

24 Longaandoeningen

Dr. M. Keuter, drs. J. van den Hombergh

1 Inleiding

Longproblemen tijdens of na een verblijf in de tropen kunnen acuut (zoals *Legionella*-pneumonie) of chronisch van aard zijn (longtuberculose). Reizigers die longklachten hebben, zullen meestal eerst naar de huisarts gaan. Deze kan verwijzen naar een internist of longarts, een kliniek met expertise in tropische ziekten of (voor onderzoek op tuberculose) een GGD in Nederland, of een VRGT-polikliniek in Vlaanderen.

Er zijn grote verschillen tussen de incidenties van de ziektebeelden die in dit hoofdstuk besproken worden. Sommige aandoeningen zijn erg zeldzaam; een aantal komt vooral voor bij patiënten met gestoorde immuniteit (zoals strongyloidiasis en histoplasmose). Bronchospasme, gepaard gaand met eosinofilie en vluchtige röntgenologische longafwijkingen, kan wijzen op longpassage van wormen of op het katayamasyndroom. Sommige longinfecties, zoals echinokokkose, komen vrijwel uitsluitend bij allochtonen voor. We zullen nu vanuit de praktijk een aantal longaandoeningen bespreken.

2 Koorts met acute longklachten (hoest, versnelde ademhaling) (tabel 24.1)

2.1 Malaria tropica (*P. falciparum*)

Casus 1

Ab de Gier (42), die tot nu toe altijd gezond is geweest, bezoekt Burkina Faso voor een ontwikkelingsproject. Na een week van vergaderingen in de hoofdstad (in een goed hotel) bezoekt hij twee weken het platteland. Malariaprofylaxe nam hij eerst wel, maar daarna was zijn tas gestolen en gebruikte hij alleen muggenolie en 's nachts een net. Vijf dagen na terugkeer in Nederland kreeg hij koorts (39,1 °C), hoofdpijn, spierpijn en diarree. Na telefonisch advies

van zijn huisarts nam hij zo nodig paracetamol, maar drie dagen later werd hij nog zieker: hij was af en toe verward, hoestte wat en werd toenemend kortademig. Bij onderzoek was de temperatuur 38,8 °C, er was een tachypneu (32/min.) en beiderzijds was er crepiteren achteronder. Hij werd nu met spoed opgenomen onder verdenking van pneumonie. Op de afdeling intensive care was hij in shock en bleek hij nierinsufficiëntie te hebben. De röntgenfoto toonde beiderzijds vlekkege infiltraten. In de dikke druppel werd *P. falciparum* gezien, parasitemie 20%. Met kinine i.v. in combinatie met doxycycline i.v. en wisseltransfusies was hij in vijf dagen parasitologisch negatief, maar de ernstige orgaancomplicaties met een vochtretentie van ruim 40 kg vergden vier weken intensieve zorgbehandeling. In het beloop hiervan maakte hij bacteriëmie door met *Candida* en *Enterobacter*. Hij herstelde echter volledig.

Bij koorts na terugkeer uit de tropen moet altijd aan malaria worden gedacht, tenzij men zeker weet dat de reiziger niet in een transmissiegebied is geweest. Er had dus al bij het eerste telefonische contact onmiddellijk een malariaonderzoek (dikkedruppeltest of QBC) moeten plaatsvinden. In het geval van Ab de Gier gold dit des te meer omdat hij West-Afrika had bezocht (met een zeer hoge transmissie-intensiteit) én omdat hij gestopt was met malariaprofylaxe. *Falciparum*malaria is mogelijk tot drie maanden na verlaten van het endemische gebied en kan in enkele dagen leiden tot ernstige complicaties, zoals cerebrale malaria en nierinsufficiëntie. Ook kan een *capillary leak*-syndroom ontstaan met shock, vochtretentie en longoedeem respectievelijk ARDS (*adult respiratory distress syndrome*). De behandeling in deze fase van de ziekte kan alleen op een ICU plaatsvinden en bestaat enerzijds uit bestrijding van de *P. falciparum*-infectie zelf (primair met i.v. kinine of een van de nieuwe artimisininepreparaten; bovendien dient in principe wisseltransfusie overwogen te worden bij parasitemie > 10-15%, zeker als er orgaanafwijkingen zijn), anderzijds uit bestrijding van shock, nierinsufficiëntie, longoedeem, hypoglykemie, acidose en andere complicaties. Met het inmiddels verkrijgbare intraveneuze artesunaat zullen wisseltransfusies waarschijnlijk niet meer nodig zijn.

2.2 Bacteriële en virale verwekkers

Bij patiënten met acute longklachten (klinisch, röntgenologisch) na terugkeer uit de tropen moet naast malaria aan pneumonie gedacht worden, zowel door 'gewone' verwekkers (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* en andere) als door verwekkers als de nieuwe influenza A H1N1 (Mexicaanse griep) vanaf maart 2009 of aviaire influenza H5N1 en ook SARS. *Mycoplasma pneumoniae* of *Chlamydia* (*C. pneumoniae* of *C. psittaci*) komen natuurlijk ook voor. Verwekkers die vaker kunnen voorkomen bij (buitenlandse) reizigers zijn *Legionella*-bacteriën, hantavirus, *Salmonella typhi* en *Leptospira*. Primaire longtuberculose kan zich soms ook als een acute infectie voordoen. Bij kinderen en jongvolwassenen met sikkelcelziekte komt het *acute chest*-syndroom voor. Enkele ziektebeelden bespreken wij hieronder.

Tabel 24.1 Longproblemen in relatie tot tropenverblijf.

koorts met acute longklachten (hoest, versnelde ademhaling):

- pneumonie (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, virale pneumonie van nieuwe influenzatypen zoals Mexicaanse griep H1N1 of aviaire influenza H5N1 e.a.)
- zogenoemde atypische pneumonie (*Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii* (Q-koorts), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *C. pneumoniae*) en ook rickettsiosen (type scrub typhus, Rocky mountain spotted fever en dergelijke)
- buiktyfus (*Salmonella typhi*, *S. paratyphi*)
- leptospirose (*Leptospira sp.*)
- malaria tropica (*Plasmodium falciparum*)
- hantavirus pulmonary syndrome (*hantavirus*)
- amoebenabces (*Entamoeba histolytica*)
- acute chest syndrome bij sikkelcelziekte (soms *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*)
- tularemie (*Francisella tularensis*)
- antrax (*Bacillus anthracis*)
- longpest (*Yersinia pestis*)

chronische hoest en andere longklachten bij normale immuniteit:

- tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*)
- atypische mycobacteriële infecties (*M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, e.a.)
- schistosomiasis (*Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, *S. haematobium*)
- paragonimiasis (*Paragonimus westermani*)
- echinokokkose (*Echinococcus granulosus*)
- brucellose (*Brucella sp.*)
- melioidose (*Burkholderia pseudomallei*)

chronische longklachten bij patiënten met immunosuppressie:

- strongyloidiasis-hyperinfectie (*Strongyloides stercoralis*)
- diepe mycose (*Histoplasma capsulatum*, *H. duboisii*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*)
- amoebenabces (*Entamoeba histolytica*)
- longafwijkingen bij hiv-infectie (*M. tuberculosis*, *Penicillium marneffii*, e.a.)

piepende ademhaling, eosinoflie en vluchtige longinfiltraten:

- löfflersyndroom (*Ascaris lumbricoides*)
- katayamasyndroom (*Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*)
- strongyloidiasis (*Strongyloides stercoralis*)
- toxocarialis of viscerale larva migrans (*Toxocara canis* of *T. cati*)
- tropische pulmonale eosinoflie (*Filaria sp.*)
- mijnworminfectie (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*)

toevallig gevonden coin lesion:

- dirofilaria is mogelijk

Bij een pneumokokkenpneumonie die is opgelopen buiten Noordwest-Europa moet men bedacht zijn op penicillineresistentie van de verwekkende *Streptococcus pneumoniae*. Dit type resistentie kan door verhogen van de penicillinedosering overwonnen worden, behalve bij hooggradige resistentie (MIC > 2 mg/l); dan wordt een derde generatie cefalosporine aanbevolen. Men moet zo mogelijk varen op de resultaten van kweek- en resistentiebepaling.

Influenza als importziekte of reizigersprobleem wordt al langer onderkend. Recent serologisch onderzoek van Mutsch et al. in de travelkliniek van Zurich laat zien dat influenza de meest voorkomende respiratoire infectie is bij reizigers. Geschat risico is ongeveer 1 per 100 maanden reis vooral naar het zuidelijke halfrond. Ook het International Health instituut in Barcelona vond bij een derde van de febrile patiënten in de nasofarynx een respiratoir virus waarvan het merendeel influenza. Een reis langer dan dertig dagen en familiebezoek leken te predisponeren voor influenza op reis. Vaccinatie tegen influenza zou dus vaker overwogen moeten worden. De nieuwe influenza A H1N1 heeft in 2009 een pandemie veroorzaakt. Vanuit Mexico werd in het voorjaar van 2009 een nieuw gecombineerd varkenshumanau influenzavirus verspreid. De pathogenese van het virus lijkt vergelijkbaar met de gewone seizoensinfluenza. De incubatietijd is één tot zeven dagen. Patiënten blijken koorts, hoestklachten, keelpijn en in ongeveer 25% buikklachten (diarree en braken) te vertonen. Bij sommige patiënten veroorzaakt de nieuwe influenza ernstiger longbeschadiging. Het aantal zieken dat sterft, is geschat op 0,25 tot 2,0 per duizend grieppatiënten. De diagnose wordt gesteld op PCR van keelspoelsel. Vaccinatie is mogelijk sinds november 2009 en programma's zijn opgesteld hiervoor. Behandeling met oseltamivir is mogelijk vroeg in de ziekte. Immungecompromitteerde patiënten komen hiervoor in aanmerking alsook mensen met COPD of andere longaandoeningen. Tijdens de pandemie is in Zweden gekeken naar respiratoire virussen bij terugkerende reizigers met respiratoire klachten. Hierbij bleek maar 5% een H1N1 nieuwe influenza-infectie te hebben. Andere virussen (onder andere rhinovirus) bleven dus belangrijke veroorzakers van luchtwegproblemen.

Aviaire influenza H5N1 bij mensen is gerapporteerd, onder andere in Indonesië, Vietnam, Thailand en Egypte. Het virus veroorzaakt een ernstige pneumonitis. De beginverschijnselen zijn dezelfde als van nieuwe influenza H1N1, maar de incubatie tijd is drie dagen en de mortaliteit is groter. Alleen personen die direct contact met zieke vogels of pluimvee hebben gehad, lopen risico op aviaire influenza. Tot 2009 zijn 385 gevallen (waaronder geen toeristen of expats) beschreven met een mortaliteit van meer dan 60%. De diagnose wordt gesteld op PCR van keelspoelsel. Behandeling met oseltamivir is mogelijk vroeg in de ziekte, maar resistentie tegen neuraminidaseremmers is beschreven voor aviaire influenza.

In 2003 werd de wereld opgeschrikt door het *severe acute respiratory syndrome* (SARS), een ernstige pneumonie veroorzaakt door een nieuw coronavirus (SARS-CoV). Er vielen 774 doden op een aantal van 8098 zieken. Met name Azië en Canada werden getroffen door het uit China afkomstige virus. Meer dan 5000 gevallen werden gerapporteerd uit China. Het virus is nu onder

controle, maar of dit zo blijft, is de vraag. Klinisch zijn de virale pneumonieën niet van ernstige bacteriële infecties te onderscheiden. Er zal altijd een PCR-onderzoek van keelspoelsel moeten worden verricht om de virale oorzaak te achterhalen. Antistoffen tegen coronavirus (SARS-CoV) bewijzen de ziekte ook. Er is nog geen grote vaccinproductie tegen SARS.

Legionella-pneumonie is geassocieerd met buitenlandse reizen en verblijf in hotels of andere gelegenheden waar een waterdistributiesysteem besmet is met de bacterie *Legionella pneumophila*. Besmette aerosolen kunnen worden ingeademd via de douche, bubbelbaden of luchtbevochtigingssystemen. Het is overigens een kosmopolitische infectie (recente epidemieën in Nederland en België). Klinische kenmerken zijn dat naast de pulmonale klachten (zonder veel fysisch-diagnostische afwijkingen) ook verwardheid en diarree voorkomen. De röntgenfoto toont één of meer infiltraten. De diagnose wordt gesteld door sputumkweek en serologisch onderzoek. De urineantigeentest (alleen voor serogroep 1) is een sneltest die al vanaf de derde ziektedag positief kan zijn, maar die een matige sensitiviteit heeft. Behandeling geschiedt met een fluorochinolone antibioticum, een alternatief is doxycycline of een van de macroliden.

Preventie voor reizigers

Twijfelt u aan het watersysteem? Laat dan het koude en warme water een minuut stromen. Het beste kunt u de douchekop onderdompelen in een emmer water of het sproeistuk eraf draaien. Is dit niet mogelijk? Houd dan de douchekop dicht bij het afvoerputje. Ventileer of verlaat voor de zekerheid de ruimte. Bron www.vrom.nl/legionella zoekterm "Antwoord op de meest gestelde vragen (editie feb. 2010).

