

# NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Ervaringen in de praktische microbiologie  
in Duitsland

Afscheidsrede Prof. H.A. Verbrugh

Middle East Respiratory Syndrome coronavirus:  
een update



## STEEDS MEER PATIËNTEN HEBBEN BAAT BIJ ECALTA®

### Ecalta®, doeltreffend en gemakkelijk<sup>1,2,3</sup>

- Effectief tegen de meeste klinisch relevante *Candida* spp.<sup>2</sup>
- Geen klinisch relevante geneesmiddeleninteracties.<sup>1</sup>
- Geen dosisaanpassing in verband met gewicht, lever- en nierfunctiestoornissen.<sup>1</sup>

Ook geïndiceerd  
bij neutropene patiënten<sup>1</sup>

 **Anti-Infectives**

  
**Ecalta™**  
(anidulafungin IV)

Voor meer patiënten dan je denkt

Referenties: 1. Ecalta® Samenvatting van de productkenmerken, EMA, September 2014. 2. Ruhnke M, et al. Clin Microbiol Infect. 2012;18:680-7. 3. Reboli AC et al. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. New England Journal of Medicine 2007;356(24):2472-82\*.

\*In deze studie werd anidulafungin-IV vergeleken met fluconazol-IV bij 245 patiënten met invasieve candidiasis. Het primaire eindpunt was globale respons (microbiologisch en klinisch) aan het eind van de IV-behandelperiode.

14.ECL.20.8. Aanmaakdatum: oktober 2014.

## 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](mailto:nvmm@knmg.nl)  
Internet: [www.nvmm.nl](http://www.nvmm.nl)

### Hoofredactie

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

### 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](mailto: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 gedeponeerd bij de Kamer van Koophandel te Leiden.

ISSN 0929-0176

# Inhoud

## Van de redactie

Globish?

J.A. Kaan

82

## Artikelen

'Verrassend verse vis' – casus en literatuuroverzicht

L.J. Wammes, J. Roelfsema, F.P. Hohmann, R.M. Verdijk, L.M. Kortbeek, J.J. van Hellemond

83

Risicofactoren en bloedoverdraagbare infecties bij Nederlandse bloeddonoren: resultaten van 10 jaar surveillance

T.J.W. van de Laar, E. Slot, M.P. Janssen, T. Marijt-van der Kreek, H.L. Zaaijer

88

## Interview

Ervaringen in de praktische microbiologie in Duitsland; wat gebeurt er wanneer de arts-microbioloog op afstand wordt gezet – Een interview met W.E. Silvis, arts-microbioloog in Twente

J.A. Kaan

95

## Afscheidsrede

Never a dull moment; from one genome to the holo-genome

Prof. H.A. Verbrugh

101

## Ingezonden

Middle East Respiratory Syndrome coronavirus, een update

C.B.E.M. Reusken, M.P.G. Koopmans

111

VRE-beleid ondermijnt de geloofwaardigheid van onze beroepsgroep

E.C. Bowles, G.J. Blaauw, B.C. van Hees, A.M. Stermerding

114

## Column

De Nederlandse respons op een internationale uitbraak van *Mycobacterium chimaera*-infecties na hartchirurgie

J. van Ingen

115

## Promoties en oraties

117

Toelichting bij coverbeeld: *Anisakis* spp, een onaangename verrassing die in verse vis kan worden gevonden. Cover: Hans den Boer en Loes van Damme, Erasmus MC, afdeling medische Microbiologie & Infectieziekten, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

## Globish?

Het Nederlands taalgebied is klein en daar kunnen we goed mee leven. Dat lossen we op door veelvuldig Engels te spreken op hogescholen en universiteiten; ook op verschillende middelbare scholen wordt in het Engels gedoceerd. In zijn afscheidstoespraak ‘Never a dull moment; from one genome to the holo-genome’ in dit nummer, haalt professor Henri Verbrugh zijn leermeester professor Galjaard aan die zijn gehoor in de zestiger jaren voorspelde dat Engels meer en meer de lingua franca van de universitaire toekomst zou worden. En hij kreeg gelijk.

Deze ontwikkeling heeft zich in veel jaren min of meer als vanzelfsprekend voortgezet, want het biedt op het eerste gezicht alleen maar voordelen.

De filosoof Ad Verbrugge beschouwde onlangs de huidige situatie op de Nederlandse universiteiten. Wordt Engels door deze manier van communiceren je tweede taal? De kans is aanzienlijk dat je als gemeenschap die elkaar in de taal van de burens aanspreekt op een rudimentair taalgebruik terugvalt met zo’n 1500 woorden om het mee te doen. We hebben in Nederland, anders dan in grote delen van Europa, het voordeel van de brede aanwezigheid van Engels in de media. Daardoor komt de gemiddelde jongere al heel vroeg met Engels in aanraking. Maar het actieve gebruik van Engels door de Nederlander laat zich het best aanduiden met Nederengels, slechts zeer weinigen bereiken het niveau van ‘native speaker’. En het Engels gebruiken we alleen opdat iedereen die het Nederlands onvoldoende beheerst, maar voor wie het Engels veelal ook de tweede taal is, je begrijpt.

Spraak, geschreven tekst en communicatie is meer dan elkaar alleen maar verstaan. Zodra de syntaxis ingewikkeld

wordt, er behoefte ontstaat aan gelaagdheid, nuance of gevoelswaarde, waarbij het gebruik van synoniemen een rol speelt, stokt de spreker en wordt een gemakkelijke formulering gekozen. Ook het maken van examens met veelal meerkeuzevragen daagt niet uit tot verbetering van de taal en het taalgevoel. Het adequaat beschrijven van een onderwerp in goedlopende zinnen met een logische opbouw krijgt in veel onderwijs nauwelijks nog aandacht. Het gevaar bestaat dat de student onvoldoende uitdrukkingsvaardigheid ontwikkelt voor gebruik in zijn latere loopbaan.

Overigens lijkt het dat de beta-vakken minder met deze behoefte aan taligheid te maken hebben, maar dat is alleen een nuance. Geneeskunde neemt daarin een middenpositie in. Verbrugge haalt een voorbeeld aan van Frank Miedema, decaan van het UMCU, die opmerkte dat ‘verplegen’ niet hetzelfde betekent als ‘nursing’, omdat er verschillende culturele praktijken en waarden in schuil gaan.

Dat wil niet zeggen dat het verlaten van Engels als enig communicatiemiddel de oplossing is, maar misschien is het wel nuttig om het Nederlands binnen de universiteiten niet uit te bannen, waardoor onze instituten wel degelijk opleiden tot vakmensen die taalvaardig zijn. Dat zal hun functioneren ten goede komen.

*Jan Kaan*

### Referentie

1. A. Verbrugge. Nederlands in het hoger onderwijs – en geen *globish*. NRC 20 juni 2015;O&D15.

# ‘Verrassend verse vis’ – casus en literatuuroverzicht

L.J. Wammes, J. Roelfsema, F.P. Hohmann, R.M. Verdijk, L.M. Kortbeek, J.J. van Hellemond

## Samenvatting

Anisakiasis betreft een infectie door nematoden uit zoutwatervis, waarvan *Anisakis* spp. en *Pseudoterranova* spp. het merendeel van de humane infecties veroorzaken. Gastro-intestinale klachten kunnen optreden na het eten van niet voldoende bevroren of verhitte vis, indien larven de maag- of darmmucosa penetreren. Infectie met *Anisakis simplex*, de zogenoemde haringworm, komt in Nederland vrijwel niet meer voor, aangezien invriezen van haring voor verkoop wettelijk verplicht is gesteld. Hier wordt een casus beschreven van mogelijke ingestie van levende larven van *Pseudoterranova*-species uit verse kabeljauw, zonder klinische symptomen. Morfologische en moleculaire identificatie worden beschreven. Vervolgens wordt een overzicht gegeven van epidemiologie, diagnostiek en behandeling van anisakiasis en andere visconsumptiegebonden zoonosen. Tot slot wordt kort ingegaan op de preventie en regelgeving omtrent visvangst, -verwerking en -verkoop.

## Casus

Een vrouw van middelbare leeftijd kwam bij de huisarts nadat zij een levende worm in een kabeljauwfilet had gevonden. Zij had de kabeljauw bij de viswinkel gekocht en niet helemaal goed doorbakken. Tijdens het eten zag zij een stukje van de vis bewegen. Er bleek een levende worm in de visfilet aanwezig te zijn. Op dat moment had zij het grootste deel van de vis al geconsumeerd. Zij had nog proberen te braken, echter tevergeefs. Hierna was er sprake van een onaangenaam gevoel in de buik en de patiënte weet dit aan het idee dat zij mogelijk levende wormen had gegeten. Patiënte heeft na het eerste consult geen verdere klachten gemeld. Het is onzeker of de patiënte daadwerkelijk één of meer larven had opgegeten, voordat zij de bewegende larve in de kabeljauwfilet bemerkte.

De betreffende worm bewoog nog en werd naar ons laboratorium gebracht en aldaar verder gekarakteriseerd. Macroscopisch werd de worm geclassificeerd als nematode-larve (figuur 1A). Op basis van de grootte ( $\pm$  35 mm lang en 1 mm in doorsnede) en de anamnestiche gegevens werd gedacht aan een larve van haringworm (*Anisakis* spp.) of een verwante worm in de familie Anisakidae.

*Anisakis simplex* en *Pseudoterranova decipiens* zijn de voornaamste species die zijn geassocieerd met humane infectie.<sup>1</sup> *Anisakis*-larven zijn korter, dunner en witter dan *Pseudoterranova*-larven (tabel 1),<sup>2</sup> echter dit was voor deze casus niet goed te beoordelen zonder referentiemateriaal. Andere karakteristieke verschillen zijn histologisch te bepalen (tabel 1).<sup>2-4</sup> De larve werd vervolgens geïdentificeerd als behorende tot de Anisakidae, op basis van de aanwezigheid van excretore poriën naast de lippen, een boortand en laterale chordae, zenuwstrengen die langs de gehele rug van de worm vanuit de cuticula in de lichaamsholte uitsteken. Een verschil tussen verschillende Anisakidae is de relatie van het coecum met de ventriculus. Helaas kon deze in de longitudinale doorsnede van de worm niet duidelijk zichtbaar worden gemaakt. Een ander prominent verschil kan worden gevonden in de vorm en basis van de laterale chordae. In de dwarsdoorsnede werden Y-vormige laterale chordae aangetroffen met een brede basis (figuur 1B), passend bij *Pseudoterranova*-species (tabel 1).

Gezien de subtiele en voornamelijk relatieve verschillen in morfologische kenmerken, is moleculaire typering aanbevolen. DNA van de worm werd geamplificeerd met eerder beschreven oligonucleotideprimers NC2 en NC13 die een PCR-product opleveren van de internal transcribed spacer (ITS)-regio tussen het 5.8S- en 18S-rRNA-gen.<sup>5</sup> De DNA-sequentie van dit PCR-product toonde aan dat de worm een *Pseudoterranova*-species was, omdat de sequentie van het DNA uit de worm identiek was aan de sequenties van verscheidene *Pseudoterranova*-species in de genomische databanken.

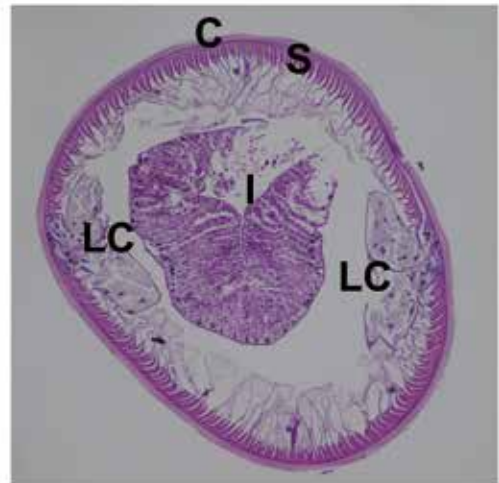
L.J. Wammes, J.J. van Hellemond, Havenziekenhuis/Erasmus MC, Rotterdam, J. Roelfsema, L.M. Kortbeek, RIVM, Bilthoven, F.P. Hohmann, Huisartsenpraktijk Hohmann & De Vet, Rotterdam, R.M. Verdijk, Erasmus MC, Rotterdam. Correspondentieadres: J.J. van Hellemond, Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Havenziekenhuis/Erasmus MC, tel.: 06-22279138, e-mail: j.vanhellemond@erasmusmc.nl.

**Figuur 1.** Macroscopie en microscopie van de casus en levenscyclus van Anisakidae.

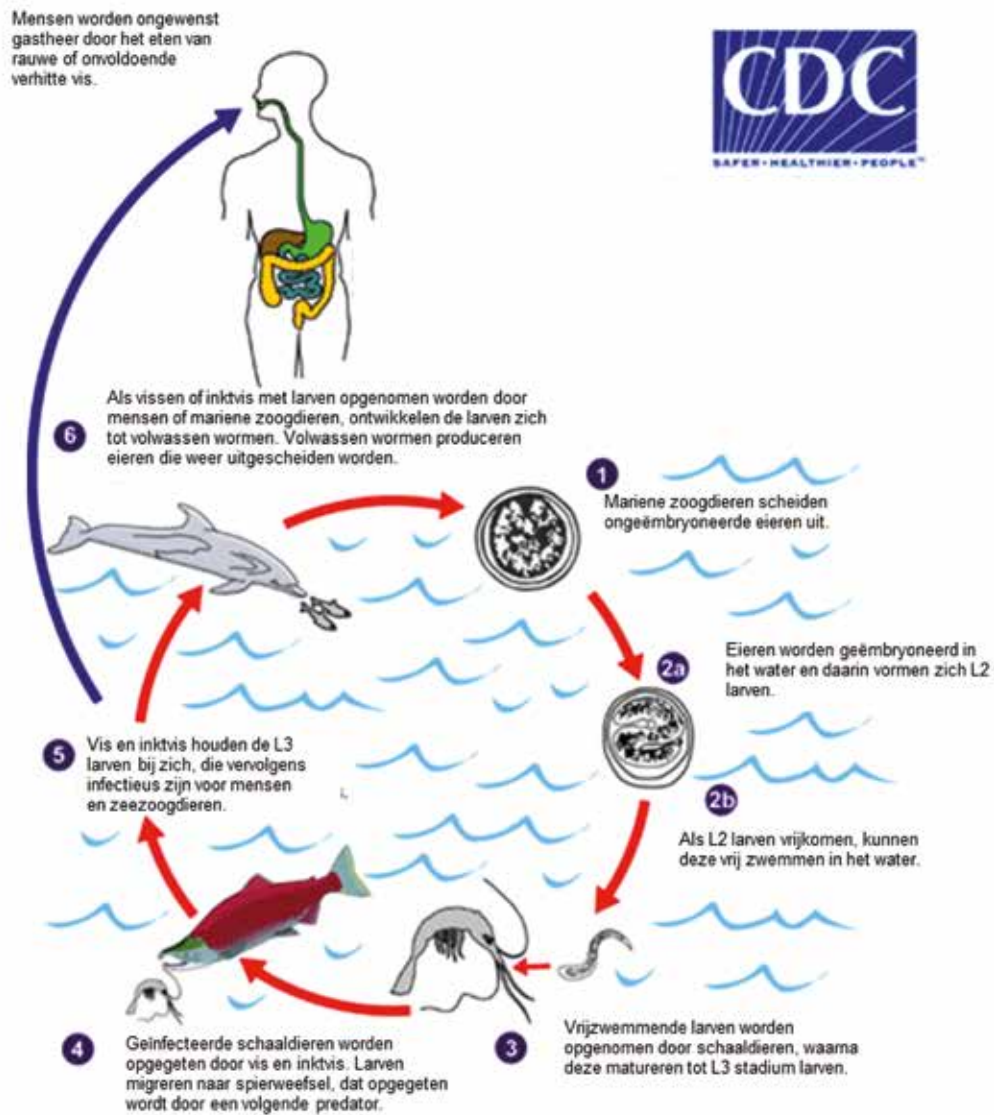
A



B



C



**Tabel 1.** Morfologische verschillen *Anisakis* spp. en *Pseudoterranova* spp.

	<i>Anisakis</i> spp.	<i>Pseudoterranova</i> spp.
Kleur <sup>2</sup>	wit/blank	bruin-geel
Lengte larve <sup>4</sup>	19 – 36	25 – 50
Doorsnede <sup>4</sup>	0,3 – 0,6	0,3 – 1,2
Ligging coecum <sup>2</sup>	Dorsaal van ventriculus	Naar voren gericht, naast ventriculus
Lateral chords <sup>2</sup>	Y-vorm met smalle basis	Y-vorm met brede basis
Larvale boortand <sup>3</sup>	Prominent, zijwaarts	Klein, vooruitstekend

### Anisakiasis: epidemiologie

De haringworm (*Anisakis* spp.) werd voor het eerst in de wetenschappelijke literatuur beschreven naar aanleiding van een groep van 11 patiënten in Nederland, die allen een flegmoneuze ontsteking van de darm vertoonden met eosinofiele infiltratie. Aangezien alle patiënten een partiële resectie moesten ondergaan en twee van hen overleden, werd dit ziektebeeld serieus genomen.<sup>6,7</sup> Bij alle patiënten werd pathologisch een larve aangetoond, al dan niet deels in de mucosa van het duodenum geboord.<sup>6</sup> Infecties kwamen hoogstwaarschijnlijk al eerder voor, maar werden niet toegeschreven aan deze parasitaire worm. Hoewel de familie van Anisakidae vele species en genera kent, worden de meeste infecties bij de mens veroorzaakt door *Anisakis* spp., ook bekend als haringworm, of *Pseudoterranova* spp., ofwel kabeljauwworm (Engels: ‘codworm’ of ‘sealworm’). Deze wormen komen echter niet alleen in respectievelijk haring en kabeljauw voor, maar ook in andere vissoorten, zoals heek, makreel, zalm en rode snapper.<sup>8</sup> Anisakidae komen wereldwijd voor; infectie met *Pseudoterranova* spp. wordt voornamelijk in Amerika en Canada beschreven, maar een groot deel van de populatie kabeljauw in Atlantische en Pacifische oceaan zou deze worm ook bevatten.<sup>8</sup> Anisakiasis, een verzamelnaam voor infecties met wormen uit zoutwatervis, is voornamelijk beschreven in Japan en in andere regio's waar veel rauwe zoutwatervis wordt geconsumeerd, zoals de kustgebieden van Noord-Europa, met name in Nederland, Duitsland, Frankrijk en Spanje.<sup>1</sup> Sinds het bij wet verplicht is om visserijproducten die rauw of vrijwel rauw worden geconsumeerd minimaal 24 uur in te vriezen, komt anisakiasis in Nederland nog maar sporadisch voor.

