38, fax: 073-690 14 17,  
e-mail: icsi2006@stocon.se; www.icsi2006.se

**9 – 13 SEPTEMBER 2006**

**2<sup>nd</sup> ASM conference on salmonella: from pathogenesis to therapeutics**

Victoria, Canada.  
Informatie: website: www.asm.org

**11 SEPTEMBER 2006**

**2<sup>e</sup> gezamenlijke bijeenkomst van de Werkgroepen Oost-West**

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Aanvang 14.00 uur.  
Informatie: J.A. Kaan, tel.: 030-256 67 48; L.C. Smeets,  
tel.: 015-260 45 84.

**14 SEPTEMBER 2006**

**Community-Associated MRSA; Het einde van Search & Destroy?**

Amersfoort.  
Informatie: De heer Van der Ploeg, tel.: 010-406 42 14

**27 – 30 SEPTEMBER 2006**

**46<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)**

San Francisco, USA  
Informatie: ASM, 1752 N Street, NW Washington,  
DC 20036-2804, USA, e-mail: ICAAC@asmusa.org,  
ICAAC@itsmeetings.com; http://www.icaac.org

**10 OKTOBER 2006**

**Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie**

Reinier de Graaf Gasthuis, Delft  
Informatie: Secretariaat Nederlandse Werkgroep Klinische  
Virologie p/a S.M. Bruisten. Tel: 020-555 53 76

**15 – 18 OKTOBER 2006**

**6<sup>th</sup> Hospital Infection Society Conference (HIS)**

RAI Amsterdam.  
Informatie: e-mail: info@his2006.com,  
website: http://www.his2006.com

**12 – 16 NOVEMBER 2006**

**55<sup>th</sup> American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) Annual Meeting**

Atlanta, Georgia, Verenigde Staten.  
Informatie: website: www.astmh.org

**12 – 16 NOVEMBER 2006**

**CXXXIV American Public Health Association (APHA) Annual Meeting**

Boston, Massachusetts, Verenigde Staten.  
Informatie: website: www.apha.org

**22 NOVEMBER 2006**

**156<sup>e</sup> bijeenkomst van de Werkgroep West, medische microbiologie**

Aanvang 14.00 uur.  
Informatie: L.C. Smeets, tel: 015-260 45 84

**4 DECEMBER 2006**

**315<sup>e</sup> bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie**

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur.  
Informatie: J.A. Kaan, tel: 030-256 67 48

## 2007

**23 JANUARI 2007**

**Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie**

Erasmus MC, Rotterdam.  
Informatie: Secretariaat Nederlandse Werkgroep Klinische  
Virologie, p/a S.M. Bruisten., tel.: 020-555 53 76