

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE





Niet op ware grootte.

NOXAFIL® (posaconazol) nu ook voor infusie beschikbaar



NOXAFIL®
(posaconazol, MSD)

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE NOXAFIL®. Voor de volledige en meest recente productinformatie verwijzen wij naar de goedgekeurde SPC op www.ema.europa.eu **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Noxafil 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik; Noxafil 100 mg maagsapresistente tabletten; Noxafil 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Per ml suspensie 40 mg posaconazol; per tablet 100 mg posaconazol; per ml concentraat 18 mg posaconazol. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP EN WERKINGSMECHANISME** Antimycotica voor systemisch gebruik, triazolderivaten. Posaconazol remt het enzym lanosterol 14 α -demethylase (CYP51), dat een essentiële stap in de biosynthese van ergosterol katalyseert. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** **Behandeling van:** **Invasieve aspergillose** die ongevoelig is voor amfotericine B of itraconazol of als deze geneesmiddelen niet verdragen worden; **Fusariose** die ongevoelig is voor amfotericine B of als amfotericine B niet verdragen wordt; **Chromoblastomycose** en **mycetoom** die ongevoelig is voor itraconazol of fluconazol of als itraconazol niet verdragen wordt; **Coccidioidomycose** die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol of fluconazol of als deze geneesmiddelen niet verdragen worden. Noxafil is eveneens geïndiceerd voor **Profylaxe van: invasieve schimmelinfecties** bij: 1. Patiënten die remissie-inductiechemotherapie krijgen voor acute myelogene leukemie (AML) of myelodysplastische syndromen (MDS) waarbij aanhoudende neutropenie verwacht wordt en bij wie een hoog risico bestaat op ontwikkeling van invasieve schimmelinfecties; 2. Ontvangers van hematopoëtische stamceltransplantaten (HSCT) die immunosuppressieve therapie met hoge dosering ondergaan voor graft-versus-host ziekte en bij wie hoog risico bestaat op ontwikkeling van invasieve schimmelinfecties. **Alleen voor Noxafil suspensie voor oraal gebruik: Behandeling van Orofaryngeale candidiasis:** eerstelijnsbehandeling bij patiënten die een ernstige ziekte hebben of die immunocompromiteerd zijn, bij wie verwacht wordt dat de respons op lokale therapie zwak is. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de ingrediënten; co-administratie van ergotalkaloiden; co-administratie van CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine, omdat verhoogde plasmaconcentraties van deze middelen kunnen leiden tot QTc-verlenging en zelden tot torsades de pointes; co-administratie van de HMG-CoA-reductasremmers simvastatine, lovastatine en atorvastatine. **BELANGRIJKSTE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** Voorzichtigheid is geboden bij overgevoeligheid voor andere azolen. Met voorzichtigheid gebruiken bij leverfunctiestoornis i.v.m. beperkte klinische ervaring en mogelijke verhoogde posaconazolplasmaconcentraties. Leverreacties (verhoging ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, totale bilirubine en/of klinische hepatitis) zijn gemeld; leverfunctiestafwijkingen waren meestal reversibel bij staken. Zelden zijn fatale leverreacties gezien. Het therapeutisch beleid moet laboratoriuumboordeling van de leverfunctie omvatten, m.n. leverfunctietesten en bilirubine, bij starten en tijdens de behandeling. Bij abnormale functietestwaarden regelmatig controleren op ontwikkeling van ernstigere leverbeschadiging. Staken moet overwogen worden bij klinische tekenen van het ontstaan van een leveraandoening. Sommige azolen zijn geassocieerd met QTc-verlenging. Noxafil mag niet worden gegeven met CYP3A4-substraten die QTc-verlenging geven. Met voorzichtigheid toedienen bij pro-arritmische aandoeningen, zoals congenitale/verworven QTc-verlenging, cardiomyopathie m.n. met hartfalen, sinusbradycardie, bestaande symptomatische aritmieën, gelijktijdig gebruik van andere middelen die QTc-interval verlengen. Elektrolytenstoornissen, m.n. kalium, magnesium of calcium, moeten gecontroleerd en gecorrigeerd worden zoveel als nodig vóór en tijdens behandeling. Noxafil remt CYP3A4 en mag alleen gebruikt worden onder specifieke omstandigheden met andere CYP3A4 substraten. Farmacokinetische gegevens bij ernstige gastro-intestinale stoornissen zijn beperkt. Bij ernstige diarree of braken is zorgvuldige controle nodig i.v.m. eventuele doorbraak van schimmelinfecties (waarschuwing GI-stoornissen n.v.t. voor Noxafil i.v.). Rifamycine antibiotica (rifampicine, rifabutine), sommige anticonvulsiva (fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, primidon), efavirenz en cimetidine (niet voor Noxafil i.v.) kunnen posaconazolconcentraties

significante verlagen. Vermijd gelijktijdig gebruik tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. I.v.m. risico op verlengde sedatie en respiratoire depressie mag co-administratie van posaconazol met benzodiazepinen die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. midazolam, alprazolam) alleen indien strikt noodzakelijk. Overveeg dosisaanpassing van door CYP3A4 gemetaboliseerde benzodiazepinen. Noxafil tabletten en Noxafil iv bieden over het algemeen een hogere blootstelling aan het geneesmiddel in het plasma dan de Noxafil orale suspensie. Veiligheidsgegevens over hogere blootstellingspiegels bij tabletten en iv zijn beperkt. Raadpleeg SPC voor alle interacties. Noxafil orale suspensie bevat 1,75g/5 ml glucose, daarom niet gebruiken bij glucose-galactose malabsorptie. **Alleen voor Noxafil iv:** 1) ivm effect op QTc-interval bijzondere voorzichtigheid betrachten bij perifere toediening omdat bij aanbevolen infusietijd van 30 min. C_{max} verder kan stijgen. 2) wegens variabiliteit in blootstelling, patiënten met ernstige nierfunctiestoornis monitoren voor doorbraakschimmelinfecties. 3) trombo-embolische voorvallen zijn een potentieel risico, maar zijn niet waargenomen tijdens klinische studies; voorzichtigheid is geboden bij tromboflebitis. **BIJWERKINGEN** **Zeer vaak:** misselijkheid **Vaak:** neutropenie, verstoring van elektrolytenbalans, anorexie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, paresthesie, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, dysgeusie, hypertensie, braken, abdominale pijn, diarree, dyspepsie, droge mond, flatulentie, constipatie, anorectaal ongemak, verhoogde leverfunctietestwaarden (ALAT, ASAT, bilirubine, alkalische fosfatase, GGT), rash, pruritus, pyrexie (koorts), asthenie en vermoeidheid. **Soms:** trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopathie, mielinfaarct, allergische reactie, hyperglykemie, hypoglykemie, abnormaal dromen, verwarde toestand, slaapproblemen, convulsies, neuropathie, hypo-esthesie, tremor, afasie, slapeloosheid, wazig zien, fotofobie, verminderde gezichtsscherpte, lange-QT-syndroom, abnormaal ECG, palpities, bradycardie, supraventriculaire extrasystolen, tachycardie, hypotensie, vasculitis, hoesten, bloedneus, de hik, verstopte neus, pijnlijke pleuritis, tachypneu, pancreatitis, abdominale distensie, enteritis, epigastrisch ongemak, oprisping, gastro-oesofageale refluxziekte, mondooedeem, hepatocellulaire schade, hepatitis, geelzucht, hepatomegalie, cholestase, levertoxiciteit, abnormale leverfunctie, mondulceratie, alopecia, dermatitis, erytheem, petechiae, rugpijn, nekpijn, musculoskeletale pijn, pijn in extremiteit, (acuut) nierfalen, verhoogd bloedcreatinine, menstruatiestoornis, oedeem, pijn, koude rillingen, malaise, pijn op de borst, geneesmiddelenintolerantie, zich zenuwachtig voelen, mucosale ontsteking, veranderde geneesmiddelenpiegels, verlaagd bloedfosfor en afwijkende thoraxfoto. **Zelden:** hemolytisch-uremisch syndroom, trombotische trombocytopenische purpura, pancytopenie, coagulopathie, hemorragie, overgevoeligheidsreactie, binjierinsufficiëntie, verlaagde gonadotropineconcentratie in bloed, psychotische stoornissen, depressie, cerebrovasculair accident, encefalopathie, perifere neuropathie, syncope, diplopie, scootom, beschadigd gehoor, torsade de pointes, plotselinge dood, ventriculaire tachycardie, hart- en ademhalingsstilstand, hartfalen, myocardiinfarct, longembolie, diepe veneuze trombose, pulmonale hypertensie, interstitiële pneumonie, pneumonitis, gastro-intestinale hemorragie, bloeding, ileus, leverfalen, cholestatiche hepatitis, hepatosplenomegalie, levergevoeligheid, asterixis, SJS, vesiculair rash, renale tubulaire acidose, interstitiële nefritis, borstpijn, tongoedeem en gezichtsedeem. Post-marketing is ernstige leverbeschadiging met fatale afloop gemeld bij Noxafil orale suspensie. Bijkomende bijwerkingen voor Noxafil iv (soms): tromboflebitis; pijn, flebitis of trombose op infusieplaats en slijmvlievonsteking. **REGISTRATIEHOUDER** MSD Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, VK **LOKALE VERTEGENWOORDIGER** MSD BV, tel. 0800 9999 000, medicalinfo.nl@merck.com. **REGISTRATIENUMMERS** EU/1/05/320/001, 002, 004 **VERGOEDING** Volledig vergoed. **AFLEVERSTATUS** UR **DATUM SPC** 10 september 2014

Raadpleeg de volledige productinformatie (SPC) alvorens NOXAFIL voor te schrijven.

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

Hoofredactie

Mw. dr. E. Heikens, J.A. Kaan

Redactie

Mw. dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg, J.M. van Hattem, dr. J.J. van Hellemond, mw. M. Jager, dr. J.S. Kalpoe, dr. B. Meek, dr. M. Van Rijn, mw. A.T.R. Tholen, dr. H.F.L. Wertheim, dr. R. te Witt

Redactiesecretariaat

Van Zuiden Communications B.V.
Mw. S.L. van der Meer
Tel. (0172) 476191, e-mail: projectmanager@vanzuidencommunications.nl

Advertentie-exploitatie

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

Oplage en frequentie

900 exemplaren, 4 x per jaar

Abonnementen

Gratis voor leden van de NVMM en leden van de VIZ.
Niet-leden NVMM of VIZ in Nederland: € 67,- per jaar
Buiten Nederland, in Europa: 94,- per jaar
Losse nummers: 12,50
Opgave abonnementen:
Tel. (0172) 47 61 91



© 2015, Van Zuiden Communications B.V.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoerd, 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 gedeponereerd bij de Kamer van Koophandel te Leiden.

ISSN 0929-0176

Inhoud

Van de voorzitter

“It is not the strongest of the species that survive, nor the most intelligent, but the one most responsive to change.” – Charles Darwin
J. Kluytmans 42

Thema: 65 jaar NVMM

De eerste generatie: van laboratoriumartsen tot artsen-microbioloog
A.S. Lampe 43

De tweede generatie: de nu werkzame artsen-microbioloog
E. Heikens, M.M. Jager 48

De derde generatie: de assistenten in opleiding tot specialist
J.M. van Hattem, A.T.R. Tholen 52

Transmissieroute

Eb en vloed van de medische microbiologie
R. Wintermans 56

Artikel

Determinatie van Non-tuberculeuze mycobacteriën met Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation – Time Of Flight Mass Spectrometry (Malditof MS)
M. van den Boomgaard, N. Koehorst, R. Leussenkamp-Hummelink, M. Dullaert-de Boer, A. van der Zanden, B. Mulder 58

Ingezonden

“Old and new zoonotic threats; One health by vets and meds” – Verslag van het NVMM Symposium 2015
J. Beuving, M. van Doorn-Schepens, I. Maat, M.P.A. van Meer, J.M. Da Silva Voorham 67

Prospectief onderzoek naar *Shigella* en entero-invasieve *Escherichia coli*
M.J.C. van den Beld, R.F. de Boer, F.A.G. Reubsat, D.W. Notermans, J.W.A. Rossen, A.M.D. Kooistra-Smid, A.W. Friedrich 70

Een VRE is helemaal geen BRMO
B.M.W. Diederén 71

VRE: een collectieve verantwoordelijkheid
M. Tersmette 72

Wilco Knetsch wint Dutch ECCMID Award 2015
J.W. Mouton, E.J. Kuijper, F.H. van Tiel 74

Boekbesprekingen

Werkplek en werkhouding in het laboratorium
I. van 't Leven 75

Kindersterfte in Suriname, een erfenis uit de slavernij
Verzwegen werk van prof. dr. P.C. Flu
N. Makdoembaks 76

Samenvattingen proefschriften

Interactions between *Streptococcus pneumoniae* and the human host
S.P. van Mens 77

Molecular detection of respiratory pathogens; towards clinical interpretation
R.R. Jansen 79

Promoties

80

Toelichting bij coverbeeld: Van oude naar nieuwe tijden met hun technieken, die gekenmerkt zijn door een grote versnelling in de laatste decennia.

Cover: Hans den Boer en Loes van Damme, Erasmus MC, afdeling medische Microbiologie & Infectieziekten, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

“It is not the strongest of the species that survive, nor the most intelligent, but the one most responsive to change.” – Charles Darwin

In juni bestaat de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie 65 jaar. De microbiologie is gedurende het grootste deel van deze 65 jaar een relatief langzaam evoluerend specialisme geweest. De laatste decennia zijn er echter snelle veranderingen zichtbaar. Deze veranderingen betreffen enerzijds de snel toenemende mogelijkheden binnen de laboratoriumdiagnostiek, zoals de moleculaire technieken en de massaspectroscopie. Anderzijds zijn er ook externe factoren die snel veranderen. Daarbij valt te denken aan de opkomst van nieuwe ziekteverwekkers of bekende ziekteverwekkers die op ongekende schaal toeslaan, zoals Ebola in 2014. Tot op heden worden deze dreigingen nog gepareerd, maar dat geldt niet voor de voortdurende en steeds snellere toename van antibioticaresistentie. Het meest gevreesd zijn de Carbapenem-Resistente Enterobacteriaceae (CRE). Deze vrijwel volledig resistente bacteriën zijn in de meeste ontwikkelingslanden al endemisch. Maar ook in Griekenland en Italië hebben CRE inmiddels vaste voet aan de grond gekregen. Nederland is tot nu toe in staat gebleken om de verspreiding van de meeste varianten van Bijzonder Resistente Micro-Organismen (BRMO) te beheersen. Vroege detectie en snelle respons spelen hierbij een centrale rol. Het is echter twijfelachtig of we met de huidige bestrijdingsstructuur in staat zullen zijn om dit zo te houden. Onze bestrijding is namelijk niet waterdicht. Zo heeft deze gefaald om de opkomst van Extended-Spectrum Beta-Lactamase producerende Enterobacteriaceae (ESBL-E) tijdig te herkennen en in te tomen. Inmiddels is 5-10 procent van de Nederlandse bevolking drager van ESBL-E. In tegenstelling tot andere BRMO hebben ESBL-E zich vooral buiten zorginstellingen verspreid en daar ligt de zwakke plek van ons systeem. Detectie van dragerschap in de bevolking en van BRMO in de eerstelijns is lacunair. Van oudsher wordt daar een terughoudend diagnostisch beleid gevoerd en is bestrijding van antibioticaresistentie nauwelijks ontwikkeld. Daarnaast is duidelijk geworden dat ook andere reservoirs, zoals de veestapel, voedsel en de leefomgeving een rol spelen. Om de voeten in de toekomst droog te houden moeten we de dijken dus ophogen. De NVMM heeft daartoe de notitie, geschreven door zes hoogleraren infectiepreventie, met de titel: ‘Nederland groen in 2025’ overgenomen. De belangrijkste aanbevelingen zijn dat de diagnostische, microbiologische

laboratoria zich organiseren in netwerken gebaseerd op de verplaatsingen van patiënten tussen zorginstellingen. Binnen deze netwerken wordt nauw en gecoördineerd samengewerkt op het gebied van diagnostiek, behandeling en preventie binnen alle domeinen van de gezondheidszorg. Tevens komt er financiering voor preventieve activiteiten, inclusief typering en surveillancekweken. Ten slotte maakt de regio de effectiviteit van het beleid inzichtelijk door het periodiek produceren van gestandaardiseerde overzichten.

Het voorgestelde plan heeft niet alleen voordelen voor de bestrijding van BRMO maar ook voor de bestrijding van andere micro-organismen. Deze plannen worden op dit moment bewerkt binnen het ministerie van VWS. De minister heeft de bestrijding van antibioticaresistentie benoemd tot speerpunt van haar beleid. Alle betrokken (veld)partijen worden op hun verantwoordelijkheid aangesproken om te komen tot gemeenschappelijke doelstellingen en een meerjaren-stappenplan. Er vanuit gaande dat dit beleid wordt doorgezet zal het nu in belangrijke mate aankomen op de bereidwilligheid en doortastendheid van het veld om dit beleid ten uitvoer te brengen. Van de leden van de NVMM wordt verwacht dat wij bereid zijn om de samenwerking tussen de laboratoria in de regio te realiseren en daarnaast een samenwerking met andere relevante disciplines aan te gaan.

De dreiging die uitgaat van de toename aan BRMO maakt dat beleidsmakers een gevoel van urgentie hebben om dit probleem te bestrijden. Dat biedt kansen en het is aan ons om deze kansen te pakken.

J. Kluytmans, voorzitter NVMM.

65 jaar NVMM

De vereniging heeft in de vijftenzestig jaar dat deze bestaat vele stadia doorgemaakt. Geschiedschrijving is niet de sterkste kant van onze wetenschappelijke vereniging, net zoals dat misschien voor de meeste wetenschappelijke verenigingen geldt. Jubilea werden door de NVMM ook niet eerder gevierd, mogelijk omdat er een routewijziging plaatsvond toen de Nederlandse Vereniging voor Laboratoriumartsen (NVL) samen met de medische sectie van de Nederlandse Vereniging voor Microbiologie (NVM) overging in de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Maar nu het binnenkort 65 jaar geleden is dat de NVL werd opgericht, werd besloten bij dit jubileum (briljant!) stil te staan. De redactie van het *NTMM* koos ervoor dat te doen aan de hand van, hopelijk enigszins representatieve, interviews met de collega's van het eerste uur, de huidige praktiserende microbiologen en tot slot de generatie van degenen die nu bezig zijn met de opleiding. Hopelijk leidt het tot herkenning en tegelijk verwondering over de ontwikkelingen en toename van het belang van de medische microbiologie.

NEDERLANDSE VERENIGING VAN LABORATORIUM-ARTSEN. — Op 17 Juni is te Arnhem opgericht de Nederlandse Vereniging van Laboratorium-artsen, die zich ten doel stelt het bevorderen van het geneeskundig laboratoriumwerk in Nederland en het behartigen van de belangen van de laboratorium-artsen.

Bij de oprichting traden 25 artsen toe als lid. Koninklijke goedkeuring op de statuten wordt aangevraagd.

Het bestuur bestaat voorlopig uit dr B. J. MANSSENS, voorzitter, dr. H. BEEUWES en dr R. E. J. TEN SELDAM. Correspondentie-adres voorlopig: Gemeente Ziekenhuis, Arnhem.

uit: *NTvG* zaterdag 24 juni 1950

De eerste generatie: van laboratoriumartsen tot artsen-microbioloog

A.S. Lampe

Verenigingen tellen in eeuwen

Een jubileum? Maar verenigingen tellen toch in eeuwen? Dat is zo, maar voor de orale geschiedschrijving is 65 jaar wel belangrijk. Zij die bij het begin van die periode actief waren, kunnen nu nog vertellen hoe ze deze hebben ervaren. Dus hebben we de gebeurtenis aangegrepen voor een terugblik. Een lijst met een tiental vragen is gestuurd naar collegae die óf met pensioen zijn óf er niet ver van af. Een selectie van de antwoorden is hieronder samengevat. Veel collega's leverden een bijdrage, degenen die in de tekst (inhoudelijk dus niet altijd letterlijk) worden geciteerd zijn: Cees van Boven, John Degener, Jan Hemmes, Wim Hendriks, Mieke Hoogkamp, Jovan Katchaki, Louis Kroes,

Bert Landheer, Jan Lindner, Willem Manson, Marc Michel, Peter Mouton, Jan van der Noordaa, Flip Rothbarth, Gijs Ruijs, Henri Verbrugh, Hans Wagenvoort en Bob Zanen.

Kennis van het vak – ‘Dat interesseert je toch niet, dat is iets bacteriologisch’

Zelfs nu is het imago van een arts-microbioloog nog vaak ‘iemand die iets doet in een laboratorium’. We vroegen dus: hoe bent u tot de keuze voor dit vak gekomen?

Hemmes: ‘Ik was vooral geïnteresseerd in de epidemiologie. Die belangstelling had ik met de paplepel meegekregen, het was het werkgebied van mijn vader.’ Mouton: ‘Mijn grootvader, bacterioloog, was hygiënist in het KNIL.’

Vaak bleek het onderwijs een magneet.

Hoogkamp: 'Ik had het vak leren kennen tijdens het practicum en vond het leuk, de colleges van Winkler waren inspirerend, zijn assistenten op het practicum enthousiast.' Lindner: 'Het door Winkler gegeven vak besmettingsleer in het derde jaar boeide mij zeer.' Manson: 'We hadden in Groningen toen nog twee weken practicum microbiologie en dat vond ik "echt cool".' Ruijs: 'Het practicum in het vierde jaar was een feest, aardige mensen en alles lukte!' *Soms was het detachering tijdens militaire dienst of kennis-making met een afdeling.*

Van Boven: 'Tijdens militaire dienst ben ik via de Militaire Gezondheidsdienst (kolonel Beunders) gedetacheerd op het Laboratorium voor de Gezondheidsleer in Nijmegen bij professor Van der Veen. Daar heb ik de virologie leren kennen door twee jaar mee te werken in het onderzoek naar virale infecties door adenovirussen bij rekruten.' Zanen: 'Op de afdeling infectieziekten van dr. Minkenhof op het Wilhelminagasthuis heb ik de fascinatie overgenomen en zo belandde ik op het Laboratorium voor de Gezondheidsleer bij professor Charlotte Ruys' voor de opleiding tot bacterioloog.'

Of het was het toekomstperspectief.

Verbrugh: 'De kinderarts professor Visser wees zijn studenten erop dat er niet alleen kinderartsen nodig waren..., er waren toen nog allerlei problemen met infecties op kinderleeftijd, waaronder congenitale rubella.' Wagenvoort: 'Ik had de indruk dat er in dit vak meer uitdaging voor de lange termijn zat, meer dan in de zuiver klinische vakken.'

Soms was het gewoon nieuwsgierigheid.