De familie Anisakidae behoort tot het fylum nematoden (rondwormen) en de orde van Ascaridida. De mens is een toevallige gastheer van deze nematoden. Infectie vindt plaats door ingestie van L3-larven uit rauwe of niet

voldoende verhitte vis (figuur 1C). Indien de ingewanden van vers gevangen vis niet snel worden verwijderd, kunnen de larven na de dood van de gastheer naar het spierweefsel van de vis migreren en kunnen er levende wormlarven worden aangetroffen in verse visfilet.

### Ziektebeeld, diagnostiek en behandeling

Bij een ongecompliceerd beloop blijven de wormlarven na orale opname door mensen in het darmlumen, waarna ze worden uitgescheiden met de feces of, incidenteel, worden opgehoest of uitgebraakt.<sup>9</sup> Voorts zijn er casusbeschrijvingen van het aantreffen van wormen bij gastroscopie.<sup>10</sup> Symptomatische infectie met Anisakidae wordt gekenmerkt door acute gastro-intestinale klachten na het eten van rauwe of onvoldoende verhitte vis. De symptomatologie is afhankelijk van de locatie waar de larve de darmwand penetreert; de meeste infestaties vinden plaats in de maag en dunne darm. Dit leidt tot hevige buikpijn, misselijkheid en braken; vaak wordt de larve direct weer uitgebraakt. Ook zijn enkele casus van chronische anisakiasis en ectopische infecties beschreven.<sup>8,11</sup> *Pseudoterranova* spp. worden geacht minder invasief te zijn dan *Anisakis* spp. Tevens worden allergische reacties op *Anisakis* met enige regelmaat beschreven, zo ook in het cluster van de 11 Nederlandse patiënten.<sup>6</sup> Met name secundaire expositie kan een allergische reactie, soms anafylaxie, teweegbrengen.<sup>12</sup> In Spanje bleek dit een belangrijk allergeen, dat een groot deel van idiopathische urticaria of anafylaxie verklaarde.<sup>13</sup>

In de diagnostiek neemt, naast de anamnese, het morfologische onderzoek van de larve(n) de belangrijkste plaats in. Ook is moleculaire determinatie mogelijk, zoals hierboven beschreven. Radiologische beeldvorming kan schade aan de darmwand en eventuele lymfadenopathie weergeven.<sup>8</sup> Er zijn ook serologische testen beschikbaar, echter dit is met name nuttig als er geen larven kunnen worden verkregen, bij chronische infectie of ectopische manifestaties en bij allergische reacties.<sup>14</sup>

Behandeling bestaat uit endoscopische verwijdering van de worm, indien deze niet wordt uitgebraakt of anderszins uitgescheiden. Voor de effectiviteit van albendazol is beperkt bewijs, bovendien uitsluitend beschreven bij patiënten zonder parasitologisch aangetoonde verwekker.<sup>15</sup>

### Andere parasitosen geassocieerd met visconsumptie

Vissen en andere waterorganismen zijn gastheer van diverse soorten parasitaire wormen, waarvan een klein deel ook infectieus is voor de mens (tabel 2).<sup>1,16</sup> Het klachten-spectrum van deze infecties varieert; de meeste species veroorzaken milde gastro-intestinale klachten, andere leiden tot acute buikpijn, galwegobstructie (leverbotten) of respiratoire symptomatologie (longbot).

Van de wormen die in zoutwatervis voorkomen zijn alleen humane infecties beschreven voor de diverse

Tabel 2. Visconsumptie-gebonden parasitaire infecties.

	Naam	Infectiebron	Geografische distributie	Habitat	Behandeling
Nematoden	<i>Anisakis simplex</i>	zoutwatervis	Wereldwijd	(gastro)intestinaal	Verwijdering
	<i>Pseudoterranova decipiens</i>	zoutwatervis	Wereldwijd	(gastro)intestinaal	Verwijdering
	<i>Capillaria philippinensis</i>	zoetwatervis	Filippijnen, Thailand	Intestinaal	Albendazol
	<i>Gnathostoma</i>	zoetwatervis, kikkers	Zuid-Oost Azië, Mexico, Zuid-Amerika	Larva migrans: visceraal, oculair, cutaan	Albendazol
Trematoden	<i>Clonorchis sinensis</i>	zoetwatervis	China, Thailand, Vietnam, Taiwan, Rusland	Lever, galgang	Praziquantel
	<i>Opisthorchis viverrini</i>	zoetwatervis	Thailand, Laos, Cambodja, Vietnam	Lever, galgang	Praziquantel
	<i>Opisthorchis felineus</i>	zoetwatervis	Middellandse Zeegebied, Duitsland, Polen, Rusland	Lever, galgang	Praziquantel
	<i>Metorchis conjunctus</i>	zoetwatervis	VS, Canada	Lever	Praziquantel
	<i>Paragonimus</i> spp.	zoetwaterkreeft, krab	Oost Azië	Long	Praziquantel
	Echinostomatidae	zoetwatervis, mosselen	Azië, Oost-Europa, Rusland, Midden Oosten	Intestinaal	Praziquantel
	Heterophyidae spp. (o.a. <i>Metagonimus</i> )	zoetwatervis	Azië, Midden Oosten, Rusland, Spanje, Egypte, Sudan, Brazilië, Australië	Intestinaal	Praziquantel
	<i>Gymnophalloides seoi</i>	oesters	Zuid-Oost Azië	Intestinaal	Praziquantel
Cestoden	<i>Diphyllobothrium</i> spp.	zoetwatervis, zoutwatervis	Wereldwijd	Intestinaal	Praziquantel

Tabel gebaseerd op eerdere reviews<sup>1,15</sup>

soorten Anisakidae. Een andere nematode die humane intestinale infecties geeft is *Capillaria philippinensis*, echter deze komt uitsluitend in zoet water voor in Zuidoost Azië. Ook *Gnathostoma*-species uit zoetwatervis kunnen pathogeen zijn voor de mens. Uit de klasse cestoden (lintwormen) komen *Diphyllobothrium* spp. in meerdere soorten zoetwatervis voor en ook in zalm; deze kunnen ook intestinale klachten veroorzaken.<sup>17</sup> In zoetwatervissen komen verder voornamelijk trematoden voor, zoals de leverbotten (*Clonorchis* spp. en *Opisthorchis* spp.) en de longbot (*Paragonimus* spp.) (tabel 2).

### Preventie en regelgeving

Anisakidae komen wereldwijd voor in haring, kabeljauw en meerdere andere vissoorten. In een aantal studies is

gerapporteerd dat op lokale markten tot 98 procent van de vis is geïnfecteerd met parasitaire wormen.<sup>8</sup> In de Nederlandse visserij is onlangs een steekproef verricht onder een aantal vissoorten. In drie van de zeventien onderzochte vissoorten – mul, makreel en heek – uit de wildvang werden Anisakidae gevonden, inclusief *Anisakis* en *Pseudoterranova* spp, hoewel het infectiepercentage laag was.<sup>18</sup>

In Nederland is het sinds 1968 verplicht om gevangen haring minimaal 24 uur in te vriezen bij een maximale temperatuur van -20°C. Hiermee wordt het larvale stadium gedood. Door het bij wet vastgestelde invriesbeleid bij haringen komen haringgerelateerde worminfecties nog nauwelijks voor in Nederland. Volgens regelgeving van de Europese Unie moeten alle visproducten die rauw of



weinig verhit worden geconsumeerd, worden ingevroren.<sup>19</sup> Daarnaast is de verkoper verplicht alle visproducten visueel te controleren op de aanwezigheid van zichtbare parasieten. Visproducten die over het algemeen wel verhit worden geconsumeerd, zoals kabeljauw en andere zout-watervis, mogen echter vers worden verkocht. Daarnaast wordt geadviseerd om haring direct na vangst te ‘kaken’, waarbij de ingewanden en kieuwen worden verwijderd, wat de haring langer houdbaar zou maken en de migratie van larven van darm- naar spierweefsel zou moeten voorkomen. Sinds 1957 is kaken aan wal verboden door het Productschap voor Vis en Visserijproducten, hetgeen het snel na vangst kaken moet bevorderen.<sup>6</sup> Ook zouten van de haring heeft een negatief effect op de aanwezigheid van larven in de vis, aangezien een toenemende zoutconcentratie verlamd tot dodelijk werkt.<sup>6</sup> Aangezien anisakiasis geen aangifteplichtige ziekte is en er niet veel klinische gevallen zijn gerapporteerd, is er geen strengere regelgeving ingevoerd. Hierdoor blijft het algemene advies voor veilige consumptie van verse vis, deze in te vriezen gedurende ten minste 24 uur bij -20°C of te verhitten tot de kerntemperatuur minimaal 1 minuut op 60°C is.

## Referenties

- Chai JY, Darwin Murrell K, Lymbery AJ. Fish-borne parasitic zoonoses: status and issues. *Int J Parasitol* 2005;35:1233-54.
- Orihel TCA, Ash LR. Anisakis and Pseudoterranova species. Parasites in human tissues: American Society of Clinical Pathologists 1995.
- Hurst RJ. Identification and description of larval Anisakis simplex and Pseudoterranova decipiens (Anisakidae: Nematoda) from New Zealand waters. *New Zealand Journal of Marine and Freshwater* 1984;18:177-86.
- Sudduth RH. Anisakidosis. Strickland: Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases. 8th edition 2000.
- Newton LA, Chilton NB, Beveridge I, Hoste H, Nansen P, Gasser RB. Genetic markers for stronglylid nematodes of livestock defined by PCR-based restriction analysis of spacer rDNA. *Acta Trop* 1998;69:1-15.
- Kuipers FC, van Thiel P, Roskam RT. Eosinofiele flegmone van de dunne darm, veroorzaakt door een niet aan het lichaam van de mens aangepaste worm. *Ned Tijdschr Geneesk* 1960;104:422-7.
- Rodenburg W, Wielinga WJ. Eosinofiele flegmone van de dunne darm, veroorzaakt door een worm. *Ned Tijdschr Geneesk* 1960;104:417-21.
- Hochberg NS, Hamer DH. Anisakidosis: Perils of the deep. *Clin Infect Dis* 2010;51:806-12.
- Arizono N, Miura T, Yamada M, Tegoshi T, Onishi K. Human infection with Pseudoterranova azarasi roundworm. *Emerg Infect Dis* 2011;17:555-6.
- Na HK, Seo M, Chai JY, Lee EK, Jeon SM. A case of anisakidosis caused by Pseudoterranova decipiens larva. *Korean J Parasitol* 2013;51:115-7.
- Bouree P, Paugam A, Petithory JC. Anisakidosis: report of 25 cases and review of the literature. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1995;18:75-84.
- Baird FJ, Gasser RB, Jabbar A, Lopata AL. Foodborne anisakiasis and allergy. *Mol Cell Probes* 2014;28:167-74.
- Audicana MT, Kennedy MW. Anisakis simplex: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:360-79.
- Arilla MC, Ibarrola I, Martinez A, Monteseirin J, Conde J, Asturias JA. An antibody-based ELISA for quantification of Anisakis s 1, a major allergen from Anisakis simplex. *Parasitology* 2008;135:735-40.
- Moore DA, Girdwood RW, Chiodini PL. Treatment of anisakiasis with albendazole. *Lancet* 2002;360:54.
- Toledo R, Esteban JG, Fried B. Current status of food-borne trematode infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1705-18.
- Wertheim HFL, Vreede R. Een gele worm in de ontlasting. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2006;3:91-2.
- Franssen, F.F.J., van der Giessen, J.W.B. Parasitologisch onderzoek bij vissen bestemd voor consumptie RIVM briefrapport 330351001; <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/330351001.pdf>; geciteerd op 6 januari 2015.
- Europese Commissie. Verordening (EG) Nr. 853/2004 van het Europees Parlement en de Raad. Publicatieblad van de Europese Unie 2004. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0853&rid=5>; geciteerd op 15 december 2014.

# Risicofactoren en bloedoverdraagbare infecties bij Nederlandse bloeddonoren: resultaten van 10 jaar surveillance

T.J.W. van de Laar, E. Slot, M.P. Janssen, T. Marijt-van der Kreek, H.L. Zaaijer

## Inleiding

Bloedoverdraagbare infecties zoals humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV), Humaan T-cel-lymfotroop-virus (HTLV) en *Treponema pallidum* (TP) vormen een potentiële bedreiging voor de bloedveiligheid.<sup>1</sup> Om het risico op transfusiegereleerde infecties zo klein mogelijk te houden, worden in Nederland alle bloeddonaties getest op de aanwezigheid van deze vijf ziekteverwekkers. De kans dat een infectieuze donatie door deze routinescreening glipt is uitermate klein, maar niet nul. Vooral acute infecties waarbij nog geen antistoffen tegen de ziekteverwekker aantoonbaar zijn en waarbij de viremie zich onder de detectiegrens van de screeningsassays bevindt, vormen een potentiële bedreiging voor de bloedveiligheid.<sup>2</sup>

Naast routinematige screening van bloeddonaties worden ook indirecte methoden gebruikt om transmissie van infecties via transfusie te voorkomen. De belangrijkste pijlers van dit donorselectiebeleid zijn: het rekruteren van vrijwillige, onbetaalde donoren, het voorlichten en instrueren van donoren, het verrichten van een donorkuring voorafgaande aan iedere bloeddonatie en het tijdelijk of permanent uitsluiten van donoren met een verhoogd risico op bloedoverdraagbare infecties. Het succes van donorselectie staat of valt met de bereidheid van donoren om potentiële infectierisico's eerlijk en nauwkeurig te melden. Donoren kunnen uiteenlopende redenen hebben om relevante informatie over infectierisico's te verzwijgen, zoals de aanname dat laboratoriumtests eventueel aanwezige infecties altijd detecteren, de stellige overtuiging dat het eigen bloed 100 procent veilig is, onvrede met bepaalde donorselectiemaatregelen, angst of schaamte om risicogedrag te melden, of testzoekgedrag (het buiten de GGD en huisarts om getest willen worden op infecties).<sup>3</sup>

Dit rapport beschrijft de trends in prevalentie en incidentie van bloedoverdraagbare infecties in de Nederlandse donorpopulatie in de periode 2005 tot 2014. Het maakt deel uit van een al langer bestaand surveillanceprogramma.<sup>4</sup> Naast trends in de prevalentie en incidentie van

bloedoverdraagbare infecties, worden ook risicofactoren en risicogedrag beschreven die tijdens de medische counseling van donoren met een bevestigd positieve testuitslag naar voren zijn gekomen.

