

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/2066/24112>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

treffender dan nu wellicht het geval is kan beoordelen in hoeverre systemische therapie zinvol in het leven kan worden ingepast.

LITERATUUR

- ¹ Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977;268:633-4.
- ² Goldie JH, Goldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-33.

- ³ Cole SPC, Sparks KE, Fraser K, Loe DW, Grant CE, Wilson GM, et al. Pharmacological characterization of multidrug resistant MRP-transfected human tumor cells *Cancer Res* 1994;54:5902-10.
- ⁴ Krontiris TG. *Oncogenes*. *N Engl J Med* 1995;333:303-6.
- ⁵ Vroegop P, Burghouts JTM. Levensverlenging door cytostatica: de moeite waard? Een vragenlijstonderzoek bij nabestaanden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2173-7.
- ⁶ Quality of life and clinical trials. *Lancet* 1995;346:1-2.

Aanvaard op 28 december 1995

Commentaren

Infecties door Listeria monocytogenes

J.A.A.HOOGKAMP-KORSTANJE

In de meeste leerboeken vindt men dat zwangeren, pasgeborenen en immuungecompromitteerde patiënten van alle leeftijden gevoeliger zijn voor *Listeria*-infecties dan anderen.¹ Zwangeren nemen in deze rij een bijzondere plaats in omdat de ernst van de infectie bij hen zeer kan variëren: van asymptomatisch dragerschap (met of zonder besmetting van de foetus) tot endometritis en sepsis met koude rillingen en koorts. Infectie in utero kan leiden tot intra-uteriene vruchtdood of tot premature bevalling van een geïnfecteerde baby met granulomatosis infantiseptica, een gegeneraliseerde infectie met metastatische abcessen in vele organen en zeer hoge letaliteit. Op de huid kunnen ulcererende papels voorkomen en conjunctivitis is niet ongewoon. Uit materiaal van alle organen en van alle afwijkingen kan *Listeria* gekweekt worden. In diermodellen kan men hetzelfde ziektebeeld opwekken door het dier intraveneus of intraperitoneaal met een hoge dosis *Listeria* te besmetten. Minder foudroyant verloopt de sepsis wanneer de neonatus tijdens of vlak na de geboorte is besmet door de moeder, die dan meestal zelf geen symptomen heeft. Deze vorm van sepsis lijkt op de *Listeria*-sepsis zoals die verloopt bij immuungecompromitteerde volwassenen en is niet te onderscheiden van die door groep B-streptokokken bij pasgeborenen. De later optredende meningitis door *Listeria* bij neonati is zeer waarschijnlijk het gevolg van een dergelijke sepsis op eerdere datum.

Listeria heeft een bijzondere affiniteit voor het centrale zenuwstelsel, speciaal voor de meningen, en meningitis is dan ook het meest in het oog springende ziektebeeld bij pasgeborenen en volwassenen. Patiënten met lupus erythematoses, hematologische afwijkingen en niertransplantatie zijn hiervoor gepredisponeerd. *Listeria*-meningitis komt ook bij AIDS voor, maar staat niet

bovenaan in de rij van de micro-organismen die meningitis veroorzaken.

Alle complicaties van meningitis, zoals encefalitis, hersenabces, chronische infectie en metastasering, kunnen voorkomen. Bijzondere aandacht verdient de cerebritis, die in toenemende mate herkend en gemeld wordt.² De patiënten klagen alleen over hoofdpijn en koorts en hebben soms tekenen van paralyse die lijken op die bij een cerebrovasculair accident. Er kunnen voorbijgaande of langduriger bewustzijnsdalingen zijn, met cerebellaire symptomen, braken en misselijkheid, tezamen met progressieve stoornissen van hersenzenuwen. Ook dit ziektebeeld is een complicatie van een bacteriëmie en zou vooral voorkomen bij immuungecompromitteerde patiënten, in het bijzonder bij gebruik van corticosteroiden.

Deze in het algemeen dramatische beelden zijn bekend bij de meeste specialisten, maar regelmatig verrassen medisch microbiologen hun klinische collegae met een isolaat van *Listeria* bij een patiënt bij wie zij het niet verwachtten. Wat de werkelijke incidentie is van *Listeria*-infecties, is onbekend. Dit was reden om een klein onderzoek te doen naar de *Listeria*-isolaten en -infecties in Nederland in een bepaald jaar.