Hendriks: 'Aan de UvA kon je op het einde van het vierde jaar een onderzoek doen op microbiologisch terrein. Ik onderzocht toen welke notoire darmpathogenen overleefden in het chemisch toilet dat ik op mijn studentenkamer had. Tijdens het coschap kindergeneeskunde in Rotterdam stond op de gang een vreemd apparaat. Op mijn vraag wat dat was werd gezegd: "dat interesseert je toch niet, dat is iets bacteriologisch". Vanwege dat onderzoekje interesseerde het me wel, het bleek een laminar flow-kast te zijn.'

Opleiding – Het aflezen van een AST, zei Winkler, kon je ook nog wel later leren

Hemmes: 'De opleiding duurde drie jaar; een speciaal programma bestond niet. Volgens Winkler lag het accent op verwerving van de specifieke denkwijzen. Winkler ging ervan uit dat feitelijke kennis snel weer achterhaald zou worden.' Mouton: 'Verlinde, zelf veterinaire viroloog, liet je grote vrijheid. Je moest twee jaar bacteriologie doen en tenminste negen maanden virologie. Hoe, dat mocht je grotendeels zelf uitzoeken. Een deel heb ik gedaan tussen coschappen door. Bacteriologie leerde ik van een Letse bacterioloog bij de universiteit in Leiden. Voor specifiek medische microbiologie heb ik drie maanden doorgebracht

in het laboratorium van Beeuwkes in Heerlen.' De vrijheid die Hemmes en Mouton ondervonden is kenmerkend voor die tijd. Echte eisen ontstonden pas in de jaren zeventig van de vorige eeuw.² Van Boven: 'Bij Winkler stond niet diagnostiek en behandeling centraal, maar de interactie tussen gastheer en gast daar ging het om. Op de universitaire instituten werd dan ook het vak Besmettingsleer gegeven. Veel van wat ons toen bezighield is verschoven naar instituten (RIVM, GGD, et cetera) buiten de medische laboratoria. In plaats daarvan is het klinisch diagnostisch laboratorium tot ontwikkeling gekomen.'

Eind jaren zestig begon op sommige plaatsen de 'wending naar de kliniek'.

Hoogkamp: 'De opleiding was drie jaar. Op het AZU was het laboratorium van Peter Mouton en wekelijks was er diagnostiekoverleg met hem bij Winkler op de kamer. Peter leerde me te denken als klinische microbioloog. Samen hebben we het "Utrechtse antibioticaboekje" gemaakt, het eerste antibioticabeleidboekje in Nederland.'

Begin jaren zeventig was de opleiding in Belgrado (voormalig Joegoslavië) al zeer gedisciplineerd en gecentraliseerd.

Katchaki: 'Stages in alle deelgebieden plus een half jaar werk in de Kliniek voor Infectieziekten, met tussentijdse examens en een uitgebreid praktisch en theoretisch examen afgelegd voor de Staatscommissie voor medisch specialisten.'

In Nederland was de opleiding toen veelal nog sterk afhankelijk van de persoonlijke interesse van zowel de opleider als aspirant.

Landheer: 'De vierjarige opleiding bestond uit stages. Een aantal maanden op laboratorium Gezondheidsleer Mauritskade, Medische Microbiologie: twee jaar Wilhelminagasthuis plus een jaar Binnengasthuis en zes maanden virologie.' Degener: 'Bij het zoeken naar een opleidingsplaats, eind jaren zeventig, werd mij duidelijk dat in Rotterdam bij professor Michel de driejarige opleiding klinisch was georiënteerd. Michel was van huis uit internist. Het belang van de zorg voor de patiënt ging bij hem boven getuur over agarplaat. Dat laatste was slechts een ondersteuning voor de besluitvorming.'

In de jaren tachtig viel er in ieder geval in Groningen nog iets te genieten. Ruijs: 'Ik heb mijn opleiding in 1986 afgerond. De opleiding was gestructureerd, maar bevatte veel minder gevink, zoals nu. Er was veel ruimte om je vleugels uit te slaan. Heb er met volle teugen van genoten.'

NVL en NVM – Scheiding der geesten

Verbrugh: 'Sommigen waren alleen lid van de NVM, anderen alleen van de NVL, afhankelijk van of ze in dienstverband in academisch ziekenhuizen werkten of alleen in de vrije praktijk in de periferie.' Hemmes: 'Ik werd in het begin geen lid van de NVL. Die werd tijdens de opleiding verguisd. Alleen de NVM als wetenschappelijke vereniging telde. De NVL bestond oorspronkelijk uit drie soorten laboratoriumartsen. De patholoog-anatomen

splitsten zich af. De hoofdgroepen waren de artsen gespecialiseerd in bacteriologie-serologie (virologie stond nog in de kinderschoenen) en die in klinische chemie. De NVL was vooral bedoeld om aandacht te bevorderen voor deze ondersteunende specialismen.' Mouton: 'Ik werd meteen na mijn opleiding alleen lid van de NVM. Tijdens mijn voorzitterschap ('72 tot '74) werd de Vereniging in secties opgesplitst, waaronder de medische sectie. In die periode was ik lector klinische bacteriologie in Utrecht.' Degener: 'De NVL, meer een belangenvereniging, stond los van de medische sectie van de NVM. Het werd wel de tarievenclub genoemd, maar de NVL realiseerde zich steeds meer dat een breder draagvlak alleen kon worden verkregen als men zich ook met opleiding en kwaliteit van zorg zou gaan bemoeien. In feite was alleen de NVL het aanspreekpunt voor de specialistenorganisatie binnen de KNMG. De NVM was dat niet omdat dat weliswaar een wetenschappelijke vereniging was, maar breed samengesteld uit medische en niet medische microbiologische gremia.'

Binnen de NVL ontstonden twee werkgroepen (Oost en West), waarvan de leden één keer per maand vergaderden over zowel vakinhoudelijke als maatschappelijke onderwerpen.

Geboorte van de NVMM – 'lopen op kousenvoeten'

Verbrugh: 'Ik werd (de eerste) voorzitter van de NVMM op sterk aandringen van Han Siem uit Arnhem, die eigenlijk op dat moment de primus inter pares was binnen het bestuur van de NVL. Hij zou een heel goede voorzitter zijn geweest, maar hij vond zichzelf minder geschikt. De NVL werd door de Landelijke Specialisten Vereniging van oudsher al beschouwd als de wetenschappelijke vereniging van artsen-microbioloog. De fusie met de medische Sectie van de NVM was zinvol, omdat daarmee de bestaande, onwenselijke scheiding tussen praktijk en wetenschap werd opgeheven.'

Ruijs: 'Rond de fusie werd ik bestuurslid van de NVL en heb in het bestuur het besluit meegemaakt te fuseren met de Medische Sectie van de NVM. Er moest af en toe wel op kousenvoeten worden gelopen om alle gevoeligheden vooral bij de NVM te omzeilen. Zo was een uitkomst van beider statuten dat de verenigingen gelijkwaardige zusters waren en dat tegelijkertijd de Medische Sectie van de NVMM de moeder van de NVM was. Deze vreemde familierelatie is pas begin deze eeuw opgeheven, toen werden het gewoon zusterverenigingen.' Kroes: 'De oprichting van de NVMM herinner ik mij nog heel goed, een zeer belangrijke stap en nog juist op tijd. Laboratoriumarts zou nu immers een zeer foute term zijn.'

Imago – Er was veel en ook gemakkelijk terrein te winnen.

Het imago van het beroep is de afgelopen 65 jaar onmiskenbaar veranderd.

Hemmes: 'In de jaren vijftig had het geen groots imago. Dank zij antibioticabeleid, hygiënecommissies en advisering bij bouw en risicovolle apparatuur nam de erkenning toe.' Verbrugh: 'Het vakgebied was in de eerste helft van de jaren zeventig niet populair, vrijwel geen basisarts koos hiervoor. Men dacht dat infecties zo goed als onder de knie waren. Mijn wel primaire keuze werd beloond met uitstel van dienstplicht wegens "bijzonder geval", een regeling die Winkler met defensie had getroffen. Zo bijzonder was het dat een arts direct van de collegebanken in opleiding ging tot arts-microbioloog.' Katchaki: 'In het begin was het vooral laboratoriumgericht, het vak was toen immers veel ambachtelijker met eigen kweekmedia, het handmatig kweken en dagelijks beoordelen van kweken.' Ruijs: 'Voor buitenstaanders was het een vaag beroep, met de nodige "loket-bacteriologen" in de gelederen. Een chef de clinique interne van het AZG vroeg me wat ik wilde worden. Toen ik zei microbioloog, adviseerde hij me wel eerst nog de studie Geneeskunde af te ronden... Wat in mijn beleving een hallmark event is gebleken, is de totstandkoming in 1990 van het Beroepsprofiel Arts-microbioloog. Het heeft zowel intern (identiteit, opleiding, visitatie, UEMS, et cetera) als extern een grote invloed gehad en heeft dat nog.' Hendriks: 'Het imago was meer: "Jullie beginnen om 10 uur met koffie, wij om 7.30 uur in de kliniek" (citaat van een chirurg). Mijn regelmatig verschijnen op klinische besprekingen werd als een verrassing ervaren. Ik voelde me meestal zeer welkom.' Landheer: 'Imago was er nauwelijks, ook al omdat mijn voorgangers óf langdurig ziek waren geweest óf zich niet met de kliniek inlieten. Er was veel en ook gemakkelijk terrein te winnen.' Kroes: 'De medisch microbioloog is naar mijn idee altijd een specialist geweest met een eigen imago. Wel met een steeds sterker klinisch profiel. De huidige beroepsaanduiding doet niet erg aan als een specialist, dat is wel een nadeel van de naam arts-microbioloog. Alle andere beroepsaanduiding die beginnen met arts- zijn zogenaamde profielartsen, geen medisch specialisten dus.' Manson: 'Onvoorstelbaar dat ik de eerste jaren van mijn loopbaan alleen microbioloog was in een ziekenhuis van 500 bedden, daarnaast een functie op het Streeklaboratorium op ongeveer twee kilometer afstand had en tussen de middag (drie keer per week) ook nog taken op het UMCG waarnam.' Degener: 'Sinds de jaren 70 werd de arts-microbioloog een vast aanspreekpunt voor diagnostiek en behandeling van infecties, vooral intramuraal. Het beeld van de arts die het laboratorium niet uitkwam verdween.'

Wending naar de kliniek – 'Waar bemoei je je mee?'

Hemmes: 'Het vak is veelzijdiger geworden. In de eerste 15 tot 20 jaar was het laboratorium de hoofdzaak, later werd voorlichting en begeleiding belangrijker. Wel lijkt het mij een verlies als de afstand tussen arts-microbioloog

en laboratorium te groot wordt.' Van Boven: 'Bij een positieve bloedkweek, stapte de jongste assistent op zijn fiets, belde aan bij het ziekenhuis en vroeg de arts te spreken. Het was de enige keer dat je een "echte" dokter zag.' Mouton: 'Het is een klinisch vak geworden. Zelf heb ik daaraan bijgedragen, maar ook Jan Bijlmer, Marc Michel en Cees van Boven.' Michel: 'Mijn stafleden en ik waren bij toerbeurt betrokken bij de diagnostiek van ernstige infecties en de eventuele keuze en dosering van antibiotica. Daarover werd altijd consensus bereikt.' Verbrugh: 'De opleiding in Utrecht was klinisch gericht en wetenschappelijk gedreven. Peter Mouton en later Jan Verhoef lieten het belang zien van de klinische inbedding van het beroep. Op veel plaatsen in Nederland was dat nog onuitvoerbaar wegens gebrek aan artsen-microbioloog en aan goed geoutilleerde laboratoria. Streeklaboratoria waren goed geoutilleerd maar buiten ziekenhuizen, zodat het contact met de klinici vooral "op afstand" plaatsvond. Je staat dan buiten het ziekenhuis-collectief.' Katchaki: 'De hogere eisen voor analisten, de komst van commerciële kweekmedia en steeds meer apparatuur maakte eind jaren 80 dat de arts-microbioloog steeds verder kwam te staan van het dagelijkse werk aan de laboratoriumtafel en zich steeds meer ging richten op de kliniek.' Verbrugh: 'De dienstverlening is sterk verbeterd, versneld en uitgebreid, betrouwbaarder en kwalitatief goed geborgd. Enerzijds zijn wij daarmee veel dichterbij het bed van de patiënt gekomen, beïnvloeden artsen-microbioloog de dagelijkse cure en care van heel veel individuele patiënten, anderzijds zijn we relevanter geworden voor de openbare gezondheidszorg en het landelijke beleid. Het imago is nu veel beter, niemand twijfelt meer aan de maatschappelijke waarde van het vakgebied en van de experts daarin. Veel basisartsen willen nu arts-microbioloog worden. Voor het publiek zijn we nog niet zo zichtbaar, omdat wij zelden patiënten spreken.' Hoogkamp: 'Peter Moutons aanwezigheid in de kliniek was vanzelfsprekend. In het Wilhelmina Kinderziekenhuis was men blij met mijn inbreng, maar toen ik naar Friesland ging en daar ook uitslagen doorbelde, overleg aanbood en visite wilde lopen, kreeg ik regelmatig te horen "waar bemoei je je mee?" Na een jaar was dat over en werd ik dag en nacht geconsulteerd.' Rothbarth: 'Imago dat jezelf moest vestigen. Door mijn vooropleiding als kinderarts heb ik in de kliniek altijd een goed entree gehad.' Degener: 'Steeds intensiever zeven dagen per week, round the clock serviceverlening.'

Veranderingen van techniek en pathogenen – 'Machines waarbij je niet weet wat er gebeurt'

Hemmes: 'De computer maakt bewerking van de laboratoriumresultaten mogelijk, zowel om het proces te volgen als om pieken en vooral haardvormige resistentie te kunnen onderkennen en om te attenderen op ongewone micro-organismen en bedreigingen eerder te signaleren.' Michel:

'Vanuit de kliniek gezien was de medische microbiologie een hopeloos geval. Kernactiviteiten zoals isolatie, identificatie en gevoeligheidsbepalingen namen dagen in beslag. Bij de diagnostiek van Mycobacteriën ging het niet om dagen maar weken.' Hendriks: 'Het vak is sterk veranderd. Allereerst laboratoriumtechnisch. Bonte rijen zijn via API-strips verdrongen door machines waarbij je niet weet wat er gebeurt. Bloedkweekmachines en vloeibare kweken op tbc zijn ook voorbeelden van automatisering. Ook formulieren leesbaar voor mens en machine waren een resultaat. De grootste stap was de komst van moleculaire diagnostiek, gevolgd door de fysisch-chemische determinatie methodieken zoals Malditof.' Katchaki: 'Pas later zag ik de ironie van mijn adagium bij de ontwikkeling van test-kits, toen ik werkte bij Organon: "Ontwikkel een kit zodanig dat iedere oen het later kan doen". Manson: 'In de eerste jaren maakten we nog veel zelf, bijvoorbeeld antigenen. Toxoplasma IF-plaatjes maakten we door de parasieten te kweken in cavia's. Er was nog een aanzienlijk dierenlaboratorium. De HAR voor Rubella ging nog met duivenery's uit een venepunctie in de staart. Automatisering kwam langzaam op gang. Eind jaren 80 hadden we een eigen automatische ELISA, deels door onderdelen uit stofzuigers te gebruiken.' Verbrugh: 'Een lange serie nieuwe infectieziekten (voor mij beginnend met Veteranenziekten in 1976) en van antibioticaresistentie met de MRSA-pandemie als paradigma. De grote bijdrage van de epidemiologie aan het ontwikkelen en toetsen van hypothesen op ons vakgebied moet daarbij genoemd worden. De microscoop is aangevuld met spectro- en nanoscopen, en allerlei technologieën, die ons inzicht in de complexe relaties tussen micro-organismen en de mens steeds scherper in beeld brengen.' Ruijs: 'Teveel om op te noemen. Veel nieuwe pathogenen, van *Helicobacter pylori* tot *Bartonella henselae* tot hiv, HMPV, et cetera. Ongekende resistentieontwikkeling, epidemiologische hulpmiddelen als *total genome sequencing*, et cetera.'

Conclusie – 'Een nieuwe bloeiperiode'

Van Boven: 'In het medisch microbiologische laboratorium begin jaren zestig waren zowel in de inrichting als in de werkwijze Koch en Pasteur nog duidelijk aanwezig. Het denkkader werd bepaald door taxonomie, classificatie en nomenclatuur. De twee bijbels waren *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* en Topley & Wilson's *Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*.'

Veel is sindsdien veranderd en vaak betekent dat winst, bijvoorbeeld in snelheid, nauwkeurigheid en in epidemiologisch belang. Microbiologen zijn zowel in de kliniek als in de publieke media een vertrouwde verschijning geworden. Maar er is niet alleen vooruitgang. Zo kun je je afvragen wat het huidige curriculum waarin voor microbiologie nauwelijks plaats is, betekent voor de aanwas van artsen-microbioloog.'

Bezorgdheid, zoals door Bob Zanen duidelijk verwoord,³ lijkt op zijn plaats. Resistentievorming van micro-organismen, waar Peter Mouton in 1977 bij zijn aantreden als hoogleraar al op wees,⁴ vraagt om blijvende waakzaamheid. En ook de uitbraak van nieuwe zoönosen is een risico dat de samenleving steeds bedreigt. Viroloog Jan van der Noordaa noemde het in zijn reactie. Toch is er reden voor optimisme en keert op heel andere wijze de geest van de ‘bacteriejagers’ uit de 19e eeuw terug.

Verbrugh: ‘Eigenlijk is er sprake van een grote bloei-periode, vergelijkbaar met honderd jaar geleden in de tijd van Pasteur, Koch, Klebs, Behring, Ehrlich en Fleming.’

Dezelfde sensatie die zij moeten hebben gevoeld toen zij in hun petrischalen en sera nieuwe werelden ontdekten, ervaren wij die kunnen beschikken over nieuwe instrumenten, waarvan de mogelijkheden nog maar gedeeltelijk zijn verkend. Wat de verworvenheden en opgaven zullen zijn bij het honderdjarig jubileum laat zich maar nauwelijks raden.

De Nederlandse Vereniging voor Microbiologie, NVM, opgericht op 20 april 1911 (sinds 18 april 2011 ‘Koninklijk’: KNVM) is een koepelorganisatie van microbiologen werkzaam in zeer verschillende sectoren en kent daarom verschillende secties (nu: divisies). De Nederlandse Vereniging voor Laboratoriumartsen (NVL) opgericht in 1950 bestond uit artsen-microbioloog en artsen klinische chemie. De NVMM, opgericht op 3 november 1992, is ontstaan uit samenvoeging van medici uit de NVL en microbiologen uit de medische sectie van de NVM. Ze wordt erkend door de KNMG als wetenschappelijke vereniging van het specialisme medische microbiologie.

De tweede generatie: de nu werkzame artsen-microbioloog

Ontwikkelingen in sneltreinvaart

E. Heikens, M.M. Jager

Kenmerkend voor de tweede generatie arts-microbioloog is dat zij in korte tijd nieuwe ontwikkelingen meemaken op het gebied van diagnostiek en resistentie (-ontwikkeling en -diagnostiek), infectiepreventie en daarbij behorende Antimicrobial Stewardship. Bacteriën werden tijdens het begin van hun opleiding nog geïdentificeerd met fenotypische testen als de API, en enzymreacties leerde je uit het hoofd. Een aantal jaren later kwam de Malditof, waardoor er accurate en snellere identificatie mogelijk werd. Was de identificatie van een ESBL tijdens de opleiding nog een bijzonder fenomeen waar de arts in opleiding tot specialist (AIOS) de ellips mochten bewonderen, tegenwoordig kan men zich geen dag zonder ESBL voorstellen.

We stelden vier arts-microbioloog een tiental vragen. Annelies Riezebos, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), volgde haar opleiding tot arts-microbioloog tevens in Groningen. Bart Vlamincx, werkzaam in het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein, volgde zijn opleiding tot arts-microbioloog in Utrecht. Ook Babette van Hees is opgeleid in Utrecht en is werkzaam in het Gelre Ziekenhuis te Apeldoorn en Zutphen. Rob Rentenaar is werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). Hij werd opgeleid in het Academisch Medisch Centrum Amsterdam.

Allen zouden weer voor microbiologie kiezen. Hoe bekijken zij ons dynamisch en inspirerend vakgebied?

Waarom heeft u gekozen voor het vak arts-microbioloog?

Riezebos: 'Het heeft mij geholpen te weten wat ik niet wilde. Geen snijdende vakken, geen herhalende poli's. Van de keuzes die overbleven paste de microbiologie goed bij mijn voortraject medische biologie. Na het meelopen met een arts-microbioloog en spreken met arts-assistenten in opleiding werd ik gegrepen door de dynamiek, afwisseling en betrokkenheid bij velerlei patiëntengroepen en specialisten en was mijn keuze glashelder.' Vlamincx: 'Mijn keuze was puur toeval. Ik wilde chirurg worden. Het Amerikaans artsexamen dwong me kennis te nemen van de medische microbiologie, wat ik erg leuk

vond. Tijdens mijn coschappen ontdekte ik dat ik infectieziekten interessant vond. Het dilemma internist-infectioloog of arts-microbioloog ontstond. Een keuze-coschap microbiologie gaf de doorslag.' Van Hees: 'De breedte van het vakgebied, met alle patiëntcategorieën trok mij. Ook breed in de zin dat microben en dus infecties óveral zijn: binnen het ziekenhuis, maar ook erbuiten, huisartsenzorg, GGD, verpleeghuizen, et cetera. Daarbij heb ik ook voor dit vak gekozen wegens de aantrekkelijke combinatie met management.' Rentenaar: 'Tijdens mijn promotieonderzoek had ik nog niet precies in de gaten wat arts-viroloog en moleculair viroloog deden buiten de assays waarbij ze mij hielpen. Na wat klinische ervaring en gesprekken met mensen uit de microbiologie leek het me een vak dat beter bij mijn mogelijkheden en wensen paste, dan het werk in de directe patiëntenzorg.'

Is het vak zoals u het uitoefent wat u ervan had verwacht?

Riezebos: 'Het is nog meer divers dan ik had gedacht. De betrokkenheid bij infectiepreventie en public health-aspecten had ik van te voren niet zo verwacht.' Vlamincx: 'Ik ben nog steeds blij te kunnen constateren dat het vak niet wezenlijk anders is dan ik er in eerste instantie van gehoopt had.' Van Hees: 'Het is grotendeels wat ik er van verwachtte. Wat ik niet helemaal aan zag komen was de hoeveelheid "kwaliteit", CCKL, ISO, die erbij komt kijken.' Rentenaar: 'Ik superviseer assistenten in opleiding, maar buiten mijn diensten doe ik relatief weinig aan directe consultvoering zonder tussenkomst van arts-assistenten. Ik kom relatief weinig toe aan testontwikkeling en wetenschappelijk onderzoek, omdat organisatorische en ICT-technische zaken en eisen van het kwaliteitssysteem veel tijd vragen.'