## Donorkuring

Ter bescherming van de donor (potentiële nadelige gevolgen van het geven van bloed) en de ontvanger (potentiële nadelige gevolgen van het ontvangen van bloed) worden donoren voorafgaande aan iedere bloedafname gekeurd. Naast de meting van bloeddruk, polsslag en het hemoglobinegehalte vult de donor een gestandaardiseerde vragenlijst in, bestaande uit vragen over de algemene gezondheid, medische behandelingen en bijzondere ziekten, verblijf in het buitenland, en risicofactoren voor bloedoverdraagbare infecties. De volgende risicofactoren leiden in Nederland tot permanente uitsluiting van bloeddonatie: seksueel contact tussen mannen, injecterend drugsgebruik, werkzaam zijn geweest als prostitué(e), en het hebben ontvangen van bloedproducten na 1980 of woonachtig zijn geweest in het Verenigd Koninkrijk tussen 1980 en 1996 (beide in verband met een verhoogd risico op de ziekte van Creutzfeldt-Jakob). Ook een eerdere diagnose met HIV-1/2, HTLV-1/2, HCV, syfilis, lepra, babesia, leishmania of de ziekte van Chagas leidt tot permanente uitsluiting. Als er tijdens de keuring geen bijzonderheden naar voren komen, wordt bij bekende donoren bloed afgenomen voor donatie, inclusief een aantal testbuizen voor de screening op bloedoverdraagbare infecties. Bij nieuwe donoren is de bloedafname beperkt tot alleen testbuizen, de zogenaamde pre-donatiescreening.<sup>5</sup> Nieuwe

T.J.W. van de Laar, E. Slot, T. Marijt-van der Kreek H.L. Zaaijer, Sanquin Bloedvoorziening, M.P. Janssen, Universiteit Medisch Centrum Utrecht. Correspondentieadres: T.J.W. van de Laar, Sanquin Bloedvoorziening, Bloedoverdraagbare infecties (BOI), tel.: 020-5121302, fax: 020-5123528, e-mail: tjw.laar@sanquin.nl.

donoren mogen vanaf 3 weken na predonatiescreening terugkomen om te doneren voor transfusiedoelinden.

### Donorscreening en bevestigingsdiagnostiek

Het bloed van nieuwe en bekende donoren wordt getest op de aanwezigheid van anti-HIV-1/2 (sinds 1985), HIV-RNA (sinds 2000), HBsAg (sinds 1973), HBV-DNA (sinds 2008), anti-HBcore (sinds 2011), anti-HCV (sinds 1991), HCV-RNA (sinds 1999), anti-HTLV-1/2 (sinds 1993) en anti-TP (sinds jaren '50). Anti-HTLV-1/2 screening wordt sinds 1 juli 2013 alleen nog bij nieuwe donoren verricht. Serologische diagnostiek vindt plaats per individuele donatie, de moleculaire diagnostiek (HIV-RNA, HCV-RNA en HBV-DNA) gebeurt sinds 2008 op samengestelde plasmapools van 6 donaties. De 95 procent-detectielimiet per individuele donatie bedraagt met het huidige testalgoritme 277,2 IU/mL voor HIV-1-RNA, 47,4 IU/mL voor HIV-2-RNA, 13,8 IU/mL voor HBV-DNA, en 40,8 IU/mL voor HCV-RNA. Positieve testpools worden gesplitst in de individuele donaties, om zo de donatie te identificeren die verantwoordelijk is voor het positieve testresultaat.

Herhaald positieve screeningsuitslagen leiden tot afkeur van de bloeddonatie (of de daaruit geproduceerde producten) en het inzetten van bevestigingsdiagnostiek. Dit regime geldt niet voor donaties met een anti-HBcore-positieve uitslag, mits HBV-DNA en HBsAg niet worden aangetoond, de anti-HBs titer groter is dan 200 IU/L, en ook de vorige donatie anti-HBcore positief was.<sup>6</sup> Bevestigingsdiagnostiek maakt gebruik van andere assays en technieken dan in de routinematige donorscreening worden gebruikt, en bestaat voor HIV, HBV, HCV, HTLV en syfilis uit: HIV-1/2-RNA-PCR en HIV-1/2 immunoblot; HBV-DNA-PCR, HBsAg-neutralisatie en anti-HBcoretest; HCV-RNA-PCR en HCV-immunoblot; HTLV-1/2-DNA-PCR (tot 2012) en HTLV-1/2-immunoblot; VDRL-test en syfilis-immunoblot.

### Medische counseling

Donoren bij wie een infectie met HIV, HBV, HCV, HTLV en/of syfilis wordt vastgesteld, worden in een persoonlijk gesprek geïnformeerd over het positieve testresultaat. Er wordt nogmaals bloed afgenomen om eventuele monsterwisseling uit te sluiten. Na medische counseling wordt de donor voor eventuele behandeling verwezen naar de huisarts, GGD of een medisch specialist. Ook neemt de donorarts een uitgebreide gestandaardiseerde vragenlijst af om de meest aannemelijke route van infectie te achterhalen. Risicogedrag en -factoren worden in drie risicoprofielen gecategoriseerd: bloedgerelateerd, seksueel en endemisch. Gebieden met een geschatte anti-HIV-, HBsAg-, of anti-HCV-prevalentie groter dan 2 procent, of een anti-HTLV-prevalentie groter dan 1 procent worden beschouwd als endemisch voor de betreffende infectie.<sup>7-10</sup>

### Prevalentie van bloedoverdraagbare infecties bij nieuwe donoren

In de periode 2005 tot 2014 werden 346 (0,11 procent) van de 323.730 nieuwe donoren bevestigd positief bevonden voor 349 bloedoverdraagbare infecties: HIV-1 (n = 10), HBV (n = 164), HCV (n = 61), HTLV-1 (n = 11) en syfilis (n = 103). Gedurende de afgelopen tien jaar werd een duidelijke afname gezien in de prevalentie van HBV en syfilis. De HBV-prevalentie daalde met gemiddeld 9,3 procent per jaar ( $p < 0,001$ ), van 83 tot 31 per 100.000 nieuwe donoren in respectievelijk 2005 en 2014. De syfilisprevalentie daalde met gemiddeld 6,7 procent per jaar ( $p = 0,05$ ), van 53 tot 17 per 100.000 nieuwe donoren in respectievelijk 2005 en 2014. De prevalenties van HIV en HTLV bleven stabiel en laag, en varieerden tussen 0 en 7,4 per 100.000 donoren voor HIV, en tussen 0 en 8,5 per 100.000 donoren voor HTLV. De HCV-prevalentie schommelde tussen de 10 en 30 per 100.000 nieuwe donoren (figuur 1a).

### Risicofactoren voor bloedoverdraagbare infecties bij nieuwe donoren

De mediane leeftijd van nieuwe donoren met een infectie was 45 jaar en 56 procent was man. Bij 318/346 (92 procent) positief geteste nieuwe donoren werd tijdens de counseling een uitgebreide risicoanamnese afgenomen. Het percentage eerste en tweede generatie migranten bij positieve nieuwe donoren is hoog (59 procent). Slechts 13 procent van de migranten met een infectie komt uit West-Europa. De overige migranten met een infectie zijn vooral afkomstig uit Turkije (25 procent), Suriname (18 procent), Indonesië (7 procent), Iran (6 procent), voormalige Sovjet republieken (6 procent) en Marokko (5 procent).

Per ziekteverwekker staat een ander risicoprofiel op de voorgrond: bloedgerelateerd voor HCV, seksueel voor HIV en syfilis, en een endemisch risicoprofiel voor HBV en HTLV (tabel 1). Nieuwe donoren met HCV rapporteerden vaker bloedgerelateerde risicofactoren dan de andere positieve donoren (77 procent versus 47 procent;  $p < 0,001$ ): 12 procent rapporteerde injecterend drugsgebruik, 19 procent een bloedtransfusie in het verleden, 18 procent een prikaccident en 60 procent overig naaldcontact. Nieuwe donoren met (antistoffen tegen) syfilis rapporteerden vaker seksuele risicofactoren dan de andere positieve nieuwe donoren (63 procent versus 40 procent;  $p < 0,001$ ); dit betrof met name een eerdere SOA-diagnose (46 procent), heteroseksueel contact met een partner met syfilis (40 procent), en het hebben gehad van anonieme en/of meer dan 10 verschillende heteroseksuele partners (30 procent). Tijdens de 10-jaarssurveillance werden slechts 10 HIV-infecties gevonden bij nieuwe donoren. Verschillende seksuele risicofactoren in combinatie met (minder waarschijnlijke) bloedgerelateerde risicofactoren werden genoemd als de mogelijke bron. Nieuwe donoren met HBV en HTLV waren veelal eerste generatie migranten

**Tabel 1.** Zelfgerapporteerde risicofactoren bij nieuwe donoren met bloeoverdraagbare infecties (2005-2014).

	HIV (n = 10)	HBV (n = 164)	HCV (n = 61)	HTLV (n = 11)	Syfilis (n = 103)	TOTAAL (n = 346)
Man (%)	40%	65% <sup>+</sup>	49%	0%	53%	56%
Leeftijd in jaren [IQR]	42 [37-46]	42 [32-53]	48 [39-54] <sup>+</sup>	42 [27-46]	49 [40-55] <sup>+</sup>	45 [34-54]
<b>Posttest counseling</b>	<b>8 (80%)</b>	<b>152 (93%)</b>	<b>57 (93%)</b>	<b>11 (100%)</b>	<b>92 (89%)</b>	<b>318 (92%)</b>
<b>Migrant</b>	<b>3 (42%)</b>	<b>105 (69%)<sup>+</sup></b>	<b>28 (49%)</b>	<b>9 (82%)<sup>+</sup></b>	<b>43 (47%)</b>	<b>186 (58%)</b>
1 <sup>o</sup> generatie	2 (29%)	88 (58%) <sup>+</sup>	26 (46%)	6 (55%)	41 (45%)	161 (51%)
2 <sup>o</sup> generatie	1 (14%)	17 (11%) <sup>+</sup>	2 (4%)	3 (27%) <sup>+</sup>	2 (2%)	25 (8%)
<b>Bloedgerelateerde risicofactoren</b>	<b>4 (57%)</b>	<b>66 (43%)</b>	<b>44 (77%)<sup>+</sup></b>	<b>4 (36%)</b>	<b>50 (54%)</b>	<b>167 (53%)</b>
Injecterend drugsgebruik	0 (0%)	0 (0%)	7 (12%) <sup>+</sup>	0 (0%)	1 (1%)	8 (3%)
Transfusie	0 (0%)	5 (3%)	11 (19%) <sup>+</sup>	0 (0%)	4 (4%)	20 (6%)
Prik-, snij- en of spatincident	0 (0%)	15 (10%)	10 (18%)	0 (0%)	10 (11%)	35 (11%)
Tatoeage/piercing/acupunctuur	4 (57%)	53 (35%)	34 (60%) <sup>+</sup>	4 (36%)	41 (45%)	135 (42%)
<b>Seksuele risicofactoren</b>	<b>4 (57%)</b>	<b>51 (34%)</b>	<b>33 (58%)</b>	<b>1 (9%)</b>	<b>58 (63%)<sup>+</sup></b>	<b>147 (46%)</b>
Homoseksueel contact	1 (14%) <sup>+</sup>	2 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	4 (4%)	8 (3%)
Betaald heteroseksueel contact	1 (14%)	26 (17%)	8 (14%)	0 (0%)	21 (23%)	56 (18%)
Heteroseksueel (hoogrisico) <sup>#</sup>	1 (14%)	13 (9%)	11 (19%)	1 (9%)	37 (40%) <sup>+</sup>	63 (20%)
Heteroseksueel overig <sup>§</sup>	3 (42%)	37 (24%)	27 (47%)	1 (9%)	49 (53%) <sup>+</sup>	117 (37%)
<b>Endemische risicofactoren</b>	<b>3 (38%)</b>	<b>110 (72%)<sup>+</sup></b>	<b>8 (14%)</b>	<b>10 (91%)<sup>+</sup></b>	<b>-*</b>	<b>131 (42%)</b>
Geboorteland/Langdurig verblijf	0 (0%)	85 (56%) <sup>+</sup>	8 (14%)	6 (55%)	-*	99 (31%)
Medische ingreep in endemisch land	0 (0%)	58 (38%) <sup>+</sup>	3 (5%)	1 (9%)	-*	62 (19%)
Seks met endemische partner	3 (38%)	34 (28%) <sup>+</sup>	1 (2%)	8 (73%) <sup>+</sup>	-*	56 (18%)
<b>Geen risicofactor</b>	<b>1 (12%)</b>	<b>23 (15%)</b>	<b>6 (11%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>15 (16%)</b>	<b>43 (14%)</b>

<sup>#</sup>Heteroseksueel contact met een biseksuele man, injecterend drugsgebruiker, hemofiliepatiënt, of een partner met HIV, HBV, HCV, HTLV of syfilis.

<sup>§</sup>Anonieme seksuele contacten, >10 heteroseksuele partners, eerdere diagnose met een seksueel overdraagbare aandoening.

<sup>+</sup>Significant verhoogd ten opzichte van donoren met één van de andere vier infecties ( $p \leq 0,05$ ).

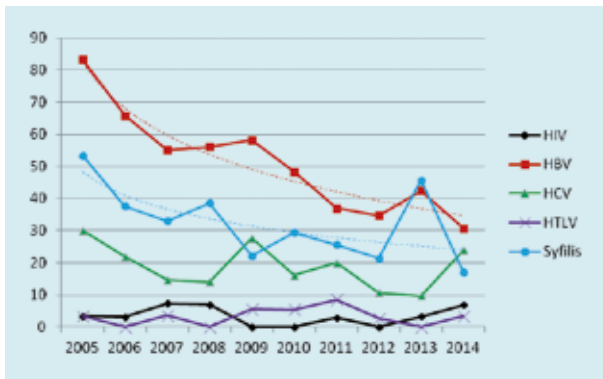
\*Voor syfilis zijn geen endemische gebieden gedefinieerd.

uit endemische gebieden. Alle nieuwe donoren met een HTLV-infectie waren vrouw. Ongeveer 10 tot 15 procent van de nieuwe donoren met een infectie rapporteerde geen enkele risicofactor.

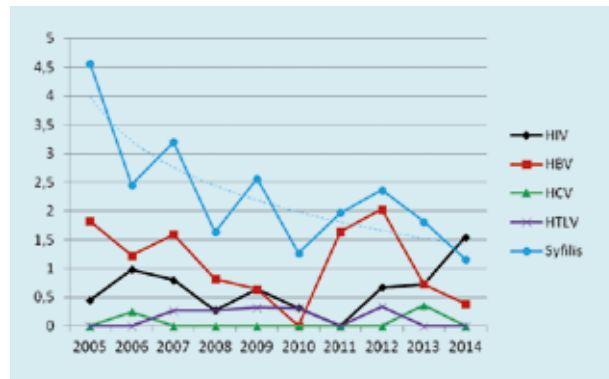
Bij nieuwe donoren is het moment van infectie meestal onbekend, waardoor de meest waarschijnlijke route van infectie moeilijk te bepalen is. Veel nieuwe donoren melden meerdere mogelijke blootstellingsmomenten

tijdens hun leven. Zonder juiste controlegroep (nieuwe donoren zonder infectie) kan niet worden vastgesteld of bij donoren met een infectie de frequentie van een bepaalde risicofactor verhoogd is. Hoewel 42 procent van de nieuwe donoren met een infectie een tatoeage, piercing of acupunctuur heeft ondergaan, wil dat niet zeggen dat deze in causaal verband staan met de infectie. Het risico om HIV, HBV of HCV op te lopen via tatoeages

**Figuur 1a.** Prevalentie van bloedoverdraagbare infecties bij nieuwe donoren (2005-2014).



**Figuur 1b.** Incidentie van bloedoverdraagbare infecties bij bekende donoren (2005-2014).



of piercings in Nederland is verwaarloosbaar.<sup>11</sup> Wanneer huiddoorborende ingrepen of behandelingen lang geleden hebben plaatsgevonden of onder matige hygiënische condities in een endemisch gebied worden deze als bron aannemelijker.

#### Incidentie van bloedoverdraagbare infecties bij bekende donoren

In de periode 2005 tot 2014 werden circa 8,5 miljoen donaties getest op de aanwezigheid van bloedoverdraagbare infecties. Er werden 147 infecties gevonden bij 146 bekende donoren: HIV-1 ( $n = 21$ ), HBV ( $n = 38$ ), HCV ( $n = 2$ ), HTLV-1 ( $n = 5$ ) en syfilis ( $n = 81$ ). De incidentie van syfilis daalde met gemiddeld 10,5 procent per jaar ( $p = 0,006$ ), van 4,6 tot 1,16 per 100.000 donorjaren in respectievelijk 2005 en 2014. Voor de andere infecties was de incidentie uitzonderlijk laag, en fluctueerde tussen 0,27 en 1,55 (HIV), 0,39 en 2,03 (HBV), 0 en 0,36 (HCV), en 0 en 0,34 (HTLV) per 100.000 donorjaren (figuur 1b).