AANTAL ISOLATEN IN 1994

Aan alle 72 medisch-microbiologische laboratoria, aangesloten bij de Stichting Kwaliteitsbewaking Medisch Microbiologie werd gevraagd de gegevens te verstrekken van de door hen geïsoleerde *Listeria*-stammen in het jaar 1994; 42 laboratoria reageerden, 16 van deze meldden dat zij in 1994 geen *Listeria* hadden geïsoleerd. Van de overige zijn de resultaten samengevat in tabel 1 en 2. In totaal werd bij 34 personen, van wie 5 zwanger waren, *Listeria* gekweekt. Bij 2 van deze zwangeren was er intra-uteriene vruchtdood en 3 brachten een prematuur kind ter wereld: 1 van dezen stierf aan een algemene infectie, de andere 2 hadden sepsis en meningitis, die goed reageerden op behandeling. Dit illustreert inderdaad het ernstige verloop van infectie tijdens de zwangerschap.

Academisch Ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Mw.prof.dr.J.A.A.Hoogkamp-Korstanje, medisch microbioloog.

TABEL 1. Gegevens van 34 patiënten bij wie *Listeria monocytogenes* werd geïsoleerd in 1994

gegeven	aantal patiënten
geslacht (m/v)	17/17
leeftijd (in jaren)	
< 1	4
1-10	2
10-40	4
40-70	10
> 70	14
pre-existente aandoening	
geen	19
maligniteit	9
lupus erythematoses	2
andere chronische ziekte	4
zwangerschap	5
premature vrucht	3
geneesmiddelengebruik	
corticosteroiden	4
corticosteroiden plus cytostatica	3

Van de 5 zwangeren waren er 2 zonder symptomen, de andere 3 hadden *Listeria*-sepsis.

Er werd bij 2 kinderen van 2 jaar oud meningo-encefalitis zonder enige voorgeschiedenis gediagnosticeerd. Het merendeel van de infecties werd bij ouderen waargenomen (70%), conform de literatuur.

Opvallend is dat minder dan de helft van de patiënten vóór de infectie een chronische aandoening had; de samenhang pre-existente aandoening-infectie wordt hiermee dus zeker niet bevestigd. Slechts 7 patiënten met een chronische ziekte gebruikten corticosteroiden, de andere 8 niet, hetgeen ook de samenhang corticosteroid-gebruik-infectie niet bevestigd.

Meningitis of meningo-encefalitis werd gediagnosticeerd bij 10 patiënten (31%), 16 (50%) hadden alleen sepsis, 4 (12%) gelokaliseerde infecties, waaronder artritis, weke-delenabces, pericarditis en geïnfecteerde ascites. Van de 10 patiënten met meningo-encefalitis (8/10 waren volwassenen) hadden er 7 geen voorafgaande aandoening; 2 van hen overleden. Daarmee is *Listeria* de 3e in de rij van belangrijke verwekkers van meningitis op volwassen leeftijd,³ ook voor niet-immuungecompromiteerde patiënten. Dit was ook de conclusie van Durand et al. enige jaren geleden.⁴

Behalve dat dit overzicht aangeeft dat *Listeria*-infecties niet zo zeldzaam zijn en zich zeker niet beperken tot de in de literatuur genoemde groepen, laat het ook zien

TABEL 2. Kliniek van 34 patiënten met een positieve kweek op *Listeria monocytogenes*

ziektebeeld	aantal patiënten (aantal overleden)
sepsis	16
sepsis plus meningitis	4 (1)
meningo-encefalitis	6 (1)
intra-uteriene vruchtdood	2 (2)
gelokaliseerde infecties	4
dragerschap zonder symptomen	2

dat veel infecties juist niet het centrale zenuwstelsel betreffen. Het zou interessant zijn om deze bevindingen over langere perioden verder te toetsen.