Vindt u dat het vak inhoudelijk en organisatorisch aan het veranderen is?

Riezebos: 'De diagnostiek heeft een enorme vlucht genomen, van langdurige kweek naar snelle moleculaire technieken. Door de snelheid beïnvloed je de behandeling vroeger, en zie je dat behandelaars je eerder betrekken

bij het meedenken over een diagnose en behandeling.' Vlamincx: 'Uiteraard. Wat ik vakinhoudelijk een mateloos interessant fenomeen vind, is dat de microbiologie de enige medische discipline is waarin we niet overal voor- maar ook achteruit gaan. Iedereen in de geneeskunde denkt in termen van progressie. Door het groeiende probleem van door resistentie moeilijk te behandelen infecties is de microbiologie en de infectiologie de enige uitzondering op dit "progressie-denken".' Ook van Hees noemt de resistentie. 'Het vak is continu in beweging door de ontwikkeling van resistentie of het optreden van uitbraken. Organisatorisch gaat het er de komende 10 jaar denk ik wel behoorlijk anders uit zien.' Rentenaar: 'Ja, vakinhoudelijk. De komst van Maldi-TOF is een kwaliteitsimpuls geweest in de determinatie van sommige bacteriën waardoor de snelheid van ingewikkelde kweken toenam. Next generation sequencing is binnengetroten in de ziekenhuisepidemiologie en vervangt sommige andere typeringsmethoden. Maar deze methoden moeten kosteneffectief worden ingezet. Daarbij vormen ICT-aanpassingen in oudere laboratoriuminformatiesystemen een rem op implementatie, temeer omdat ze moeten voldoen aan normen van kwaliteitssystemen en van patiëntveiligheid.'

Hoe is de verhouding laboratoriummanagement – consultatie in de kliniek waar u werkt? Bent u zichtbaar in het ziekenhuis?

Riezebos: 'De consultatieve taken vormen de hoofdmoot van mijn taken. Zichtbaarheid, betrouwbaarheid en bekendheid in de kliniek zijn heel belangrijk. Het zorgt voor toename in diagnostiek en leidt tot een snellere diagnose en behandeling. Laboratoriummanagement is bij ons een gezamenlijke verantwoordelijkheid van de arts-microbioloog, de medisch moleculair microbioloog (MMM) en de managers van het laboratorium.' Vlamincx: 'We zijn dagelijks bij besprekingen ICU en andere specialismen en zijn vertegenwoordigd in de medische staf, multidisciplinaire werkgroepen en commissies. De afdeling zit verankerd in de ziekenhuisorganisatie. Deze elementen bieden borging voor zichtbaarheid in het ziekenhuis.' Van Hees: 'Als vakgroep proberen we zo zichtbaar mogelijk te zijn in het ziekenhuis: klinische besprekingen, onderwijs geven, zitting in verschillende commissies en symposia organiseren.' Rentenaar: 'Laboratoriummanagement als personeel- en financieel management doe ik niet. Wel houd ik mij continue bezig met organisatorische verbeteringen als probleemidentificatie en verandering van procedures of workflow. Ik persoonlijk ben niet erg zichtbaar in de kliniek. Wel is onze afdeling met afdelingshoofd voldoende zichtbaar. Zo zijn we aanwezig bij klinische besprekingen van meerdere afdelingen als de IC, hematologie, orthopedie en longtransplantatie. Daarnaast is onze ziekenhuishygiëne zeer actief.'



Annelies Riezebos

Wat vindt u belangrijkste speerpunten van ons vak en hoe ziet u onze meerwaarde in de gezondheidszorg?

Riezebos: 'Verschil maken voor de patiënt. De middelen die we hiervoor hebben vallen onder het AID-concept (Antimicrobial stewardship, Infectiepreventie en Diagnostic stewardship). Daarnaast verzorgen we onderwijs voor analisten, verpleegkundigen en artsen. Het doen van klinisch-gerelateerd onderzoek, heeft direct een meerwaarde in de gezondheidszorg.' Vlamincx: 'De verantwoordelijkheid voor de gehele infectieziektenzorgketen: preventie, diagnostiek en therapie.' Van Hees: 'Snelle en relevante diagnostiek, intensieve consultatieve bemoeienis (gevraagd en ongevraagd). Uiteraard hoort hier de infectiepreventie bij. Als we dit goed doen, is de meerwaarde in de gezondheidszorg duidelijk: patiënten worden gerichter en korter behandeld, minder lang intraveneus, minder lang opgenomen, geen verspreiding van BRMO's, minder mortaliteit.' Rentenaar ziet zijn rol ook in relevante, hoogwaardige diagnostiek en therapie advisering, het terugdringen van resistentie en aanscherpen van de infectiepreventie. 'Ook de voortdurende scholing van collegae over antibiotica hoort daarbij.'

Wat is uw mening wat betreft het antibioticaresistentieprobleem? Spelen wij een grote rol om resistentie te beperken? Hoe ziet u de rol van de arts-microbioloog daarin?

Riezebos: 'Als viroloog kom ik hier minder mee in aanraking, maar ik ben van mening dat we een belangrijke rol spelen in de scholing/bewustwording, het therapieadvies en de infectiepreventiemaatregelen.' Vlamincx: 'Resistentie is een uiting van een Darwinistisch systeem waarin de selectiedruk van toegediende antibiotica tot resistentieproblematiek leidt. Interventies gericht op minder verbruik in de veeteelt zullen op macro-niveau in dat kader meer impact hebben. Adequate diagnostiek en rationeel antibioticumgebruik kunnen op zorginstellingsniveau wel degelijk impact hebben in de strijd tegen resistentie. Aandringen op het belang hiervan en het vormgeven van programma's die dit mogelijk maken is een verantwoordelijkheid van de arts-microbioloog.' Van Hees: 'Voor de arts-microbioloog is een grote rol weggelegd in de zin van bewustwording en scholing. De multidisciplinaire aanpak van het A-team is cruciaal. Daarnaast is snelle diagnostiek onmisbaar in de aanpak van het resistentieprobleem.' Rentenaar: 'Wij spelen een rol door irrationeel antibioticagebruik te bestrijden, door onderzoek te doen naar resistentie en door interventies uit te voeren die overdracht en resistentie kosteneffectief en efficiënt beperken.'

Sommige bestuurders zijn voor centralisatie van laboratoria gemotiveerd door een verwachte kostenreductie. Wat is uw mening?

Riezebos: 'Winst op de korte termijn, maar je betaalt de kosten terug in de toekomst. Hiervan kunnen we veel leren van onze Oosterburen.' Vlamincx: 'Door te focussen op de kostprijs is het niet goed mogelijk om de verantwoordelijkheid voor de gehele infectieziektenzorgketen vorm te geven. Centralisatie richt zich op de "puntprijs" per laboratoriumverrichting. Centralisatie maakt het vormgeven van programma's gericht op duurzame inzetbaarheid van antibiotica waarschijnlijk veel lastiger. De impact die de arts-microbioloog op deze laatste as kan hebben is vele malen groter, maar lastig te kwantificeren, dan het reduceren van de kosten van de individuele bepalingen.' Van Hees: 'Centralisatie leidt hooguit tot kostenreductie op het niveau van de kostprijs per test, maar er is zoveel meer dan dat. Ik ben overtuigd van de meerwaarde van het laboratorium binnen het ziekenhuis. De korte lijnen, de zichtbaarheid, de betrokkenheid. Dit is nodig als spin in het web van labuitslagen, patiënten, resistentie, opleiding en infectiepreventie.' Rentenaar: 'Samenwerken waar het kan, zoals wanneer de kwaliteit van de monsterafname weinig van belang is, waarbij voor de uitslag weinig informatie nodig is voor een correcte interpretatie en waarbij snelheid niet telt. Voor alle overige infectieziektendiagnostiek is correcte monsterafname, korte



Babette van Hees

transporttijden, tijdige en zorgvuldige communicatie over indicatie, (voorlopige) resultaten en interpretatie, veel belangrijker. Centralisatie van laboratoria leidt op die punten tot belangrijke efficiencyverliezen. Om die reden is centralisatie onverstandig. Er bestaat een kritische massa aan monsters om expertise te behouden: niet alles kan door hele kleine laboratoria gedaan worden, hele grote zijn eveneens zeer onwenselijk.'

Hoe zou het vak er over 10 jaar uit moeten zien? Wat is uw ideaalbeeld?

Riezebos: 'Over 10 jaar hoop ik dat we niet gecentraliseerd zijn, maar wel regionaal samenwerken. Mijn ideaalbeeld: meer point of care-diagnostiek, sneller de juiste diagnose en behandeling. Meer behandelmogelijkheden op het gebied van de virologie. Ziekenhuizen met alleen eenpersoonskamers.' Vlamincx: 'Zoals vandaag. De brugfunctie die de arts-microbioloog heeft tussen laboratorium en kliniek is vrij uniek in de wereld en waarschijnlijk zeer effectief. Ik hoop dat over 10 jaar door rationeel antibioticagebruik in alle lagen van de samenleving de resistentieproblematiek niet verder is toegenomen.' Van Hees: 'Samenwerking met de andere laboratoria binnen het ziekenhuis en daarbuiten. Liefst zeven keer 24 uur dienstverlening, met een korte turnaround-time. Een florierend A-team, mooie wetenschappelijke ontdekkingen en een arts-microbioloog die écht zijn rol als medebehandelaar

kan vervullen.’ Rentenaar: ‘Grotendeels zoals nu met betere, maar vooral snellere diagnostiek en enkele nieuwe antibiotica voor gramnegatieve micro-organismen. Eerlijker toegang tot diagnose, preventie en behandeling van infectieziekten wereldwijd en slimmere interventies ter preventie en behandeling van de infectieziekten die gerelateerd zijn aan armoede.’

Heeft u nog leuke anekdotes van uw carrière als arts-microbioloog?

Riezebos: ‘Een leuke anekdote... Ik was net een half jaar in dienst als arts-viroloog en op vakantie zonder mobiel. Bij terugkomst zei men: “Heb je het al gehoord?!” “Nee?” Blijkt dat er een pandemie is uitgeroepen. Later bekend als de Mexicaanse griep of de H1N1v-pandemie. Een snellere ontgroening kan ik me bijna niet voorstellen. De contacten met de kliniek, de Raad van Bestuur, de paniek, de samenwerking met de GGD, het RIVM en het referentiecentrum. In het weekend bellen met een telefoon aan de lader ondertussen Gly-medium maken voor het testen van alle 90 contacten van de eerste IC-behandelde patiënt met H1N1pdmog in Nederland, en maar bellen. Sindsdien mag ik niet meer zonder



Rob Rentenaar



Bart Vlamincx

telefoon weg.’ Van Hees: ‘Wat ik boeiend vind is dat het de afgelopen jaren zó snel is gegaan als je kijkt naar resistentie. Ik weet nog goed, aan het begin van mijn opleiding werd iedereen opgetrommeld als er een ESBL gekweekt was. Stonden we met z’n allen die barpapapapazones van de E-test te bekijken. Helaas is ESBL vandaag de dag zo’n beetje “business as usual”.’

Als je opnieuw mocht kiezen zou je dan opnieuw de keuze maken om arts-microbioloog te worden?

Riezebos: ‘Zijn er leukere vakken dan? Ik kan dus volmondig hierop antwoorden met “ja”.’ Vlamincx: ‘Ja!’ Van Hees: ‘Dat sluit ik niet uit.’ Rentenaar: ‘Absoluut!! Dit vak is belangrijk, gigantisch in ontwikkeling; continue duikt nieuwe infectieproblematiek op: nieuwe of oude infectieziekten met nieuwe gezichten, nieuwe epidemiologie, resistentieproblematiek of diagnostische of therapeutische mogelijkheden. Maar dit vak biedt veel wat andere medische specialismen ook hebben: probleemidentificatie, diagnose, behandeling en maatregelen voor de openbare gezondheidszorg.’

De derde generatie: de assistenten in opleiding tot specialist

J.M. van Hattem, A.T.R. Tholen

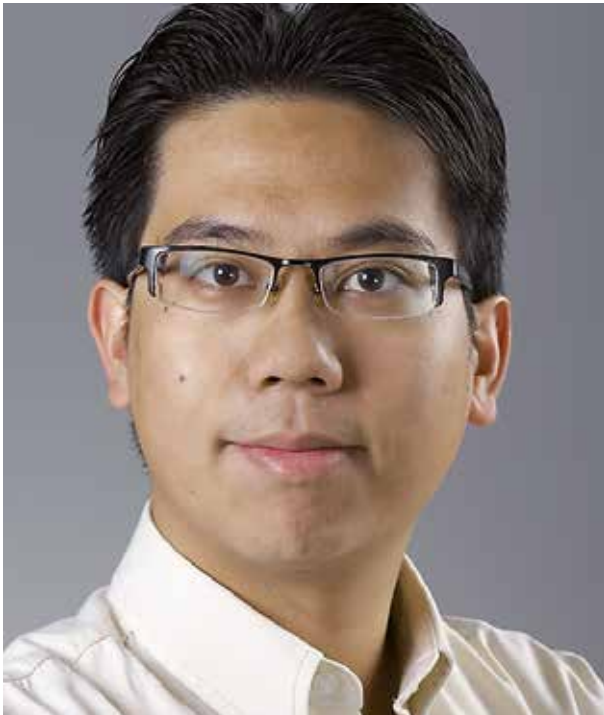
Inleiding

Een vers afgestudeerde arts die direct vanuit de coschappen in opleiding gaat tot arts-microbioloog is een zeldzaamheid. Veel artsen in opleiding tot specialist (AIOS) hebben voordien al werkervaring opgedaan in een ander specialisme of een promotieonderzoek gedaan. Sommigen twijfelden nog tussen infectiologie en medische microbiologie. Maar waarom hebben zij dan tóch de (over)stap naar de microbiologie gemaakt? En hoe kwamen zij daar terecht? Hoe zien zij de toekomst van het vak?

Om deze vragen te kunnen beantwoorden hebben we verschillende AIOS benaderd. Deze AIOS gaan in op verschillende thema's, hetgeen hopelijk leidt tot een representatief beeld van de drijfveren, toekomstvisie en achtergrond van de huidige generatie artsen in opleiding tot arts-microbioloog.

De geïnterviewde AIOS

Marjolein Persoon, derdejaars Erasmus MC, Maurits van Meer, tweedejaars Erasmus MC, David Ong, derdejaars



David Ong

UMC Utrecht, Lieke Reubsaet, vierdejaars UMC Utrecht, Edwina Doting, tweedejaars UMC Groningen

De keuze voor medische microbiologie

Een veelgehoorde reden voor de keuze voor de opleiding tot arts-microbioloog is de combinatie van wetenschap en kliniek die het vak biedt. 'Het mooist vind ik het, wanneer ik mijn laboratoriumkennis kan combineren met mijn klinische kennis om het beste behandeladvies te geven', zegt Maurits van Meer.

De ruimte voor verdieping en onderzoek binnen de opleiding wordt door de AIOS als groot pluspunt gezien. Een van de grote verschillen met de andere vakken is het gebrek aan patiëntencontact. Maar dat is ook een voordeel, omdat je dag niet wordt gedictieerd en er tijd is voor verdieping in casuïstiek. Zou dit een van de redenen zijn waarom artsen-microbioloog ruim een 8 scoren op de geluksscore per specialisme in de 'De Gelukkige dokter' van het NTVG? Er is samenwerking: je werkt als een spin in het web van verschillende disciplines: secretaresses, analisten, huisartsen en medisch specialisten, waardoor je zeker niet 'op een eilandje' zit. Je houdt je niet alleen bezig met individuele patiëntenzorg, maar zet je kennis ook ziekenhuisbreed in, voor infectiepreventie of als lid van de antibioticacommissie. Dan is er nog je rol binnen bij het beperken van antibioticaresistentie. Participeren in richtlijnontwikkeling vinden de AIOS een belangrijke taak van de arts-microbioloog. Nederland neemt een voorhoede positie in wat betreft het inperken van resistentie en antibioticagebruik in de medische sector. En ten slotte heeft de arts-microbioloog zijn verantwoordelijkheid voor infectiepreventie.

Het imago van de arts-microbioloog

Collega's kijken nogal eens negatief naar de arts-microbioloog: 'Wellicht wordt gedacht dat artsen-microbioloog alleen maar vanuit het laboratorium uitslagen doorgeven zonder oog te hebben voor de patiënt achter de kweek'. Of: '...medische microbiologie, een stoffig, suf beroep, iemand die alleen maar zakken vult met het omzetten van zoveel mogelijk kweken'. 'De bureaudokter: gewaardeerd voor het hebben van veel kennis, maar weinig klinische betrokkenheid.'

Hoe zouden we dit imago kunnen verbeteren? Wat betreft alle geïnterviewde AIOS zou er binnen de opleiding geneeskunde meer aandacht moeten komen voor medische microbiologie en infectiepreventie. Dan krijgt de nieuwe generatie artsen meer inzicht in wat een arts-microbioloog doet en wat het belang van infectiepreventie is. Marjolein Persoon denkt dat met een goed ICT-systeem uitslagen snel zichtbaar kunnen zijn voor de kliniek, zodat de arts-microbioloog meer tijd heeft om in te gaan op de interpretatie van uitslagen en het geven van adviezen op maat. Van Meer is voor meer aanwezigheid op klinische besprekingen. Edwina Doting wil die zichtbaarheid niet alleen vergroten in de kliniek, maar ook in de eerste lijn en het publieke domein om de (patiënten)zorgketen te optimaliseren.

David Ong heeft een structurele verandering voor ogen en stelt voor een verplichte stage op de IC of de afdeling hematologie te introduceren teneinde de brugfunctie met de kliniek te verbeteren.

Concluderend willen de AIOS de zichtbaarheid van de arts-microbioloog binnen en buiten het ziekenhuis vergroten om op die manier te laten zien wat de toegevoegde waarde van onze kennis en expertise is.

Opleiding

De AIOS zijn tevreden over de opleiding. De keuze voor deze opleiding is dan ook voor allen heel bewust geweest. Van Meer zou wel langer in het laboratorium willen zitten voor nog betere kennis over de laboratoriumtechnieken en dan met name de moleculaire diagnostiek (zie later in dit stuk waarom). Lieke Reubsat daarentegen, vindt juist de consultfase erg leuk omdat daar de kennis over micro-organismen en kliniek wordt gecombineerd. Volgens



Edwina Doting



Lieke Reubsat

Doting is Infectiepreventie een belangrijk onderdeel, de stage van drie maanden vindt zij dan ook te kort.

Ontwikkelingen in de medische microbiologie

Maurits van Meer en Marjolein Persoon, beiden in opleiding in het Erasmus MC, zien de moleculaire diagnostiek als onderdeel met meeste potentie voor toekomstige ontwikkelingen. Dit hangt samen met de toenemende automatisering van deze diagnostiek. Het kweken van bacteriën zal pas in tweede instantie gebeuren voor zaken als gevoeligheidsbepalingen en typeringen. Daardoor, verwachten ze, zal er meer tijd komen en nodig zijn voor onder andere de juiste advisering ten aanzien van de steeds diverser wordende diagnostische mogelijkheden en de communicatie van uitslagen naar de klinici. Ook het strakker sturen van verantwoord antibioticagebruik door A-teams zal een steeds grotere en belangrijkere taak worden van de arts-microbioloog. Daarnaast denken ze dat de aangevraagde bepalingen verder zullen worden gecentraliseerd, waarbij het belangrijk wordt dat laboratoria op een collegiale en vruchtbare manier met elkaar gaan samenwerken zodat ieder zich kan richten op de expertise die hij in huis heeft. Doting verwacht dat het werk van de arts-microbioloog zich verder zal ontwikkelen binnen de drie pijlers van AID, waarbij de rol van de arts-microbioloog waarschijnlijk zal evolueren van ondersteunend naar meer proactief en coördinerend.



Maurits van Meer

Centralisatie

De verwachting is dus dat centralisatie in de nabije toekomst een steeds grotere rol gaat spelen. Recent heeft Jan Kluytmans zijn zorgen hierover geuit in een ingezonden stuk.⁶ De meningen van de AOIS zijn hierover verdeeld. Over epidemiologische vraagstukken, kennisdeling en schaalvergroting voor aanvragen bestaat een voorkeur voor samenwerken of centraliseren. 'Echter,' zegt Persoon, 'centralisatie kan alleen goed werken als er intensief en structureel wordt samengewerkt tussen de laboratoria en artsen-microbioloog.' Van Meer pleit voor centraliseren, maar met beperking tot het regionale netwerk van de instellingen. Centralisatie op een hoger niveau leidt tot verlies van onderling contact en controle over lokaal antibioticabeleid en surveillance van de ziekenhuisspecifieke infecties. Volgens Ong mag centralisatie niet ten koste gaan van het 'lokale advies op maat' in de patiëntenzorg. Reubsæt vreest dat centralisatie leidt tot verslechtering van de advisering van de zorgprofessionals wanneer de laboratoria en de artsen-microbioloog uit de ziekenhuizen verdwijnen. Doting vindt centralisatie belangrijk, omdat zorgketens, netwerkstructuren en regionale samenwerking de (individuele) patiëntenzorg ten goede komt, mits de arts-microbioloog hierin het voortouw neemt.

Toekomst

Hoe zien de AIOS hun werk over 30 jaar? Ong en Doting verwachten veel van bedside-testen. Om het domein van deze diagnostische testen niet te verliezen en de kwaliteit van dit relatief nieuwe fenomeen te waarborgen zal de participatie van artsen-microbioloog op de klinische afdelingen groter moeten worden. Reubsæt en van Meer voorzien dat er veel meer moleculaire (PCR-gebaseerde) sneldiagnostiek van micro-organismen en hun resistentiegenen zal plaatsvinden en daarnaast

massa-spectrometrische bepalingen van eventueel functioneel aanwezige resistentie-enzymen. Zij denken dat we meer nog dan nu 24-uurs dienstverlening gaan bieden, waarbij snelle moleculaire diagnostiek, net als de bepalingen in het klinische chemie-laboratorium, permanent kunnen worden uitgevoerd en uitslagen binnen één tot twee uur worden gerapporteerd aan de kliniek. Van Meer verwacht dat wegens efficiëntie en door afname van het vakgebonden domein de laboratoriumdisciplines medische microbiologie, klinische chemie en pathologie steeds meer snelle en grotere pipetteer-robots en PCR-machines gaan delen. Er ontstaat een zogenaamd 'Onelab' dat geïntegreerde diagnostiek kan aanbieden rondom de zorgvraag van de patiënt. Daarnaast zal volgens hem in de kleine perifere ziekenhuizen (als die dan nog bestaan tenminste...) alleen nog worden gewerkt met een uitgebreide screenings-PCR op de meest voorkomende micro-organismen en resistentiegenen. Alle AIOS denken dat de arts-microbioloog met de toenemende antibioticaresistentie steeds meer een voortrekkersrol zal krijgen in het bewaken en verantwoord voorschrijven van de reserve-antibiotica. Daarnaast onderstreept van Meer het belang van onderzoek naar en het zich bekwamen in alternatieve wijzen van bestrijden van infecties, zoals actieve of passieve immunisaties.

