

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/24008>

Please be advised that this information was generated on 2019-06-18 and may be subject to change.

Het veranderend patroon van *Candida*-infecties: andere soorten en meer resistentie

B.J.KULLBERG EN A.VOSS

TOENAME VAN INVASIEVE CANDIDIASIS

De technische vorderingen in de geneeskunde hebben in de laatste drie decennia geleid tot een verbeterde prognose bij patiënten met kanker en patiënten op intensive care-afdelingen. Parallel met deze ontwikkeling zijn de incidentie en de ernst van infecties met *Candida*-species echter sterk toegenomen.

In de jaren zestig was candidemie een zeldzame aandoening, die voornamelijk optrad bij patiënten met ernstige brandwonden of trauma; *Candida* werd in het algemeen dan ook beschouwd als een onschuldige commensaal. Thans is candidemie een frequent optredende complicatie bij vele vormen van therapie, waaronder intensive care-behandeling, abdominale chirurgie, immunotherapie voor orgaantransplantaties en chemotherapie voor maligne aandoeningen. De ernst van dit probleem wordt geïllustreerd door de resultaten van de Amerikaanse registratie van ziekenhuisinfecties ('National nosocomial infections surveillance system').¹ Van de meer dan 350.000 gedocumenteerde ziekenhuisinfecties tussen 1980 en 1990 werden er 30.477 veroorzaakt door schimmels en gisten. Tijdens de onderzoeksperiode steeg het aandeel van schimmelinfecties in het totaal aantal gerapporteerde infecties van 6% in 1980 tot 10,4% in 1990. De meerderheid hiervan, 78%, betrof *Candida*-soorten.¹ Deze toename van het aantal infecties betrof alle belangrijke klinische manifestaties van candidiasis: orofaryngeale infecties, postoperatieve wondinfecties, urineweginfecties en candidemieën. Het indrukwekkendst is de vijfvoudige toename van het aantal candidemieën: van 1,0 tot 4,9 gevallen per 10.000 ontslagen patiënten.¹ In de Verenigde Staten neemt *Candida* thans de 4e plaats in op de ranglijst van meest voorkomende micro-organismen bij sepsis, direct na stafylokokken en enterokokken, en vóór bekendere pathogenen zoals *Escherichia coli*.² De sterfte onder patiënten met candidemieën is ondanks antifungale behandeling zeer hoog, rond 60% in de meeste onderzoeken. Na correctie voor overlijden door onderliggende aandoeningen werd in een patiëntcontrole-onderzoek een sterfte van 38% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 26-49) ten gevolge van de candidemie zelf vastgesteld.³ In hetzelfde onderzoek dienden de patiënten met een candidemie die in leven bleven gemiddeld 30 dagen langer opgenomen te blijven dan de controlepatiënten zonder *Candida*-infectie. Can-

didemie is dus niet alleen gevaarlijk, maar leidt ook tot veel kosten in de gezondheidszorg.

OORZAKEN VAN DE TOENEMENDE INCIDENTIE VAN CANDIDA-INFECTIES

De klinische manifestaties en de behandeling van *Candida*-infecties werden onlangs in dit tijdschrift beschreven.^{4,5} Verschillende factoren worden van invloed geacht op de toenemende incidentie van candidemieën gedurende de afgelopen decennia.

Granulocytopenie en chemotherapie. Langdurige granulocytopenie is de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van invasieve candidiasis bij patiënten met kanker.^{6,7} Verbeterde ondersteunende behandeling heeft geleid tot intensievere chemotherapie en langduriger granulocytopenie bij deze patiëntengroep. Ook de aard van de toegepaste cytostatische chemotherapie is van invloed op het risico voor het ontstaan van *Candida*-infecties. De moderne chemotherapeutische regimes die leiden tot ernstige beschadiging van de orofaryngeale mucosa doen de kolonisatie met *Candida* ter plaatse toenemen en vergemakkelijken invasie en het ontstaan van candidemie.⁷ Ook dierexperimenteel werk heeft een dergelijk effect van cytostatica zoals cytarabine op het binnendringen van *Candida* aangetoond.⁸ Wellicht wordt hierdoor verklaard dat candidemie in deze patiëntengroep opvallend vaak kort na een bacteriële sepsis optreedt:^{6,7} voor beide infecties zijn langdurige granulocytopenie en beschadiging van de mucosa de belangrijkste pathogenetische factoren, terwijl de antibiotische behandeling van de bacteriële infectie vervolgens de weg baant voor verdere uitgroei en invasie van de *Candida*.