Q-koorts (verwekker: *Coxiella burnetii*, lijkt op de *Rickettsiae*), een bij de mens zeldzame zoönose, dankt zijn naam aan een epidemie in Australië in 1935, waarvan destijds de verwekker onbekend was (Q voor *query*). Het is een wereldwijd verspreide infectie van melkvee, slachtvee, huisdieren en wilde dieren. De transmissie van dier tot dier vindt plaats door teken, naar de mens echter aerogeen. De bacterie kan zich bevinden in placentaweefsel en amnionvocht, maar ook in melk. Het was vooral een beroepsziekte van slachters en veterinaire werkers. Vanaf 2008 en 2009 werd in Nederland steeds meer Q-koorts gezien door de opkomst van geitenboerderijen, waardoor het niet meer als importziekte gezien wordt. De incubatietijd is twee dagen tot drie weken. Het klinisch beeld is dat van een atypische pneumonie met koorts, meestal een droge hoest en geen afwijkingen bij auscultatie. Ook een diffuse pneumonitis en leverafwijkingen zijn mogelijk. De diagnose kan met PCR op een keeluitstrijk of op EDTA-bloed gesteld worden en kan serologisch bevestigd worden. In minder dan 10% van de gevallen kan de infectie chronisch worden, soms met als complicatie endocarditis of een mycotisch aneurysma. Behandeling: doxycycline of een macrolide antibioticum. Chro-

nische Q-koorts wordt langdurig met hydroxychloroquine en doxycycline behandeld.

Bij buiktyfus in de acute fase van de ziekte ontstaat vaak een droge hoest. Bij onderzoek zijn er veelal droge, piepende rhonchi. Later, als het beloop van de ziekte gecompliceerd is, kan een pneumonie ontstaan met klinisch en röntgenologisch een infiltraat. De verwekker kan in deze laatste situatie *S. typhi* zijn, maar is meestal een van de bacteriën die nosocomiale pneumonie verwekken. Buiktyfus is tegenwoordig bijna altijd een importziekte. Bij de behandeling moet men rekening houden met resistentie tegen chlooramfenicol, ampicilline en cotrimoxazol; een van de fluorochinolonen of ceftriaxone is een goede keus.

Leptospirose kan zich zeer verschillend presenteren, van een zeer mild ziektebeeld tot de bedreigende leptospirosis icterohaemorrhagica (ziekte van Weil). Leptospirose komt in Nederland voor bij mensen die aan wildwatervaren hebben gedaan in Zuidoost-Azië. Overigens werd in Nederland de gediagnosticeerde leptospirose in de helft van de gevallen in Nederland zelf opgelopen. Ernstige leptospirose gaat gepaard met multipel orgaanfalen, nierinsufficiëntie, icterus, soms meningitis en longoedeem. Epidemieën in Nicaragua en in Peru lieten veel longbloedingen zien bij de patiënten. Door de erbij voorkomende bloedingsneiging kan als zeldzame complicatie hemoptoë ontstaan. Deze patiënten hebben een behandeling op de ICU nodig. Leptospirose kan behandeld worden met penicilline of tetracyclinen. Ceftriaxon is ook gebleken zeer effectief te zijn.

2.3 Zeldzame oorzaken

Een amoebenabces van de lever gelokaliseerd dicht onder het diafragma kan gepaard gaan met longafwijkingen in de vorm van diafragmahoogstand, infiltratieve afwijkingen in de rechteronderkwab of pleuravocht. De patiënt heeft koorts, pijn in de leverstreek, drukpijn lateraal tussen de ribben en vaak een droge hoest. Ernstige pleuropulmonale complicaties ontstaan bij doorbraak van het abces naar pleuraholte of longen. De patiënt hoest dan in typische gevallen chocoladekleurige pus op. De diagnose wordt klinisch gesteld, aangevuld door serologisch onderzoek. De bloedbezinking is flink verhoogd en er bestaat leukocytose met linksverschuiving. Behandeling is primair medicamenteus (een van de imidazolen in hoge dosering – metronidazol – gedurende 5-10 dagen), maar drainage kan nodig zijn om verdere verspreiding te voorkomen. De respons op medicamenteuze therapie is meestal binnen enkele dagen zichtbaar (daling van lichaamstemperatuur en leukocyten in het bloed).

Het hantavirus is een zeldzame verwekker van het *hantavirus pulmonary syndrome*, bekend sinds 1993 en eerst alleen beschreven in de Verenigde Staten,

later ook in Canada en Zuid-Amerika. Het is een snel progressieve ziekte die zich bij doorgaans gezonde personen voordoet met koorts, spierpijn, hoest, dyspneu en misselijkheid of braken. Binnen enkele dagen ontstaat progressief niet-cardiogeen longoedeem (ARDS) met bilaterale infiltraten op de thoraxfoto en hypotensie. Er is alleen symptomatische behandeling op een ICU mogelijk. De mortaliteit is rond 50%. In Europa zijn ook pulmonale complicaties beschreven bij hantavirus (Puumala).

Bij van oorsprong allochtone kinderen met sikkelcelziekte komt het *acute chest syndrome* voor. De presentatie is met pijn op de borst gebonden aan de ademhaling, koorts en hoest. Dit beeld kan enerzijds worden veroorzaakt door infarcten in de longen of in de ribben veroorzaakt door vaatocclusieve crises, en anderzijds berusten op een pneumonie door pneumokokken, met name als het kind geen pneumokokkenvaccinatie heeft gehad (deze is geïndiceerd in verband met de functionele asplenie als gevolg van herhaalde miltinfarcten). Soms is er sprake van een pneumonie door andere verwekkers zoals *Mycoplasma pneumoniae*.

Tularemie is een zoönose, overgebracht door geleedpotigen (onder meer teken), vooral voorkomend in Noord-Amerika en Europa, maar ook in China, Japan en Mexico bij herders, boeren en anderen die met dieren omgaan. De verwekkende bacterie is *Francisella tularensis*. Vanuit een ulcererende huidlaesie ontstaat regionale lymfadenopathie. Via een bacteriëmie of direct door inademing van het organisme kunnen longafwijkingen ontstaan. De patiënt heeft een meestal droge hoest en pleurapijn; röntgenologisch is er een infiltraat met granulomen. Uit sputum of materiaal van laesies kan de bacterie slechts op aparte voedingsbodems gekweekt worden. Er bestaat een serologische test die overigens niet in Nederland of België beschikbaar is.

Antrax (verwekker *Bacillus anthracis*) komt met name voor bij personen die werken met (huiden van) besmette dieren. Het is primair een huidziekte (eschar met zwart centrum, in typische gevallen omgeven door een vesikelkrans en een opvallende oedeemwal). Door inhalatie van de bacteriën kan sporadisch een specifiek maar zeer fulminant beeld van bovenste- of ondersteluchtweginfectie ontstaan.