#### Risicofactoren voor bloedoverdraagbare infecties bij bekende donoren

De mediane leeftijd van bekende donoren met een infectie was 49 jaar en 76 procent was man. Bij 124/146 (85 procent) bekende donoren met een infectie werd tijdens de counseling een uitgebreide risicoanamnese afgenomen. In tegenstelling tot het hoge percentage migranten bij positieve nieuwe donoren, is 89 procent van de bekende donoren met een infectie een autochtone Nederlander. Het mediane infectie-interval was 122 dagen [IQR: 68 tot 399 dagen]. Bij 72 procent van hen was de voorgaande negatieve donatie korter dan een jaar geleden; slechts 11 procent had een interval groter dan 3 jaar.

Bij bekende donoren werd gericht navraag gedaan naar risicomomenten tussen de laatste negatieve en eerste positieve donatie. Slechts 8/124 (6 procent) van de bekende donoren met een infectie rapporteerden meerdere risicofactoren die qua timing de oorzaak van de infectie zouden kunnen zijn. Bij deze donoren werd

de meest waarschijnlijke transmissieroute gekozen op basis van de epidemiologie van het virus. Tabel 2 geeft een overzicht van de meest waarschijnlijke transmissieroutes bij bekende donoren uitgesplitst per ziekteverwekker. Homoseksueel contact tussen mannen was de meest waarschijnlijke bron bij 30 procent van de HIV-infecties, 18 procent van de HBV-infecties en 17 procent van de syfilis-infecties. Heteroseksueel contact met een hoogrisico partner werd gerelateerd aan 18 procent van de syfilis-infecties en 10 procent van de HIV-infecties. Bij één van de twee incidentie HCV-infecties was waarschijnlijk ook de nieuwe (hoogrisico) heteroseksuele partner de bron van infectie; een ex-injecterend drugsgebruiker die zelf nog niet op de hoogte was van zijn HCV-status. Een nieuwe heteroseksuele partner zonder evident verhoogd risico op infectie was de meest waarschijnlijke bron bij 15 procent van de geïnfecteerde bekende donoren. Endemische blootstelling was veelal beperkt tot seks met iemand uit een endemisch gebied; dit was de meest waarschijnlijke risicofactor in 75 procent van de HTLV-infecties, 15 procent van de HIV-infecties en 12 procent van de HBV-infecties. Opvallend genoeg rapporteerden 38 procent van de geïnfecteerde bekende donoren geen enkele risicofactor.

#### Risicofactoren die leiden tot permanente uitsluiting van donatie

Tijdens de donorkeuring wordt expliciet gevraagd naar risico's voor bloedoverdraagbare infecties, met het doel om donoren met een verhoogd risico preventief uit te sluiten voor donatie. Echter, 18 procent van de nieuwe donoren met een infectie en 30 procent van de bekende donoren met een infectie rapporteerden tijdens de medische counseling alsnog risicofactoren die, wanneer ze tijdens het reguliere keuringsproces waren gemeld, hadden moeten resulteren in permanente uitsluiting van donatie. Dit betrof: eerdere syfilisdiagnose ( $n = 57$ ), homoseksueel contact tussen mannen ( $n = 31$ ), bloedtransfusie na 1980 ( $n = 11$ ), injecterend drugsgebruik ( $n = 8$ ), eerdere HCV-diagnose ( $n = 3$ ) en werkzaam geweest als prostitué(e)

(n = 1). Vooral nieuwe en bekende donoren met een syfilis-infectie (41 procent en 38 procent), bekende donoren met HIV (35 procent) en nieuwe donoren met HCV (26 procent) bleken de gestandaardiseerde vragenlijst tijdens de keuring niet nauwkeurig te hebben ingevuld. Van de 200 donoren met HBV of HTLV rapporteerden slechts 11 donoren (6 procent) achteraf een risicofactor die tot permanente exclusie had moeten leiden.

## Discussie

De afgelopen tien jaar daalde de prevalentie van HBV en syfilis bij nieuwe donoren in Nederland met respectievelijk gemiddeld 9,3 procent en 6,7 procent per jaar tot ongeveer 0,035 procent voor HBV en 0,028 procent voor syfilis. De prevalentie van HIV, HTLV en HCV bleef stabiel en extreem laag: 0,003 procent voor HIV en HTLV, en 0,018 procent voor HCV. In donorpopulaties van andere Westerse landen is de prevalentie van deze infecties veelal hoger, variërend tussen 0,001 procent en 0,016 procent voor HIV, 0,030 procent en 0,13 procent voor HBV, 0,03 en 0,11 procent voor HCV, 0,001 procent en 0,01 procent voor HTLV en 0,025 procent en 0,050 procent voor syfilis.<sup>12-16</sup> De geschatte prevalentie van HIV, HBV en HCV in de algemene Nederlandse bevolking is 6 tot 60 keer hoger dan bij Nederlandse donoren, respectievelijk 0,15 procent, 0,20 procent en 0,30 procent.<sup>17-19</sup> Dit suggereert dat de wijze waarop donoren in Nederland worden geworven en geselecteerd effectief is en/of dat personen met een verhoogd risico op bloedoverdraagbare infecties zich niet melden als donor.

Het aantal infecties dat bij bekende Nederlandse donoren wordt gevonden is klein, zo'n 10 tot 20 infecties per jaar. Toch vormen juist deze infecties het grootste gevaar voor de bloedveiligheid. Ook al is het risico uiterst gering, het is niet uitgesloten dat een infectieuze windowfase donatie met een viremie onder de detectiegrens van de gebruikte tests niet door de universele donorscreening wordt opgepikt en vervolgens als bloedproduct wordt toegediend. Geruststellend is wél dat de incidentie van bloedoverdraagbare infecties bij donoren aanzienlijk lager is dan de prevalentie. Voor de verschillende infecties verhielden de prevalentie en incidentie zich als volgt: 5:1 (HIV), 33:1 (HBV), 300:1 (HCV), 20:1 (HTLV) en 12:1 (syfilis). De kans dat een infectieuze donatie onterecht wordt vrijgegeven, wordt in de Nederlandse situatie geschat op 1 per 4,4 miljoen donaties voor HIV, 1 per 785.000 donaties voor HBV en 1 per 57 miljoen donaties voor HCV. Van de 28 donoren die werden gecounseld vanwege een HIV-infectie waren er 16 man en 12 vrouw. Bij 75 procent van de vrouwen was sprake van hoogrisico heteroseksueel contact, te weten een partner afkomstig uit HIV-endemisch gebied (n = 6), een biseksuele partner (n = 2) of een partner die reeds bekend was met HIV (n = 1). Van de mannelijke donoren met HIV rapporteerde 44

procent seks met een man, 25 procent andere risicofactoren en 31 procent geen risicogedrag. In Nederland wordt meer dan 70 procent van de nieuwe HIV-infecties gediagnosticeerd bij mannen die seks hebben met mannen (MSM), 23 procent heeft heteroseksueel contact als oorzaak en 0,3 procent injecterend drugsgebruik.<sup>17</sup> Bij donoren met HIV is homoseksueel contact minder vaak de oorzaak dan dat op grond van deze cijfers verwacht zou worden. Dit verschil kan worden verklaard door het huidige donorselectiebeleid ten aanzien van MSM (permanente uitsluiting van MSM als bloeddonor), maar onderrapportage van homoseksueel contact tijdens medische counseling kan niet worden uitgesloten.

HCV-infecties kwamen vrijwel alleen voor bij nieuwe donoren van middelbare leeftijd of ouder. Ongeveer 60 procent van deze donoren heeft (veelal in de jaren '70 en '80) drugs geïnjecteerd of een bloedtransfusie ontvangen voordat HCV-screening werd ingevoerd in 1991. Gedurende de laatste tien jaar werden in de Nederlandse donorpopulatie slechts twee incidentie HCV-infecties gevonden: één na een prikaccident in een Spaans ziekenhuis en één veroorzaakt door een HCV-positieve heteroseksuele partner. In Nederland is zelfs bij drugsgebruikers het aantal nieuwe HCV-infecties heel beperkt, mede door de impopulariteit van injecterend drugsgebruik, spuitomruilprogramma's en methadonverstrekking.<sup>20</sup> Waakzaamheid is echter geboden, gegeven de recente uitbraak van HCV als seksueel overdraagbare aandoening bij HIV-positieve MSM: 10 tot 20 procent van de HIV-positieve MSM in de Amsterdamse SOA-polikliniek test positief voor HCV.<sup>21</sup> Ook buiten Nederland is er ten aanzien van HCV nog altijd reden voor zorg. Wereldwijd lopen ieder jaar 150.000 tot 300.000 mensen een HCV-infectie op door ontoereikende hygiëne bij het geven van medische injecties,<sup>22</sup> en in Australië was HCV de meest voorkomende infectie bij bekende donoren, voornamelijk veroorzaakt door actief injecterend drugsgebruik.<sup>12</sup>

Bij nieuwe donoren met HBV en HTLV kwam in 72 procent en 91 procent van de gevallen een endemische risicofactor naar voren. Voor HBV was deze sterk gelinkt aan Azië (inclusief Turkije) en voor HTLV aan Suriname en de (voormalige) Nederlandse Antillen. Bekende donoren met HBV zijn vooral blanke Nederlandse mannen zonder endemische risicofactoren. 18 procent van de incidentie HBV-infecties bij bekende donoren werd gediagnosticeerd bij MSM, allemaal in de periode 2005 tot 2007. Door gerichte hepatitis B-vaccinatiecampagnes is het aantal nieuwe HBV-infecties bij MSM de laatste jaren inderdaad sterk afgenomen.<sup>23</sup> Deze campagnes hebben niet kunnen voorkomen dat het aantal heteroseksueel opgelopen HBV-infecties in Amsterdam in de periode 1999 tot 2009 met gemiddeld 13 procent per jaar is gestegen.<sup>24</sup> Tweede generatie migranten lopen een verhoogd risico op HBV-infectie doordat relatief vaak een seksuele partner

**Tabel 2.** Meest waarschijnlijke transmissieroutes bij bekende donoren met bloedoverdraagbare infecties (2005-2014).

	HIV (n = 21)	HBV (n = 38)	HCV (n = 2)	HTLV (n = 5)	Syfilis (n = 81)	TOTAAL (n = 146)
Man (%)	71%	87%	50%	20%	77%	76%
Leeftijd in jaren [IQR]	47 [33-56]	45 [38-57]	35 [21-49]	45 [34-53]	51 [41-59]	49 [39-57]
Infectie interval in dagen [IQR]	135 [67-720]	89 [66-177]	248 [68-429]	277 [62-1551]	190 [84-456]	122 [68-399]
<b>Posttest counseling</b>	<b>20 (95%)</b>	<b>33 (87%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>4 (80%)</b>	<b>65 (80%)</b>	<b>124 (84%)</b>
<b>Migrant</b>	<b>1 (5%)</b>	<b>3 (9%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>10 (15%)</b>	<b>14 (11%)</b>
1 <sup>e</sup> generatie	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (14%)	10 (7%)
2 <sup>e</sup> generatie	1 (5%)	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	4 (3%)
<b>Waarschijnlijke transmissieroute:</b>						
<b>Bloedgerelateerde risicofactoren</b>	<b>1 (5%)</b>	<b>4 (12%)</b>	<b>1 (50%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (5%)</b>	<b>9 (7%)</b>
Injecterend drugsgebruik	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Bloedtransfusie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Prik, snij of spatincident	1 (5%)	4 (12%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (3%)	7 (6%)
Overig naaldcontact	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)
<b>Seksuele risicofactoren</b>	<b>11 (55%)</b>	<b>12 (36%)</b>	<b>1 (50%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>33 (51%)</b>	<b>57 (46%)</b>
Homoseksueel contact (man-man)	6 (30%)	6 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (17%)	23 (19%)
Betaald heteroseksueel contact	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Heteroseksuele hoog-risico partner <sup>#</sup>	2 (10%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	12 (18%)	15 (12%)
Nieuwe heteroseksuele partner <sup>§</sup>	3 (15%)	6 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (15%)	19 (15%)
<b>Endemische risicofactoren</b>	<b>4 (20%)</b>	<b>5 (15%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (75%)</b>	<b>-*</b>	<b>12 (10%)</b>
Lang verblijf (> 6 maanden)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-*	0 (0%)
Medische ingreep endemisch gebied	1 (5%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	-*	2 (2%)
Seks met endemische partner	3 (15%)	4 (12%)	0 (0%)	3 (75%)	-*	10 (8%)
<b>Geen risicofactor</b>	<b>4 (20%)</b>	<b>12 (36%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (25%)</b>	<b>29 (45%)</b>	<b>47 (38%)</b>

<sup>#</sup> Heteroseksueel contact met een biseksuele man, injecterend drugsgebruiker, hemofiliepatiënt, of een partner met HIV, HBV, HCV, HTLV of syfilis.

<sup>§</sup> Nieuwe heteroseksuele partners zonder een verhoogd risico op bloedoverdraagbare infecties.

\* Voor syfilis zijn geen endemische gebieden gedefinieerd.

wordt gekozen die afkomstig is uit en/of ouders heeft uit een HBV-endemisch gebied. Heteroseksuele transmissie verklaart 30 procent van de HBV-infecties bij bekende donoren; 12 procent ten gevolge van een nieuwe partner uit HBV-endemisch gebied en 18 procent via een autochtoon Nederlandse partner. Bij 36 procent van de incidentie HBV-infecties bleef de bron onopgehelderd.

De surveillancegegevens laten zien dat de incidentie en prevalentie van syfilis bij Nederlandse donoren de laatste tien jaar geleidelijk is gedaald. Van de gecounselde bekende donoren met syfilis was 22 procent vrouw, 62 procent man met alleen vrouwelijke seksuele partners en 17 procent MSM. Deze verdeling verschilt enorm met de landelijke cijfers waar meer dan 90 procent van de nieuwe

syfilisinfecties gediagnosticeerd wordt bij MSM.<sup>25</sup> Net als voor HIV kan dit waarschijnlijk worden toegeschreven aan de uitsluiting van MSM voor bloeddonatie. Opvallend is dat 41 procent van de syfilispositieve nieuwe donoren en 26 procent van de syfilispositieve bekende donoren tijdens medische counseling aangaf dat zij een syfilisinfectie hadden doorgemaakt en daarvoor veelal al waren behandeld, maar dat zij niet uit de gestandaardiseerde vragenlijst voorafgaand aan donatie hadden begrepen dat dit gemeld had moeten worden. De vragenlijst is op dit punt inmiddels aangepast.

Door 18 procent van de geïnfecteerde nieuwe donoren en 30 procent van de geïnfecteerde bekende donoren wordt tijdens de medische counseling alsnog een risicofactor gemeld, die tijdens het donorselectieproces tot permanente uitsluiting had moeten leiden. Daarnaast rapporteerde 38 procent van de geïnfecteerde bekende donoren geen enkele aannemelijke risicofactor, terwijl er een duidelijk afgebakend tijdsinterval bekend is waarbinnen de infectie opgelopen moet zijn. Het is aannemelijk dat donoren voorafgaand aan donatie, maar ook tijdens de medische counseling bewust of onbewust informatie omtrent risicogedrag achterhouden. Mogelijk komt dit voort uit angst of schaamte, onvrede met het donorselectiebeleid, of testzoekgedrag. Hoe dan ook, in de Nederlandse situatie lijkt er ruimte om de zogenaamde 'compliantie' van donoren te verbeteren. In het buitenland worden bij bloed-donoren goede resultaten behaald via computergestuurde interviews, waarbij belangrijke informatie simpel en op meerdere manieren wordt uitgevraagd.<sup>26</sup>

Het risico op transfusiegerelateerde infecties in Nederland is door universele screening van bloeddonaties en de lage prevalentie en incidentie van bloedoverdraagbare infecties uitermate klein. Het feit dat in de Nederlandse donorpopulatie veel minder infecties voorkomen dan in de algemene bevolking suggereert bovendien dat de wijze waarop donoren worden geworven en geselecteerd effectief is. In termen van bloedveiligheid is het niet waarheidsgetrouw of nauwkeurig verstrekken van relevante informatie over met name recente infectierisico's een reden tot zorg, aangezien het risico op windowinfecties en transmissie naar ontvangers van bloedproducten hier direct mee samenhangt.