EPIDEMIOLOGIE

Listeria komt overal ter wereld bij mens en dier (vooral ook vogels), op de aarde en in het grondwater voor. Allerlei materialen en producten (ook consumptiegoederen) kunnen dus besmet zijn of worden. De bacterie kan zeer lang onder extreme condities overleven, in de aarde 1 jaar, in water tot 2 jaar, in melkmonsters tot 9 jaar en in besmette feces tot 12 jaar. Lage temperatuur, vochtig milieu en pH rond 7 zijn ideale omstandigheden voor *Listeria*. Een beruchte bron van *Listeria* is ingekuuld gras. In sommige agrarische gebieden in Noord-Europa (Nederland, Duitsland, Noorwegen, Ierland) kan besmet kuilgras bij 20-30% van de bedrijven aangetroffen worden; dit betekent een aanzienlijke bron van infectie voor de herkauwers zelf en voor hun producten. Uitscheiding van *Listeria* direct in melk van klinisch gezonde dieren komt weinig voor (< 4%). Toch vormt deze van nature besmette, evenals de eventueel later gecontamineerde melk, een bron van infectie voor de mens bij rauw gebruik ervan, zoals bij de bereiding van diverse kaassoorten. Besmet vlees (rund, varken, kip, schaap, geit) is een andere bron; dit is meestal gecontamineerd door besmette feces, door mensenhanden of door slachtgereedschap. Men gaat ervan uit dat in sommige (vleesexporterende) landen 10-20% of meer van alle vlees besmet kan zijn. Pluimveevlees is het beruchtst, kuikens kunnen namelijk symptoomloze dragers zijn. Het is niet ongewoon als meer dan 20% van de kippenhokken besmet blijkt. Zelfs diepgevroren kuikens in supermarkten kunnen in hoge mate besmet zijn (R.Dijkstra, voorheen Gezondheidsdienst voor Dieren, Drachten, schriftelijke mededeling, 1989).

Dragers zonder symptomen komen ook onder mensen veel voor, onder hen vindt men personen die in direct contact staan met landbouw en veeteelt en de daarvan afgeleide industrieën, zoals slachterijen, vleesverwerkende industrieën en kaasboerderijen.

Aangezien *Listeria*-bacteriën overal aanwezig kunnen zijn, in bodem en in oppervlaktewater, kan van een totale uitroeiing van listeriose geen sprake zijn. Specifieke maatregelen moeten zich concentreren op het voorkómen van ongewenste vermenigvuldiging en verspreiding van de infectie in de natuurlijke omgeving (landbouw en veeteeltbedrijven) en het voorkómen van besmetting van de voedselketen. Bij het inkuilen van gras en het opslaan van droog gras en stro dient eigenlijk contact met aarde en uitwerpselen van vogels voorkomen te worden. Stallen en mesthokken moeten regelmatig goed gereinigd, liefst gedesinfecteerd worden; mest van boerderijen met een hoge besmettingsgraad zou niet gebruikt mogen worden om over het land te strooien, zeker niet als biologische meststof bij alternatieve landbouwmethoden. Besmetting van de melk tijdens de melkwinning en contactinfectie van mensen met besmette dieren (runderen, schapen en geiten) moet worden voorkomen.

Bij mensen, zeker bij hen die een verhoogd risico hebben voor *Listeria*-infectie, is een aantal maatregelen van groot belang. Zij moeten geen rauwe melk gebruiken en geen producten vervaardigd uit rauwe melk, zoals sommige zachte kazen en 'alternatieve' kazen. Rauwe producten van dierlijke afkomst en ongewassen landbouwproducten van bedrijven die onverhitte of onbehandelde dierlijk mest of effluënten van rioolwaterzuiveringsinstallaties gebruiken, moeten worden vermeden.

Men realiseert zich vaak niet hoe verstrekkend deze aanbevelingen zijn. De ernst van de *Listeria*-infectie bij de mens rechtvaardigt ze evenwel, vooral wanneer men bedenkt dat waarschijnlijk slechts een fractie van deze infecties als zodanig wordt herkend.

LITERATUUR

- ¹ Armstrong D. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1995:1880-5.
- ² Claus JJ, Kuijper EJ, Gans J de. *Listeria*-meningitis bij volwassenen. Ned Tijdschr Geneeskd 1996; 140:113-6.
- ³ Uldry PA, Kuntzer T, Bogousslavsky J, Regli F, Miklossy J, Bille J, et al. Early symptoms and outcome of *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis: 14 adult cases. J Neurol 1993;240:235-42.
- ³ Netherlands Reference Laboratory for bacterial meningitis. Bacterial meningitis in The Netherlands. Annual report 1994. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1995.
- ⁴ Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness jr VS, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med 1993;328:21-8.