Doting vestigt nog eens de aandacht op de openbare gezondheidszorg, waarbij vanwege de toenemende



Marjolein Persoon

mondiale mobiliteit problemen met infecties en infectieziekten waarschijnlijk steeds groter zullen worden. Infectiepreventie is volgens haar ook in de openbare gezondheidszorg een belangrijk onderdeel.

De toekomst

Als beroepsvereniging moeten we weten wat ons doel is. Daarbij zijn de ervaringen en kennis van de senior artsen-microbioloog van absoluut belang. Hopelijk wordt

onze visie ondersteund door de senior leden binnen de vakgroep of afdeling.

Alle geïnterviewden zien het nut van de beroepsvereniging NVMM en allen zijn lid geworden van de NVMM na toelating tot de vervolgopleiding. Goede communicatie en het instellen van werkgroepen met collegae binnen en buiten je beroepsvereniging zijn van groot belang om het specialisme medische microbiologie nog duidelijker op de kaart te zetten. Dat is de uitdaging die de AIOS van deze tijd aangaan.

Referenties

1. Verschillende respondenten (BZ, JvdN, CvB) wezen op het belang van Charlotte Ruys voor de medische microbiologie in Nederland, een dankbaar onderwerp voor een gepensioneerde collega met historische belangstelling? Hun medewerking is er bij voorbaat. Ook Winkler is genoemd.
2. HOMM rapport Herziening Opleiding Medische Microbiologie. NVMM 2010.
3. Prof. Dr. H. C. Zanen. Waar zijn we mee bezig? Afscheidscollege UVA 27 maart 1987.
4. Prof. Dr. R.P. Mouton. Het recht van de sterkste. Rijksuniversiteit Leiden 1977.
5. van Dongen CM, van der Graaf Y. De gelukkige dokter. Ned Tijdschr Geneeskd 2012;156:A5847.
6. Kluytmans J. Centraliseren van microbiologische laboratoria? Abstractboek Infectieziekten Symposium Amsterdam (XIX) 2014:10-1.

Compilatie: Jan Kaan. Correspondentieadres: jkaan@kpnmail.nl.

De eerste generatie:

Dr. A.S. Lampe. Correspondentieadres: as.lampe@planet.nl.

De tweede generatie:

E. Heikens, M.M. Jager. Correspondentieadres:

E.Heikens@umcutrecht.nl of M.Jager@streeklabhaarlem.nl.

De derde generatie:

J.M. van Hattem, A.T.R. Tholen. Correspondentieadres:

j.m.vanhattem@amc.uva.nl of a.tholen@vumc.nl.

Eb en vloed van de medische microbiologie

R. Wintermans

In de jaren tachtig zijn de streeklaboratoria voor de volksgezondheid langzaam gedecentraliseerd naar de ziekenhuizen en zijn de huisartsenlaboratoria ontstaan.

De artsen-microbioloog werden staffid in de diverse ziekenhuizen, hoofden van de Hygiëne en Infectiepreventie (HIP) en consulent infectieziekten. In de meeste ziekenhuizen ontstonden medisch microbiologische laboratoria, die steeds meer het volle spectrum van de medisch microbiologische diagnostiek uitvoerden. De personele bezetting van artsen-microbioloog nam toe naar 1 fte per 100.000 adherente bevolking, de deskundigen infectiepreventie naar 1 fte per 5.000 ziekenhuisopnames en het aantal medisch microbiologisch analisten naar 1 fte per 10.000 adherente bevolking. De afdelingsbudgetten bedroegen ongeveer 1,5 procent van het ziekenhuisbudget.

Rond 2010 beginnen de ziekenhuizen in zwaar weer te komen, waardoor de afdelingsbudgetten onder druk komen. Tevens start dan ook de moleculair microbiologische diagnostiek, waardoor moleculair biologen en extra analytische menskracht nodig zijn om de veel snellere en duurdere diagnostiek mogelijk te maken. Hierdoor zijn de medisch microbiologische laboratoria genoodzaakt meer samen te werken. Deze ontwikkeling wordt gesteund door de vele fusies van ziekenhuizen, die dezelfde ontwikkeling doormaken.

De NVMM stelt dan ook zijn visie bij en voorziet grotere samenwerkingsverbanden van 1 miljoen adherente bevolking. Vele regionale samenwerkingsverbanden ontstaan in de diverse regio's. Inkoopafspraken, gemeenschappelijke Laboratorium Informatie Systemen, uitwisseling en lateraliseratie van onderzoek ontstaan.

Wat kunnen we verwachten voor 2025?

Het aantal medisch microbiologische samenwerkingsverbanden zal dan tussen 5 en 10 liggen. De academische centra staan hierbuiten vanwege hun researchtaak. Zij zullen een deel van hun opleidingstaak aan de grote regiolaboratoria moeten afstaan. Daarnaast zullen de grote centra ook toegepaste ontwikkelingsresearch gaan uitvoeren.

Deze samenwerkingsverbanden zullen voor 1,5 tot 3,5 miljoen adherente bevolking de microbiologische diagnostiek gaan verzorgen. Zij leveren 15 tot 30 artsen-microbioloog voor 5 tot 10 ziekenhuizen die daar de HIP, die tevens de verpleeg- en verzorgingshuizen verzorgen,

aansturen. Samen met de aanwezige internist-infectiologen zullen zij de infectieziekteconsultatie uitvoeren en de lokale medisch microbiologische diagnostiek verzorgen. Hiertoe zal ook de participatie in de Antibioticateams van de ziekenhuizen en verpleeghuizen behoren. Tevens is er intensieve samenwerking met de artsen-infectieziektenbestrijding van de regionale GGD's.

Elk ziekenhuis zal meer dan 200.000 adherente bevolking hebben en een klein medisch microbiologisch laboratorium herbergen, dat vanuit het regiosamenwerkingsverband wordt gerund. Ter plaatse zal een serologieautomaat staan die overdag 25 tot 50 parameters random acces draait op alle dagen van de week. Er zal een beperkt aantal sneltesten (antigeen en PCR's) worden uitgevoerd. De bacteriologie zal ook steeds meer door moleculaire diagnostiek worden vervangen (BRMO, rGS-sequencing, genetisch gevoeligheidsbepalingen, e.a.). Nieuwe technieken zoals 'next generation sequencing' en daaruit volgend 'bio-informatica' zullen grote gevolgen hebben in snelheid en kwaliteit van het microbiologisch onderzoek. De bacteriologische kweken die nog nodig zijn, zullen centraal worden afgehandeld.

Het management van deze grote samenwerkingsverbanden zal in de handen moeten zijn van een arts-microbioloog, die zich daartoe verder specialiseert, en zich ondersteund weet door een organisatorisch en financieel team. Zij verzorgen personeel, inkoop, logistiek en facturering.

Het budget zal nog 1,5 tot 2 procent van het ziekenhuisbudget bedragen. Dat is dus 25 tot 50 miljoen euro.

Voor de monsteracquisitie en distributie dient een regionetwerk van transport te worden opgezet dat alle 200 tot 400 huisartsenpraktijken, prikposten, verpleeg- en verzorgingshuizen, ziekenhuizen en laboratoria dagelijks bezoekt. Dit kan in samenwerking met de klinisch chemische en pathologische laboratoria gebeuren of worden uitbesteed aan een commerciële partij.

Correspondentieadres: R. Wintermans, arts-microbioloog, directeur Stichting Medische Microbiologie Roosendaal Bergen op Zoom, hoofd Medische Microbiologie en Immunologie ADRZ Goes Vlissingen, e-mail: r.wintermans@bravis.nl.

Samenvatting

De medisch microbiologische diagnostiek en de positie van de arts-microbioloog verandert snel. De diagnostiek wordt sneller, beter en goedkoper. Het aantal onderzoeken blijft toenemen. Voorlopig zijn grotere samenwerkingen noodzakelijk om het financieel haalbaar te maken. Het benodigde aantal artsen-microbioloog blijft gelijk door uitbreiding voor HIP en consultatie infectieziekten. Het krimpt voor management, automatisering

en toenemende regionalisering en centralisatie van de 'in house' moleculaire technieken en inkoop commerciële testen. De kosten kunnen hierdoor gelijk blijven met toenemende productie, snelheid en kwaliteit.

In de verdere toekomst zal door steeds kleinere en handzamere technieken en apparatuur de medisch microbiologische diagnostiek overigens waarschijnlijk wel weer decentraliseren. Maar niets is eeuwig!

Determinatie van Non-tuberculeuze mycobacteriën met Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation – Time Of Flight Mass Spectrometry (Malditof MS)

M. van den Boomgaard, N. Koehorst, R. Leussenkamp-Hummelink,
M. Dullaert-de Boer, A. van der Zanden, B. Mulder

Samenvatting

Non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) verschillen in hun vermogen klinisch relevante infecties te veroorzaken. Snelle en accurate determinatie tot op speciesniveau is daarom belangrijk. De huidige determinatie berust op DNA-hybridisatie en DNA-sequentie-analyse en is arbeidsintensief, tijdrovend en duur. Wij onderzochten de NTM-determinatie met Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time of Flight Mass Spectrometry (Malditof MS) op betrouwbaarheid, snelheid en kosten.

Retrospectief werden 122 stammen van 27 verschillende Mycobacterium-species gedetermineerd met Malditof MS met de resultaten van de sequentieanalyse als gouden standaard.

Malditof MS-analyse liet bij 92 procent van de stammen op vloeibaar medium en 91 procent van de stammen op vast medium een juiste identificatie zien, waarvan 75 procent (vloeibaar) en 67 procent (vast) een betrouwbaarheidsscore had die hoog genoeg was om de determinatie te accepteren. In combinatie met de lage kosten (€ 47,12 (Malditof MS) versus € 376,54 (sequentieanalyse)) en de snelheid van de uitslag (dagelijks versus wekelijks) lijkt Malditof MS analyse een geschikte eerste determinatiemethode voor NTM.

Abstract

Nontuberculous mycobacteria (NTM) have a varying capacity to cause clinical disease. Therefore quick and accurate identification is important. Current species diagnosis is based on biochemical phenotyping and DNA sequencing and is time consuming and expensive. We investigated the determination of NTM with Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time of Flight Mass Spectrometry (Malditof MS) on accuracy, speed and costs. Retrospectively, 122 isolates of 27 different species were determined with Malditof MS. Results of sequencing were considered as gold standard.

Malditof MS analysis correctly identified 92 percent of the isolates on liquid media and 91 percent of the isolates on solid media. Of those 75 percent (liquid media) and 67 percent (solid media) had a score over 2,000, indicating secure species identification. This combined with the low costs (€ 47,12 (Malditof MS) versus € 376,54 (sequencing)) and quick results (daily versus weekly) proves Malditof MS to be a promising identification method for NTM.

Trefwoorden

Non-tuberculeuze mycobacteriën, NTM, Malditof, Determinatie

Inleiding

De non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) vormen een groep bacteriën met een grote diversiteit in species, groeisnelheid en pathogeniciteit. In tegenstelling tot het *M. tuberculosis complex* (MTBc), zijn NTM omgevingsbacteriën die vrij voorkomen in het milieu, onder andere in aarde, leiding- en grondwater.^{1,2} Ze kunnen verschillende soorten infecties veroorzaken. De meest bekende zijn luchtweg-, lymfeklier-, huid- en wekedeleninfecties. Daarnaast komen bot-, gewrichts- en katheterinfecties voor, alsmede gedissemineerde infecties bij immunocompromitteerde patiënten.³

De laatste jaren worden steeds meer NTM geïsoleerd, terwijl de incidentie van tuberculeuze mycobacteriële infecties daalt. Dat wordt verklaard door een toegenomen

M. van den Boomgaard, N. Koehorst, R. Leussenkamp-Hummelink,
M. Dullaert-de Boer, A. van der Zanden, B. Mulder, Laboratorium
Microbiologie Twente Achterhoek (LabMicTA), Hengelo.
Correspondentieadres: B. Mulder, Laboratorium Microbiologie
Twente Achterhoek (LabMicTA), Hengelo, e-mailadres:
b.mulder@labmicta.nl.

kennis omtrent de pathogeniciteit en de verbeterde laboratoriumdiagnostiek van NTM en het toepassen van immunosuppressieve therapie, met bijvoorbeeld TNF- α -blokkers.^{4,5}

De tijdige en correcte determinatie van NTM is belangrijk, omdat niet elke soort klinisch relevant is. Van de ruim 160 soorten NTM's zijn er slechts 25 die in de literatuur worden geassocieerd met NTM-ziekte en hun ziekmakend vermogen varieert.^{4,6} Zo veroorzaken *M. gordonae* en *M. chelonae* in veel minder dan de helft van de patiënten ziekteverschijnselen. Daarentegen spelen *M. malmoense* en *M. kansasii* in meer dan 65 procent van de positieve kweken een klinisch relevante rol. Het veelvoorkomende *M. avium-complex* veroorzaakt in ongeveer de helft van de gevallen een NTM-infectie.⁷⁻⁹

Er zijn veel technieken voor de determinatie van NTM's. De meest gangbare zijn sequentieanalyse en commercieel verkrijgbare line probe assays. Een nieuwe determinatiemethode is matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight massspectrometrie (Malditof).¹⁰⁻¹² Voor bacteriële determinatie wordt hiervan veel gebruik gemaakt en heeft het gezorgd voor een snellere en goedkopere determinatie. Er wordt momenteel veel onderzoek verricht naar de mycobacteriële speciesdeterminatie met Malditof. Het is tot nu toe niet bewezen dat deze methode even betrouwbaar en daadwerkelijk sneller en goedkoper is dan de huidige determinatiemethoden voor NTM.¹³⁻²⁰

Materiaal en Methoden

Er werden 122 stammen gebruikt van 27 verschillende soorten mycobacteriën (tabel 1). Deze zijn de afgelopen jaren geïsoleerd bij patiënten van de referentieziekenhuizen van LabMicTA en bewaard bij -80°C. De stammen werden opgekweekt op een vast Lowenstein-Jensenpyruvaat medium (LJP) en op een vloeibaar Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT). De beënte media werden in een CO₂-stoof bij 36°C geplaatst, met uitzondering van de *M. marinum*-stammen, die in een stoof van 30°C zonder CO₂ werden geplaatst. Naast NTM-stammen zijn er ook enkele *M. tuberculosis complex*-stammen meegenomen om te zien of deze niet onterecht als NTM worden geïdentificeerd.

Van elke stam werd een Malditof-analyse van zowel de MGIT-buis als de LJP-buis uitgevoerd. Van alle stammen die in het verleden niet eerder gedetermineerd waren met een sequentieanalyse, werd alsnog een sequentieanalyse van de LJP-buis uitgevoerd. Sequentieanalyse met als target een specifiek deel van het 16S-gen (pMyc7 & pMyc14)³⁰ en de ITS-regio (tb-ITS-fw & tb-ITS-re-rev1)³¹ werd in dit onderzoek als gouden standaard beschouwd. Indien er onbegrepen discrepanties bestonden tussen de verschillende methoden, werd de stam voor definitieve determinatie naar het referentielaboratorium voor

Tabel 1. Geïncubeerde species en aantallen.

Species	No.	Species	No.
<i>M. abscessus</i>	4	<i>M. Llatzerens</i>	1
<i>M. africanum</i>	3	<i>M. malmoense</i>	8
<i>M. avium</i>	10	<i>M. marinum</i>	9
<i>M. avium complex</i>	10	<i>M. neoaurum</i>	1
<i>M. bovis</i>	2	<i>M. palustre</i>	1
<i>M. bovis BCG</i>	6	<i>M. peregrinum</i>	6
<i>M. celatum</i>	2	<i>M. scrofulaceum</i>	2
<i>M. chelonae</i>	8	<i>M. simiae</i>	2
<i>M. chimaera</i>	5	<i>M. smegmatis</i>	1
<i>M. engbaekii</i>	1	<i>M. szulgai</i>	2
<i>M. fortuitum</i>	5	<i>M. terrae</i>	2
<i>M. gordonae</i>	5	<i>M. tuberculosis</i>	6
<i>M. intracellulare</i>	5	<i>M. xenopi</i>	5
<i>M. kansasii</i>	10		

Tabel 2. Gebruikte primers.

Naam	Sequentie (5'→3')
tb-ITS-fw	Acctccttctaaggagcacc
tb-ITS-re-rev1	Gatgctcgcaaccactatcca
pMyc7	Ggccggctaccgctcgtc
pMyc14	Grgtactcgagtggcgaac

mycobacteriën op het RIVM opgestuurd. Daar werd met behulp van reversed line blot (Inno-LiPA, HAIN GenoType Mycobacterium AS en CM-tests) en eventueel aanvullende 16S sequentie gedetermineerd.

Eiwitextractie Malditof

Voor de eiwitextractie werd gebruikgemaakt van de MycoEx-methode van Bruker Daltonics. Deze werd uitgevoerd op het BSL3-lab aangezien er ook enkele MTBc-stammen werden gebruikt.

LJP buizen: Een 1,5 mL sarstedt-puntbodemp cupje werd gevuld met 300 μ L gedestilleerd water. Met een disposable 100 μ L entoog werden de gekweekte mycobacteriën in de buis gebracht.

MGIT buizen: 1 mL MGIT-vloeistof werd overgebracht in een 1,5 mL sarstedt-puntbodempetrisje en 2 minuten afgedraaid bij 13.000 rpm. Het supernatant werd afgepipetteerd en het pellet werd geresuspendeerd in 300 µL gedestilleerd water.

De mycobacteriën werden afgedood door 45 minuten incubatie bij 110°C in een Memmertstoof. Na afkoelen werd 900 µL absolute ethanol toegevoegd. Na vortex en 2 minuten afdraaien (13.000 rpm) werd het supernatant gedecanteerd en gevolgd door nogmaals 2 minuten afdraaien (13.000 rpm). Na afpipetteren werd het pellet 10 min gedroogd aan de lucht. Een spatelpuntje silica-beads (0,5mm) en 30 tot 90 µL acetonitril (afhankelijk van de grootte van het pellet) werden toegevoegd. De petrisjes werden 1 minuut gevortext op maximale snelheid. Daarna werd 30 tot 90 µL 70 procent mierenzuur (zelfde hoeveelheid als de acetonitril) toegevoegd en nogmaals 5 seconden gevortext. Tot slot werd nog 2 minuten gecentrifugeerd (13.000 rpm) en 1 µL supernatant werd in duplo op de target-plate gepipetteerd en bedekt met 1 µL HCCA-matrix (α -cyano-4-hydroxy-cinnamic acid in 50% acetonitril/ 2,5% trifluorazijnzuur).

Alle snelle groeiers (kolonievorming na 2 tot 4 dagen) werden 4 dagen na enting en alle langzame groeiers (kolonievorming na meer dan 7 dagen) 14 dagen na enting geanalyseerd. Tevens werden 18 snelle groeiers en 21 langzame groeiers op meerdere momenten na enting geanalyseerd (snel na 4, 7 en 10 dagen, langzaam na 9, 14 en 21 dagen) om de invloed van de leeftijd van de koloniën op de resultaten te onderzoeken.

Ter validatie van de inactivatiestap werden 15 stammen gebruikt, waarvan 8 MTBc en 7 NTM stammen. (*M. perigrinum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. marinum*, *M. fortuitum*, *M. avium*, *M. kansasii*, *M. africanum*(3x), *M. tuberculosis* (5x)). Deze werden geïnactiveerd volgens bovenstaande methode en afgeënt op zowel MGIT- als LJP-medium en en 6 weken bij 37°C in een CO₂-stoof geïncubeerd, met uitzondering van de *M. marinum* die bij 30°C zonder CO₂ werd geïncubeerd.

Malditof Analyse

Er werd gebruik gemaakt van een MALDI Biotyper (Bruker Daltonics). De massaspectra werden verkregen in een lineaire positieve ionen-modus bij een laserfrequentie van 60Hz met een massa/ladingsratio van 2 000 tot 20 000 dalton. Hiervoor werd gebruikgemaakt van de MicroFlex LT massspectrometer (Bruker Daltonics). De MicroFlex vuurde automatisch 240 laserschoten in stappen van 40 schoten per spot met een laserintensiteit van 30 tot 35 procent. De 240 verkregen spectra per spot worden geaccumuleerd tot één spectrum dat werd geanalyseerd. Elke spot werd nogmaals handmatig overgeschoten. De laserintensiteit werd verhoogd tot maximaal 40 procent. De hoogste score werd gebruikt.

De gegenereerde piekenpatronen werden geanalyseerd met MALDI Biotyper software 3.1 (Bruker Daltonics). Zij werden vergeleken met de databases "BDAL" (algemene database) en "Mycobacteria Library 1.0" en de voor researchdoel-einden verstrekte "Mycobacteria Library 2.0".

De Maldi Biotyper software genereert de naam van een mycobacterium met een betrouwbaarheidsscore. Van 2,000 tot en met 3,000 wordt de bepaling beschouwd als betrouwbaar tot op speciesniveau en van 1,700 tot en met 1,999 als betrouwbaar tot op genusniveau. Scores van 0,000 t/m 1,699 worden als niet betrouwbaar gezien.

Omdat uit de literatuur blijkt dat de Maldi Biotyper geen onderscheid kan maken binnen het *M. tuberculosis complex*, werd voor alle stammen die binnen het complex vallen een determinatie tot complexniveau (met score >2,000) geaccepteerd als juist.^{17,19,21}

Sequentieanalyse

Sequentieanalyse van *16S* (*pMyc7* & *pMyc14*) en de ITS-regio (*tb-ITS-fw* & *tb-ITS-re-rev1*) werd gebruikt als de gouden-standaardmethode. Alleen stammen die niet eerder met sequentieanalyse waren geïdentificeerd, of waarbij tijdens het onderzoek twijfel bestond over de juistheid van de sequentie, werden voor dit onderzoek geanalyseerd met sequentieanalyse in de ABI 3500 Genetic Analyzer. De sequentiepatronen werden beoordeeld en eventueel gecorrigeerd met behulp van het programma Ridom TraceEdit en werden vervolgens vergeleken met de BLAST-search (Genbank) van NCBI.²¹

Het sequentieresultaat werd geaccepteerd indien de homologie tussen de te onderzoeken sequentie en de referentiesequentie uit de NCBI-databank tussen de 98 en 100 procent lag en de naam van het gevonden organisme minimaal twee keer voorkwam met vergelijkbare homologie-scores in de door de NCBI-databank gegenereerde lijst met matches.

Indien hiermee geen definitieve determinatie mogelijk was, werd de stam opgestuurd naar het RIVM.