## Referenties

- Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21<sup>st</sup> century. *Vox Sang* 2011;100:92-8.
- Roth WK, Busch MP, Schuller A, et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang* 2012;102:82-90.
- Lucky TT, Seed CR, Waller D, et al. Understanding non-compliance with selective donor deferral criteria for high-risk behaviors in Australian blood donors. *Transfusion* 2014;54:1739-49.
- van der Bij AK, Coutinho RA, van der Poel CL. Surveillance of risk-profiles among new and repeat blood donors with transfusion-transmissible infections from 1995 through 2003 in the Netherlands. *Transfusion* 2006;46:1729-36.
- Lieshout-Krikke RW, Zaaijer HL, van de Laar TJ. Predonation screening of candidate donors and prevention of window period donations. *Transfusion* 2015;55:373-8.
- van de Laar TJ, Marijt-van der Kreek T, Molenaar-de Backer M, et al. The yield of universal antibody to hepatitis B core antigen donor screening in the Netherlands, a hepatitis B virus low endemic country. *Transfusion* 2015;55:1206-13.
- UNAIDS 2010. Report on the global AIDS epidemic: [www.unaids.org/globalreport//Global\\_report.htm](http://www.unaids.org/globalreport//Global_report.htm).
- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30: 2212-2219.
- Gower E, Estes CC, Hindman S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:S45-57.
- Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, et al. Global epidemic of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005;24:658-68.
- Urbanus AT, van den Hoek A, Boonstra A, et al. People with multiple tattoos and/or piercings are not at increased risk for HBV or HCV in the Netherlands. *PLoS One* 2011;6:e24736.
- Lucky TT, Seed CR, Keller A, et al. Trends in transfusion-transmissible infections among Australian blood donors from 2005-2010. *Transfusion* 2013;53:2751-62.
- Offergeld R, Ritter S, Hamouda O. HIV, HCV, HBV and syphilis surveillance among blood donors in Germany 2008-2010. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55:907-13.
- NHS Blood and Transplant/Public Health England. Safe supplies: completing the picture. Annual review from the NHS Blood and Transplant/HPE Epidemiology Unit. 2012. London, September 2013: [http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1317139826539](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317139826539).
- Canadian blood services 2014. Surveillance report 2014: [www.blood.ca/sites/default/files/blood/blood-safety/External-Surveillance-Report-2014.pdf](http://www.blood.ca/sites/default/files/blood/blood-safety/External-Surveillance-Report-2014.pdf).
- Custer B, Kessler D, Vahidnia F, et al. Risk factors for retrovirus and hepatitis virus infections in accepted blood donors. *Transfusion* 2015;55:1098-107.
- Stichting HIV-monitoring. Monitoring Report 2014: Human Immunodeficiency virus in the Netherlands: [www.hiv-monitoring.nl/files/8914/1527/1076/SHM\\_Monitoring\\_report\\_2014.pdf](http://www.hiv-monitoring.nl/files/8914/1527/1076/SHM_Monitoring_report_2014.pdf).
- Hahné SJ, de Melker HE, Kretzschmar M, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in the Netherlands in 1996 and 2007. *Epidemiol. Infect* 2012;140:1469-80.
- Vriend HJ, Op de Coul EL, van de Laar TJ, et al. Hepatitis C virus seroprevalence in the Netherlands. *Eur. J. Publ. Health* 2012;22:819-21.
- De Vos AS, van der Helm JJ, Matser A, et al. Decline in the incidence of HIV and hepatitis C infection among injecting drug users in Amsterdam: evidence for harm reduction. *Addiction* 2013;108:1070-81.
- Urbanus AT, van de Laar TJ, Geskus R, et al. Trends in hepatitis C virus infections among MSM attending a sexually transmitted infection clinic, 1995-2010. *AIDS* 2014;28:781-90.
- Pépin J, Abou-Chakra CN, Pépin E, et al. Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000-2010. *PLoS One* 2014; 9:e99677.
- van Rijckevoorsel G, Whelan J, Kretzschmar M, et al. Targeted vaccination programme successful in reducing acute hepatitis B in men having sex with men in Amsterdam, the Netherlands. *J. Hepatol* 2013;59:1177-83.
- Whelan J, Sonder G, Heuker J, et al. Incidence of acute hepatitis B in different ethnic groups in a low endemic country, 1992-2009: increased risk in second generation migrants. *Vaccine* 2012;30:5651-5.
- van Aar F, Koedijk FD, van den Broek IV, et al. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2013. RIVM rapport 150002005/2014: [www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:262211&type=org&disposition=inline](http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:262211&type=org&disposition=inline).
- Blatyta PF, Custer B, Gonçalez, et al. Undisclosed human immunodeficiency virus risk factors identified through a computer-based questionnaire program among blood donors in Brazil. *Transfusion* 2013;53:2734-43.



# Ervaringen in de praktische microbiologie in Duitsland; wat gebeurt er wanneer de arts-microbioloog op afstand wordt gezet

Een interview met W.E. Silvis, arts-microbioloog in Twente

J.A. Kaan

## Inleiding

Net als de hele gezondheidszorg staat ook de medisch-microbiologische dienstverlening onder druk: aantrekkelijke besparingsmogelijkheden door mechanisering en automatisering in combinatie met concentratie van de diagnostiek in grote centra. Maar zijn die kostenbesparingen realistisch? Leiden de reducties in de directe kosten misschien tot negatieve effecten door het verlies aan communicatie over de diagnostiek, de juiste antibioticumkeuze en aandacht voor de infectiepreventie waardoor de prijs onder de streep aanzienlijk hoger wordt?

Vraag dit aan een Nederlandse arts-microbioloog en je krijgt als antwoord dat het gevaarlijk is de aandacht uitsluitend te richten op de logistiek van de microbiologische diagnostiek. Wanneer je uitgaat van de preventie, herkenning en behandeling van infectieziekten, al vele jaren geleden gevat in de term *Infectious Disease Service Line* is de behandelaar gebaat bij de diensten van een microbiologisch laboratorium, daarover is iedereen het wel eens.<sup>1</sup> Maar over de vraag of dat laboratorium en de professionals die de diagnostiek begeleiden zich in de buurt van de behandelaar moeten bevinden, denkt niet iedere beleidsmaker hetzelfde. De druk om laboratoria te concentreren neemt toe met de opkomst van grote, vaak internationaal opererende, laboratoria. In de Verenigde Staten zijn de afgelopen decennia in veel ziekenhuizen kleinere microbiologische laboratoria opgeheven en is de dienstverlening verlegd naar elders (outsourcing).<sup>2</sup>

Die ontwikkelingen hebben zich in Duitsland ook voorgedaan. Welmoed Silvis, gespecialiseerd tot arts-microbioloog in het Universiteitsziekenhuis van Regensburg en enkele ziekenhuizen in München, heeft zes jaar als arts-assistent en later als specialist in Duitsland gewerkt en ze kent de situatie uit eigen ervaring. Vanaf 2010 is zij werkzaam in het Laboratorium voor Medische Microbiologie in Twente en de Gelderse Achterhoek, gevestigd te Hengelo. Op 26 juni 2012

gaf zij een voordracht voor de Werkgroep Algemene Medische Microbiologie in Vredenburg, Utrecht. In een gesprek met Welmoed worden de verschillende lessen die Nederland kan trekken uit de Duitse ervaringen nog eens langsgelopen.

## Klinische microbiologie in Duitsland

De visie op medische microbiologie verschilt per land. In Angelsaksische landen is de relatie tussen microbiologie en de infectiepreventie nauwelijks aanwezig. De microbiologische laboratoria worden geleid door een patholoog en infectiepreventie valt buiten het aandachtsgebied.<sup>3</sup> De infectiepreventie wordt verzorgd door een ziekenhuis-epidemioloog en de verbinding tussen ziekenhuishygiëne en het laboratorium is daardoor minder nauw dan in Nederland.

De Duitse visie op klinische microbiologie komt overeen met die in Nederland; uitsluitend door artsen-microbioloog beoefend, 24 uur per dag diagnostische begeleiding, zwaarwegend advies aangaande antibioticumkeus en verantwoordelijkheid voor ziekenhuishygiëne, gekoppeld aan intensieve samenwerking met ziekenhuishygiënist. Maar bij onze oosterburen is sinds enige jaren door veranderde aanbieders en uit overwegingen van kostenbesparing een afstand ontstaan tussen de realiteit en de gewenste inrichting. Het aantal artsen-microbioloog is per hoofd van de bevolking twee- tot driemaal kleiner, hetgeen zijn weerslag vindt in de kwaliteit van de advisering. Het aantal ziekenhuizen is daarentegen drie keer zo groot en dat leidt ertoe dat er in minder dan 10 procent van de ziekenhuizen een arts-microbioloog werkt.

## De opleidingen in Duitsland

Ook in Duitsland wordt een basisarts in vijf jaar opgeleid tot arts-microbioloog. Hij of zij is dan geregistreerd als *Facharzt Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie*, bij ons medisch specialist

medische microbiologie. Klinische chemie wordt, anders dan in Nederland, bijna uitsluitend verricht door artsen (*Fachärzte für Laboratoriumsmedizin*), zelden door chemici. Infectiepreventie is, net als in Nederland, onderdeel van de opleiding medische microbiologie. Daarnaast bestaat ook de opleiding tot *Facharzt Hygiene und Umweltmedizin*, enigszins vergelijkbaar met de in Nederland niet vaak voorkomende ziekenhuisepidemioloog. Deze splitsing heeft in Duitsland eind jaren 80 plaatsgevonden; zij hebben ieder hun eigen wetenschappelijke vereniging (zie kader). In de praktijk heeft dit er tot 2011 toe geleid dat buiten de academische centra de *Facharzt Hygieniker* zich met ziekenhuis- en technische hygiëne bezighield en de *Facharzt Mikrobiologie* zich beperkte tot de diagnostiek van infectieziekten.

Er waren in 2013 slechts 713 artsen-microbioloog in Duitsland; dat komt overeen met 0,87 per 100.000 inwoners, tegenover 1,68 in Nederland. Waarschijnlijk is dat verschil nog extremer, in aanmerking nemende dat zo'n 35 procent uitsluitend in research actief is. Slechts weinig ziekenhuizen hebben een *Facharzt Hygieniker*, waarbij de academische ziekenhuizen de voornaamste uitzonderingen vormen, want in totaal zijn er maar 82 *Fachärzte für Hygiene* in Duitsland voor 2036 ziekenhuizen.

Het geringere aantal artsen-microbioloog in Duitsland ten opzichte van Nederland staat in contrast met de medische voorzieningen als geheel; die zijn talrijker voor wat betreft het aantal artsen, ziekenhuizen en bedden (tabel).

De afname van zowel het aantal *Fachärzte Mikrobiologie* als *Fachärzte Hygiene* heeft ertoe geleid dat er steeds minder opleiders ter beschikking stonden, waardoor geen nieuwe artsen-microbioloog konden worden opgeleid. Duitsland kampt vergeleken met Nederland met een grotere toename van infectiegerelateerde problemen in ziekenhuizen (voornamelijk uitbraken met antibioticaresistente micro-organismen, MRSA en andere).

### Ziekenhuizen met een arts-microbioloog

Het laboratorium in Regensburg waar Silvis van 2004 tot 2010 werkte is onderdeel van een universiteitskliniek en in veel niet-opleidingsziekenhuizen is de situatie vergelijkbaar. Naast de kliniek zelf worden vijf geaffilieerde

	NL	DE
Artsen-microbioloog per 100.000 inwoners	1,68	0,87
Artsen per 100.000 inwoners	241	397
Aantal ziekenhuizen per miljoen inwoners	9	26
Aantal inwoners per ziekenhuisbed	370	162

klinieken voorzien van microbiologische dienstverlening. Het laboratorium heeft daarmee een adherentiegebied van ruim 3400 bedden. Alle taken binnen de microbiologie worden vervuld, inclusief IC-bezoek en ziekenhuishygiëne. Er is een aanzienlijke inbreng in het antibioticum-formularium dat zich uitstrekt tot *Beratungspflicht*, de behandelaar moet toestemming vragen aan de arts-microbioloog voor het gebruik van bepaalde antibiotica. Ook de ziekenhuisapotheker speelt daarin een rol. De overige beleidsmatige gereedschappen die de arts-microbioloog in zowel Nederland als Duitsland heeft, zoals het sluiten van afdelingen, het verplichten tot screeningskweken, het isoleren van patiënten, zijn daarmee duidelijk anders dan bijvoorbeeld in de Verenigde Staten.

Net als in Nederland is er in Duitsland een vruchtbare samenwerking met de *Hygienefachkräfte*, vergelijkbaar met de Deskundige Infectiepreventie (DIP) in Nederland, met wie gewoonlijk een hiërarchische verhouding bestaat. In samenwerking met hen worden statistieken bijgehouden. Het Robert Koch-Instituut (zie onder) verstrekt protocollen voor het onderhouden van programma's, zoals rond MRSA-screening en inperking. Daarin worden de indicaties verstrekt voor detectie en screening, statistische presentatie en de methodieken die daarbij horen. De infectiepreventiecommissie (*Hygienekommission*) is wettelijk verplicht en vergadert een á twee keer per half jaar. Daarbij is een brede vertegenwoordiging uit het ziekenhuis aanwezig, inclusief mensen uit de Raad van Bestuur. Er is in Duitsland geen met de IGZ vergelijkbaar instituut; inspectie van infectiepreventie in de ziekenhuizen vindt plaats door de lokale GGD (*Landesgesundheitsämter*). In de 16 *Bundesländer* van Duitsland inspecteren ruim 450 GGD'en zo'n 2000 ziekenhuizen. Hieruit ontstaat een heterogeen landschap van eisen, protocollen en hun implementaties, zodat maatregelen voor hetzelfde onderwerp in bijvoorbeeld Beieren en Nedersaksen niet identiek zijn. Richtlijnen van de *Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO)* van het Robert Koch-Instituut in Berlijn beogen een blauwdruk te geven ter uniformering van de landelijke richtlijnen.

### Ziekenhuizen zonder arts-microbioloog

Momenteel heeft slechts een minderheid van de ziekenhuizen in Duitsland een arts-microbioloog in dienst en op locatie. Omdat microbiologische diagnostiek jarenlang werd beschouwd als een kostenpost, is het uitvoeren van diagnostiek en screening ontmoedigd. Dat heeft gevolgen voor de individuele diagnostiek, maar er ontstaat ook verlies van epidemiologische informatie. Daarbij wordt voortdurend gezocht naar de goedkoopste aanbieder, hoe ver die ook verwijderd is van het ziekenhuis.

Prijsvechtende laboratoria richten de aandacht op efficiënt werken; vaak is er een zeer beperkte dienstverlening buiten kantooruren, waardoor de aansluiting met de zorg

verloren raakt. Aandacht voor het bewaken van de kwaliteit van de aanvraag en klinische taken zoals diagnostische en behandeladviezen en infectiepreventie is nauwelijks mogelijk, omdat de arts-microbioloog vaak op meer dan 100 kilometer afstand werkt van de patiënt. Meestal komt de arts-microbioloog voor de infectiepreventiecommissie twee tot vier keer per jaar langs. Rapportage laat vaak lang op zich wachten, doorlooptijden van vier dagen zijn normaal, er zijn weinig of geen tussentijdse meldingen. De uitslagen komen binnen op momenten dat de relevantie is verdampt, wat demotiverend werkt op het aanvragen van diagnostiek.

Het komt ook voor dat de diagnostiek wordt opgedeeld naar goedkoopste aanbieder: bacteriologie en virologie naar verschillende adressen. Gevolgen: de logistiek van onderzoek en integratie van onderzoeksresultaten laten te wensen over. De hoofdbehandelaar, die niet altijd over voldoende microbiologische expertise beschikt, verliest het overzicht. Dit geldt nog sterker voor inzicht op epidemiologisch niveau: met het verdwijnen van de arts-microbioloog is ook de sturing van de infectiepreventie kwalitatief gewijzigd. Wat meestal resteert, is de *Hygienefachkraft*, die solo moet opereren, waardoor maatregelen die de productie verstoren (isoleren, handen wassen, sluiten van afdelingen) minder daadkrachtig kunnen worden afgedwongen.

Silvis kent een setting op 60 kilometer afstand van Regensburg van vier klinieken met een supraregionale functie. Er bevinden zich 1350 bedden en er is geen arts-microbioloog aan het ziekenhuis verbonden. Daarom voorziet het klinisch-chemisch laboratorium in een beperkte microbiologische dienstverlening onder supervisie van de klinisch-chemicus. De overige materialen worden voor onderzoek verstuurd naar laboratoria op afstand.