Antibiotica. Ook het toegenomen gebruik van breed-spectrum-antibiotica in profylaxe en therapie is zowel bij hematologische patiënten als bij patiënten op de intensive care-afdeling een onafhankelijke risicofactor voor *Candida*-infecties.⁹ Breedspectrum-antibiotica elimineren de endogene bacteriële flora in de darm, waardoor de aanwezige *Candida* de kans krijgt uit te groeien. Uit dierexperimenteel onderzoek is duidelijk dat kolonisatie van de tractus digestivus, vooral na verstoring van het evenwicht door antibiotica, een cruciale rol speelt bij het ontstaan van invasieve *Candida*-infecties.⁸ Dit mechanisme is ook in epidemiologisch onderzoek bevestigd.^{7,10,11} In enkele onderzoeken lijkt vooral gebruik van vancomycine de kans op invasieve candidiasis te verhogen.¹²

Intravasculaire catheters en contactbesmetting. Toch ontstaan niet alle candidemieën endogeen door uitgroei en invasie van de koloniserende flora. Recent epidemio-

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Afd. Algemeen Interne Geneeskunde: dr.B.J.Kullberg, internist.
Afd. Medische Microbiologie: dr.A.Voss, arts-epidemioloog.
Correspondentie-adres: dr.B.J.Kullberg.

logisch onderzoek met behulp van moleculaire technieken zoals pulserend-veld-gel-elektroforese en restrictie-endonuclease-analyse van genoom-DNA heeft aangetoond dat *C. albicans* in ziekenhuizen frequent wordt overgebracht via de handen van het medisch en verpleegkundig personeel, waardoor meerdere patiënten op een afdeling invasieve *Candida*-infecties kunnen oplopen.¹³ Het gebruik van centrale veneuze catheters is zowel bij hematologische patiënten als bij patiënten op de intensive care-afdeling thans vrijwel algemeen en zowel de aanwezigheid van de catheter zelf als het toedienen van intraveneuze voeding verhoogt de kans op candidemie,⁹ wellicht voor een belangrijk deel via deze exogene besmettingsweg.

Operaties. Hoewel behandeling met chemotherapie bij patiënten met maligniteiten de belangrijkste risicofactor vormt, is ook sprake van een toenemende incidentie van ernstige *Candida*-infecties bij patiënten die een operatie ondergingen.^{3, 14} Het doorbreken van de mucosa-barrière bij intra-abdominale operaties baant de weg voor invasie van *Candida* vanuit de darm, en vooral herhaalde abdominale chirurgie hangt in sterke mate samen met het optreden van *Candida*-infecties. Vooral wanneer daarbij darmperforatie of lekkage van een anastomose ontstaat, is in sommige patiëntengroepen de kans op candidiasis zeer groot.¹⁵

De vraag of antifungale therapie ingesteld moet worden bij chirurgische patiënten met een positieve bloedkweek voor *Candida* leidt frequent tot controversen aan het ziekbed. Al te vaak wordt een enkele positieve bloedkweek afgedaan als kolonisatie van een catheter of 'benigne, transiënte candidemie'. In verschillende onderzoeken bedroeg de sterfte echter 52-75% onder patiënten die niet behandeld werden omdat hun candidemie onschuldig geacht werd.^{14, 16, 17} Ook wanneer uitsluitend een bloedkweek afgenomen uit een centrale veneuze catheter positief was voor *Candida*, bedroeg de sterfte 55%.¹⁶ Bovendien kan een onbehandelde candidemie leiden tot late complicaties. Hematogene uitzaaiing naar het oog, het skelet of de nieren trad 2 weken tot 8 maanden na de initiële infectie op bij 25-35% van de patiënten die voor een ogenschijnlijk 'transiënte' candidemie slechts behandeld werden door verwijderen van de centrale veneuze catheter, maar niet met antifungale middelen.^{16, 18} Deze observaties onderschrijven de ernst van *Candida* als pathogeen in de hedendaagse geneeskunde en maken het noodzakelijk het verouderde concept van de benigne candidemie te verlaten.