Longpest (door *Yersinia pestis*) wordt sporadisch beschreven in ontwikkelingslanden. De kans deze aandoening als importziekte tegen te komen is vrijwel nihil.

Melioidosis veroorzaakt door *Burkholderia pseudomallei* kan een acute pneumonie geven na met name watercontact in Zuidoost-Azië, hoewel het ook beschreven is in Zuid-Amerika. Ceftazidime of meropenem zijn de antibiotica van keuze.

3 Chronische hoest en andere longklachten bij normale immuniteit (tabel 24.1)

3.1 Tuberculose

Casus 2

Bert Uilenburg, 27 jaar, reisde acht maanden door Azië (India, Nepal en Bangladesh) en vertoefde veel onder de lokale bevolking. Vóór de reis was hij gezond en werd hij gevaccineerd tegen difterie, tetanus, polio, hepatitis A en buiktyfus, maar hij zag af van BCG-vaccinatie; wel liet hij een mantouxtest doen, die negatief was. Twee maanden na terugkeer meldde hij zich, zoals geadviseerd was, op de GGD voor een controlemantoux: deze was positief met 20 mm induratie. Hij hoestte niet, maar was wel wat moe. Lichamelijk onderzoek was normaal, ook van de longen. De thoraxfoto toonde een onregelmatig begrensd verdichting in de linkerbovenkwab. De bezinking was 5 mm na 1 uur. Na een week kon hij met moeite 's morgens tweemaal wat sputum ophoesten; de ziehl-neelsenkleuring was negatief, tuberculosekweken werden ingezet. Met een atypische pneumonie in de differentiaaldiagnose werd hij gedurende tien dagen met doxycycline behandeld. Bij controle na twee weken was de röntgenfoto onveranderd. Nadat opnieuw twee sputumkweken waren ingezet op tuberculose (ziehl-neelsenkleuring bij beide weer negatief) werd gestart met vier tuberculostatica. Vier weken hierna liet de thoraxfoto een afname van de afwijkingen zien. Uit de eerste kweken werd nu *Mycobacterium tuberculosis* gekweekt. Gelukkig bleken er geen resistenties te bestaan tegen de meest gebruikte tuberculostatica. De behandeling met tuberculostatica werd in totaal zes maanden voortgezet. De hoest en de afwijkingen op de thoraxfoto verdwenen en de patiënt werd uit controle ontslagen.

Terwijl de incidentie van tuberculose in Nederland gedaald is tot ruim onder de 10 per 100.000, is in een groot aantal populaire reisbestemmingen de incidentie hoger dan 50 per 100.000. Deze hoogendemische landen bevinden zich met name in Afrika en Azië, maar ook in Oost-Europa. Het risico op tuberculose voor reizigers naar hoogendemische landen hangt af van de reisduur en de mate van contact met de lokale bevolking.

Een onderzoek in 1994-1996 heeft bij Nederlandse reizigers uitgewezen dat het risico op infectie met *M. tuberculosis* tijdens een reis van drie tot twaalf maanden naar hoogendemische landen 1,7 % is (3,5 per 1000 maanden). Deze casus bevestigt dit risico en laat zien dat een actieve tuberculose aanvankelijk weinig tot geen klachten hoeft te geven. Een latente infectie met *M. tuberculosis* geeft nooit klachten, is niet op een thoraxfoto te zien en kan alleen met een mantouxtest worden vastgesteld. Overigens is tuberculose tijdens een buitenlandse reis opgelopen niet altijd het gevolg van tuberculose onder de plaatselijke bevolking. Zo werd ooit een aantal Nederlandse passagiers met *M. tuberculosis* geïnfecteerd tijdens een busreis door Thailand. Enkele weken

na terugkeer bleek de bron een hoestende Nederlandse reisgenoot te zijn, wiens sputum sterk positief was. Infectie met *M. tuberculosis* tijdens een vlieg-reis is wel beschreven, maar de kans is wellicht niet groter dan in veel andere omstandigheden.

Nederlands beleid voor mantouxtest en BCG bij buitenlandse reizen anno 2010

De groei van het aantal reizigers naar landen waar tuberculose veel voorkomt en zelfs nog toeneemt, heeft geleid tot nieuwe aanbevelingen. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen korte (< 3 maanden) en langere reizen (> 3 maanden). Het beleid wordt daarnaast bepaald door de omstandigheden tijdens de reis.

Reis- of verblijfsduur korter dan drie maanden

In principe zijn geen maatregelen nodig, tenzij er een bijzonder risico op tuberculose bestaat (zie verderop). Alleen in dat geval wordt een mantouxtest aanbevolen voor vertrek en acht weken na terugkeer. Omdat bij personen geboren voor 1-1-1945 grote kans bestaat op een positieve mantouxreactie, wordt bij hen deze test nagelaten. De test is niet goed te interpreteren bij hen die in het verleden BCG hebben gehad of die bekend zijn met een positieve mantouxreactie.

Reis- of verblijfsduur langer dan drie maanden

In principe wordt een mantouxtest aanbevolen vóór vertrek en acht weken na terugkeer, tenzij er een bijzonder risico op tuberculose bestaat (zie verderop). In dat geval is BCG-vaccinatie geïndiceerd. Voor kinderen tot twaalf jaar dient altijd BCG-vaccinatie overwogen te worden. De belangrijkste overweging hierbij is de aangetoonde beschermende werking tegen de ernstige postprimaire vormen van tuberculose, met name meningitis tuberculosa en miliaire tuberculose. Bovendien heeft de ziekte bij kinderen vaak snel een ernstig beloop.

Er is sprake van een bijzonder tuberculoserisico in landen waar veel tuberculose voorkomt:

- bij intensief gebruik van lokaal vervoer (overvolle bussen en treinen);
- als meermalen onderdak wordt gevonden bij de plaatselijke bevolking;
- als er patiëntencontacten in de gezondheidszorg plaatsvinden;
- bij intensieve beroepsmatige contacten met de lokale bevolking;
- in geval van jonge kinderen: als deze verzorgd worden door lokaal personeel.

Goede uitleg voorafgaand aan de reis is onontbeerlijk, waarbij met name het belang van de mantouxtest na terugkeer benadrukt moet worden (in de praktijk blijkt ongeveer 50% niet hiervoor terug te komen).