### Het probleem

Duitsland heeft de afgelopen jaren een aantal in het oog lopende infectie-epidemiologische problemen gehad, die de gemoederen hebben beziggehouden. Vanaf 2009 tot 2012 was er op een afdeling neonatologie in een Duitse kliniek zuigelingensterfte die terug te voeren was op een carbapenemresistente *K. pneumoniae* en ook speelde in 2011 de epidemie van EHEC die bij 850 patiënten leidde tot HUS en bij 53 van de patiënten tot overlijden. In de Duitse pers worden regelmatig epidemische verheffingen van carbapenemasevormende enterobacteriën en MRSA gemeld.

Door de overheid wordt erkend en vastgesteld dat jaarlijks 400.000 tot 600.000 patiënten een ziekenhuisinfectie krijgen, van wie er 7.500 tot 15.000 overlijden als gevolg daarvan en dat deze infecties ten dele zijn te voorkomen door de juiste infectiepreventiemaatregelen. Bovendien worden deze infecties voor een groot deel veroorzaakt door resistente verwekkers, die leiden tot

langere opnameduur en hogere kosten. Er wordt geconstateerd dat deze aantallen negatief afsteken bij die in de omliggende landen.<sup>4</sup> In een onderzoek van het UMCG werd in 2013 aangetoond dat in Nederland sporadische gevallen van carbapenemresistentie optreden, terwijl in Duitsland interregionale uitbraken gaande zijn.<sup>5</sup> Hiermee is Duitsland maar één stap verwijderd van de gevreesde endemische situatie zoals in Griekenland of Italië. Er bestaat dan ook belangstelling voor de manier waarop men dergelijke problemen in Nederland kennelijk weet te voorkomen en geregeld wordt een Nederlandse expert bevraged over de verschillen in de praktijkvoering tussen de beide landen.

In een interview op een Duitse website zegt collega Ron Hendrix, Laboratorium CERTE, Groningen, het in een paar woorden: 'In Nederland heeft elk ziekenhuis zijn eigen microbioloog die het personeel adviseert op het gebied van hygiëne en er tevens voor zorgt dat er zo weinig mogelijk antibiotica worden voorgeschreven. In Duitsland zijn er te weinig microbiologen en ten tweede zijn ze minder nauw betrokken bij het direct patiëntgebonden werk dan in Nederland. De microbiologen gaan zelden naar de individuele locaties om de situatie in zich op te nemen. Bovendien wordt in Nederlandse ziekenhuizen, in tegenstelling tot Duitsland, voortdurend door de microbioloog gecommuniceerd met de internist, chirurg of gynaecoloog.'<sup>6</sup> Deze inschatting kan Hendrix maken omdat hij structureel consultatieve diensten verricht in een aantal Duitse ziekenhuizen.

Prof. Alex Friedrich is als hoogleraar medische microbiologie verbonden aan de Rijksuniversiteit Groningen en het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Hij heeft de Duitse situatie ook door werkervaring scherp op het netvlies. Op de website van de universiteit Groningen citeert hij onderzoek van de Europese Prevalentiestudies waarin wordt aangetoond dat Duitse en Franse ziekenhuizen veel meer last hebben van ziekenhuisbacteriën dan Nederlandse ziekenhuizen. De ziekenhuizen daar hebben geen eigen afdelingen microbiologie meer. Voor Nederland is interessant dat in Duitse ziekenhuizen het aantal postoperatieve wondinfecties wel lager ligt.<sup>7</sup> Hoe deze verschillen tussen Duitsland en Nederland zijn te verklaren is onderwerp van grensoverschrijdende Euregioprojecten zoals EurSafety Health-net.<sup>8</sup> De eerste data laten zien dat één van de redenen lijkt te zijn dat er in Duitsland geen wachttijden bestaan en patiënten vroeger en daarmee mogelijk gezonder worden geopereerd. De incidentie van complicaties, ook postoperatieve wondinfecties, is mogelijk daardoor zo'n 50 procent lager. Aan de andere kant toont Friedrichs onderzoeksgroep aan dat het aantal infecties dat door antibioticaresistentie is veroorzaakt, in Duitsland 15 tot 30 hoger is dan in Nederland en dat door toepassing van Nederlands beleid ook een reductie in Duitse ziekenhuizen mogelijk is.<sup>9</sup> De conclusie is dat er in Nederland

meer infecties voorkomen, maar dat deze eenvoudiger te behandelen zijn dan in Duitsland.

### Referentie-instituut

In Duitsland bestaat het Robert Koch-Instituut (RKI), de pendant van het RIVM. Het is een groot onderzoekscentrum in Berlijn onder verantwoordelijkheid van het Ministerie voor Gezondheid, waarvandaan ook de protocollen voor infectieregistratie (*Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen*), infectiepreventie (de eerder genoemde KRINKO) en behandelingsprotocollen voor antibioticagebruik (*Kommission Antimikrobielle Resistenz und Therapie-ART*) komen, zoals in Nederland verzorgd door Prezies, de WIP en de SWAB. Het RKI voorziet ook in een wekelijks journaal zoals de Nederlandse Signaleringsberichten, het *Epidemiologisches Bulletin*, met uitgebreide overzichten van infectiepercentages vanuit het hele land en er is een databank voor meldingsplichtige ziekten; hierin worden onder meer alle MRSA-bloedkweken in het land geregistreerd.<sup>10</sup> De resistentiegegevens worden in Duitsland sinds 2011 centraal geregistreerd in het ARS-Systeem vergelijkbaar met het ISIS-AR in Nederland.<sup>11</sup>

### Grote microbiologische laboratoria

Verschillende, deels internationale laboratoriumorganisaties zijn actief in Duitsland. *Sonic Healthcare group*, een dochteronderneming van *Sonic Healthcare Limited*, is een voorbeeld van een wereldwijde organisatie ontstaan in Australië. Vestigingen bevinden zich in de Verenigde Staten, Duitsland, Engeland, Ierland, België en Zwitserland. De website van de firma straalt aantrekkingskracht voor aandeelhouders uit. Zij bieden van oudsher dienstverlening in pathologie, later uitgebreid met radiologie, klinische chemie en microbiologie. In de tijdspanne vanaf 1982 heeft de organisatie zich verbreed door het aankopen van diverse kleinere organisaties in de verschillende landen waar zij zich vestigt. In Duitsland gaat het vanaf 2004 om zes organisaties die werden overgenomen.

Andere ondernemingen die Silvis noemt zijn *Amedes*, *Bioscientia* (ook onderdeel van *Sonic*), *Limbach* en *Synlab*. De laboratoria leveren hun diensten aan zowel huisartsen als ziekenhuizen. Dat geldt voor een breed scala: behalve microbiologie en klinische chemie, ook pathologie, radiologie en transfusiegeneeskunde. Veterinaire diagnostiek en technische hygiëne behoort tevens tot het leveringspakket. De laboratoria zijn dus georganiseerd volgens een bedrijfsmatige visie op laboratoriumdiagnostiek, er worden op zichzelf staande producten aangeboden en verkocht.

### Kwaliteitsverlies

Het aantal microbiologische onderzoeken is met het verdwijnen van de arts-microbioloog uit de ziekenhuizen in kwantiteit misschien enigszins afgenomen, in kwalitatieve

zin is dat in hoge mate het geval. Silvis weet uit ervaring hoe het er aan toe kan gaan, omdat het laboratorium in Regensburg ook diensten levert aan ziekenhuizen die de dienstverlening inkopen.

‘Toen ik daar werkte bezochten mijn collega’s en ik die ziekenhuizen, zoals de IC-bespreking, vaak zo’n drie keer per week. De verslaglegging van onze acute resultaten verloopt telefonisch. De definitieve resultaten volgen elektronisch. Het komt voor dat het ziekenhuis ervoor kiest een deel van de diagnostiek elders af te nemen. Door de verschillende leveranciers kunnen de uitslagen op verschillende plekken in het ziekenhuis binnenkomen. De behandelaar kan daardoor het overzicht van de resultaten van een patiënt verliezen. Verder komt de telefonische communicatie over een microbiologisch resultaat met een arts-microbioloog vaak niet gemakkelijk tot stand, behandelaar en arts-microbioloog kennen elkaar lang niet altijd en het overleg is vaak versplinterd over de verschillende onderdelen van de diagnostiek.’

Silvis signaleert ook dat de accenten in een commercieel laboratorium anders liggen. ‘De grote laboratoria richten de aandacht vooral op de logistiek van het proces, verkorten van doorlooptijd, kostenbesparing bij grotere volumes. Maar het verkorten van de transporttijd en van de periode tussen afname en inzetten van materiaal, het snel doorbellen van ter zake doende resultaten is geen aandachtspunt. Het belang van de patiënt staat niet voorop, het gaat vooral om doelmatigheid, niet om doeltreffendheid.’

### Wetgeving

De Duitse overheid heeft inmiddels beleidsmatig gereageerd op de geconstateerde tekortkomingen. Zo is er door het parlement (*Bundestag*) in maart 2012 een wetsvoorstel aangenomen dat gelieerd is aan de Infectieziektenwet. De wet verplicht de ziekenhuizen vanaf 2017 om per 400 ziekenhuisbedden een voltijd *Krankenhaustygeniker* (een medisch specialist voor infectiepreventie, zie onder) aan te stellen en een DIP per 100, 250 of 500 bedden, afhankelijk van beddenaantal op de Intensive Care, operatieve zorg of andere zorg.<sup>4</sup>

De kwalificatie van de *Facharzt Hygiene* is in detail door de KRINKO gedefinieerd. *Fachärzte Mikrobiologie und Hygiene* voldoen in alle deelstaten (*Bundesländer*) automatisch aan deze eisen, maar ook andere medisch specialisten kunnen na het volgen van een opleiding (variërend van 12 tot 18 maanden) *Krankenhaustygeniker* worden.

Verder hebben de richtlijnen van het RKI een verplichtend karakter gekregen. De wet verplicht ieder ziekenhuis tot het periodiek aanleveren van een overzicht van antibioticumgebruik en van de resistentie- en infectiepercentages.

### Commerciële infectiepreventie

Infectiepreventie is door de gebeurtenissen en daarop volgende wetgeving een belangrijk onderwerp geworden.

## Hygiëne in Duitsland

De Medische Microbiologie en Infectiepreventie in Duitsland kent een lange voorgeschiedenis. De *Freie Vereinigung für Mikrobiologie* werd in 1906 opgericht; onder de oprichters behoorden Robert Koch en Paul Ehrlich. In 1922 werd de naam gewijzigd in *Deutsche Vereinigung für Mikrobiologie* om in 1946 opnieuw omgedoopt te worden in *Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)*. Vanuit die traditie ontstond in de jaren 80, naast de *Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie* ook de *Facharzt für Hygiene und Umweltmedizin*. Daarna ontstonden er twee academische scholen, de ene meer klinisch-microbiologisch en epidemiologisch, de andere meer technisch, hygiënisch en milieugeoriënteerd. De Duitse hygiëneschool richt zich op desinfectie, lucht-, bouw- en handenhygiëne.

De scheiding in twee academische scholen leidde in 1992 tot de oprichting van het *Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH)*, waarin zich de meer technische hygiëne-artsen en ziekenhuishygiënisten vertegenwoordigd voelden; tegelijkertijd ontstond ook het *Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin*, waarin vooral de milieu-georiënteerde hygiëne-artsen zich vertegenwoordigd zien. De DGKH houdt zich meer met de praktische kanten van de ziekenhuishygiëne bezig; op de website worden aanwijzingen gegeven voor de handhaving van hygiëne maatregelen (bijvoorbeeld

met filmpjes voor campagnes voor handen wassen). Ook hier wordt als bestaansreden het inperken van milieuverontreiniging genoemd en de nadruk wordt gelegd op de praktische uitvoering van infectiepreventie. De vereniging geeft het *Zeitschrift für Hygiene und Medizin* uit. Bij de *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (de Duitse NWO) is tot nu toe alleen het DGHM geaccrediteerd waardoor zij voldoet aan de criteria voor een echte wetenschappelijke vereniging.

Vanaf 2012 moet er in elk ziekenhuis een medisch specialist verantwoordelijk voor infectiepreventie werken (*Facharzt für Hygiene und Umweltmedizin of Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie*). Aan het kwalificatieprofiel van deze medisch specialist voldoen alle artsen-microbioloog en hygiëne-artsen automatisch. Andere medische specialisten moeten een korte extra opleiding volgen. Deze laatste groep wordt vooral in kleinere ziekenhuizen (minder dan 400 bedden) ingezet; het zijn polyvalente artsen-microbioloog (ook wel arts-microbioloog 'light' genoemd).

De artsen-microbioloog hebben zich verenigd in het *Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie*. Van deze vereniging kunnen ook veterinaire met microbiologische interesse – zij het buitengewoon – lid worden. Deze vereniging houdt zich bezig met de beroepsbelangen in brede zin.

In Duitsland spelen de aanbieders daar ook op in. *Labor Limbach*, *Bioscientia* en *Synlab* bieden ondersteuning bij infectiepreventie, zoals het houden van hygiëne-inspecties, het geven van infectiepreventie-instructie, ondersteuning in geval van een epidemische verheffing, advies bij bouwen en verbouwing, zich daarbij beroepend op de richtlijnen van het RKI. Silvis: 'De websites van de commerciële laboratoria offeren van alles op het gebied van infectiepreventie, maar blinken niet uit in transparantie. Ze laten niet zien welke ziekenhuizen ze bedienen of om hoeveel bedden het gaat. Hoe denken zij de dagelijkse gang van zaken in een ziekenhuis te kunnen begeleiden?'

## Microbiologie en infectiepreventie in Nederland

In Nederland zijn van oudsher diverse laboratoria met winsttoegemerk aanwezig. Vaak gaat het om laboratoria die hun diensten aanbieden aan huisartsen, soms zijn ze ook voor een deel intramuraal actief, met name voor klinisch-chemisch onderzoek. De kwaliteitseisen, die een voorwaarde zijn voor accreditatie, verhinderen tot nu toe dat dit een grote vlucht neemt.

Wel is de afgelopen 10 jaar voortdurend druk uitgeoefend om laboratoriumvoorzieningen te concentreren. Het ligt ook voor de hand: concentratie levert kostenbesparing, toename in doelmatigheid, de steeds beter wordende ICT-voorzieningen zorgen voor een sluitende en snelle berichtgeving. Ook de fusies van ziekenhuisorganisaties leidden tot laboratoriumconcentraties. Dat nam allerlei vormen aan, samenvoeging van laboratoria van verschillende ziekenhuizen, overdracht van de diagnostiek aan commerciële laboratoria, zelfs het opzetten van een nieuw laboratorium in een gebied met lage grondprijzen onder directie van een aantal ziekenhuizen is overwogen. Vaak werd het microbiologisch laboratorium meegenomen in samenvoegingen van klinisch-chemische laboratoria. De politieke discussie wordt hoofdzakelijk over de klinisch-chemische laboratoria gevoerd. De aparte plek die de microbiologische dienstverlening, met zijn intensieve interactie met de kliniek en zijn taken voor de patiëntenzorg daarbij inneemt, krijgt onvoldoende aandacht. Dit ondanks een aantal ontwikkelingen zoals de nasleep van de Maasstad-epidemie en de oproep van de IGZ tot

het inrichten van controle op goede uitvoer van antibioticumbeleid (A-teams). De IGZ reageert fel op misstanden in de handhaving van de infectiepreventie in de intramurale zorg, hetgeen de beleidsvorming heeft beïnvloed. Of het de ontwikkelingen zoals die zich in Duitsland afspeelden kunnen voorkomen is allerminst zeker. Op dit moment kent Nederland in elk geval alleen nog huisartsenlaboratoria met een geringe deelname aan intramurale dienstverlening.

Silvis koos na haar vertrek uit Duitsland voor een regionaal werkend laboratorium. Voordelen van centralisatie worden daar gekoppeld aan een nauwe verbinding met de ziekenhuizen. De artsen zijn staflid en hebben een structurele band met de ziekenhuishygiënist. De ziekenhuizen zijn in de raad van toezicht vertegenwoordigd. Bovendien is er een doorlopende lijn naar de huisartsen uit de regio, waardoor de antimicrobiële resistentie goed kan worden gevolgd. Dat een regionale aanpak zinvol is wordt geïllustreerd in een onderzoek in de Euregio Groningen.<sup>12</sup> Of het model van een regionaal laboratorium de voorkeur verdient boven een laboratorium binnen de ziekenhuis muren is niet met zekerheid te zeggen. Zolang de korte lijnen met behandelaren en de betrokkenheid bij infectiepreventie maar zijn gegarandeerd.

## Dankbetuiging

Onder dankzegging aan de bijdragen van prof. dr. A.W. Friedrich en dr. M.G.R. Hendrix.