Twee andere ontwikkelingen kunnen niet los worden gezien van de toenemende incidentie van *Candida*-infecties en de moderne medicamenteuze therapie van candidiasis: de verschuiving in relatieve incidentie van de verschillende *Candida*-species en het ontstaan van resistentie tegen antifungale middelen.

ANDERE CANDIDA-SPECIES

Er zijn meer dan 1000 *Candida*-species bekend, waarvan er ongeveer 20 beschreven zijn als veroorzakers van infecties bij de mens. Van oudsher is *C. albicans* de verwekker van de meeste gevallen van candidiasis (tabel).

Relatieve frequentie van verschillende *Candida*-species in de 'National nosocomial infections surveillance system', januari 1980-april 1990, gebaseerd op gepubliceerde gegevens¹²

species (n = 21.505)	% van isolaten
<i>Candida albicans</i>	69,3
<i>Candida</i> 'non-albicans'	
<i>C. glabrata</i>	8,8
<i>C. tropicalis</i>	6,4
<i>C. parapsilosis</i>	2,3
<i>C. krusei</i>	< 1
<i>C. guilliermondii</i>	< 1
<i>C. stellatoidea</i>	< 1
<i>C. pseudotropicalis</i>	< 1
<i>Candida</i> , niet nader gedetermineerd	12

Recente gegevens tonen echter een toename van het aantal infecties door andere species dan *C. albicans*, waaronder *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* en *C. glabrata* (vroeger *Torulopsis glabrata* genoemd).¹⁹ In sommige centra overtreft het aantal 'non-albicans'-isolaten thans zelfs het aantal gekweekte *C. albicans*.¹⁰ De gegevens over de relatieve pathogeniteit van de verschillende *Candida*-species zijn tegenstrijdig. In een grote groep patiënten met een candidemie werd geen verschil in sterfte gevonden tussen de verschillende species.¹⁴ Anderen rapporteerden echter dat kolonisatie met *C. tropicalis* bij patiënten met leukemie weliswaar vaker tot invasieve infecties leidt dan *C. albicans*, maar dat *C. tropicalis*-candidemie veel minder vaak fataal verloopt.¹⁷ Ofschoon de relatieve virulentie van alle *Candida*-species dus niet exact is vastgesteld, dient derhalve iedere *Candida* 'non-albicans' die wordt geïsoleerd als potentieel pathogeen beschouwd te worden.

De toegenomen frequentie van *C. tropicalis*, vooral bij patiënten die worden behandeld wegens leukemie, wordt verklaard doordat dit micro-organisme gemakkelijker invasieve infecties veroorzaakt dan *C. albicans* wanneer de gastro-intestinale mucosa door cytarabine is beschadigd of de bacteriële darmflora is verstoord.²⁰ De toename van infecties door *C. krusei*, *C. glabrata* en *C. lusitaniae* komt doordat deze species minder gevoelig zijn voor sommige antifungale middelen. *C. krusei* is intrinsiek ongevoelig voor fluconazol en *C. glabrata* is weliswaar niet resistent tegen, maar wel verminderd gevoelig voor fluconazol. Langdurige behandeling of profylaxe met fluconazol kan daarom, door onderdrukking van de fluconazol-gevoelige *Candida*-species in de darm, leiden tot overgroei van *C. krusei* of *C. glabrata*, eventueel gevolgd door invasie en candidemie. Inderdaad is bij patiënten die routinematig fluconazol als profylacticum krijgen bij de behandeling van leukemie of beenmergtransplantatie in sommige centra een toename van zowel kolonisatie als invasieve infecties door *C. krusei* en *C. glabrata* gesuggereerd,²¹ maar een aantal gerandomiseerde onderzoeken toonde geen significante toename van de kolonisatie of infecties door deze species.