Na BCG-vaccinatie zal de mantouxtest in bijna alle gevallen positief zijn, zodat hij voor 5-10 jaar minder betrouwbaar wordt voor het vaststellen van infectie. Bij personen die niet in aanmerking komen voor een mantouxtest

kan, als er groot risico is geweest, een röntgenonderzoek van de thorax (niet eerder dan twee maanden na terugkeer) gemaakt worden om actieve tuberculose uit te sluiten (latente infectie is hiermee niet uit te sluiten). Primair moet hierbij worden gedacht aan gezondheidswerkers en andere expats die in direct contact zijn geweest met patiënten met (besmettelijke) longtuberculose.

Belgisch beleid voor mantouxtest en BCG bij buitenlandse reizen anno 2010

- a Er is geen indicatie voor BCG-vaccinatie voor de gewone reizigers.
- b BCG-vaccinatie van kinderen van migranten tot vijf jaar die (jaarlijks) reizen naar familie in het land van herkomst is ernstig te overwegen – minstens acht weken voor vertrek.
- c De WHO stelt dat BCG-vaccinatie kan overwogen worden voor kinderen en jongvolwassenen afkomstig uit landen waar tbc erg zeldzaam is en die voor langere tijd (minstens enkele maanden) terug in endemisch gebied zullen verblijven. Bij kinderen in de leeftijdsgroep tot vijf jaar is het uitvoeren van BCG te verdedigen (of niet te ontraden), indien het blootstellingsrisico belangrijk is (langdurig verblijf in derdewereldland, veel nauw contact met de inlandse bevolking, gebruikmakend van openbaar vervoer, overnachtend in *local guesthouses*, in een gebied met hoge tbc-prevalentie) en de medische infrastructuur ter plaatse van een zeer laag peil is. Hetzelfde geldt voor ontwikkelingswerkers (vooral als ze in de gezondheidssector werken). Vaccinatie wordt ook vereist door bepaalde Franse lycea in overzeese gebieden.
- d Bij de overige personen wordt in de praktijk de volgende houding aangenomen.
 - Tuberculinehuidtest negatief vóór vertrek + verblijf van minimaal zes maanden in een derdewereldland: tuberculinehuidtest twee maanden na terugkeer.
 - Tuberculinehuidtest negatief vóór vertrek + hoogrisicoverblijf in een derdewereldland (bijvoorbeeld medisch personeel, sociale werkers, in sommige gevallen ook kinderen jonger dan vijf jaar): BCG-vaccinatie overwegen, minstens acht weken voor vertrek.

Een reis zal vaker tot actieve tuberculose dan tot een latente infectie aanleiding geven. Een mantouxtest voorafgaand aan de reis dient als uitgangspunt. Was de test tevoren negatief en is hij na de reis positief, dan is er sprake van een mantouxomslag, hetgeen wijst op een recente infectie (zie kaders Beleid). De interferon-gamma release assay (IGRA)-, of quantiFERON-TB-, of ELISpottest maakt gebruik van de interferon-gamma productie van de T-cellen van de patiënt gestimuleerd met TB-antigenen. Het is een betere maat gebleken dan de mantouxtest om recente en latente tuberculosebesmetting vast te stellen. Binnenkort wordt deze routinematig toegepast in GGD-

settings. De kans op progressie van een latente infectie tot actieve tuberculose is bij normale immuniteit ongeveer 10% gedurende de resterende levensjaren, maar daarvan vindt ongeveer 50% plaats binnen twee jaar. Is aan de hand van een thoraxfoto, en zo nodig nader onderzoek, actieve tuberculose uitgesloten, dan is er sprake van een latente infectie en is behandeling met isoniazide gedurende zes maanden geïndiceerd. Bij een contra-indicatie of overgevoeligheid voor isoniazide kan volstaan worden met halfjaarlijks een thoraxfoto gedurende een periode van twee jaar. Bij patiënten met longklachten na een reis van meer dan enkele maanden naar landen waar veel tuberculose voorkomt, moet tuberculose hoog in de differentiaaldiagnostiek staan. Was de mantouxtest voor de reis negatief, dan moet een nieuwe test worden uitgevoerd. Bij mantouxomslag is een thoraxfoto geïndiceerd en zo mogelijk sputumonderzoek (direct preparaat en kweek op *M. tuberculosis*). Op de afdeling tuberculosebestrijding van de GGD (Nederland) en in de polikliniek van het VRGT (Vlaanderen) kan snel en drempelvrij tuberculoseonderzoek plaatsvinden.

Naast tuberculose (door *M. tuberculosis*) zijn klinisch en röntgenologisch hierop lijkende longafwijkingen mogelijk door atypische mycobacteriën, zoals *M. kansasii*, *M. scrofulaceum* en *M. fortuitum*. Infecties door sommige andere atypische mycobacteriën, zoals *M. avium intracellulare*, worden vooral gezien bij patiënten met verlaagde cellulaire immuniteit, zoals door hiv-infectie. Kweek en resistentiebepaling van de verwekker zijn essentieel om effectieve therapie te kunnen instellen.

Bij patiënten met chronische hoest en andere longklachten na verblijf in de tropen moet, naast tuberculose, aan andere granulomateuze longafwijkingen worden gedacht (bijvoorbeeld als longmanifestatie van schistosomiasis, paragonimiasis of brucellose) en aan enkele andere infectieziekten die samenhangen met het verblijf. Enkele van deze zeldzamere aandoeningen die zijn veroorzaakt door parasieten of bacteriën, worden hieronder besproken. Er kan natuurlijk ook sprake zijn van een bestaande longafwijking zoals COPD, en een latente astma kan manifest worden.

3.2 Parasitaire oorzaken

Bij schistosomiasis kunnen persisterende longafwijkingen berusten op depositie van schistosoma-eieren. Deze zeer zeldzame chronische cardiopulmonale schistosomiasis wordt alleen gezien bij allochtone patiënten, opgegroeid in hoogendemische gebieden (met daardoor een zeer hoge *wormload*) en – in het geval van darm-leverschistosomiasis door *S. mansoni* of *S. japonicum* – leveraantasting door hepatoliënale schistosomiasis met symmersfibrose (pijpensteelfibrose), splenomegalie en ascites. Door de leverfibrose ontstaat shunting van portabloed naar de longen, waardoor de eieren ook in de arteriële longcapillairen terechtkomen. Ofschoon bij blaas-nierschistosomiasis door *S. haematobium* de eieren direct via de v. cava in de longen kunnen worden gedeponeerd, komen bij deze vorm (cardio)pulmonale complicaties minder voor. Rond de eieren ontstaat eerst een granuloom, later fibrose. Bij massale infecties wordt door de pulmonale fibrose de bloedstroom vanaf het

rechterhart belemmerd, met als gevolg pulmonale hypertensie en cor pulmonale. In dit eindstadium van de ziekte is alleen symptomatische therapie mogelijk.