Kosten

Van alle benodigdheden voor de sequentieanalyse en Malditof-analyse werd de inkoopprijs per grootverpakking verkregen. Vervolgens werd de prijs per stuk of per µL berekend. Per analyse werd nagegaan hoeveel materiaal er nodig was om 1 monster te analyseren. De kosten hiervan werden berekend met behulp van de stukprijs. Daarnaast werden ook de eenmalige kosten per analyse, ongeacht de hoeveelheid monsters, berekend. Tot slot werd nagegaan hoe lang één persoon bezig was met de verschillende analyses en werden hiermee de loonkosten berekend, (€ 36 per uur).

De kosten voor het kweken van de stammen (kweek media, pipetten etc.) werden niet berekend omdat deze kosten niet samenhangen met de determinatiemethode.

De eenmalige investeringskosten van de benodigde apparaten werden niet meegenomen in de kostenberekening.

Resultaten Malditof MS

Hitte-inactivatie

Na 6 weken toonden alle 15 LJP- en MGIT-buizen die ingezet waren als validatie voor de hitte-inactivatiestap geen groei.

Effect verschillende databases

De Malditof identificeerde met de BDAL-database slechts 16 procent van de MGIT-stammen en 26 procent van de stammen die op LJP groeiden met scores van meer dan 2,000. De BDAL-database bevat slechts een beperkt aantal piekenpatronen van mycobacteriën. Vervolgens zijn dezelfde piekenpatronen vergeleken met de Mycobacteria Library 1.0, die veel meer mycobacteriële spectra bevat (tabel 3). De resultaten verbeterden na installatie van de Mycobacteria Library 1.0 sterk. Van de stammen op MGIT werd nu 64 procent geïdentificeerd met een score van meer dan 2,000 en 63 procent van de stammen op LJP. Bruker Daltonics heeft vervolgens de nog niet verkrijgbare update Mycobacteria Library 2.0 geïnstalleerd voor research-doeleinden. Deze database heeft 313 massaspectra van verschillende soorten mycobacteriën, waarvan 134 spectra voor de stammen in ons onderzoek (tabel 3). Na instalatie van de Mycobacteria Library 2.0 werd het percentage scores boven de 2,000 75 procent voor MGIT-stammen en 67 procent voor LJP-stammen (figuur 1).

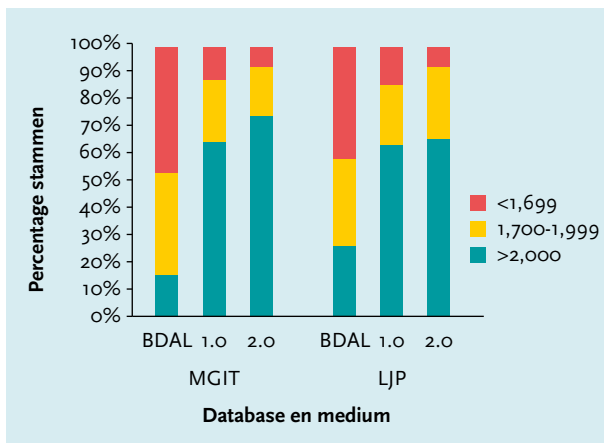
Analyse met repeated measures ANOVA liet voor zowel MGIT- als LJP-stammen een significant verschil tussen de drie databases zien ($p < 0,000$) waarbij de databases met een groter aantal mycobacteriële spectra significant betere resultaten geven dan databases met weinig spectra. Opvallend was dat veel van de stammen die na instalatie van de Mycobacteria Library 1.0 wederom niet correct of

met lage scores werden geïdentificeerd, stammen waren die weinig in de database voorkwamen. Na installatie van de Mycobacteria Library 2.0, zaten van alle stammen meer massaspectra in de database en werden de meeste van deze stammen beter geïdentificeerd. Ondanks de verbeterde identificatie na installatie van de nieuwe database, verslechterde de determinatie van sommige stammen. Tabel 4 toont dat na installatie van de 1.0 database de *M. palustre*-stam werd geïdentificeerd als een *M. avium* met lagere betrouwbaarheidsscore. Tabel 3 laat zien waarom: in de Mycobacteria Library 1.0 ontbreekt *M. palustre* in tegenstelling tot de BDAL-database. In de Mycobacteria Library 2.0 wordt dit rechtgezet. Verder zien we dat de *M. fortuitum*-stam met de

Tabel 3. Aantal massaspectra in de verschillende databases (BDAL, Mycobacteria Library 1.0 en Mycobacteria Library 2.0). Nb: alleen de in dit onderzoek gebruikte species worden hier weergegeven.

	BDAL	1.0	2.0
<i>M. abscessus</i>	2	5	11
<i>M. avium</i>	5	8	10
<i>M. celatum</i>	3	1	3
<i>M. chelonae</i>	1	7	10
<i>M. chimaera</i>	0	1	3
<i>M. fortuitum</i>	2	8	9
<i>M. gordonae</i>	6	7	10
<i>M. intracellulare</i>	0	4	6
<i>M. kansasii</i>	7	14	14
<i>M. Llatzerense</i>	0	0	1
<i>M. malmoense</i>	3	4	5
<i>M. marinum</i>	1	6	8
<i>M. neoaurum</i>	1	1	2
<i>M. palustre</i>	1	0	2
<i>M. peregrinum</i>	2	1	1
<i>M. scrofulaceum</i>	0	1	6
<i>M. simiae</i>	2	2	3
<i>M. smegmatis</i>	4	2	5
<i>M. szulgai</i>	1	1	5
<i>M. terrae</i>	0	4	2
<i>M. tuberculosis</i>	7	9	13
<i>M. xenopi</i>	4	2	5
Totaal	52	88	134

Figuur 1. Invloed van de verschillende databases op de betrouwbaarheidsscore.



Tabel 4. Verschil in resultaat van determinatie voor enkele stammen met de BDAL database, Mycobacteria Library 1.0 en Mycobacteria Library 2.0.

	BDAL		Mycobacteria library 1.0		Mycobacteria library 2.0	
<i>M. peregrinum</i>	<i>M. peregrinum</i>	1,989	<i>M. peregrinum</i>	2,219	<i>M. peregrinum</i>	2,219
	<i>M. peregrinum</i>	1,857	<i>M. peregrinum</i>	1,988	<i>M. peregrinum</i>	1,988
<i>M. malmoense</i>	<i>M. malmoense</i>	1,540	<i>M. malmoense</i>	2,296	<i>M. malmoense</i>	2,342
	<i>M. malmoense</i>	1,354	<i>M. malmoense</i>	2,247	<i>M. malmoense</i>	2,247
<i>M. celatum</i>	<i>M. celatum</i>	1,723	<i>M. celatum</i>	1,928	<i>M. celatum</i>	2,296
	<i>M. celatum</i>	1,510	<i>M. celatum</i>	1,962	<i>M. celatum</i>	2,160
<i>M. chimaera</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,396	<i>M. intracellulare</i>	2,012	<i>M. chimaera Intracellulare Group (M. chimaera)</i>	2,283
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,230	<i>M. intracellulare</i>	2,116	<i>M. chimaera intracellulare Group (M. chimaera)</i>	2,160
<i>M. xenopi</i>	<i>M. xenopi</i>	1,850	<i>M. xenopi</i>	2,018	<i>M. xenopi</i>	2,018
	<i>M. xenopi</i>	1,735	<i>M. xenopi</i>	2,080	<i>M. xenopi</i>	2,080
<i>M. palustre</i>	<i>M. palustre</i>	1,875	<i>M. avium</i>	1,328	<i>M. palustre</i>	2,112
	<i>M. palustre</i>	1,668	<i>M. avium ssp avium</i>	1,213	<i>M. palustre</i>	2,131
<i>M. fortuitum</i>	<i>M. fortuitum</i>	2,124	<i>M. fortuitum ssp fortuitum</i>	1,944	<i>M. fortuitum</i>	1,944
	<i>M. fortuitum</i>	2,052	<i>M. fortuitum ssp fortuitum</i>	1,976	<i>M. fortuitum</i>	1,976
<i>M. simiae</i>	<i>M. simiae</i>	1,699	<i>M. simiae</i>	1,935	<i>M. simiae</i>	1,935
	<i>M. simiae</i>	1,713	<i>M. simiae</i>	1,924	<i>M. simiae</i>	2,001

Mycobacteria Library 1.0 in scores achteruitgaat. Dit blijft zo na installatie van de Mycobacteria Library 2.0.

Het loont dus de moeite om tijdens Malditof-analyses de BDAL-database te blijven gebruiken. Ondanks het lage aantal mycobacteriële spectra bevat deze blijkbaar andere spectra dan de Mycobacteria Libraries.

Invloed van kolonieleeftijd

Zowel bij snelle als de langzame groeiers is te zien dat het aantal 'groene scores' van boven de 2,000 afneemt naarmate de kolonies ouder worden (figuur 2).

Statistische analyse met een paired t-test laat voor zowel de snelle groeiers ($p = 0,028$) als voor de langzame groeiers ($p < 0,000$) een significant verschil zien tussen het eerste en het laatste meetmoment. De achterliggende gedachte hierachter is dat naarmate mycobacteriën ouder worden, hun eiwitstructuur enigszins verandert. Aangezien Malditof het 16S rRNA-eiwit analyseert, kunnen veranderingen in de eiwitstructuur gevolgen hebben voor de bepaling.

Sequentieanalyse

In dit onderzoek werd sequentieanalyse met als target het 16S-gen en de ITS-regio als gouden standaard beschouwd.

Hierbij viel op dat sequentieanalyse vaak geen onderscheid kan maken binnen *M. avium complex* waar de Malditof wel tot op speciesniveau determineerde. Van de tien *M. avium complex*-stammen werden er zes door Malditof-analyse (zowel LJP als MGIT) gedetermineerd als *M. avium*. De overige vier *M. avium complex*-stammen werden als *M. intracellulare* gedetermineerd.

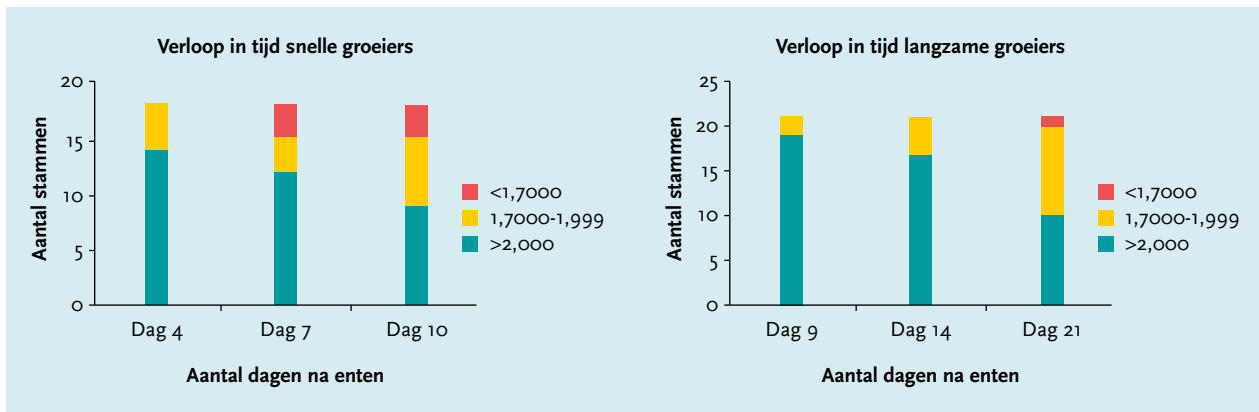
Bij andere stammen die met MALDI-TOF niet goed uitkwamen, bleek bij raadplegen van het sequentieanalyse archief de uitslag niet altijd eenduidig en is de stam uiteindelijk door het mycobacteriële referentielaboratorium binnen het RIVM geïdentificeerd.

Incorrecte identificatie Malditof

Een aantal stammen werd met Malditof niet correct geïdentificeerd (tabel 5). Resultaten met een score van minder dan 2,000 worden hier niet besproken, aangezien deze bepalingen niet tot op speciesniveau betrouwbaar zijn.

Van de *M. fortuitum*-stammen wordt er één met Malditof gedetermineerd als *M. farcinogenes senegalense* groep met scores van 2,145 (MGIT) en 2,163 (LJP). Zowel *M. farcinogenes* als *M. senegalense* behoren tot het *M. fortuitum complex*. *M. senegalense* en *M. farcinogenes* hebben identiek

Figuur 2. Invloed van de leeftijd van de kolonies op de MALDI-TOF MS scores, onderverdeeld naar snelle en langzame groeiers.



r6S-RNA. De MALDI-TOF kan geen onderscheid maken tussen deze stammen.¹²

Vier van de op LJP groeiende *M. marinum*-stammen worden met MALDI-TOF gedetermineerd als *M. shottsii* met scores van 1,920; 2,053; 2,148 en 2,187. Het r6S-gen van *M. shottsii* en *M. marinum* is voor 99,2 procent gelijk. Onderscheid tussen deze twee stammen met de MALDI-TOF is moeilijk. Dit probleem is beschreven door Balada-Llasat.¹⁵ De MALDI-software geeft in de 2.0 library een melding: ‘*M. marinum* and *M. shottsii* are closely related. No reliable identification between the two species possible’.

Toch is het onderscheid op klinisch beeld en fenotypische eigenschappen goed te maken. *M. shottsii* komt alleen bij vissen voor er zijn in de literatuur nog geen humane infecties met *M. shottsii* beschreven. Bovendien vormt het normochromogene kolonies, in tegenstelling tot *M. marinum* die fotochromogene kolonies vormt en een typisch klinisch beeld van een aquariumgranuloom geeft. In de praktijk zijn er dan ook geen grote problemen met deze ‘misidentificatie’ te verwachten.

Eén *M. terrae*-stam werd met MALDI-TOF gedetermineerd als *M. algericum* met een score van 2,008 (MGIT). Het RIVM kwam in 2010 met de conclusie *M. terrae*. *M. algericum* is een mycobacterieel species dat onderdeel uitmaakt van het *M. terrae complex*. Het betreft een relatief nieuw species, dat in 2011 voor het eerst beschreven is, terwijl dit patiëntenmateriaal stamt uit 2010. Herhaalde sequentieanalyse kwam uit op *M. terrae complex*. In de ATS-richtlijnen wordt voor alle species binnen het *M. terrae complex* dezelfde therapie geadviseerd. Klinisch heeft dit verschil in determinatie geen gevolgen.^{4,23}

Kosten

De geschatte kosten op basis voor een MALDI-TOF-analyse zijn vele malen lager dan die van sequentieanalyse, de huidige determinatiemethode voor mycobacteriën in LabMicTA (tabel 6).

De sequentieanalyse kent relatief hoge loonkosten in vergelijking met MALDI-TOF-analyses. Enerzijds wordt dit

veroorzaakt doordat deze methode arbeidsintensiever is, anderzijds kan de analist tijdens de sequentieanalyse, door de hoge DNA-load, niet op de andere labs worden ingezet. Bij de hitte-inactivatie van de MALDI-TOF-analyse kan dit wel. Gemiddeld worden in LabMicTA twee tot drie NTM-monsters per week gedetermineerd. Door de hoge tijdsinvestering (lees: loonkosten) wordt sequentieanalyse eenmaal per week uitgevoerd. Op basis van de kosten is het voordeliger om drie keer per week een MALDI-analyse van één monster te doen, dan één sequentieanalyse van drie monsters (€ 141,36 voor driemaal een MALDI-analyse met één monster versus € 457,05 voor één sequentieanalyse met drie monsters), waarbij de inzender sneller een uitslag heeft.

Discussie

Correcte en tijdige determinatie van NTM is belangrijk door het grote verschil in pathogeniciteit en klinische relevantie.^{4,6} Matrix-Assisted Laser Desorption Ionisation-Time of Flight Mass Spectrometry heeft binnen de bacteriologie gezorgd voor revolutie ten aanzien van snelle en goedkope determinatie. Onze onderzoekshypothese luidde dat MALDI-TOF een even betrouwbaar, maar sneller en goedkoper alternatief zou zijn voor sequentieanalyse. We onderzochten verschillende databases en vonden dat hoe uitgebreider de database, hoe beter de resultaten en betrouwbaarheidsscores waren. De BDAL en de Mycobacteria Libraries bevatten verschillende mycobacteriële spectra en kunnen daarom het beste samen worden gebruikt.

Buchan et al. vergeleken de BDAL en de Mycobacteria Library 1.0 en vonden bij vaste media een stijging van 9,2 procent scores van meer dan 2,000 naar 50 procent en bij vloeibare media een stijging van 39,7 procent naar 80,2 procent door gebruik van de Mycobacteria Library 1.0. Zij doen geen uitspraak over het samen gebruiken van de databases.¹⁶

De leeftijd van de kolonies kan van invloed zijn op de MALDI-TOF-resultaten. De eiwitstructuur in oudere kolonies

Tabel 5. Vergelijking sequentieanalyse en Malditof MS.

Sequentie	MGIT					LJP				
	No.	<1,7	1,7-2,0	>2,0	aantal correct (%)	No.	<1,7	1,7-2,0	>2,0	aantal correct (%)
<i>M. abscessus</i>	4			4	4 (100%)	4		2	2	4 (100%)
<i>M. africanum</i>	3	1	1 ^a	1	2 (67%)	3		1 ^a	2	2 (67%)
<i>M. avium</i>	10		2	8	10 (100%)	10		2	8	10 (100%)
<i>M. avium complex</i>	10	1	1	8	10 (100%)	10	1 ^b	2	7	9 (90%)
<i>M. bovis</i>	2			2	2 (100%)	2			2	2 (100%)
<i>M. bovis BCG</i>	6			6	6 (100%)	6		4	2	6 (100%)
<i>M. celatum</i>	2			2	2 (100%)	2			2	2 (100%)
<i>M. chelonae</i>	8		3	5	8 (100%)	8	1	2	5	8 (100%)
<i>M. chimaera</i>	5			5	5 (100%)	5		2	3	5 (100%)
<i>M. engbaekii</i>	1		1 ^c		0 (0%)	0				
<i>M. fortuitum</i>	5			5 ^d	4 (80%)	5			5 ^d	4 (80%)
<i>M. gordonae</i>	5	1 ^e		4	4 (80%)	5	1		4	5 (100%)
<i>M. intracellulare</i>	5		3 ^f	2	3 (60%)	5	1	2 ^f	2	4 (80%)
<i>M. kansasii</i>	10	2	1 ^g	7	9 (90%)	10	2	1	7	10 (100%)
<i>M. Llatzerense</i>	1		1		1 (100%)	0				
<i>M. malmoense</i>	8			8	8 (100%)	8		3	5	8 (100%)
<i>M. marinum</i>	9			9	9 (100%)	9		2 ^h	7 ^h	5 (56%)
<i>M. neoaurum</i>	1	1			1 (100%)	1			1	1 (100%)
<i>M. palustre</i>	1			1	1 (100%)	1		1		1 (100%)
<i>M. peregrinum</i>	6		3	3	6 (100%)	6		1	5	6 (100%)
<i>M. scrofulaceum</i>	2	2 ⁱ			0 (0%)	2	1 ⁱ	1 ⁱ		0 (0%)
<i>M. simiae</i>	2			2	2 (100%)	2		1	1	2 (100%)
<i>M. smegmatis</i>	1			1	1 (100%)	1		1		1 (100%)
<i>M. szulgai</i>	2		2		2 (100%)	2			2	2 (100%)
<i>M. terrae</i>	2	1		1 ^j	1 (50%)	0				
<i>M. tuberculosis</i>	6		3	3	6 (100%)	6		1	5	6 (100%)
<i>M. xenopi</i>	5		1	4	5 (100%)	2	1	1		2 (100%)
Totaal	122	9 (7%)	22 (18%)	91 (75%)	112 (92%)	115	8 (7%)	30 (26%)	77 (67%)	105 (91%)

^a Eén stam gedetermineerd als *M. avium* score 1,855 (MGIT) en 1,950 (LJP)

^b Eén stam gedetermineerd als *M. chelonae* met score 1,297 (LJP)

^c Eén stam gedetermineerd als *M. hibernae* met score 1,796 (MGIT)
NB: *M. engbaekii* zit niet in de Bruker Databases

^d Eén stam gedetermineerd als *M. farcinogenes senegalense* groep met score 2,145 (MGIT) en 2,163 (LJP)

^e Eén stam gedetermineerd als *M. marinum* met score 1,554 (MGIT)

^f Eén stam gedetermineerd als *M. marseillense* met score 1,791 (MGIT) en 1,797 (LJP)

Eén stam gedetermineerd als *M. nebraskense* met score 1,896 (MGIT)

^g Eén stam gedetermineerd als *M. avium* met score 1,880 (MGIT)

^h Vier stammen gedetermineerd als *M. shottsii* met scores 1,920; 2,053; 2,148 en 2,187 (LJP)

ⁱ Eén stam gedetermineerd als *M. parascrofulaceum* met score 1,755 (MGIT) en 1,845 (LJP)

Eén stam gedetermineerd als *M. parascrofulaceum* met score 1,766 (MGIT), als *M. simiae* met score 1,416 (LJP)

^j Eén stam gedetermineerd als *M. algericum* met score 2,008 (MGIT)

Tabel 6. Kosten voor mycobacteriële determinatie met sequentie en met MaldiToF MS, onderverdeeld naar de kosten per monster, kosten per analyse ongeacht het aantal monsters en het loon van de analist die de determinatie uitvoert. Tot slot de berekening van de totale kosten van de determinatie van respectievelijk 1 en 10 monsters.

Methodie	Kosten monster	Kosten analyse	Loon analist	Kosten 1 monster	Kosten 10 monsters
Sequentie analyse	€ 40,25	€ 12,29	€ 324,-	€ 376,54	€ 738,79
MaldiToF MS	€ 0,81	€ 10,39	€ 36,-	€ 47,12	€ 54,41

verandert waardoor kleine variaties in de piekenpatronen optreden en de vergelijking met de database geen goede match meer oplevert.^{20,24} Ook onze studie toonde bij zowel snelle als bij langzame groeiers een significante achteruitgang van betrouwbaarheidsscores naar mate de kolonies ouder werden. Het is belangrijk om zo snel mogelijk na de eerste groei een MaldiToF-analyse te doen.

Vergelijking mycobacteriële determinatie

Onze studie laat zien dat MaldiToF in 92 procent van de stammen groeiend in MGIT-medium en in 91 procent van de stammen groeiend op LJP correct determineert. Daarbij dient te worden vermeld dat slechts 75 procent van de MGIT-stammen en 67 procent van de LJP-stammen een betrouwbaarheidsscore van meer dan 2,000 had, en dus betrouwbaar tot op speciesniveau is. De MaldiToF-analyse is echter veel goedkoper (€ 47,12 vs € 376,54 analyse van 1 materiaal; € 54,41 vs € 738,79 analyse van 10 materialen) en sneller (dagelijks uit te voeren versus wekelijks), waardoor het een aantrekkelijke eerste determinatiemethode is. De 25 tot 33 procent van de stammen die niet met MaldiToF kan worden gedetermineerd, dient vervolgens alsnog met sequentieanalyse worden bepaald.