## Referenties

1. Peterson LR, Hamilton JD, Baron EJ, et al. Role of Clinical Microbiology Laboratories in the Management and Control of Infectious Diseases and the Delivery of Health Care. CID. 2001;32:605-11.
2. Cockerill FR, Smith TF. Response of the Clinical Microbiology Laboratory to Emerging (New) and Reemerging Infectious Diseases. J Clin Microbiol. 2004;42:2359-65.
3. www.onetonline.org/link/summary/29-1069.07
4. www.bmg.bund.de/ministerium/press/pressemittelungen/2011-01/infektionsschutzgesetz-im-kabinett.html
5. Glasner C, Albiger B, Buist G, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries. Euro Surveill 2013;18.
6. www.n-tv.de/wissen/600-000-Erkrankungen-jaehrlich-article1393906.html
7. www.rug.nl/news/2013/06/22-alex-friedrich
8. www.eursafety.eu
9. Jurke A, Köck R, Becker K, et al. Reduction of the nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus incidence density by a region-wide search and follow-strategy in forty German hospitals of the EUREGIO, 2009 to 2011. Euro Surveill 2013;18.
10. https://survstat.rki.de/
11. https://ars-rki.de/
12. Ciccolini M, Donker T, Köck R, et al. Infection prevention in a connected world: The case for a regional approach. Int J Med Microbiol 2013;303:380-7.

Verkoerte productinformatie VFEND (opgesteld: juli 2014). De volledige productinformatie (SPC) is op aanvraag verkrijgbaar. Samenstelling VFEND 50 mg en 200 mg filmomhulde tabletten bevat respectievelijk 50 mg en 200 mg poeder voor oplossing voor infusie, bevat 200 mg voriconazol per flacon, overeenkomend met een 10 mg/ml oplossing na reconstitutie. VFEND 200 mg poeder en oplossing voor infusie, bevat 200 mg voriconazol per flacon, overeenkomend met een 10 mg/ml oplossing na reconstitutie. VFEND 40mg/ml poeder voor orale suspensie bevat per ml 40 mg voriconazol. **Indicaties:** Voor volwassenen en kinderen in de leeftijd van 2 jaar en ouder voor de behandeling van invasieve oesophagitis, candidemië bij niet-neutropenische patiënten, flucanazol-resistente ernstige invasieve Candida-infecties, ernstige schimmelinfecties, veroorzaakt door *Scedosporium* spp en *Fusarium* spp. VFEND dient in eerste instantie te worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties. Profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij hoog risico alorgane hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) ontvangers. **Farmacotherapeutische groep:** Waarschuwingen en voorzorgen: Voorzichtigheid bij toediening aan patiënten met een overgevoelghed voor andere azolen. Voriconazol is geïndiceerd voor één van de hulpstoffen: gelijktijdige toediening met CYP3A4-substraten (terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, kinidine), rifampicine, carbamazepine, fenofenatol, ergotamine-alkaloiden (ergotamine, dihydro-ergotamine), efavirenz doses van 400 mg eenmaal daags of hoger, ritonavir (in een dosering van tweemaal daags 400 mg en hoger), salimusol en sinitimab. **Waarborgen en voorzorgen:** Voorzichtigheid bij toediening aan patiënten met een overgevoelghed voor andere azolen. Voriconazol is geïndiceerd met een verhoging van het QTc-interval. Er deden zich zeldzame gevallen voor van torsade de pointes bij patiënten behandeld met voriconazol, die risicofactoren vertoonden en de gelijktijdige geneesmiddelen toegediend kregen die mogelijk aan deze voorvallen hadden bijgedragen. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van voriconazol aan patiënten met patiëntelief pro-arrhythmische factoren. Elektrolytstoornissen dienen voor aanvang van de behandeling met VFEND te worden gecorrigeerd en gecontroleerd. Ernstige hepatische reacties, die meestal reversibel zijn na staken van de VFEND toediening, kunnen optreden. Patiënten die VFEND krijgen, moeten nauwgezet worden gecontroleerd op hepatische toxiciteit. De klinische behandeling dient te bestaan uit laboratoriumbeoordeling van de leverfunctie (specifiek ASAT en ALAT) bij de start van de behandeling met VFEND en tenminste wekelijks gedurende de eerste maand van de behandeling. De behandelbaar dient zo kort mogelijk te zijn, maar indien op basis van de betere risico-beoordeling de behandeling wordt voortgezet, kan de controlefrequentie worden verminderd tot maandelijks dik en geen veranderingen zijn in de leverfunctietest. Als de leverfunctietest opvallend verhoogt, dient VFEND te worden gestopt, tenzij de medische beoordeling van de kosten versus het risico van de behandeling voor de patiënt voortzetting van het gebruik rechtvaardigt. Controle van de leverfunctie dient zowel bij kinderen als bij volwassenen te worden uitgevoerd. Er zijn meldingen geweest van langdurige bijwerkingen met betrekking tot het zicht, inclusief troebel zicht, optische neuritis en papilloedeem. Acute nierfalen kan voorkomen, daarom is een controle van de nierfunctie noodzakelijk. Patiënten voor kinderen, met risicofactoren voor acute pancreatitis dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens behandeling met VFEND. Controle van serumamylase of -lipase kan worden overwogen. Patiënten ontwikkelen zelden exfoliatieve huidreacties tijdens VFEND behandeling. Wanneer zich bij een patiënt huiduitlag voordoet, dient hij zorgvuldig te worden gevolgd en dient de toediening van VFEND te worden gestopt en in geval van zware verschijnselen. Daarnaast is VFEND geassocieerd met fototoxiciteit en pseudoepitheliomat. Alle patiënten inclusief kinderen dienen tijdens de behandeling blootstelling aan direct zonlicht te mijden en maatregelen te nemen zoals beschermende kleding en zonnbrandcremes. Patiënten onder hoge zonnbeschermingsfactor (SPF) langdurig in het openbaar. **Langetermijnblootstelling (behandeling of profylaxe) langer dan 180 dagen (6 maanden):** vereist nauwkeurige beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's en artsen dienen daarom de noodzaak te overwegen om de blootstelling aan VFEND te beperken. De volgende ernstige bijwerkingen zijn geassocieerd in relatie tot langetermijnbehandeling met VFEND: Bij patiënten werd **glucoseklooftearom van de huid** (SCC) gemeld, sommige van deze patiënten hebben eerdere fototoxische reacties gemeld. Als fototoxische reacties optreden, dient multidisciplinair advies te worden ingenomen en de patiënt doveertezende te worden naar een dermatoloog. Stopzetting van de behandeling met VFEND en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen moet overwogen worden. Er dient systematisch en regelmatig dermatologische beoordeling plaats te vinden, wanneer de behandeling met VFEND wordt voortgezet ondanks het optreden van fototoxisch gerelateerde laesies om premaligne laesies vroegtijdig te kunnen detecteren en behandelen. De behandeling met VFEND dient te worden gestopt indien premaligne huidlaesies of metastatische tumoren ontstaan. **Bij patiënten met diabetes mellitus en verhoogde glucose waarden:** Bij patiënten met diabetes mellitus en verhoogde glucose waarden, dient de glycemie nauwkeurig te worden gevolgd en de insulinebehandeling te worden aangepast. **Controle van de veiligheid en werkzaamheid van VFEND niet aangetoond:** Voriconazol is geïndiceerd voor pediatrische patiënten van twee jaar of ouder. De orale biologische beschikbaarheid kan beperkt zijn bij pediatrische patiënten van 2 tot 12 jaar met metabool en een voor de leeftijd zeer laag lichaamsgewicht. In dat geval is de intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen. De frequentie van fototoxische reacties is hoger bij pediatrische patiënten. Omdat een uitwerking naar SCC is geassocieerd, zijn voor deze groep patiënten stringente maatregelen voor bescherming tegen licht gerechtvaardigd. Kinderen met letsel door rouwouding door zuur, zoals lenigheid of eeliden, dienen vermijding van zon en dermatologische controle aanbevolen, zelfs na het stoppen van de behandeling. **Polyploidie:** In het geval van behandeld gerelateerde bijwerkingen (hepatotoxiciteit, ernstige huidreacties inclusief fototoxiciteit en SCC, ernstige of aanhoudende visuele stoornissen en pericarditis) moet het gebruik van voriconazol gedicontinueerd worden en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen moet overwogen worden. Bij gelijktijdig gebruik met fenytoïne of riboflavine wordt een zorgvuldige controle van de fenytoïneconcentratie of volledige bioanalyse (bij riboflavine) aanbevolen. Gelijktijdig gebruik van voriconazol en fenytoïne of riboflavine dient vermeden te worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Bij gelijktijdig gebruik met efavirenz dient de dosis voriconazol verhoogd te worden tot 400 mg om de 12 uur en dient de dosis efavirenz verhoogd te worden tot 300 mg om de 24 uur. Gelijktijdig gebruik met een lage dosis ritonavir (100 mg tweemaal daags) en evelomius dient vermeden te worden. Een frequente controle op methadongerelateerde ongewenste bijwerkingen en toxiciteit, waaronder QTc-verlenging, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van voriconazol. Een dosisaanpassing van methadon kan noodzakelijk zijn. **Verlaging van de dosis allentani:** Fenitroïl en andere kortwerkende opiatiden die een op allentani gelijkende structuur hebben en door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met voriconazol. Aangezien de halfwaardetijd van allentani 4-voedig verlengt wordt wanneer allentani gelijktijdig met voriconazol wordt toegediend en aangezien het gelijktijdig gebruik van voriconazol met fenitroïl resulteert in een verlaging van de gemiddelde AUC<sub>0-12</sub> van fenitroïl, kan het nodig zijn de spoelgeïndiceerde bijwerkingen regelmatig te controleren (inclusief een langer toezicht op de ademhaling). **Verlaging van de dosis oxydoden:** Van fenitroïl, kan het nodig zijn de spoelgeïndiceerde bijwerkingen regelmatig te controleren (inclusief een langer toezicht op de ademhaling). **Verlaging van de dosis oxydoden:** Van fenitroïl, kan het nodig zijn de spoelgeïndiceerde bijwerkingen regelmatig te controleren (inclusief een langer toezicht op de ademhaling). **Verlaging van de dosis oxydoden:** Van fenitroïl, kan het nodig zijn de spoelgeïndiceerde bijwerkingen regelmatig te controleren (inclusief een langer toezicht op de ademhaling). **Verlaging van de dosis oxydoden:** Van fenitroïl, kan het nodig zijn de spoelgeïndiceerde bijwerkingen regelmatig te controleren (inclusief een langer toezicht op de ademhaling). **Verlaging van de dosis oxydoden:** Van fenitroïl, kan het nodig zijn de spoelgeïndiceerde bijwerkingen regelmatig te controleren (inclusief een langer toezicht op de ademhaling).



# Never a dull moment

## From one genome to the holo-genome

Prof. H.A. Verbrugh

*Afscheidsrede uitgesproken ter gelegenheid van het afscheid van prof. Prof. H.A. Verbrugh, gewoon hoogleraar Medische Microbiologie aan de Faculteit der Geneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam op 27 februari 2015*

There never was a dull moment, from the moment I started here as a freshman medical student until today.

This faculty of medicine formally started to provide a full curriculum in medicine in the year 1966 (not yet 50 years ago), it was founded by Dutch law passed on August 1<sup>st</sup> 1966. The first generation of professors was recruited locally and from elsewhere. They were lured to Rotterdam by professor Querido, the founding father of this faculty, to help build a new science-based, science-driven faculty of medicine. One of the talented teachers recruited was dr. Hans Galjaard, who came over from Leiden and TNO Rijswijk to become lector of Cell Biology in 1966 and professor and head of the department of Cell Biology in 1968, the year I started as a medical student.

Professor Hans Galjaard gave his first lecture to my class in the fall of 1968 in the only, rather uncomfortable, lecture hall available at that time, that of the old Dijkzigt hospital. Hans Galjaard presented, to our surprise, his first lecture not in the Dutch language, but in English and at the beginning of his address he warned us that we, as medical students – future medical scientists, doctors and teachers – better get used to English quickly since English was rapidly becoming the *lingua franca* of science in general, and of medical sciences in particular. That was a significant moment. How predictive his statement was, English is now indeed *the* language of science, as was Greek and Latin in the distant past, and French and German in more recent eras.

Indeed, Erasmus MC has grown into a highly internationally-oriented and internationally-connected university medical center and because we have many colleagues and friends from medical sciences from abroad here today, I have elected to prepare and deliver my farewell speech in English. Hopefully it will be easy to absorb for everyone here. I will try to avoid using *pidgin English* or the “*steen-kolenengels*”, as so fluently spoken by Louis van Gaal, the Dutch coach and high priest of football currently employed by the Football Temple of Manchester United in England.

Before I continue, I have to warn you, and make a so-called disclaimer: anything I will say is to be taken seriously only in so far that you realize that I am but a single person, and that science – medical science in particular – has been developing at a very high pace; much more knowledge is being published or presented every day, added to what already has been accumulated, more, much more than one person can absorb, let alone appreciate. The number of scientific papers published today – thousands – far exceed the presentations presented today at this symposium. Condensation and specialization have been the answers to cope with this explosion of knowledge.

We increasingly rely on reviews, summaries and so-called meta-analysis of the original research data; we cannot remain up-to-date on each of the topics in our daily practices, so we are happy to subscribe to on-line consultation sites such as UpToDate, where we find answers to our daily quest for the latest evidence-based information on all sorts of issues including clinical questions.

On the other hand scientists have increasingly tended to focus their attention on only a few topics, so did I. We have, by necessity, all become super-specialists with the outcome that we know more and more about less and less. This phenomenon is sometimes called the *explosion of ignorance*; it is not a new observation, it was already observed before I started high school, and it was mentioned in 1978 in the farewell address by professor Klaas Christiaan Winkler, the supervisor of my fellowship program in clinical microbiology in Utrecht. Winkler quoted Conway Zirkle from Pennsylvania State, who wrote in the journal *Science* in 1955 – 60 years ago – about the increasingly dangerous consequences of super specialization and fragmentation of science. Today we now have so much more data and information than in 1955, recently the term BIG DATA was coined, and we are struggling how to handle these vast bodies of data and maximize our profit from having accumulated all these pieces of information and knowledge. Zirkle in 1955 proposed that all scientists would be issued a diploma with a

disclaimer attached or an accompanying certificate with their diploma's and degrees stating the following:



hereby certifies that  
*Henri Alexander Verbrugh*  
does not know anything but medical microbiology.  
Please pay no attention to any pronouncement he  
may make on any other subject.  
However, he worked hard and he is potentially a  
valuable citizen,  
please treat him kindly....

Today we all talked about the Staphylococcus – *Staphylococcus aureus* in particular – the species of bacteria to which I have devoted about half of my scientific career. I would like to add some of my thoughts to the ones that the presenters have given. *Staphylococcus aureus* live in approximately a quarter of the population; also, the nose, gut and some parts of our skin are often colonized with *Staphylococcus aureus* so that generally when you sample a group of people approximately a third of them will be found to be a carrier. Carriers are otherwise healthy, they do not suffer from carrying these bacteria hanging around in their nose, throat, gut or skin.

In 1880 it was the Scottish surgeon Ogston who discovered the staphylococcus as the cause of wound infection after surgery. He systematically studied microscopic preparations made from the pus of such infected surgical wounds and, in the absence of photography, meticulously drew with a pencil what he saw through the microscope. His drawings showed clusters of bacteria lying in between the white blood cells, thereafter called staphylococcus because these clusters resemble bunches of grapes. Thus, the staphylococcus was identified because it caused postoperative wound infections in hospital.

Staphylococci in general were originally not taken very seriously, common bugs on the skin, only occasionally causing infections, a minor nuisance compared to the more deadly and more prevalent infectious diseases around in those days; but this view changed because of an incident, a disaster that occurred in Bundaberg, a small city located on the East Coast of Australia, in Queensland in 1927. At that time diphtheria was still a common and serious childhood disease, not only here but worldwide, and the public appreciated its communicability and the special vulnerability of young children. In the Australian province of Queensland, where Bundaberg is located, there were almost 2000 cases of diphtheria and 70 deaths in 1927. In those days in the whole of Australia more than 500 children died of diphtheria each year. In Bundaberg itself, 130 cases of diphtheria were noted in 1926 of which 3 died.

Thanks to the pioneering work of Emile von Behring from Germany and Shibasaburo Kitasato from Japan a vaccine against diphtheria had been developed in the early years of the 20<sup>th</sup> century; that first diphtheria vaccine consisted of a mixture of the diphtheria toxin and an antiserum against that toxin. The amount of antitoxin mixed with the toxin was carefully balanced, it was sufficient to neutralize the toxic effects of diphtheria toxin but it did not hamper its ability to elicit an antibody response in those that were inoculated with the mixture. It retained its immunogenicity, and was thus an effective vaccine *cocktail*. This Toxin-Anti-Toxin vaccine was introduced in Australia in the early 1920's and was recommended by the Health Board of the city of Bundaberg. The vaccine had to be administered repeatedly, in three consecutive weekly doses.