Infectie met *Paragonimus westermanni* wordt vrijwel alleen opgelopen in Azië (China, India, Myanmar en andere landen in Zuidoost-Azië), maar er zijn ook haarden in Afrika en Latijns-Amerika. Besmetting vindt plaats door het eten van ongekookte zoetwaterkrabben of andere waterdieren. Larven van *Paragonimus* penetreren de darmwand en migreren naar de longen, waar ze als volwassen wormen twee aan twee leven in gedilateerde bronchioli (hierdoor ontstaat het beeld van een pseudocyste) en waar zij eieren produceren. De symptomen zijn hoest, soms met bloed erbij en pleuraprikkeling. Röntgenologisch worden granulomen gezien en als cysten uitzijende afwijkingen die op tuberculose lijken. Evenals bij tuberculose treedt later fibrose op en ten slotte ontstaan verkalkingen in de longlaesies. De eieren zijn in het sputum (en door inslikken ook in de feces) aantoonbaar; de gevoeligheid van deze test is niet hoog.

Echinokokkose is de ziekte veroorzaakt door infectie met het larvenstadium van *Echinococcus granulosus*, een kleine hondenlintworm. Na perorale besmetting kunnen zich in allerlei organen cysten ontwikkelen met een karakteristiek beeld (in typische gevallen een cyste met schotten en dochtercysten) op echo of CT. De meest voorkomende lokalisaties zijn die in lever en longen, maar cysten kunnen overal in het lichaam gelokaliseerd zijn (botten, hersenen). Longlokalisatie kan bestaan zonder longsymptomen; soms is er chronische hoest met opgeven van cysteuze structuren (dochtercysten of flarden van de wand van de moedercyste). Behalve cysteuze afwijkingen zijn op de thoraxfoto ook vage verdichtingen mogelijk. De diagnose berust vooral op het klinische beeld en beeldvormend onderzoek. Serologische tests zijn soms negatief (sensitiviteit meestal rond de 80%) en eosinofilie ontbreekt, tenzij lekkage van cyste-inhoud plaatsvindt. Behandeling kan medicamenteus met albendazoluren van drie maanden. Gezien de hoge recidiepercentages zijn vaak langere of meerdere kuren nodig. Na behandeling blijven langdurig afwijkingen bij röntgenonderzoek zichtbaar. Eventueel is resectie van het aangedane longdeel een mogelijkheid. Anders dan bij levercysten verkalken longcysten van echinokokkose meestal niet.

3.3 Bacteriële infecties: brucellose en melioidosis

Brucellose is een zoönose van melkvee, meestal via melk overgedragen, soms direct van dier op mens. Het is vooral een beroepsziekte van veeartsen en slachters. Door het drinken van ongekookte melk of eten van verse melkproducten zoals zachte kaas kunnen ook toeristen besmet worden. De symptomen zijn intermitterende koorts, malaise en hoofdpijn. Bij brucellose kunnen afwijkingen in allerlei organen voorkomen, onder andere botten, lymfeklieren, lever en longen, waar granulomen of pleuravocht de manifesta-

tie kunnen zijn. De bacterie is uit bloed of weefsels te isoleren; de ziekte kan ook serologisch worden aangetoond.

Melioidosis wordt veroorzaakt door de bacterie *Burkholderia* (vroeger *Pseudomonas*) *pseudomallei*, die in natte grond en water voorkomt en via huidwondjes kan penetreren; er bestaat mogelijk ook aerogene besmetting. De ziekte, die hoofdzakelijk voorkomt in Zuidoost-Azië, maar ook in Noord-Australië en delen van het Midden-Oosten, Afrika en Noord- en Zuid-Amerika, is betrekkelijk zeldzaam, hoewel importgevallen regelmatig beschreven worden. Het ziektebeeld varieert in ernst van asymptomatische tot foudroyante infectie in de vorm van een necrotiserende pneumonie of sepsis met strooihaarden in onder andere huid, longen, lever en botten. Het beloop is meestal chronisch, maar kan acuut zijn. In de longlaesies ontstaan cavernen, zodat verwarring met tuberculose mogelijk is. Een ander vergelijkingspunt met deze laatste ziekte is dat de ziekte eerst latent kan blijven en later kan opflakkeren bij patiënten met chronische ziekten zoals diabetes mellitus of nierinsufficiëntie. De bacterie kan uit laesies of sputum geïsoleerd worden; ook is serologische diagnostiek mogelijk. Behandeling geschiedt met hoge doses ceftazidime in combinatie met cotrimoxazol, doxycycline of macroliden. Antibiotische therapie moet maandenlang voortgezet worden.

4 Chronische longklachten bij patiënten met immunosuppressie (tabel 24.1)

4.1 Strongyloidiasis

Casus 3

Cor Gans, 53 jaar, had sinds enkele maanden last van dyspneu en hoest met opgeven van wit, schuimend sputum. Salbutamol had nauwelijks geholpen. Ook had hij diarree (2-5 maal per dag, dun en brijig, zonder bloed erbij). Recent kreeg hij pijn op de borst en koorts tot 38 °C. De patiënt is bekend met periarteriitis nodosa (PAN), waarvoor hij prednison 40 mg eenmaal daags en azathioprine 50 mg driemaal daags gebruikt. In 1979 had hij een *S. typhimurium*-bacteriëmie en in 1982 diarree met in de feces *Strongyloides stercoralis*, behandeld met tiabendazol gedurende twee dagen. In diezelfde periode maakte hij een bacteriële meningitis e.c.i. door. De patiënt woonde van zijn 8e tot zijn 24e levensjaar in Brazilië. Bij lichamelijk onderzoek werden piepende rhonchi met verlengd exspirium en rechts achter-onder crepitaties gehoord. De buik was opgezet maar verder normaal. Aanvullend onderzoek: de thoraxfoto was normaal. Bezinking 37 mm na 1 uur. Leukocyten 9,6 10⁹/l met 15% eosinofielen. In feces en sputum werden larven van *Strongyloides stercoralis* gezien. Ook de *Strongyloides*-serologie was positief. Patiënt werd destijds behandeld met thiabendazol 1500 mg tweemaal daags oraal gedurende twee

weken (voor het huidige behandeladvies: zie verderop). De prednison- en azathioprinemedicatie werd geleidelijk verminderd en uiteindelijk gestopt. Na revisie kon de diagnose PAN niet bevestigd worden. Voor gewrichts- en spierklachten gebruikt hij nu alleen naproxen, zo nodig. Herhaald onderzoek op *Strongyloides* in de feces was negatief en na een halfjaar de serologie eveneens.