C. lusitaniae is een relatief zeldzame *Candida*-soort, die echter uniek is in het feit dat de meeste stammen on-

gevoelig zijn voor amfotericine B. In de Verenigde Staten, waar een aanzienlijk deel van de hematologische patiënten empirisch met amfotericine B wordt behandeld, zijn infecties met *C. lusitanae* in toenemende frequentie gerapporteerd.¹⁹

RESISTENTIE TEGEN ANTIFUNGALE MIDDELEN

Naast selectie van intrinsiek minder gevoelige *Candida*-species zoals *C. krusei* en *C. glabrata* kan resistentie ook ontstaan door mutaties van het micro-organisme tijdens de behandeling. Dit fenomeen is hoofdzakelijk waargenomen bij patiënten met een HIV-infectie, die vaak profylactisch worden behandeld wegens recidiverende *C. albicans*-infecties van de mond-keelholte. Uit oogpunt van effectiviteit en gemak is fluconazol voor dit doel superieur.²² Met de recente beschikbaarheid van betrouwbare gevoeligheidsbepalingen is duidelijk geworden dat bij circa de helft van de patiënten die langdurig met fluconazol worden behandeld de gevoeligheid van de *C. albicans*-stam voor fluconazol afneemt.²³ Bij een deel van deze patiënten vermindert de gevoeligheid relatief weinig, zodat een hogere dosering fluconazol alsnog effectief is, maar bij een aantal patiënten ontstaat volledige resistentie. Genotypering van de *Candida*-stammen heeft uitgewezen dat bij deze patiënten inductie van resistentie optreedt in de oorspronkelijk gevoelige stam en dat geen sprake is van selectie of herinfectie met intrinsiek resistente *C. albicans*.²³ Opvallend is dat vaak geen volledige kruisresistentie ontstaat voor andere imidazolen.²³⁻²⁵ Bij aangetoonde resistentie van *C. albicans* voor fluconazol kan orofaryngeale en oesofageale candidiasis daarom soms nog met ketoconazol of itraconazol worden behandeld, hoewel deze middelen bij patiënten met AIDS vaak onvoldoende worden geresorbeerd.²⁵ De goed resorbeerbare, maar nog niet geregistreerde orale suspensie van itraconazol lijkt veelbelovend in deze gevallen. Vaak is echter uiteindelijk ziekenhuisopname voor intraveneuze behandeling met amfotericine B noodzakelijk. Om het voortschrijden van fluconazol-resistentie te voorkomen dienen daarom profylaxe en behandeling van orofaryngeale candidiasis zo mogelijk primair met lokale, niet-resorbeerbare fungostatica te gebeuren, ondanks de ongemakken die dit voor zowel arts als patiënt met zich meebrengt.

CONCLUSIES

De frequentie van invasieve infecties met *Candida*-species is gedurende de laatste decennia sterk toegenomen en *Candida* behoort thans tot de meest voorkomende ziekenhuispathogenen. Steeds frequenter worden infecties waargenomen, die niet door *C. albicans* worden veroorzaakt, maar door stammen zoals *C. tropicalis*, *C. krusei* of *C. glabrata*. Bij HIV-seropositieve patiënten kan resistentie van *C. albicans* tegen fungistatica ontstaan tijdens de behandeling. Beide ontwikkelingen lijken hoofdzakelijk het gevolg te zijn van een sterk toegenomen gebruik van fungistatica uit de imidazolgroep. Een weloverwogen keuze van antifungale middelen is het belangrijkste instrument om deze ontwikkeling tot staan te brengen.

ABSTRACT

The changing pattern of Candida infections. – The incidence of invasive infections with *Candida* has strongly increased during the last few decades. *Candida* is now one of the commonest hospital pathogens. Many infections are nowadays caused by other species than *C. albicans*, notably *C. tropicalis*, *C. krusei* and *C. glabrata*. Particularly in HIV seropositive patients the yeast may develop resistance to fungistatic drugs. The altered species frequency and the resistance appear to be caused by the use of fungistatic agents of the imidazole group. To counter these developments the choice of antifungal therapeutics should be made very carefully.