Onze percentages identificatie met betrouwbaarheidsscores boven de 2,000 van 67 procent met LJP- en 75 procent met MGIT-buizen zijn in vergelijking met andere studies wat aan de lage kant. Saleeb et al. vonden bij 90 van de 104 (87 procent) geteste stammen scores boven de 2,000, Mather et al. beschrijven percentages van 94,9 procent en Balada-Llasat et al. vonden percentages van 93,8 procent betrouwbaarheidsscores van boven de 2,000.^{15,20,21} Dit zijn echter allemaal studies met een beperkt aantal *Mycobacterium species* (13 tot 18 verschillende species). Alleen de veelvoorkomende species worden getest. Deze species hebben allemaal veel spectra in de databases.

In ons onderzoek worden in totaal 27 verschillende *Mycobacterium species* getest, waaronder ook een aantal soorten met weinig spectra in de database. Onderzoeken met soortgelijke aantallen en soorten species als ons onderzoek vinden vergelijkbare of zelfs lagere percentages betrouwbaarheidsscores boven de 2,000. Buchan et al. vinden 39,7 procent en Chen et al. 62,8 procent scores boven de 2,000. Ook zij vinden de lage scores vooral bij stammen die weinig in de databases voorkomen.^{16,17}

De percentages betrouwbare identificaties in de dagelijkse praktijk zouden dus hoger kunnen liggen dan de percentages die wij vinden, aangezien de veelvoorkomende species beter worden gedetermineerd. Verder onderzoek middels prospectieve studies is nodig om dit aan te tonen.

Aanbevelingen voor de toekomst

Wij concluderen dat veel van de stammen die niet correct worden gedetermineerd met MaldiToF, ook niet eenduidig met sequentieanalyse waren te determineren. Bovendien is de sequentieanalyse van het 16S- en ITS-regio, als gouden standaard, in sommige gevallen niet gevoelig genoeg voor een definitieve determinatie. Zowel van Ingen et al. als Adekambi et al. beschreven dat sequentieanalyse van het 16S-gen qua mycobacteriële determinatie minder onderscheidend vermogen heeft dan andere targets zoals *ropB* en *hsp65*.^{6,25} Roth et al. beargumenteren dat een te hoge variabiliteit, zoals bij *hsp65*, als gevolg heeft dat het moeilijk en daardoor duur is om geschikte probes te ontwikkelen. Zij pleiten ervoor de sequentieanalyse van het 16S-target gevoeliger te maken door aan te vullen met een ITS-sequentieanalyse.²⁶ Dit is het huidige protocol in LabMicTA, waarmee in enkele gevallen, bijvoorbeeld *M. avium complex*, geen eenduidige uitslag kan worden gegeven. McNabb et al. beschrijven dat sequentieanalyse met *hsp65* als target wel onderscheid kan maken binnen het *M. avium complex* en ook bij andere non-tuberculeuze mycobacterium species een groter onderscheidend vermogen heeft.²⁷ Het is daarom te overwegen om in de toekomst andere targets voor de sequentieanalyse als gouden standaard te kiezen.

Een zwakte van dit onderzoek is dat het retrospectief is uitgevoerd met opgekweekte stammen in plaats van prospectief met patiëntenmaterialen. Hoewel klinische materialen zo goed mogelijk worden gedecontamineerd, blijven er in de kweken op vloeibare media toch componenten die eiwitten bevatten aanwezig. Deze kunnen mogelijk de MaldiToF-bepaling verstoren. Dit is eerder beschreven bij de isolatie van bacteriën en gisten direct uit bloedkweken.^{28,29} Op vaste media is dit niet van toepassing aangezien je hier heel specifiek kolonies kunnen worden geselecteerd. Groot nadeel van vaste media is dat mycobacteriën hierop langzamer groeien dan in vloeibare media. Het is derhalve aan te bevelen een

prospectieve studie te verrichten met klinische materialen op vloeibare media.

Opvallend is dat *M. chimaera* juist met grote betrouwbaarheid met de Malditof kan worden gedetermineerd vanuit de MGIT-kweek in vergelijking met vaste media. In het licht van de actuele *M. chimaera*-uitbraak in hartcentra zijn er mogelijkheden om dit prospectief te bevestigen.

Concluderend kunnen we zeggen dat Malditof een veelbelovende nieuwe determinatiemethode voor nontuberculeuze mycobacteriën is. Hoewel deze methode in slechts 75 procent van de stammen bruikbaar was, zijn de voordelen van de enorme kostenreductie en snellere uitslag ten opzichte van sequentieanalyse groot genoeg om deze methode te overwegen als routinediagnostiek. Wel dient het te worden aanbevolen eerst de uitkomsten van een prospectief onderzoek op patiëntmateriaal af te wachten. Daarnaast is het van belang om een uitgebreide database te gebruiken en de Malditof-analyse snel na de eerste koloniegroei uit te voeren.

Referenties

- Goslee S, Wolinsky E. Water as a source of potentially pathogenic mycobacteria. *Am Rev Respir Dis.* 1976;113:287-92.
- Wolinsky E, Rynearson TK. Mycobacteria in soil and their relation to disease-associated strains. *Am Rev Respir Dis.* 1968;97:1032-7.
- Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119:107-59.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367-416.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1261-5.
- van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34:103-9.
- van Ingen J, Bendien SA, de Lange WC, et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax.* 2009;64:502-6.
- Hoefsloot W, van Ingen J, de Lange WC, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium malmoense* isolation in The Netherlands. *Eur Respir J.* 2009;34:926-31.
- Koh WJ, Kwon OJ, Jeon K, et al. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. *Chest.* 2006;129:341-8.
- Carbonnelle E, Beretti JL, Cottyn S, et al. Rapid identification of *Staphylococci* isolated in clinical microbiology laboratories by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2007;45:2156-61.
- Degand N, Carbonnelle E, Dauphin B, et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry for identification of nonfermenting gram-negative bacilli isolated from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 2008;46:3361-7.
- Dupont C, Sivadon-Tardy V, Bille E, et al. Identification of clinical coagulase-negative staphylococci, isolated in microbiology laboratories, by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry and two automated systems. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:998-1004.
- Balada-Llasat JM, Kamboj K, Pancholi P. Identification of mycobacteria from solid and liquid media by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol.* 2013;51:2875-9.
- Buchan BW, Riebe KM, Timke M, Kostrzewa M, Ledebner NA. Comparison of MALDI-TOF MS with HPLC and nucleic acid sequencing for the identification of *Mycobacterium* species in cultures using solid medium and broth. *Am J Clin Pathol.* 2014;141:25-34.
- Chen JH, Yam WC, Ngan AH, et al. Advantages of using matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry as a rapid diagnostic tool for identification of yeasts and mycobacteria in the clinical microbiological laboratory. *J Clin Microbiol.* 2013;51:3981-7.
- El Khechine A, Couderc C, Flaudrops C, Raoult D, Drancourt M. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry identification of mycobacteria in routine clinical practice. *PLoS One.* 2011;6:e24720.
- Lotz A, Ferroni A, Beretti JL, et al. Rapid identification of mycobacterial whole cells in solid and liquid culture media by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2010;48:4481-6.
- Mather CA, Rivera SF, Butler-Wu SM. Comparison of the Bruker Biotyper and Vitek MS matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry systems for identification of mycobacteria using simplified protein extraction protocols. *J Clin Microbiol.* 2014;52:130-8.
- Saleeb PG, Drake SK, Murray PR, Zelazny AM. Identification of mycobacteria in solid-culture media by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1790-4.
- Wang J, Chen WF, Li QX. Rapid identification and classification of *Mycobacterium* spp. using whole-cell protein barcodes with matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry in comparison with multigene phylogenetic analysis. *Anal Chim Acta.* 2012;716:133-7.
- National Library of Medicine. Basic Local Alignment Search Tool. 2014; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>. Accessed 05/15, 2014.
- Kirschner P, Kiekenbeck M, Meissner D, Wolters J, Bottger EC. Genetic heterogeneity within *Mycobacterium fortuitum* complex species: genotypic criteria for identification. *J Clin Microbiol.* 1992;30:2772-5.
- Sahraoui N, Ballif M, Zelleg S, et al. *Mycobacterium algericum* sp. nov., a novel rapidly growing species related to the *Mycobacterium terrae* complex and associated with goat lung lesions. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2011;61:1870-4.
- Balazova T, Makovcova J, Sedo O, Slany M, Faldyna M, Zdrahal Z. The influence of culture conditions on the identification of *Mycobacterium* species by MALDI-TOF MS profiling. *FEMS Microbiol Lett.* 2014;353:77-84.
- Adekambi T, Colson P, Drancourt M. *rpoB*-based identification of nonpigmented and late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5699-5708.
- Roth A, Fischer M, Hamid ME, Michalke S, Ludwig W, Mauch H. Differentiation of phylogenetically related slowly growing mycobacteria based on 16S-23S rRNA gene internal transcribed spacer sequences. *J Clin Microbiol.* 1998;36:139-47.
- McNabb A, Eisler D, Adie K, et al. Assessment of partial sequencing of the 65-kilodalton heat shock protein gene (*hsp65*) for routine identification of *Mycobacterium* species isolated from clinical sources. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3000-11.
- Buchan BW, Riebe KM, Ledebner NA. Comparison of the MALDI Biotyper system using SepSityper specimen processing to routine microbiological methods for identification of bacteria from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol.* 2012;50:346-52.
- Marinach-Patrice C, Fekkar A, Atanasova R, et al. Rapid species diagnosis for invasive candidiasis using mass spectrometry. *PLoS One.* 2010;5:e8862.
- Kox LF, van Leeuwen J, Knijper S, Jansen HM, Kolk AH. PCR assay based on DNA coding for 16S rRNA for detection and identification of *Mycobacteria* in clinical samples. *J Clin Microb.* 1995;33:3225-33.
- Roth A, Reischl U, Streubel A, et al. Novel Diagnostic Algorithm for Identification of *Mycobacteria* Using Genus-Specific Amplification of the 16S-23S rRNA Gene Spacer and Restriction Endonucleases. *J Clin Microb.* 2000;38:1094-104.

“Old and new zoonotic threats; One health by vets and meds” – Verslag van het NVAMM Symposium 2015

J. Beuving, M. van Doorn-Schepens, I. Maat, M.P.A. van Meer, J.M. Da Silva Voorham

Op 12 februari jl. organiseerde de Nederlandse Vereniging voor AIOS Medische Microbiologie (NVAMM) voor de 22e keer haar jaarlijkse symposium in het voormalig pesthuis De Leeuwenbergh in Utrecht. Dit jaar stond het symposium in het teken van zoönosen en het One health-concept. De dag was verdeeld in drie sessies: ‘One health’, over de samenwerking tussen de veterinaire en humane geneeskunde in de strijd tegen zoönosen, ‘bacteriële zoönosen’ en ‘virale zoönosen’.

One health

One health

Prof. dr. Frans van Knapen (Interfaculty Institute for Risk Assessment Sciences, afdeling Veterinaire Volksgezondheid, Universiteit Utrecht) opende het symposium met een historisch overzicht van de ontwikkeling van het One health-concept. Al sinds de oude Grieken wordt het verband tussen ziekten bij mensen en dieren onderzocht. In de 19e eeuw resulteerde dit in verbeteringen in de veterinaire en publieke gezondheidszorg. Sinds de Gezondheidswet en de Woningwet in 1901 spelen ook steeds meer niet-medici een belangrijke rol in de publieke gezondheidszorg, zoals ingenieurs (drinkwater, riolering, betere huizen), toxicologen en dierenartsen (voedselveiligheid).



Prof. dr. Frans van Knapen



Are we sufficiently prepared for new zoonotic threats?

In aansluiting hierop sprak prof. dr. Roel Coutinho (Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht) over de vraag of we voldoende zijn voorbereid op uitbraken. De afgelopen jaren zijn we geconfronteerd met een groeiend aantal nieuwe en teruggekeerde ziekteverwekkers, en de meeste daarvan vinden hun oorsprong in dieren. MERS-CoV en ‘Mexicaanse griep’ werden gezien als grote bedreigingen, maar beide bleken minder gevaarlijk dan voorspeld. Daarentegen werd lang gedacht dat Ebola geen grote bedreiging vormde, maar door de enorme uitbraak in West-Afrika is ook deze veronderstelling onjuist gebleken. Naast het vroegtijdig leren herkennen van uitbraken, is het van belang om landen met beperkte middelen in staat te stellen uitbraken effectief te bedwingen.

Bacteriële zoönosen

Bacteriële zoönosen: never a dull moment

Prof. dr. Jaap Wagenaar (afdeling Infectieziekten en Immunologie, faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht) besprak een aantal belangrijke bacteriële

M. van Doorn-Schepens, VU Medisch Centrum Amsterdam, I. Maat, Radboudumc Nijmegen, M.P.A. van Meer, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, J.M. Da Silva-Voorham, Universitair Medisch Centrum Groningen. Correspondentieadres: J. Beuving, St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg, e-mail: judithbeuving@gmail.com.

zoönosen, zoals salmonellose en campylobacteriose, die via de pluimvee-industrie de humane populatie bereiken. Terwijl door verschillende preventieve maatregelen in het slachthuis de afname van salmonellose samengaat met een afname in het voorkomen van *Salmonella* serovars bij het pluimvee, lijkt dit minder van toepassing op campylobacteriose, een ziekte die in Nederland jaarlijks nog 80.000 gevallen telt. Aangezien uit serologisch onderzoek is gebleken dat de algehele bevolking wordt blootgesteld aan lage doseringen *Campylobacter* met mogelijk een gedeeltelijke beschermende immuniteit tot gevolg, is het eerder van belang om te streven naar een reductie van het besmettingsniveau dan naar een volledige afwezigheid van *Campylobacter* op kippenvlees. Naast deze endemische en bekende ziekteverwekkers werden de recente herintroductie van de zeer besmettelijke gramnegatieve coccobacil, *Francisella tularensis*, bij enkele hazen en jagers in Nederland en de toenemende incidentie van leptospirose bij mensen en honden in 2014 kort besproken.



Prof. dr. Jaap Wagenaar

Brucellose: nieuwe inzichten in een oude ziekte

Prof. dr. Sascha Al Dahouk (Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlijn) presenteerde zijn onderzoekswerk op het gebied van *Brucella* met als titel 'Brucellosis: New insights in an old disease'. Sinds de ontdekking van *Brucella* als de veroorzaker van Malta Fever via ongepasteuriseerde melk, zijn er programma's opgezet om transmissie te voorkomen. In West-Europa is brucellose een zeldzame aandoening, maar via migratie komen er ook patiënten met brucellose naar Nederland. Deze ziekte wordt vaak pas laat gediagnosticeerd door late herkenning van het ziektebeeld en door moeizame diagnostiek, met risico op laboratoriumbesmettingen. Daarnaast zijn er nieuwe ontwikkelingen, waarbij nieuwe species worden ontdekt, ook bij wilde dieren.



Prof. dr. Sascha Al Dahouk

Psittacose

Dr. Edou Heddema (afdeling Medische Microbiologie, Orbis MC) presenteerde de eerste resultaten van een Nederlandse pilotstudie naar genotypering van *C. psittaci* in humane klinische monsters. *C. psittaci* is een obligaat intracellulaire gramnegatieve bacterie die een ziektebeeld kan geven variërend van een milde influenza-achtige ziekte tot een ernstige pneumonie met multiorgaanfalen. De ontwikkeling van moleculaire technieken heeft het diagnosticeren van ziekten veroorzaakt door *C. psittaci* (psittacose) vergemakkelijkt. Ook hebben zij nieuwe inzichten gegeven in de epidemiologie van psittacose. *C. psittaci* kan worden geclassificeerd in acht serovars, op basis van het Major Outer Membrane Protein (MOMP). De vijf geconserveerde domeinen van MOMP worden gecodeerd door variabele segmenten van het *ompA*-gen. Genotypering gebaseerd op het *ompA*-gen kan worden gebruikt om de bron van een uitbraak op te sporen of om een specifieke vogelsoort aan psittacose in een patiënt te linken.



Dr. Edou Heddema

Virale zoönosen

Tick-borne encephalitis

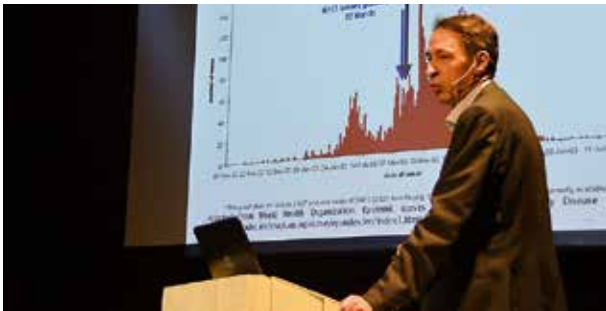
Na de lunchpauze heeft prof. dr. F.X. Heinz (afdeling Virologie, Medische Universiteit Wenen) een overzicht over *Flaviviridae* gegeven, met de nadruk op de structuur van flavivirussen en de belangrijkste immunologische aspecten van deze klasse virussen. Een voorbeeld hiervan is de belemmering van de serologische diagnostiek vanwege de kruisreactiviteit van antilichamen tussen de flavivirussen. Het tweede deel van zijn presentatie ging met name over Tick-Borne Encephalitis (TBE), een belangrijke endemische zoönose in Centraal- en West-Europa. De focus van zijn presentatie waren de geografische distributie van TBE en de belangrijkste vectoren en gastheren. Verder heeft hij een overzicht gegeven van TBE-vaccinatie en de impact van preventie in de prevalentie van TBE in Europa.



Prof. dr. F.X. Heinz

Coronavirussen

Daarna sprak dr. Bart Haagmans (Erasmus MC) over humane coronavirussen (CoV). Hierbij werd de nadruk gelegd op twee recente coronavirussen, die ernstige respiratoire klachten veroorzaken: SARS-CoV en MERS-CoV. Overeenkomsten en verschillen tussen beide virussen en hun uitbraken werden besproken. MERS-CoV is recent ontdekt door het Erasmus MC op materiaal van een patiënt uit Saudi-Arabië. SARS-CoV en MERS-CoV hebben hun origine in vleermuizen en zijn via respectievelijk een civetkatachtige en dromedarissen pathogeen geworden voor de mens. Toch zijn er ook verschillen in efficiëntie van mens-op-mens-transmissie, receptoren, pathogenese en het beloop van de uitbraak.



Dr. Bart Haagmans

Transmissie van aviaire influenzavirussen

Prof. dr. Ron A.M. Fouchier (Erasmus MC) doet onderzoek naar mutaties en biologische eigenschappen van influenzavirussen die verantwoordelijk zijn voor aerogene transmissie. Alle influenzapandemieën van de laatste eeuw werden veroorzaakt door dierlijke influenzavirussen die de eigenschap hadden verworven om zich aerogeen te verspreiden. Onder gecontroleerde omstandigheden in het laboratorium heeft een H₅N₁-influenzavirus met behulp van genetische modificatie de eigenschap geacquireerd zich via aerosolen en druppels tussen fretten te verspreiden. Hier zijn slechts enkele mutaties voor nodig. Sommige van deze mutaties zijn ook vastgesteld in influenzavirussen in gevogelte. Dit onderzoek heeft tot grote controverse geleid en bracht ongerustheid met zich mee wat betreft bioveiligheid. Er is echter gedetailleerde kennis van deze mutaties en processen nodig om ons voor te kunnen bereiden op grote pandemieën en om ons te helpen bij het bedenken van interventiestrategieën.



Prof. dr. Ron Fouchier

Ebolabestrijding in Sierra Leone

Drs. Marlies van Wolfswinkel, (internist-infectioloog i.o., Erasmus MC), werkte als vrijwilligster in een Ebola Treatment Center van Artsen zonder Grenzen in Sierra Leone en bracht levendig en bewogen verslag uit van haar ervaringen. Het natuurlijke reservoir voor Ebolavirussen is mogelijk de 'fruit bat' en direct contact met het virus leidt tot hoge letaliteit bij zowel mensen als andere primaten. Transmissie van mens op mens vindt voornamelijk plaats door direct contact met geïnfecteerde weefsels of lichaamsvloeistoffen. Patiënten die zich melden bij het behandelcentrum worden bij binnenkomst gescheiden in laag- en hoogrisicogroepen en in afwachting van de PCR op bloed worden zij alleen bij bevestiging opgenomen in de zone met bewezen Ebolapatiënten. Er kan alleen ondersteunende zorg worden geboden door middel van rehydratie en voeding. Door middel van dubbele hekken rondom het centrum werd voorkomen dat de patiënten in direct contact kwamen met familie of andere bezoekers. Medisch personeel bezocht en verzorgde de patiënten te allen tijde in PPE (Personal Protective Equipment) en opereerde altijd in tweetallen (ter extra controle van elkaar) gedurende maximaal een uur in de hoogrisicozone. Dit alles om elk mogelijk (in)direct contact en de eventuele transmissie van deze dodelijke ziekte zo goed als uit te sluiten.



Drs. Marlies van Wolfswinkel

In totaal namen ongeveer 160 mensen deel aan het symposium. Een aanzienlijk deel van de aanwezigen en sprekers was natuurlijk afkomstig uit de humane geneeskunde, maar daarnaast waren er ook veel deelnemers en sprekers aanwezig vanuit de veterinaire wereld. Het doel was om One Health en zoönosen van beide kanten te benaderen en gezien de grote opkomst en de enthousiaste reacties van de deelnemers kan worden gesproken van een zeer geslaagd symposium.

Prospectief onderzoek naar *Shigella* en entero-invasieve *Escherichia coli*

M.J.C. van den Beld, R.F. de Boer, F.A.G. Reubsaet, D.W. Notermans,
J.W.A. Rossen, A.M.D. Kooistra-Smid, A.W. Friedrich

Voor diagnostiek naar verwekkers van gastroenteritis worden de laatste jaren steeds vaker moleculaire technieken gebruikt.¹ *Shigella* en entero-invasieve *Escherichia coli* (EIEC) zijn zeer nauw verwant en kunnen met behulp van moleculaire technieken niet van elkaar worden onderscheiden, hiervoor dienen kweektechnieken te worden gebruikt. EIEC en *Shigella* hebben hetzelfde infectiemechanisme en veroorzaken dezelfde soort symptomen, echter alleen *Shigella* is meldingsplichtig. Er is weinig bekend over de prevalentie, klinische relevantie en impact op de volksgezondheid van infectieziekten veroorzaakt door EIEC. De auteurs van dit ingezonden stuk willen een (inter)nationale multicenter studie opzetten, waarbij de volgende doelen worden nagestreefd: 1) Karakterisatie (fenotypisch en genotypisch) van *Shigella* en EIEC-stammen, en dit koppelen aan klinische en epidemiologische patiëntendata, 2) Moleculaire epidemiologie verrichten om genetisch verwantschap en epidemiologische verbanden van *Shigella*-species en EIEC te bepalen, 3) Het vergelijken van de ernst en duur van het ziekteverloop van infectieziekten veroorzaakt door EIEC of *Shigella* om de klinische relevantie en impact op de volksgezondheid van EIEC vast te stellen, en hiermee een bijdrage te kunnen leveren aan het optimaliseren van nationale richtlijnen. Om de beoogde doelen van deze prospectieve studie te kunnen verwezenlijken, is deelname nodig van diagnostische laboratoria met een eerste- of tweedelijnsfunctie die moleculaire diagnostiek verrichten naar verwekkers van gastro-enteritis. De

deelnemende laboratoria kunnen gedurende de studieperiode het volgende verwachten van de onderzoeksgroep: het verrichten van een moleculaire serotypering, het kweken van het isolaat bij groei op selectieve platen, het karakteriseren van *Shigella* en EIEC-isolaten en het terugkoppelen van de resultaten. Ten slotte zullen aan het einde van de studie alle resultaten geanonimiseerd worden gedeeld met de deelnemende laboratoria.