Infectie met *Strongyloides stercoralis* wordt vrijwel alleen in de tropen opgelopen. Bij fysiek contact van de huid (meestal blote voeten) met grond besmet met filariforme (L₃-)larven dringen deze door de intacte huid naar binnen. Na longpassage groeien de larven in de dunne darm uit tot volwassen wormen die eieren produceren, waar al in de darm rhabditiforme (L₁-)larven uitkomen. Deze zijn in staat de darmmucosa of, na passeren van de anus, de perineale huid te penetreren en zo dezelfde gastheer opnieuw te infecteren, waarna de cyclus opnieuw begint. Deze auto-infectiecyclus gaat ook na het verlaten van de tropen door. Dit komt alleen bij deze nematode voor en verklaart hoe het komt dat de infectie vele, ook tientallen jaren na het verlaten van de tropen blijft bestaan (zoals bij deze patiënt). Naast maag-darmklachten, die soms lijken op gastritisklachten, maar ook diarree (zonder bloed erbij), bestaan de symptomen uit urticariële huidafwijkingen, hoest met tekenen van bronchospasme en bij laboratoriumonderzoek een matige eosinofilie. De larven zijn in de feces te vinden, maar zelfs bij driemaal of vaker herhaald onderzoek met gebruik van de concentratiemethode volgens Baermann is de sensitiviteit nog maar 50-85%. Sinds enkele jaren bestaat ook een serologische test die het gevoeligst is bij chronische infecties. Voor behandeling van patiënten met normale immuniteit wordt ivermectine 200 µg/kg eenmaal daags, 1-2 dagen, of albendazol 400 mg eenmaal daags, 3 dagen, geadviseerd. Thiabendazol is in Nederland en België niet meer in de handel.

Strongyloidiasis kan bij patiënten met verlaagde cellulaire immuniteit (bijvoorbeeld als gevolg van prednisongebruik – casus 3 –, immunosuppressieve medicatie na niertransplantatie, een maligne lymfoom, hiv-infectie) een gedissemineerde infectie (hyperinfectie) worden. Hierbij treedt massale vermeerdering van de larven in de darm op (met soms ernstige enteritis/colitis), maar tevens verspreidt de infectie zich naar andere organen, zoals de longen. Anders dan bij longpassage ontstaat nu een pneumonie waarbij in het sputum larven van *Strongyloides stercoralis* aantoonbaar zijn. Röntgenologisch is er soms een infiltraat. Ook kunnen, als gevolg van de heftige ontsteking van de darmwand, darmbacteriën elders in het lichaam secundaire bacteriële infecties geven (mogelijk was dit het geval in casus 3 in 1982). Een gedissemineerde infectie verloopt nogal eens letaal. De behandeling bestaat uit dezelfde middelen als genoemd, maar de medicatie wordt langer voortgezet: ivermectine minstens drie dagen en albendazol twee weken. Vervolgens wordt maandelijks tot zesmaandelijks een korte behandeling zoals bij gewone infectie gegeven, zolang immunosuppressie bestaat.

4.2 Amoebiasis en mycosen

Bij patiënten met immunosuppressie die chronische longklachten hebben en in de tropen geweest zijn moet, behalve aan gedissemineerde infectie met *Strongyloides stercoralis* ook aan de al besproken pleuropulmonale complicaties van een amoebenabces gedacht worden. Daarnaast zijn een diepe mycose van de longen en bij patiënten met hiv-infectie meerdere specifieke opportunistische infecties mogelijk.

Bij patiënten met verminderde weerstand die verre reizen gemaakt hebben en chronische longklachten hebben, kan een diepe mycose door *Histoplasma capsulatum* (komt voor in Noord-Amerika, in Afrika: *H. duboisii*), *Coccidioides immitis*, blastomycose (komt voor in Noord-, Midden- en Zuid-Amerika) of *Paracoccidioides brasiliensis* (komt alleen voor in Latijns-Amerika) de verklaring zijn. De primaire infectie treedt in de longen op. Na soms langere tijd kan bij immunosuppressie disseminatie optreden. Hierbij komen, naast secundaire longlokalisaties, vaak ook lokalisaties voor in botten, huid, orofarynx (daar met ulceraties), hersenen, lever en milt. De longklachten zijn niet specifiek (hoest, koorts, soms pleurapijn) en er is ook gewichtsverlies, koorts, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie en pancytopenie. Röntgenologisch worden vlekkelijke infiltraten gezien, soms interstitiële, fijn-nodulaire afwijkingen met vergrote hilusklieren en soms pleuravocht. In de longlaesies kan holtevorming en calcificatie optreden. Behandeling geschiedt met itraconazol oraal of amfotericine B i.v.

Tijdens behandeling met prednison kan darmamoebiasis foudroyant verlopen of asymptomatische amoebiasis (geen klachten, wel cysten van *Entamoeba histolytica* in de feces) extra-intestinale manifestaties geven. Het gevolg hiervan is meestal een amoebenabces in de lever, maar andere lokalisaties (bijvoorbeeld in de hersenen) zijn ook mogelijk. Voor longsymptomen bij leverabces door *E. histolytica* zie paragraaf 2.

4.3 Infecties bij patiënten met hiv-infectie

Bij hiv-geïnfecteerde patiënten met verlaagd CD4-getal die in de tropen zijn geweest, komt een aantal longinfecties vaker voor:

- Tuberculose: het risico op ziekteverschijnselen na besmetting is bij verlaagde (cellulaire) immuniteit tienvoudig toegenomen.
- Infectie met *Penicillium marneffii* (penicilliosis) is vooral mogelijk na bezoek aan Zuidoost-Azië. Manifestaties zijn naast ernstige pneumonie, vermagering en koorts ook huidafwijkingen die gelijkenis vertonen met *molluscum contagiosum*.

Een belangrijke, niet aan de tropen gerelateerde longafwijking bij deze patiënten is *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PCP). Bij infectie door atypische mycobacteriën, met name *M. avium intracellulare* is, naast longinfectie, infectie mogelijk in allerlei andere organen (darm, beenmerg, lymfeklieren, botten). Het risico op deze infectie in de tropen is waarschijnlijk beperkt. Precieze gegevens ontbreken echter.