LITERATUUR

- 1 Beck-Sagué CM, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
- 2 Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91 Suppl 3B: 72S-5S.
- 3 Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642-5.
- 4 Kullberg BJ, Wout JW van 't. Behandeling en profylaxe van generaliseerde mycosen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1436-41.
- 5 Wout JW van 't, Kullberg BJ, Meis JFGM, Reiss P. Schimmelinfecties bij patiënten met een gestoorde afweer. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1430-6.
- 6 Guiot HFL, Fibbe WE, Wout JW van 't. Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematologic disorders: implications for empirical therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1994;18:525-32.
- 7 Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, Schacter B. Invasive fungal disease in adults undergoing remission-induction therapy for acute myeloid leukemia: the pathogenetic role of the antileukemic regimen. *Clin Infect Dis* 1995;21:361-9.
- 8 Walsh TJ, Pizzo PA. Experimental gastrointestinal and disseminated candidiasis in immunocompromised animals. *Eur J Epidemiol* 1992;8:477-83.
- 9 Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-53.
- 10 Wenzel R. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995;20:1531-4.
- 11 Reagan DR, Pfaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP. Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *J Clin Microbiol* 1990;28:2733-8.
- 12 Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995;20:1526-30.
- 13 Voss A, Pfaller MA, Hollis RJ, Rhine-Chalberg J, Doebbeling BN. Investigation of *Candida albicans* transmission in a surgical intensive care unit cluster by using genomic DNA typing methods. *J Clin Microbiol* 1995;33:576-80.
- 14 Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR. Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. *Rev Infect Dis* 1989;11:379-90.
- 15 Glauser MP, Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Chapuis G, et al. Efficacy of fluconazole in the prevention of surgical fungal infections. *Trends in invasive fungal infections 3*. Brussels: Imedex, 1995:13.
- 16 Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 1992; 14:875-83.
- 17 Meunier F, Aoun M, Bitar N. Candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1992;14 Suppl 1:S120-S5.
- 18 Beutler SM, Young LS, Lindquist LA, Montgomerie JZ, Edwards JE jr. Delayed complications of candidemia. Program and abstracts of the 22nd Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Miami Beach, Fla.: American Society for Microbiology, 1982:154.

- ¹⁹ Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995;20:115-25.
- ²⁰ Wingard JR, Dick JD, Merz WG, Sandford GR, Saral R, Burns WH. Pathogenicity of *Candida tropicalis* and *Candida albicans* after gastrointestinal inoculation in mice. *Infect Immun* 1980;29:808-13.
- ²¹ Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991;325:1274-7.
- ²² Dupont B, Drouhet E. Fluconazole in the management of oropharyngeal candidosis in a predominantly HIV antibody-positive group of patients. *J Med Vet Mycol* 1988;26:67-71.
- ²³ Millon L, Manteaux A, Reboux G, Drobacheff C, Monod M, Barale T. et al. Fluconazole-resistant recurrent oral candidiasis in human immunodeficiency virus-positive patients: persistence of *Candida albicans* strains with the same genotype. *J Clin Microbiol* 1994;32:1115-8.
- ²⁴ Kitchen VS, Savage M, Harris JRW. *Candida albicans* resistance in AIDS [letter]. *J Infect* 1991;22:204-5.
- ²⁵ Boken DJ, Swindells S, Rinaldi MG. Fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1993;17:1018-21.

Aanvaard op 2 november 1995

Malaria en geneesmiddelenresistentie

P.A.KAGER EN J.C.F.M.WETSTEYN

INLEIDING

Geneesmiddelenresistentie is een belangrijk probleem bij malaria veroorzaakt door *Plasmodium falciparum* (tropische malaria); bij infecties door *P. vivax* (derdendaagse of anderdaagse koorts) speelt dit probleem minder. *P. ovale* en *P. malariae*, respectievelijk oorzaak van derdendaagse en vierdendaagse koorts, zijn gevoelig voor de gebruikelijke middelen.