Heeft u interesse om deel te nemen aan de studie? Voor meer informatie kunt u contact opnemen met Maaïke van den Beld via het hieronder vermelde e-mailadres.

Referentie

1. Lede IO, KDM, van den Kerkhof JHTC, Notermans DW. Gebrek aan uniformiteit bij meldingen van Shigatoxineproducerende *Escherichia coli* en *Shigella* aan en door GGDen. Infect Bull 2012;23:116-8.

A.M.D. Kooistra-Smid, Certe Laboratorium voor Infectieziekten, Groningen, Medische Microbiologie, Rijksuniversiteit Groningen (RUG), Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Groningen, R.F. de Boer, Certe Laboratorium voor Infectieziekten, Groningen, F.A.G. Reubsaet, D.W. Notermans, Centrum Infectieziektebestrijding (Cib), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven, J.W.A. Rossen, A.W. Friedrich, Medische Microbiologie, Rijksuniversiteit Groningen (RUG), Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Groningen. Correspondentieadres: M.J.C. van den Beld, Centrum Infectieziektebestrijding (Cib), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven, Medische Microbiologie, Rijksuniversiteit Groningen (RUG), Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Groningen, e-mail: maaïke.van.den.beld@rivm.nl.

Een VRE is helemaal geen BRMO

B.M.W. Diederén

Op de Boerhaave nascholingscursus Infectieziekten in maart van dit jaar werd een pro-contradebat gevoerd door collega's Ruijs (pro) en Bonten (contra) met als onderwerp resistente vancomycine *Enterococcus faecium* (VRE): het huidige 'search en contain'-beleid handhaven of loslaten? Een zeer interessant debat, waarin door beide opposanten op het scherpst van de snede werd gedebatteerd.

Zoals iedereen weet is een *E. faecium* een opportunistisch pathogeen die vooral infecties veroorzaakt bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten, zoals bijvoorbeeld patiënten na transplantaties en dialysebehoefigen. De angst voor overdracht van vancomycineresistentie naar *Staphylococcus aureus* is tot nu toe ongegrond gebleken. Op dit moment lijken we ons op een punt te bevinden waarbij amoxicillineresistente *E. faecium* (ARE) endemisch zijn geworden in de meeste Nederlandse ziekenhuizen en VRE zich inmiddels in toenemende mate in Nederlandse ziekenhuizen en verpleeghuizen polyklonaal verspreid heeft.

Toen de eerste WIP-richtlijn over bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) werd geschreven, stond in een Engelstalige vertaling een duidelijke definitie wat een BRMO nou eigenlijk is.¹ Op de een of andere manier is deze glasharde definitie niet in de uiteindelijke richtlijntekst terechtgekomen. In plaats daarvan worden algemeenheden genoemd. Ik citeer: 'BRMO zijn micro-organismen die in staat zijn resistentie te ontwikkelen tegen de meest geëigende (dus eerste keus) antibiotica of tegen een combinatie van therapeutisch belangrijke antibiotica. De gevolgen van verspreiding van BRMO zijn ernstiger dan van een gevoelige bacterie. Daarnaast kan de ziektelast toenemen als BRMO niet effectief worden bestreden, bijvoorbeeld door een hogere sterfte of langere opnameduur bij een infectie met BRMO ten opzichte van gevoelige stammen. Tenslotte kan een toename van BRMO ingrijpende gevolgen hebben voor het empirische antibioticabeleid.'² Geen speld tussen te krijgen zou je zeggen. Echter, dit was de oorspronkelijke definitie van BRMO: een micro-organisme dat: 1) potentieel ziekmakend is (virulent), 2) een resistentiepatroon heeft dat een empirische, blinde behandeling onmogelijk maakt en 3) zich makkelijk kan verspreiden naar andere patiënten indien geen additionele preventieve maatregelen worden genomen.

Als we de bovenstaande definitie toepassen op VRE dan voldoet dit micro-organisme zeker aan voorwaarde 2 en 3,

maar niet aan voorwaarde 1. Natuurlijk kan een patiënt een infectie krijgen met een VRE, maar dat geldt net zo goed voor een *Staphylococcus epidermidis* en een *Corynebacterium jeikeium*. Bovendien gaat het hier met name om lijn-gerelateerde infecties, waarbij het verwijderen van de lijn de behandeling is. De hamvraag is natuurlijk: heeft een patiënt met VRE-infectie een verhoging van de attributieve mortaliteit? Collega Bonten liet in het bovengenoemd debat in een nog niet gepubliceerde analyse van patiënten met VRE-bacteriemiëën vergeleken met ARE-bacteriemiëën zien dat er geen verschil is in mortaliteit tussen beide groepen.

Het strikt hanteren van een algemeen aanvaarde definitie is onontbeerlijk voor richtlijnen. Op dit moment wordt een *Escherichia coli* die fluorochinolon- en aminoglycosideresistent is ook onder de BRMO geschaard. Ook dit is mijns inziens onjuist: het gaat weliswaar om een virulent micro-organisme, dat zich ook kan verspreiden, maar het antibiogram staat een empirische therapie met bijvoorbeeld tweede- of derdegeneratiecefalosporines niet in de weg. Dit in tegenstelling tot extended-spectrum bèta-lactamaseproducerende *Enterobacteriaceae* (ESBL) en carbapenemaseproducerende *Enterobacteriaceae* (CPE).

Ik doe een oproep aan mijn collega arts-microbioloog hierover een mening te vormen en een oproep aan de expertgroep BRMO van de WIP om in ieder geval een duidelijke definitie op te nemen in de eerstvolgende revisie van de WIP-richtlijn. Het BRMO-beleid moet zinvol, uitlegbaar en uitvoerbaar blijven en op dit moment wordt er teveel energie gestoken in niet zinvolle 'nep-BRMO's'. We zullen moeten onderbouwen dat de inspanningen van ons huidige BRMO-beleid in het algemeen en VRE-beleid in het bijzonder wel echt noodzakelijk zijn.

Referenties

1. Kluytmans-Van den Bergh MF, Kluytmans JA, Voss A. Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (HRMO). *Infection* 2005;33:309-13.
2. WIP-richtlijn BRMO (Bijzonder Resistente Micro-Organismen). December 2012.

Dr. B.M.W. Diederén, arts-microbioloog, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Haarlem en MCA Gemini groep Alkmaar-Den Helder, e-mail: B.M.W.Diederén@mca.nl.

VRE: een collectieve verantwoordelijkheid

M. Tersmette

Naar aanleiding van de vancomycineresistente enterokokken(VRE)-uitbraken in Nederland, waar we sinds 2011 mee worden geconfronteerd, is er herhaaldelijk discussie over de status van VRE als BRMO. In ons ziekenhuis, waar zich ook een uitbraak van VRE heeft voorgedaan, vonden we uiteindelijk bij circa 250 patiënten met VRE-dragerschap vijf patiënten met een bacteriëmie en drie patiënten met VRE-gekoloniseerde lijnen, te kleine aantallen om veel over de pathogeniciteit van VRE te kunnen zeggen. In ons ziekenhuis beperken infecties met (amoxicilline-resistente) *E. faecium* zich niet tot lijninfecties, maar zien we ook patiënten met door *E. faecium* veroorzaakte neutropene sepsis, urineweginfecties, pancreatitis, cholangitis en incidenteel vaatprothese-infecties. Er is geen reden om aan te nemen dat het spectrum van infecties door VRE hier veel van af zal afwijken.

In de Verenigde Staten, waar VRE endemisch is, wordt VRE door CDC en SHEA sinds jaar en dag wel degelijk als BRMO beschouwd en wordt door deze instanties een VRE-preventiebeleid voorgestaan waar actieve surveillance onderdeel van uitmaakt. Deze opstelling is gebaseerd op de hoge mortaliteit, lange opnameduur en hoge kosten bij patiënten met ernstige VRE-infecties. Alhoewel duidelijk is dat deze effecten maar ten dele aan VRE kunnen worden toegeschreven, zijn er toch ook een aantal recente studies waar in multivariate regressie-analyse VRE-bacteriëmie onafhankelijk is geassocieerd met een verhoogd risico op overlijden bij neutropene AML-patiënten en patiënten met allogene beenmergtransplantatie en VRE-kolonisatie onafhankelijk is geassocieerd met toegenomen Intensive Care-kosten.¹⁻⁴

Het lijkt erop dat infecties met VRE vooral een risico zijn voor ernstig zieke patiënten, zoals patiënten met hematologische aandoeningen, transplantatiepatiënten en patiënten met chronische nierdialyse. Dat zou betekenen dat een actief VRE-preventiebeleid alleen aantoonbare winst oplevert in ziekenhuizen waar veel van dit soort patiënten worden behandeld. De ervaring in het buitenland wijst er op dat zonder preventiemaatregelen VRE snel endemisch kan worden in ziekenhuizen. In de Nederlandse situatie zien we dat een aantal VRE-klonen bij uitbraken in meer dan één ziekenhuis waren betrokken. Gezien de talrijke overplaatsingen van patiënten tussen Nederlandse ziekenhuizen zal het op den duur moeilijk, zo niet onmogelijk

worden om een ziekenhuis VRE-vrij te houden als niet alle Nederlandse ziekenhuizen voor VRE eenzelfde beleid voeren, ongeacht het aantal hoge risicopatiënten in de eigen patiëntenpopulatie.

Een van de vragen die daarbij opkomt is hoe actief de surveillance voor VRE moet zijn. Een passieve benadering met alleen contactonderzoek rondom patiënten met VRE in klinische kweken en daarop afgestemde maatregelen is zeker onvoldoende. Het feit dat bepaalde patiëntencategorieën een verhoogd risico hebben op een ernstige VRE-infectie, betekent niet dat het daarom rationeel is VRE-surveillance te beperken tot die patiënten en de betreffende afdelingen. In onze eigen ervaring wordt meer dan de helft van de dragers van epidemische VRE-klonen alleen gevonden als ook ziekenhuisbrede surveillances worden gedaan.

Een belangrijk deel van de inspanningen en kosten die gepaard gaan met het bestrijden van een VRE-uitbraak zijn gericht op het verbeteren van het naleven van de basishygiëne- en isolatievoorschriften door alle medewerkers. De winst die met deze extra aandacht wordt geboekt, zal waarschijnlijk ook een gunstig effect hebben op de verspreiding van andere BRMO en op het voorkomen van ziekenhuisinfecties. Deze effecten zouden daarom moeten worden meegenomen in kosten-batenanalyses van een actief VRE-preventiebeleid.

In de Nederlandse setting is het door het beperkte aantal VRE-positieve patiënten misschien niet goed mogelijk om voldoende nauwkeurige epidemiologische analyses van de attributieve morbiditeit en mortaliteit van VRE te maken. Een ding is zeker: als we door een versoepeld VRE-beleid ooit in de situatie zouden komen dat die analyses wel te maken zijn, dan zal het zeer moeilijk, zo niet onmogelijk zijn onze ziekenhuizen weer VRE-vrij te krijgen mochten die analyses uitwijzen dat VRE-kolonisatie of -infectie wel degelijk een onafhankelijke risicofactor voor ziekte en overlijden is.

Dr. M. Tersmette, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, e-mail: m.tersmette@antoniusziekenhuis.nl.

Wilco Knetsch wint Dutch ECCMID Award 2015

J.W. Mouton, E.J. Kuijper, F.H. van Tiel

In navolging van eerdere jaren werden op de 'Hollandse Avond' op de ECCMID 2015 in Kopenhagen de ECCMID-awards uitgereikt voor de beste Nederlandse inzendingen. Na een wetenschappelijk programma waarbij de nieuwste ontwikkelingen werden samengevat door prof. dr. Johan Mouton (Emergence of resistance, what was hot at ECCMID, ontwikkelingen van EUCAST) en prof. dr. Jan Prins (Therapeutic challenges & antibiotic stewardship, news from ECCMID), werd de spanning weer langzaam opgevoerd met een algemeen overzicht van de Nederlandse inzendingen. Er waren 105 inzendingen waarbij invited speakers niet zijn meegeteld: 27 orale presentaties, 49 posters en 10 'eposters' gepresenteerd tijdens epostersessies en 19 overige eposters. De ECCMID werd dit jaar door 10.698 deelnemers bezocht, van wie 360 Nederlanders die daarmee, net als vorig jaar, op de achtste plaats stonden. Het was weer een hele klus voor de jury, bestaande uit prof. dr. Mouton (voorzitter), dr. Frank van Tiel en prof. dr. Ed Kuijper, om hier een gewogen oordeel over te geven. Gedurende het gehele congres werden alle posters bezichtigd en presentaties beluisterd, waarna twee scores werden toegekend van 1 tot 6, een voor inhoud en een voor presentatie. De top 10 van de gemiddelde scores werd vervolgens uitgebreid geëvalueerd, waarbij de scores van de verschillende juryleden vaak zeer dicht bij elkaar lagen. Inzendingen kwamen uit het hele land met ongeveer 75 procent afkomstig uit academische centra, waarbij vooral Utrecht opviel door het grote aantal inzendingen. Tijdens de uitreiking kregen de eerste zes 'runners-up' in willekeurige volgorde de gelegenheid om ad hoc in een paar minuten tijd hun werk nogmaals samen te vatten voor de meer dan 100 aanwezigen. Hieronder vielen onder

andere de presentatie van de resultaten van de studie naar het effect van langdurig gebruik van antibiotica bij Lyme (Anneleen Berende, Radboudumc, Nijmegen) als ook de bevindingen van Yvette van Beurden (VUMC, Amsterdam) die aannemelijk maakte dat het gebruik van SDD een sterk verhoogd risico had op het verkrijgen van *Clostridium difficile*. De derde prijs werd gedeeld door David Hetem (UMCU, Utrecht) die een eenvoudige snelle test beschreef om carbapenemases aan te tonen en Vesla Kullaya (Radboudumc, Nijmegen) over de immuunmodulatie van bloedplaatjes en RSV. De tweede prijs was voor Marjolein Kluijtmans-van den Bergh (Amphia, Breda); zij lichtte de co-expressie van ESBL- en carbapenemase-genen in *Enterobacteriaceae* geïsoleerd in Nederlandse ziekenhuizen toe. De eerste prijs werd gewonnen door Wilco Knetsch (LUMC, Leiden), voor zijn presentatie over de mondiale verspreiding van *C. difficile* PCT ribotype 078 en de sterke overeenkomsten tussen de genomen van menselijke en dierlijke stammen. De avond werd afgesloten met een hapje en een drankje met veel discussies over de presentaties van de avond en het congres. De avond kan wederom zeer geslaagd worden genoemd. De ECCMID-prijsuitreiking en de Hollandse avond werden georganiseerd onder auspiciën van de NVMM door Congresscare, en werd mede mogelijk gemaakt Astra-Zeneca en Astellas.

Correspondentieadres: Prof. dr. J.W. Mouton, arts-microbioloog, Erasmus MC, Rotterdam, e-mail: j.mouton@erasmusmc.nl.

Werkplek en werkhouding in het laboratorium

I. van 't Leven

Het boek behandelt de ergonomie binnen het laboratorium. Eerst worden de basisprincipes bij het ontstaan van lichamelijke en gezondheidsklachten behandeld. Daarna volgen aanbevelingen om deze klachten te voorkomen, speciaal gericht op mensen die werken op een laboratorium. Speciale technieken komen aan de orde voor situaties die frequent aanleiding geven tot klachten, bijvoorbeeld pipetteren. Ook het feit dat alles in een laboratorium ingericht is op een gemiddelde lengte: kleine personen hebben dus meer kans op klachten...

Het is een overzichtelijk boek en de illustraties zijn inzichtelijk. Het is een boek dat je op een laboratorium goed kan gebruiken omdat duidelijk en gestructureerd wordt aangegeven hoe en waar de klachten kunnen ontstaan, en vervolgens worden meerdere alternatieven aangedragen om de situatie te verbeteren. De referentie- en richtlijnenlijsten zijn relevant en actueel. Er wordt, waar mogelijk, verwezen naar webpagina's voor meer praktijkvoorbeelden, resultaten uit onderzoek, en waar ergonomische alternatieven beschikbaar zijn of worden verkocht. De richtlijnenlijst bevat voldoende informatie om details van relevante Nederlandse (NEN)/Europese (EN) normen snel te kunnen vinden.

Het zou ideaal zijn als iedereen op het laboratorium een eigen werkplek zou krijgen die eenvoudig op je eigen instellingen kan worden ingesteld. In de praktijk hebben de meeste laboratoria statische werkplekken en de medewerkers geen eigen stoel of werkplek. Daarom wordt in het boek gewezen waarop je op moet letten als er nieuw materiaal wordt aangeschaft. Ook wordt genoemd dat bij klachten niet alleen de werkplek of de stoel moet worden aangepast, maar dat er ook moet worden gekeken naar

de thuissituatie, wat iemand in zijn vrije tijd doet en of iemand gevoelig is voor stress.

Voor iemand die op het laboratorium moet letten op ergonomische problemen biedt het boek een goed handvat om die situaties waar klachten dreigen speciaal in het oog te houden. Laboratoriummedewerkers klagen in het algemeen weinig. Vaak geven ze pas klachten door als er al uitval is of als men pijn heeft. Mensen moeten worden gemotiveerd om ook kleine klachten te melden. In het boek staat weinig over hoe die motivatie op de werkvloer en in het contact met de leidinggevende te bereiken.

Ik ben blij met dit kleine overzichtelijke boek, dat gericht is op het laboratorium en is geschreven door een auteur die van wanten weet. De voorbeelden zijn zeer herkenbaar.

Carolien Luijt

Analist en ARBO coördinator

Medische Microbiologie en Immunologie laboratorium

St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.



ISBN: 9789491764080

102 pagina's

Uitgever: Syntax Media,

Heron reeks

Prijs: € 25,00

Taal: Nederlands

Kindersterfte in Suriname, een erfenis uit de slavernij

Verzwegen werk van prof. dr. P.C. Flu
N.M. Makdoembaks

Paul Christiaan Flu (1884-1945), een Surinaamse bacterioloog, hoogleraar Tropische Hygiëne en Rector Magnificus van de Universiteit Leiden, stond in de jaren dertig van de vorige eeuw aan de wieg van de eerste waterleiding van Paramaribo. Helaas werd er enige decennia eerder, toen hij nog geen titels droeg maar hem alleen het predicaat 'veelbelovend' ten deel viel, niet zo oplettend naar hem geluisterd.

Arts-onderzoeker Nizaar Makdoembaks stuitte begin 2014 bij zijn historisch onderzoek naar experimenten in Suriname met het middel Salvarsan (tegen de tropische infectieziekte framboesia), op een reeks documenten die hem dermate shockeerde dat hij besloot het kerndocument – een lezing van Flu uit 1910 over de stagnerende bevolkingsgroei in Suriname – integraal te publiceren, aangevuld met wat hijzelf vanuit zijn brede historisch-medisch onderzoek beschouwt als de historische context van Flu's bevindingen.

Flu hield zijn lezing ten overstaan van de medische stand van Paramaribo en trok stevig van leer tegen de gangbare praktijken rondom zuigelingenverzorging, hygiëne en de meest kwetsbare bevolkingsgroep: eerste generaties vrije Afro's, afstammelingen van de slaven die de afschaffing van de slavernij meemaakten. Flu droeg direct een aantal op dat moment vooruitstrevende oplossingen aan, die later gemeengoed zijn geworden, zoals consultatiebureaus. Deze oplossingen werden echter voor de doelgroep te kostbaar geacht. Het rapport van Flu werd door het Gouvernement gedeponeerd, wat een nette manier was om te zeggen dat men niets met de adviezen zou gaan doen. De Surinaamse kindersterfte zou daarna pas in 2012 uit de derde wereldranglijst komen.

Makdoembaks heeft de tekst van Flu in stukken geknipt en volgt die stukken chronologisch, met een logische hoofdstukindeling, waarbij hij steeds het deelonderwerp dat Flu aansnijdt voorziet van de nodige historische context. De bevindingen en meningen van Flu waren hun tijd dermate ver vooruit dat een eerste hoofdstuk over diens levensloop niet misstaat in deze primeur van zijn werk in gedrukte vorm. Daarbij komen onder meer Flu's carrières in West- en Oost-Indië aan bod, alsmede zijn werk aan de Universiteit Leiden. Ook de aanloop naar het einde van zijn leven, net na WO II, is in deze beschrijving opgenomen.

Het was onderzoek naar Flu's laatste jaren dat Makdoembaks in contact bracht met diens kleinzoon, Peter Flu, wiens vader door de Duitsers standrechtelijk werd geëxecuteerd als represaille voor een verzetsaanval. Peter Flu onderschreef direct het belang van deze publicatie en gaf als rechthebbende erfgenaam toestemming voor het drukken van de lezing van zijn grootvader.

'Ik heb het boek gelezen én herlezen. Het is een indrukwekkend document [...] gedegen speurwerk,' aldus Peter Flu.



ISBN: 9789076286198

188 pagina's

Eerste druk

Uitgever: de Woordenwinkel

Prijs: € 25,-

Taal: Nederlands

Interactions between *Streptococcus pneumoniae* and the human host

S.P. van Mens

Streptococcus pneumoniae is een zeer belangrijke ziekteverwekker voor de mens. Als (onder andere) meest voorkomende verwekker van pneumonie, veroorzaakt de pneumokok wereldwijd jaarlijks een geschatte 11 procent van alle sterfgevallen bij kinderen onder de vijf jaar. Ook bij volwassenen is de incidentie van pneumokokkenziekte (voornamelijk pneumokokkenpneumonie) hoog. In dit proefschrift worden verscheidene interacties tussen de pneumokok en de mens belicht. Aan bod komen de onderwerpen serologie, diagnostiek, typering en epidemiologie sinds de nationale implementatie van pneumokokkenvaccinatie.