5 Piepende ademhaling, eosinoflie en vluchtige longinfiltraten (tabel 24.1)

5.1 Migrerende larven

Casus 4

Diny Reiger, 27 jaar, zwom op vakantie in het Malawimeer. Vijf weken na terugkeer kreeg zij koorts tot 39°C, een droge hoest die zij vroeger nooit had en gewrichtsklachten. Bij onderzoek van de longen werden piepende rhonchi en een verlengd expirium gehoord. Laboratoriumonderzoek toonde lichte eosinoflie ($0,5 \times 10^9/l$); de schistosoma-serologie was positief: IFA > 1: 1024 en ELISA 1: 128. De thoraxfoto toonde vlekkelijke infiltraten over beide longvelden. Onder de diagnose katayamasyndroom met longpassage van larven van schistosomen werd patiënte behandeld met praziquantel 40 mg/kg eenmalig. Zij kreeg hierop een jeukende huiduitslag, hevige pijn in botten en gewrichten en eosinoflie van $4,1 \times 10^9/l$. Na zes dagen verdwenen deze klachten, de eosinoflie daalde tot 0,7 en later tot $0,2 \times 10^9/l$. Na drie weken was patiënte klachtenvrij en was de thoraxfoto genormaliseerd.

Een droge hoest met aanwijzingen voor bronchospasme met vluchtige longafwijkingen die na enkele weken weer verdwenen zijn, met in het bloed eosinoflie, kan bij personen die recent uit de tropen zijn teruggekeerd wijzen op door de long migrerende larven. De worminfectie is dan pas enkele weken geleden opgetreden (uitzondering: strongyloidiasis, zie de casus). De infectie kan zijn verworven door ingestie van eieren (*Ascaris*, *Toxocara*), via penetratie van larven door de huid (via watercontact door schistosomen zoals in casus 4 of via de grond: mijnworm, *Strongyloides*) of via een insect (*Filaria*). Bij schistosomiasis wordt dit invasiestadium van de infectie katayamasyndroom genoemd. Kenmerkend hiervoor is de trias koorts, eosinoflie en urticaria. Een positieve *Schistosoma*-serologie bevestigt de diagnose. Behandeling van dit stadium is in feite niet nodig, en kan zelfs tot een heftige reactie op vrijgekomen wormantigeen leiden (casus 4). Wordt behandeling in dit stadium nodig geacht, dan wordt praziquantel in combinatie met een korte prednisonkuur aangeraden. Zijn de klinische verschijnselen van het invasiestadium weggeëbd, dan moet (na drie tot zes maanden) nogmaals praziquantel 40 mg/kg eenmalig gegeven worden, omdat de effectiviteit van dit middel tegen larven van schistosomen beperkt is. Andere worminfecties worden behandeld volgens de richtlijnen.

5.2 Overige oorzaken

Klachten over piepende ademhaling (*wheezing*) en benauwdheid kunnen uiteraard ook berusten op verergering van een bestaande astma bronchiale.

Zijn de klachten recent na een tropenreis ontstaan en toont aanvullend onderzoek eosinofilie en vluchtige longafwijkingen, dan berusten ze in bijna alle gevallen op het larvenstadium van een wormziekte. Hiernaast spelen bij het ontstaan van de ziekteverschijnselen circulerende immuuncomplexen een rol, in ieder geval bij het katayamasyndroom. Het beschreven klinische beeld komt voor bij schistosomiasis (casus 4), ascariasis (löfflersyndroom), strongyloidiasis, mijnworminfectie, toxocariasis (viscerale larva migrans) en tropische pulmonale eosinofilie door lymfatische filariasis.

In zeldzame gevallen kunnen bij toxocariasis, tropische pulmonale eosinofilie, schistosomiasis en mogelijk ook bij strongyloidiasis persisterende granulomateuze en later fibrotische longafwijkingen voorkomen.

Uiteraard moet bij het beschreven klinische beeld ook met niet aan de tropen gerelateerde afwijkingen rekening worden gehouden, maar meestal bestonden deze al eerder. Voorbeelden zijn het churg-straussyndroom (allergische pulmonale granulomatose) en bronchopulmonale aspergillose.

Leesadvies

- Camps M, et al. Incidence of Respiratory Viruses Among Travelers With a Febrile Syndrome Returning From Tropical and Subtropical Areas. *J of Med Virol.* 2008;80:711-5.
- Clement J, et al. Hantaviruses underestimated pulmonary viruses? *Clin Infectious Dis.* 2008;46(3):477-9.
- Cobelens FG, Deutekom H van, Draayer-Jansen, JW, et al. Risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* among travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet.* 2000;356(9228):461-5.
- Dawood FS, et al. Emergence of a novel Swine-origin influenza A virus (H1N1) in humans. *N Engl J Med.* 2009;360(25):2605-15.
- Eris F, et al. Evaluation of two ELISA and two indirect haemagglutination tests for serodiagnosis of pulmonary hydatid disease. *Korean J Parasitol.* 2009;47(4):427-9.
- Follin P, et al. A variety of respiratory viruses found in symptomatic travellers returning from countries with ongoing spread of the new influenza A(H1N1)v virus strain. *Euro-surveillance.* 2009 18 June;14:24.
- Gompel A Van, Janssens P. Longmanifestaties van uitheemse oorsprong en parasitaire infecties. In: Sluiter HA, Demedts M, Dijkman JH, Hilvering C, redactie. *Longziekten.* Assen/Maastricht: Van Gorcum; 1999.
- Hardy AB, et al. Cost effectiveness of the NICE guidelines for screening for latent tuberculosis infection: The QuantiFERON-TB Gold IGRA alone is more cost-effective for immigrants of high burden countries. *Thorax.* (65)2:178-80.
- Leder K, et al. Respiratory Tract Infections in Travelers: A Review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clinical Infect Dis.* 2003;36:399-406.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases.* 7th ed. New York: Churchill Livingstone; 2010.
- Mittermayer CH, et al. Prevention of strongyloides hyperinfection syndrome: A rheumatological point of view. *Eur J Internal Med.* 2009;20:744-8.
- Mutsch M, et al. Influenza Virus Infection in Travelers to Tropical and Subtropical Countries. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1282-7.

- RIVM. Leptospirose in 2006: bijna de helft werd in Nederland opgelopen. Infectieziekten Bulletin. 2007;18(11):402-3.
- Sharma OP, Maheshwari A. Lung diseases in the tropics. Part 1. Tropical granulomatous disorders of the lung: diagnosis and management. Tuberc Lung Dis. 1993;74:295-304.
- Sharma OP, Maheshwari A. Lung diseases in the tropics. Part 2. Common tropical lung diseases: diagnosis and management. Tuberc Lung Dis. 1993;74:359-70.
- Strickland GT. Hunter's Tropical medicine and infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2000.
- Tran TH, et al. Avian Influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Engl J Med. 2004;350(12):1179-88.
- Tsang KW, et al. Respiratory infections unique to Asia. Respirology. 2008;13:937-49.
- Vetter JCM, Gool T van. Strongyloides stercoralis: een goedaardige parasiet met enkele kwaadaardige karaktertrekken. Ned Tijdschr Med Microbiol. 1999;7:48-52.
- Segura ER, et al. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. Clin Infectious Dis. 2005;40(3):343-51.