Aanvaard op 29 januari 1996

Capita selecta

Kwaliteit van leven bij evaluatie van kankertherapie

M.A.G. SPRANGERS EN N.K. AARONSON

Tot voor kort werd de effectiviteit van kankertherapieën uitsluitend geëvalueerd aan de hand van klinische uitkomstmaten, zoals tumorrespons, algehele of ziektevrije overlevingsduur, en de mate waarin symptomen onder controle werden gehouden. Hoewel dergelijke uitkomstmaten een centrale rol bij de evaluatie van kankertherapieën zullen blijven spelen, wordt in toenemende mate erkend dat men ook de invloed van kankerbehandelingen op de functionele, psychologische en sociale gezondheid van de patiënt op een systematische wijze moet nagaan. Zo werd gepleit voor de integratie van dergelijke uitkomstmaten met betrekking tot de kwaliteit van leven in klinisch kankeronderzoek door prominente klinische trialgroepen in Europa,¹ en Noord-Amerika,² door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA)³ en door de farmaceutische industrie.⁴

Daarmee is de vraag of kwaliteit van leven gemeten moet worden in de context van een klinische trial verschoven naar de vraag wanneer men voor deze meting moet kiezen. Vanwege de beperkte patiëntenaantallen is deze meting niet of minder zinvol voor de vraagstelling in fase I- en II-onderzoek. In een fase III-onderzoek is meting van de kwaliteit van leven vooral van belang voor de behandelingsopties waarbij geen groot verschil in tumorrespons en overleving verwacht kan worden. Bij strikt palliatieve behandelingen kan kwaliteit van leven een belangrijkere uitkomstmaat zijn dan overlevingsduur.

De gegevens over kwaliteit van leven kunnen de patiënt en arts beter in staat stellen een weloverwogen keuze tussen de verschillende behandelingsopties te maken.⁵

Soms geven deze gegevens empirische steun voor wat wij op grond van het gezond verstand reeds verwachtten. Dit is bijvoorbeeld het geval bij onderzoeken onder borstkankerpatiënten naar de psychosociale gevolgen van borstsparende versus borstverwijderende therapieën. In het merendeel van deze onderzoeken blijkt dat de minst mutilerende therapie de minste schade toebrengt aan lichaamsbeeld en gevoel van eigenwaarde.⁶ Onderzoeken naar de kwaliteit van leven hebben echter ook tot contra-intuïtieve resultaten geleid. In een aantal onderzoeken bij patiënten met weke-delensarcomen,^{7,8} kon bijvoorbeeld niet de hypothese bevestigd worden dat patiënten bij wie een been was geamputeerd, een slechtere kwaliteit van leven ervaren dan patiënten wier been gespaard was gebleven. In een van deze onderzoeken vertoonden geamputeerden zelfs een betere emotionele aanpassing en rapporteerden zij minder seksuele problemen dan de patiënten die een sparende operatie hadden ondergaan.⁷

Tot voor kort werden relatief weinig evaluatieonderzoeken van kankertherapie uitgevoerd waarin kwaliteit van leven een van de (primaire) uitkomstmaten is. Daarvoor werd een tweetal hoofdoorzaken aangewezen: een tekort aan gevalideerde vragenlijsten over kwaliteit van leven,⁹ en het grote aantal praktische en logistieke problemen dat zich voordoet bij de uitvoering van psychosociaal onderzoek binnen een medische context.¹⁰ Hoewel deze problemen zeker niet geheel zijn opgelost, hebben zich de laatste jaren op beide gebieden aanzienlijke ontwikkelingen voorgedaan. Hiervan willen wij een korte schets geven.

Nederlands Kanker Instituut, afd. Psychosociaal Onderzoek & Epidemiologie, Amsterdam.

Mw.dr.M.A.G.Sprangers, psycholoog; dr.N.K.Aaronson, socioloog.
Correspondentie-adres: mw.dr.M.A.G.Sprangers, Academisch Medisch Centrum, afd. Medische Psychologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.