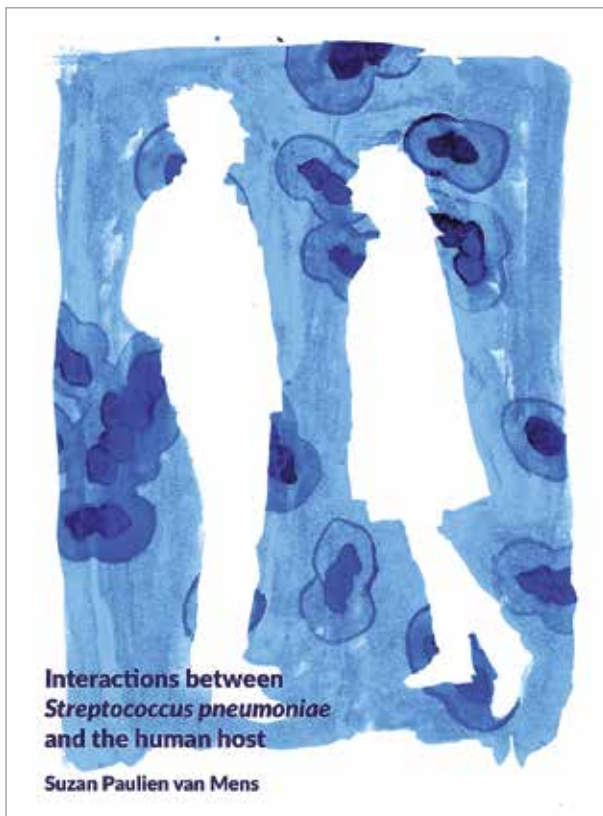
Bij een groot gedeelte van de pneumoniegevallen blijft de verwekker ondanks uitgebreide diagnostiek onbekend. In dit proefschrift werd de waarde van pneumokokkenserologie als diagnosticum voor pneumokokkenpneumonie onderzocht. Slechts 45 procent van de volwassen patiënten met een

bevestigde pneumokokkenpneumonie bleek een significante serotypespecifieke IgG-respons te vormen tijdens ziekte. Voor de pneumoniepatiënten met een andere of een onbekende verwekker was dit respectievelijk 5 en 28 procent. Met deze sensitiviteits- en specificiteitscijfers werd berekend dat een geschatte 57 procent van de volwassen pneumoniepatiënten bij wie geen verwekker wordt gedetecteerd, vermoedelijk is geïnfecteerd met de pneumokok. Kortdurend gebruik van dexamethason – wat de opnameduur van pneumoniepatiënten lijkt te verkorten – heeft geen effect op de antistofontwikkeling tegen pneumokokken.

Naast serologie werden twee andere serotypespecifieke technieken voor het detecteren van pneumokokkenpneumonie bij volwassenen geëvalueerd: een kwantitatieve PCR op bloed gevolgd door moleculaire serotypering (capsular sequence typing) en een serotypespecifieke urine-antigeentest gebruikmakend van Luminex-technologie. Alle drie de technieken samen detecteerden 56 procent extra gevallen ten opzichte van conventionele diagnostiek. De sensitiviteit van elke techniek afzonderlijk was niet afdoende voor implementatie in de dagelijkse praktijk.

Vooraf voor epidemiologische doeleinden wordt belang gehecht aan het onderscheid tussen invasieve en niet-invasieve pneumokokkenpneumonie. Invasieve pneumokokkenpneumonie, meestal vastgesteld met een positieve bloedkweek, wordt als een ernstiger ziektebeeld beschouwd dan niet-invasieve pneumokokkenpneumonie, meestal vastgesteld met een positieve sputumkweek. De plek van de urine-antigeentest in dit onderscheid is niet helder. In onderzoek naar het verschil in klinisch beloop tussen niet-bacteriële antigeentest-positieve en bacteriële pneumokokkenpneumonie bleek de 30-dagen mortaliteit respectievelijk 9 en 13 procent ($p = 0,28$). In een multivariaatmodel werd een niet-significante associatie tussen bacteriëmie en 30-dagen-mortaliteit gevonden.

Sinds de wereldwijde invoering van pneumokokken conjugaatvaccins (PCV) is er veel aandacht voor regionale serotypedistributies. Als alternatief voor de arbeidsintensieve



Correspondentieadres: S.P. van Mens,
e-mail: s.van.mens@antoniuziekenhuis.nl.

gouden standaard Quellung-methode worden in dit proefschrift twee moleculaire serotyperings-assays vergeleken: een 21-plex realtime PCR en de 'sequotyping'-techniek, gebaseerd op de per serotype variërende sequentie van een stuk van het cpsB-gen, dat met een enkele PCR wordt geamplificeerd. De realtime PCR-assay bleek erg accuraat, maar deze typeerde slechts de helft van de pneumokokken geïsoleerd uit de nasofarynx van kinderen in de studiesetting, Zuid-Afrika, waar PCV13 landelijk is ingevoerd. De sequotyping-methode gaf een hoger aantal fout-negatieve en enkele incorrecte uitslagen, maar behaalde een aanzienlijk hoger correct serotyperingspercentage in de studiesetting dan de realtime PCR.

Naast twee moleculaire serotyperingstechnieken wordt in dit proefschrift de ontwikkeling van een DNA-microarray beschreven, die op basis van ruim 400 wisselend aanwezige DNA-fragmenten verschillende isolaten goed van elkaar wist te onderscheiden. Met deze techniek werden geen zwart-wit verschillen tussen invasieve en niet-invasieve isolaten gevonden. Serotype leek een bepalende factor in genetische verwantschap tussen isolaten.

In Nederland is sinds 2006 een 7-valent PCV opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma voor kinderen. Vier jaar na introductie van dit vaccin werd een daling van de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte (IPZ) gezien van 60 procent bij kinderen onder de twee jaar. Daarnaast daalde de IPZ-incidentie bij volwassenen boven de 65 jaar met 13 procent. Het percentage sterfgevallen bij IPZ daalde van 16 naar 12 procent. Bij vrouwen tussen de 20-45 jaar werd een opvallende stijging waargenomen van serotype-1 IPZ, die niet bij mannen van dezelfde leeftijd werd gezien. Het is onzeker of deze observatie een gevolg is van de invoer van PCV7.

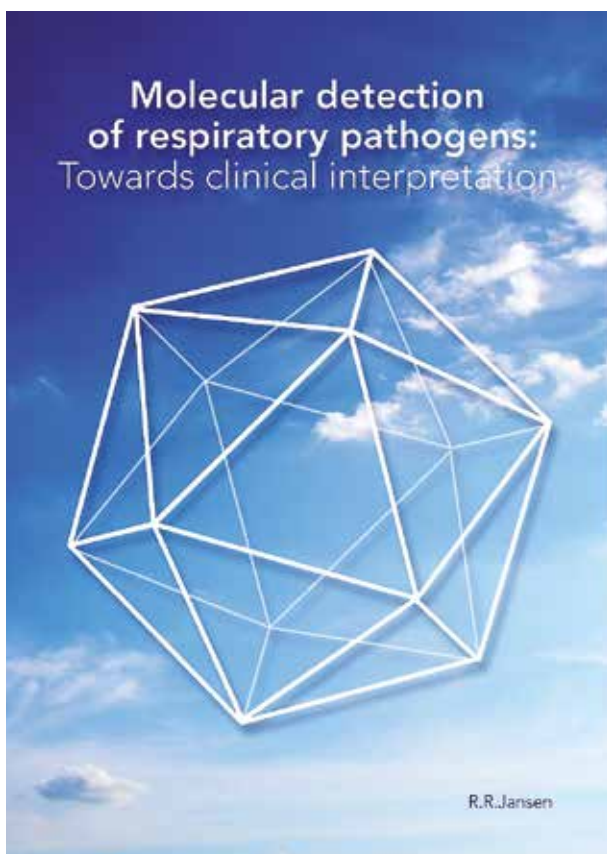
Suzan van Mens promoveerde op 4 november 2014 aan de Universiteit Utrecht op haar proefschrift getiteld 'Interactions between *Streptococcus pneumoniae* and the human host'. Promotoren waren prof. dr. G.T. Rijkers en prof. dr. M.J.M. Bonten, copromotor was dr. B.J.M. Vlamincx.

Molecular detection of respiratory pathogens; towards clinical interpretation

R.R. Jansen

Het gebruik van polymerasekettingreactie (PCR) voor respiratoire ziekteverwekkers draagt bij aan het vergroten van de diagnostische opbrengst bij acute luchtweginfecties (ALWI). Een potentieel nadeel van multiplex-PCR is dat mogelijk de gevoeligheid van de methode verloren gaat, bijvoorbeeld doordat verschillende PCR-reacties elkaar beconcurreren om reagentia. Er werd gekeken of de multiplex-PCR net zo goed was in het detecteren van respiratoire virussen als de losse, individueel uitgevoerde PCR's. Dit werd gedaan met behulp van plasmiden en neusspoelsels. De volgende virussen konden worden gedetecteerd: influenzavirus A & B, adenovirus, rinovirus, coronavirus, respiratoir syncytieel virus (RSV), humaan metapneumovirus, enterovirus, para-influenzavirus 1/2/3/4, parechovirus en bocavirus. De validatie met plasmiden

toonde 100 procent overeenkomst tussen multiplex en losse PCR-assays. De validatie op neusspoelsels van de opgenomen kinderen liet vergelijkbare resultaten zien voor bijna alle virussen. Als enige uitzondering werd een lage opbrengst bij multiplex-PCR gezien in monsters met een zeer lage concentratie enterovirus waarbij er ook nog andere virussen in hetzelfde monster zaten. Vervolgens werden bij kinderen die opgenomen waren in het ziekenhuis met de verdenking op een acute luchtweginfectie, neusspoelsels afgenomen op dag 1 en zo mogelijk ook op dag 3 en 7. De meest voorkomende virussen waren RSV (40 procent), rinovirus (26 procent) en bocavirus (19 procent). Er leek een relatie te bestaan tussen de ernst van de ziekte en de hoeveelheid gevonden bocavirus. Voor de overige virussen werd geen correlatie gevonden tussen de hoeveelheid virus en de ernst van de ziekte. Bij kinderen waar een vervolgonderzoek beschikbaar was, werd het afnemen van de hoeveelheid virus geassocieerd met klinische verbetering. Vervolgens voerden we een prospectieve casecontrolstudie uit. Om vergelijkbare groepen te creëren, werden kinderen per leeftijdscategorie in hetzelfde seizoen getest. Bij 72 procent van de opgenomen kinderen werd minimaal 1 virus vastgesteld; in tegenstelling tot bij slechts 28 procent in de controlegroep. Bij kinderen jonger dan 1 jaar werd zelfs in 47 procent van de gevallen een virus gevonden. Met behulp van een ROC-curve-analyse werd voor rinovirus bepaald dat +/- $10^{4.5}$ kopieën/ml het optimale afkappunt is om infecties te onderscheiden van asymptomatisch dragerschap. Neusamandelen zijn een bekende bron van latente (asymptomatische) aanwezigheid van adenovirus en EBV. Voor andere (respiratoire) virussen is dit nog weinig onderzocht. In een retrospectieve analyse keken wij naar de aanwezigheid van respiratoire virussen in de neusamandelen van kinderen. 80 procent van de neusamandelen waren positief voor aanwezigheid van een virus. Bocavirus, rinovirus, adenovirus en enterovirus waren



Correspondentieadres: R.R. Jansen, e-mail: R.R.Jansen@olvg.nl.

de meest gedetecteerde virussoorten. In 71 procent van de gevallen werden zelfs meerdere virussen gevonden per neusamandel.

Vervolgens hebben we onderzoek gedaan bij volwassenen met een ernstige onderdrukking van het afweersysteem (neutropenie) na chemotherapie bij kanker. Bij deze patiënten hebben wij zowel voor als tijdens hun neutropene fase materiaal afgenomen via een uitstrijk uit de neus en uit de keel. Uit ons onderzoek blijkt dat het percentage aangetoonde virussen vergelijkbaar is tussen patiënten met en zonder koorts. Daarnaast waren er ook geen verschillen in de relatieve hoeveelheid aangetoond virusmateriaal.

Vele studies die de klinische relevantie van respiratoire virussen met behulp van PCR-technieken onderzoeken, houden geen rekening met de aan- of afwezigheid van respiratoire bacteriën. Uit recente studies komt naar voren dat semikwantitatieve moleculaire bepalingen onderscheid kunnen maken tussen kolonisatie en infectie. We bestudeerden daarom zowel bacteriële als virale detectie met

behulp van PCR bij 227 kinderen verdacht voor een ALWI, in een prospectieve studie. Respiratoire bacteriën, in het bijzonder pneumokokken, werden vaker aangetoond indien RSV ook werd aangetoond. Daarnaast werd bij kinderen zonder bacteriële co-infectie een significant hogere RSV-hoeveelheid aangetroffen dan bij kinderen waarbij wel een bacterie werd aangetoond.

Concluderend kunnen we zeggen dat PCR vaak meerdere respiratoire pathogenen aantoonst. Toekomstige studies naar virale-bacteriële interactie, tezamen met het bepalen van immunologische markers zijn nodig om nog meer inzicht te krijgen in de moleculaire detectie van respiratoire pathogenen.

Rogier Jansen promoveerde op 9 december 2014 aan de Universiteit van Amsterdam op zijn proefschrift getiteld 'Molecular detection of respiratory pathogens; towards clinical interpretation'. Promotor was prof. M.D. de Jong, copromotoren waren dr. C.E. Visser, dr C.J. Schinkel, dr D. Pajkrt.

PROMOTIES

9 oktober 2014 L. Meurs

***Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium* infection and morbidity in a co-endemic focus**

Promotoren: prof. dr. M. Yazdanbakhsh, prof. dr. M. Coosemans

Co-promotor: dr. K. Polman

LUMC Leiden, afdeling Parasitologie. Instituut voor Tropische Geneeskunde & Universiteit Antwerpen, departement Biomedische Wetenschappen

11 november 2014 A.S. Amoah

Helminth infections and Allergies in Ghana

Promotoren: prof. dr. M. Yazdanbakhsh,

prof. dr. D.A. Boakye

LUMC Leiden, afdeling Parasitologie. University of Ghana, Noguchi Memorial Institute for Medical Research

11 november 2014 L.A. Labuda

Innate, adaptive and regulatory responses in human schistosomiasis in Gabon

Promotor: prof. dr. M. Yazdanbakhsh

Co-promotoren: dr. A. Adegniko, dr. H.H. Smits

LUMC Leiden, afdeling Parasitologie

3 december 2014 P.B. van Kasteren

Arterivirus PLP2 - An OUT deubiquitinase that counteracts innate immunity

Promotor: prof. dr. E.J. Snijder

Co-promotor: dr. ir. M. Kikkert

LUMC Leiden, afdeling Medische Microbiologie

17 december 2014 Z. Velasco Salas

Dengue in Venezuela; a study on viral transmission, risk factors and clinical disease presentation

Promotor: prof. dr. J.C. Wilschut

Co-promotor: dr. A. Tami-Grundmann

UMC Groningen, afdeling Medische Microbiologie

10 februari 2015 S. Zhang

The clinical impact of immunodeficiency and viraemia in the era of combined antiretroviral therapy for HIV-1 infection

Promotor: prof. dr. P. Reiss

Co-promotor: dr. F. de Wolf

AMC Amsterdam, afdeling Inwendige Geneeskunde, Sectie Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en Aids

12 februari 2015 **E.C.M. van der Vlugt**
Regulatory B cells in allergic asthma and schistosomiasis: controlling Inflammation

Promotor: prof. dr. M. Yazdanbakhsh
Co-promotor: dr. H.H. Smits
LUMC Leiden, afdeling Parasitologie

18 februari 2015 **S. Paltansing**
Antimicrobial Resistance in Enterobacteriaceae-Characterization and Detection

Promotor: prof. dr. A.C.M. Kroes
Co-promotor: mw. dr. A.T. Bernards
LUMC Leiden, afdeling Medische Microbiologie

19 maart 2015 **R.H.T. Nijhuis**
Molecular detection to improve surveillance of multi-resistant bacteria

Promotor: prof. dr. P.H.M. Savelkoul
Co-promotor: dr. A.A. van Zwet
MUMC Maastricht, afdeling Medische Microbiologie

7 april 2015 **H.K. Brand**
RSV bronchiolitis and disease severity: from molecular profiles to clinical biomarkers

Promotoren: prof. dr. R. de Groot (emeritus),
prof. dr. P.W.M. Hermans
Co-promotoren: dr. J.G. Ferwerda, dr. A. Warris
Radboud UMC Nijmegen, afdeling Kindergeneeskunde

22 april 2015 **H. Farida**
Community-acquired pneumonia in Indonesia

Promotoren: prof. dr. H.A. Verbrugh, prof. dr. P.J. van den Broek
Co-promotoren: dr. J.A. Severin, dr. M.H. Gasem
Erasmus MC Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten. LUMC Leiden, afdeling Infectieziekten

6 mei 2015 **G.J.H. Bastiaens**
Combating malaria – a three-step approach towards elimination

Promotor: prof. dr. R.W. Sauerwein
Co-promotor: dr. T. Bousema
Radboud UMC Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie

22 mei 2015 **S.M.C.A. de Walick**
Schistosoma mansoni and host-parasite interactions

Promotoren: prof. dr. H.A. Verbrugh (emeritus) en
prof. dr. A.G.M. Tielens
Co-promotor: dr. J.J. van Hellemond
Erasmus MC Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten. Universiteit Utrecht, afdeling Biochemie en Celbiologie

29 mei 2015 **S.S.V. Henriët**
Aspergillus nidulans and chronic granulomatous disease: A unique interaction

Promotor: prof.dr. R. de Groot (emeritus)
Co-promotor: dr. A. Warris
Radboud UMC Nijmegen, afdeling Kindergeneeskunde

12 juni 2015 **M. Goeijenbier**
Haemostasis and virus infections

Promotoren: prof. dr. E.C.M. van Gorp,
prof. dr. A.D. Osterhaus (emeritus)
Co-promotoren: dr. J.F.P. Wagenaar, dr. B.E.E. Martina
Erasmus MC Rotterdam, afdeling Viroscience

12 juni 2015 **A.J.H. Cremers**
Molecular characterization of adult pneumococcal carriage and disease. Containing the course of pneumococcal encounters.

Promotor: prof. dr. P.W.M. Hermans
Co-promotoren: dr. J.G. Ferwerda en dr. A.L. Zomer
Radboud UMC Nijmegen, afdeling Kindergeneeskunde

17 juni 2015 **S. Kazem**
The Trichodysplasia Spinulosa-Associated Polyomavirus: Infection, Pathogenesis, Evolution and Adaptation

Promotoren: prof. dr. A.C.M. Kroes,
prof. dr. A.E. Gorbalenya
Co-promotor: mw. dr. M.C.W. Feltkamp
LUMC Leiden, afdeling Medische Microbiologie

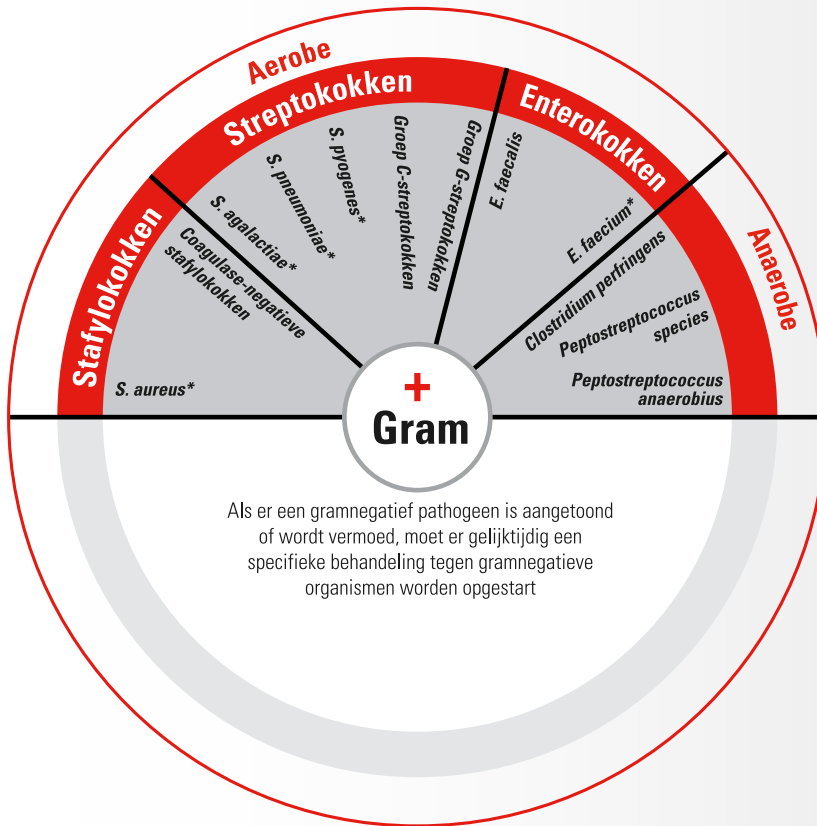
19 juni 2015 **W. Nahrendorf**
Plasmodium life-cycle specific protection and humoral responses against malaria after chemoprophylaxis and sporozoite immunization

Promotoren: prof. dr. R.W. Sauerwein,
prof. dr. J. Langhorne
Co-promotor: dr. A. Scholzen
Radboud UMC Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie. National Institute for Medical Research, London

23 juni 2015 **M.A. Lehmann**
Biochemistry and function of nidovirus replicase proteins

Promotoren: prof. dr. A.E. Gorbalenya, prof. dr. E.J. Snijder
Co-promotor: mw. dr. C.C. Posthuma
LUMC Leiden, afdeling Medische Microbiologie

ZYVOXID® is werkzaam tegen grampositieve pathogenen



Resistent organisme

Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria species

Enterobacteriaceae
Pseudomonas species

Overgenomen uit de samenvatting van de productkenmerken van ZYVOXID®.¹

*Klinische effectiviteit is aangetoond voor gevoelige isolaten bij goedgekeurde klinische indicaties.¹

- Na meer dan 10 jaar klinische ervaring blijft 99–100% van de bacteriestammen gevoelig voor ZYVOXID®.²



- 100% orale biologische beschikbaarheid zorgt voor een naadloze overgang van IV naar oraal, tabletten worden via GVS vergeod.^{1,3}
- Geen dosisaanpassing nodig bij:¹
 - Oudere patiënten
 - Patiënten met een nierfunctiestoornis^{††}
 - Patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis.

†† Vanwege de onbekende klinische significantie van de hogere blootstelling (tot 10 maal zo hoog) aan de twee voornaamste metabolieten van ZYVOXID® bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, moet ZYVOXID® bij deze patiënten voorzichtig gebruikt worden en uitsluitend als het verwachte voordeel opweegt tegen het theoretische risico.²

ZYVOXID®
 linezolid IV / oraal