Incidentele meldingen van het falen van kininetherapie dateren al van 1910,^{1 2} terwijl het falen van chemoprophylaxe met pyrimethamine en proguanil sinds de jaren vijftig bekend is. Aan het eind van de jaren vijftig, begin jaren zestig werd chloroquineresistentie gemeld in Colombia en Thailand.^{2 3} Dit was na ruim 10 jaar algemeen gebruik van chloroquine. Chloroquineresistentie heeft zich snel verbreid over Zuidoost-Azië en het Amazone-gebied, en vanaf 1979 vanuit Oost-Afrika over Centraal-, zuidelijk en West-Afrika.³ Resistentie tegen de combinatie sulfadoxine-pyrimethamine komt uitgebreid voor in Zuidoost-Azië en het Amazone-gebied, in beperkte mate in tropisch Afrika.

In 1983, enkele jaren na de introductie van mefloquine in Thailand, werd resistentie in dit land gemeld.⁴ In delen van Thailand zijn genezingspercentages met dit middel thans minder dan 50.⁵ Elders is mefloquine in het algemeen nog een effectief middel. Er zijn aanwijzingen voor kruisresistentie van halofantrine en mefloquine, maar de slechte en variabele biologische beschikbaarheid van halofantrine maken een beoordeling moeilijk. Voor artemisinine en derivaten hiervan bestaat nog geen resistentie.

P. vivax-stammen resistent tegen chloroquine komen sinds enkele jaren voor in Papoea-Nieuw-Guinea, Irian Jaya, Solomoneilanden en Vanuatu.

DEFINITIES

Chloroquineresistentie is gedefinieerd door de Wereldgezondheidsorganisatie (figuur).⁶ Als bij een standaardchloroquinebehandeling op de 7e dag na het begin van de behandeling de parasieten verdwenen zijn en deze niet terugkeren tot de 28e dag, spreekt men van gevoelige parasieten. Van RI-resistentie wordt gesproken als de parasieten verdwijnen en niet aantoonbaar zijn op de 7e dag na het begin van de behandeling, maar weer verschijnen in de periode vanaf de 7e tot en met de 28e dag. Van RII-resistentie spreekt men als het parasieten aantal vermindert tot onder 25% van de uitgangswaarde, maar de parasieten niet totaal verdwijnen op dag 7. RIII-resistentie wordt gedefinieerd als een nauwelijks dalende of zelfs toenemende parasitemie. Deze definities zijn opgesteld voor chloroquine, maar worden bij gebrek aan beter ook gebruikt voor andere antimalariageneesmiddelen, hoewel deze andere farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen hebben en andere criteria geschikter zouden zijn.⁷

In de praktijk wordt meestal gesproken van resistentie als geen of onvoldoende reactie plaatsvindt op een standaardbehandeling, waarbij de genoemde criteria worden gehanteerd, of bij doorbraken door chemoprophylaxe. Zonder bepaling van een bloedspiegel van het profylactische of therapeutische middel ten tijde van het vaststellen van de parasitemie kan men niet zeker zijn van resistentie.³ Welke concentraties afdoende zijn, is voor chloroquine goed bekend, maar niet voor alle middelen. Daar komt bij dat parasieten in verschillende delen van de wereld een verschillende gevoeligheid bezitten.

Het in vitro testen van geneesmiddelengevoeligheid door middel van de relatief eenvoudige methode van Rieckmann (dat is een rijpingsremmingstest waarbij bloed van patiënten wordt geïncubeerd in een voedingsmedium met toenemende concentraties chloroquine, waarna 24 h later wordt gekeken naar de remming van de vorming van schizonten) is vaak onmogelijk door de aanwezigheid van een remmende (profylactische) concentratie van een antimalariamiddel in het bloed.² Kweekmethoden waarbij de effectieve concentratie aan

Academisch Medisch Centrum, afd. Inwendige Geneeskunde, onderafd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en AIDS, Postbus 22.700, 1100 DE Amsterdam.

Prof.dr.P.A.Kager en mw.J.C.F.M.Wetsleyn, internisten.

Correspondentie-adres: prof.dr.P.A.Kager.