Many parents in Bundaberg welcomed the opportunity to have their children immunized and inoculations started on January 17<sup>th</sup> 1928. Inoculations were given by Doctor Thompson, the Medical officer of the Bundaberg city Health board and inoculations were again given 4, 5 and 7 days later without any problem. However, vaccine administered 10 days later, on Friday the 27<sup>th</sup>, resulted in disaster. On that day 21 children were inoculated by Thompson, 13 children received their first dose of vaccine and 8 children received their secondary inoculations. Within 24 hours 18 became severely ill and 12 died, many within hours of admission to hospital. They died in a clinical syndrome consisting of vomiting, diarrhea, high fever, and went on to develop cyanosis and unconsciousness.

A Royal Commission was installed to investigate the disaster, who called upon Doctor Frank MacFarlane Burnet, the later Nobel Prize winner, to lead the microbiological part of the investigation.





It turned out that a single, rubber-capped, bottle of vaccine had been used over and over again during the 10 days of inoculations, the bottle did not contain any preserving antiseptic, it had been issued without proper instructions, and during this usage had become contaminated with a strain of *Staphylococcus aureus*. The strain had been picked up from the skin of one of the children immunized in the days before the incident.

The staphylococcus isolated from the vaccine bottle was proved by Burnet to be identical with that isolated in pure culture from abscesses in all the children that were examined. Burnet obtained positive skin reactions in about half of a group of healthy people tested with a diluted filtrate of the staphylococcus, and the sera of some insensitive persons neutralized the filtrate. Thus, some healthy persons already possessed neutralizing antibodies against the filtrate. A lethal exotoxin was present and must have caused the rapid death of these children.

The puzzling feature of the Bundaberg disaster was that the staphylococci produced vomiting, diarrhea, unconsciousness, fever, and death, all within 24 hours, but that, apart from the injection site, no scattered foci of infection were found on autopsy.

Staphylococci were up to that time generally seen as rather innocuous residents of the skin that occasionally caused infection of the skin, especially furuncles and subcutaneous abscesses, and only infrequently caused deep invasive infections such as bloodstream sepsis and infections in bones, kidneys and the heart. Even in cases of deep infection the staphylococci were killing patients much more slowly – over periods of weeks or even months – much slower than the 24 hours observed at Bundaberg. From Burnet's work came the appreciation of the important role of staphylococcal exotoxins, alpha-toxin in particular, in the disease evoked by the staphylococci, and attempts were made to treat infections by applying antisera made against these exotoxins; formalin-inactivated alpha-toxin preparations were made and used for active immunizations in the hope that such vaccines would prevent staphylococcal infections; the vaccines could be shown to protect experimental animals against lethal doses of the alpha-toxin but such vaccine could not really protect animals from dying of infection when they were inoculated with live bacteria. The discovery of penicillin in 1928, by chance the year after the Bundaberg disaster, by Alexander Fleming, and its subsequent marketing during and after the Second World War effectively stopped research into the use of antisera and the further development of vaccines against staphylococcal infection. The era of antibiotics had begun and they were quickly found to be excellent agents in curing staphylococcal infections.

So, why are we still studying this bacterium anno 2015, 135 years after their discovery, why are we still discussing them in a symposium dedicated to the golden coccus? Well, we have not been able to eradicate staphylococcal infections

from society as we have done with smallpox, poliomyelitis, diphtheria, tetanus and a range of other infectious diseases. Staphylococci still cause much disease and death, both in the community and, especially, in the health care institutions around the world; we do not have an effective vaccine, despite numerous attempts over the past decades to make one.

In 1956, the Canadian clinical microbiologist Chris Dolman summarized the first 70 years of scientific inquiry into the staphylococcus and concluded that they had failed miserably to control the staphylococcus. We are now half a century later again, and indeed, we still have not silenced this bacterium, and, in spite of all our efforts, there are few scientists and clinicians around today that are confident that we will in the near future be able to completely prevent *S. aureus* infections.

In contrast, this bacterium has increased the stakes by acquiring resistance against many of the antibiotics we have introduced in our clinics since the Second World War. The Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* – well known as MRSA, and called The Hospital Bug in the Dutch lay press – has become entrenched in healthcare institutions across the globe, adding morbidity and mortality to the existing burden of suffering at the hand of the common staphylococcus. Because of its resistance to antibiotics MRSA can survive in an hospital environment, where the density of antibiotic use is highest, and, thus, there is selection pressure favoring the survival of the fittest, of the most resistant bacteria like MRSA.

However, we have learned much about the way staphylococci spread and survive, how the species of staphylococcus has developed and how this species is currently structured, how it can mutate and further evolve by exchanging its genetic information with fellow staphylococci and even with other species of bacteria. Basic scientists, infection prevention epidemiologists and clinicians have contributed significantly, as was presented in the symposium today by: Robert Skov from the Statens Serum Institute of Denmark, probably the institute with the longest experience in handling staphylococci; Alex van Belkum, now at bioMérieux France, but previously from Erasmus MC, who while at Erasmus MC developed molecular insights into the populations structure and pathogenesis of staphylococcal colonization and infection diseases; Lance Peterson, who works in Chicago now, but worked in the twin cities of Minneapolis/St. Paul in the State of Minnesota, where we first met in 1980, now well known for his research and lessons in staphylococcal control in the USA; Georg Peters, originally from Cologne, now in Münster, who has been in staphylococcal science from the start of his career in Cologne with professor Pulverer, he worked in Minneapolis as well. He published more on staphylococci than any of us present today; Jos van Strijp, from Utrecht, who further than most dissected the interactions between staphylococci with human host defense cells and defense proteins.

How did I become involved in staphylococcal research? Well, again luck or serendipity intervened. I was at the Utrecht laboratory of professor Winkler as a young fellow when Jan Verhoef returned to Utrecht in 1976 from a postdoc period in Minneapolis, Minnesota, USA, where he developed a life-long collaboration and friendship with the infectious disease internist Phil Peterson; they both became fascinated by the staphylococcus through the work of the infectious disease pediatrician professor Paul Quie, also in Minneapolis. Quie had discovered earlier the pathogenic basis for a pediatric disease called Chronic Granulomatous Disease of childhood, CGD, a rare but serious and life-limiting disease where infants repeatedly develop abscesses in lungs and other body sites usually caused by *Staphylococcus aureus*. They tended not to live beyond their adolescence. Paul Quie had discovered that the white blood cells of such children did not function properly; the white cells in our blood are the first line professional defense soldiers of our body, they can recognize and eat and kill bacteria, they are also called phagocytes, cells that eat. Although the white cells of CGD children could take up the staphylococci, phagocytize the bacteria, they could not kill the staphylococci once they were internalized. An inborn error in host defense was discovered.

In a leap of faith, Verhoef and Peterson decided that studying the interactions between white blood cells, the phagocytes, and the staphylococcus would be one way forward in the combat against staphylococcal infections, and they embarked on a decades long research on phagocytes and their interactions with staphylococci. Very interesting times for me, since I was asked to collaborate and so became Verhoef's first PhD fellow as summarized today by professor Jos van Strijp. Van Strijp and his team in Utrecht have since unraveled many parts of these interactions and have shown how well staphylococci know their man, their host, how well they can handle their hosts. I thank him, Jan Verhoef, Phil Peterson, Marijke van der Tol, Roel Peters, Erik Heezius, Kok van Kessel for working together and for all the opportunities they have given me. Later, in the 1980ies, after returning from a postdoc fellowship in the USA myself, we applied our phagocytosis expertise to clinical problems, in my case, trying to understand why patients with chronic kidney failure and treated with continuous peritoneal dialysis were having so frequent bouts of peritonitis especially by staphylococci living on our skin. In these patients their abdominal cavity is used as an exchange organ for cleaning their blood stream by using large quantities of dialysis fluids every day on a continuous basis.

We largely explained why their abdominal cavities were basically without proper defenses against staphylococci, the technique of peritoneal dialysis itself induced an extreme dilution of phagocytic cells in the abdominal cavity, and of opsonins. Furthermore, the CAPD fluids that were applied had been designed by kidney specialists

without any regards to preserving local host defenses in the abdominal cavity. In fact the fluids were rather toxic for phagocytic cells, not a very sustainable intervention we would say today. Again collaboration in research was key to success here, and I especially thank dr Liem Oe, Jan van der Meulen, professor Ab Donker, Hans van Bronswijk, Carola de Fijter, Nynke Posthuma and Harald Brulez from the Free University in Amsterdam, and Piet Leguit, Apollo Pronk and Anneke Zeillemaker from the Diakonessenhuis in Utrecht for that. We had a very good time.

But still we failed to control the depredations of the staphylococcus.

When moving to Rotterdam in 1993, I was fortunate to find a department of Medical Microbiology and Infectious Diseases that was also heavily interested in staphylococci. My predecessor here, Mark Michel, had a longstanding interest in staphylococci, originally he also was trained by Winkler in Utrecht, and he had invited me ten years before to collaborate and study the immune response of patients suffering from *S. aureus* blood poisoning. And we did. When I arrived at Erasmus MC, Jan Kluytmans was there as a fellow in medical microbiology, developing the idea that prevention of staphylococcal infection, especially in hospital infection, could be achieved by removing *S. aureus* from our bodies, especially from the nose, the foremost part of which is the favorite site of colonization. From previous literature it was known that people that carried *S. aureus* in their nose are more prone to post-operative wound infections with the staphylococcus compared to patients that do not carry *S. aureus*. Thus, we continued these studies with the main aim of trying to explain whether this strategy would really work on patients at risk for hospital infection with *S. aureus* and, at a more fundamental level, we wanted to know why about one third of mankind is a carrier of *S. aureus* and the others were not or only intermittently so. Again, through collaborations with many – including Alex van Belkum, Greet Vos, Heiman Wertheim, Lonneke Bode – we were able to prove that temporarily removing *S. aureus* from our nose and skin just before major surgeries will indeed prevent most post-operative wound infections by this bacterium, a preventive procedure that is now becoming routine.

To answer the second question, the determinants of *S. aureus* carriage, we have studied carriage in many groups of volunteers and patients, have learned how to type staphylococci better, and we have helped unravel the worldwide population structure of *S. aureus*, developed a human model of *S. aureus* carriage and measured antibody responses in volunteers and patients against multiple parts of the bacterium. We also compared carriers and non-carriers on a genetic level.

The team of collaborators around this topic was large, I cannot name them all, but it had Alex van Belkum as the inspiring foreman, and included Willem van Leeuwen, Jan Nouwen, Damian Melles, Juliette Severin, Debbie Bogaert, Marjolein van den Bergh, Nelianna Verkaik, Willem van

Wamel, Heiman Wertheim, all from Erasmus MC, and many collaborators from elsewhere.

The bottom line is that there is no single explanation, no single determinant, why some people are carriers of staphylococci and some are not: the host (genes and phenotype) plays a role – for example there is a linear relationship between the fasting level of glucose in blood and the probability of being a persistent nasal carrier of *S. aureus* as discovered by Jan Nouwen in 2004 in a large health survey among the elderly population in the Ommoord borough of this city. Staphylococcal genes play a role, but certainly also environmental factors including exposure to smoke. However, other species of bacteria present on the skin or mucosal surface also influence the carrier state, an interesting phenomenon that I will allude to later.



This picture was on the cover of the booklet presenting my inaugural address 20 years ago. In that lecture I argued that we in medicine, in public health, but also in the lay press were still using WAR as a the central metaphor to describe our relationship with microorganisms, we were *at war* with microorganisms all the time, and that in evolutionary terms we were struggling – combating constantly – with microorganisms; who would emerge as the fittest and survive in future times. Killing or – as in this picture – shooting bacteria with antibiotics or with disinfectants, or with boiling heat and freezing cold, were seen as legitimate weapons in our struggle for survival against these bacteria. It was *us versus them, eat or be eaten*. These war-based metaphors are still often used today. A completely different view, another paradigm and another metaphor was presented by Henry Isenberg in 1988, a few years before I came to the Erasmus MC. That view recognized that we humans are living in a microbial world, that microbes are everywhere, ubiquitous, and that microbes were already here on earth long before animals and plants developed, let alone the human species.

There are no natural germfree animals or plants. All are associated with microorganisms, including viruses.

Henry Isenberg emphasized the ecological interactions between man and microbes and argued that the vast majority of our countless daily interactions with microbes are perfectly without harm; they do not lead to any damage or disease manifestations.

After all, by that time it had become clear that all living matter was connected through evolutionary time, and that we were all coming from the same evolutionary tree of life. The history of the evolution of life on earth was revealed, decoded if you will, in the seventies and eighties by painstakingly comparing the genes of all sorts of living organisms. Especially genes coding for ribosomes turned out to be good clocks of evolution, as was suggested and applied by the evolutionary biochemist Carl Woese from Illinois, USA.

Through comparing ribosomal genes he came up with the universal tree of life, showing that life on earth started with Thermophiles, and further developed into three major domains of life today, Bacteria, Archaea, and Eucarya or Eukaryotes, in which latter branch plants and animals, including man, have evolved. In this way Darwin's dream of a single phylogenetic map covering all life forms, became a reality in the last two decades of the previous century.

In Isenberg's ecological concept man and microbes are living together, usually peacefully, often in a mutually beneficial manner. Harm or disease occurs only sporadically, as only one possible outcome in a continuum or spectrum of otherwise harmless or even beneficial interactions between microbes and man. As expressed by the American doctor and author Lewis Thomas:

*'Pathogenicity is not the rule. Indeed, it occurs so infrequently and involves such a relatively small number of species, considering the huge population of bacteria on earth, that it has a freakish aspect. Disease usually results from an inconclusive negotiation for symbiosis, an overstepping of the line by one side or the other, a biological misinterpretation of borders. —Lewis Thomas (1974)'*

Isenberg recognized that many microbial species are not able to live on human skin or mucosal surfaces, they do not tolerate the human *biosphere* so to speak. Microbial species that were not able to tolerate the human biosphere he named *Xenobionts*. However, quite a few species of microorganisms can tolerate our biosphere, for various periods of time, and he called them *Peribionts*. The spectrum species of microorganisms belonging to the human peribionts are rather specific for the human species; not only humans but each animal species has its own group of peribiontic microorganisms that it can associate with, that tolerate each other.

Also, plants live closely together with certain microorganisms, a classical example being the root nodules

on vegetables that contain nitrogen fixing bacteria of *Rhizobium* species; these bacteria induce nodule formation in the roots where they tend to live inside the plant cells, the bacteria fix atmospheric nitrogen into useable nitrogen compounds for the growth of the plant, whereas the plant produces carbon rich compounds for the growth of the bacterium, a true symbiotic relationship.

Since Isenberg much new information about the relationships between microorganisms and animal hosts has been accumulated, using more discriminating techniques of molecular biology and molecular imaging, we have powerful tools to actually see what is going on in these interactions between microbes and man. DNA sequencing, or reading the genetic code, is now a routine and rapid procedure by which we can identify and determine the relative number of bacterial species in any ecological niche. The data demonstrate that all animals and plants contain abundant and diverse populations of peribionts, collectively called microbiota. Apparently, mutually beneficial relationships between microbes and animals are a pervasive feature of life on this planet. We humans are no exception: the total number of microbes that colonize our body surfaces exceeds our total number of own cells by 10-fold. In general, animals contain circa  $10^9$  bacteria per gram of wet weight, which interestingly is similar to the density of bacteria in the rich soil of your garden. It has been estimated that the microbes in a typical human healthy gut comprise over 100 trillion ( $10^{14}$ ) cells. Most of these microbes are not merely in transit but rather inhabit defined niches of the host, they live there.

One other way to emphasize the importance of the microbiota is to compare the number of unique genes coded for by the peribiontic microorganisms of humans and the host genome. The human genome itself contains ca. 23,000 genes (Wei and Brent 2006), whereas the human microbiome was reported to contain over 9,000,000 unique genes corresponding to a ratio of bacterial to human genes of 390:1. In terms of the number of different species present in our peribiontic population:

- Human gut:** 5,700 species:  
Bacteroidetes, Firmicutes
- Human mouth:** 1,500 species:  
Lactobacillus, Staphylococcus,  
Corynebacterium, and various  
anaerobes
- Human skin:** 1,000 species:  
Actinobacteria, Firmicutes,  
Proteobacteria

In a closer look at the microbes in our gut: each person possesses its own personalized fingerprint of gut microbiota (Eckburg et al. 2005; Faith et al. 2013). However, there is a core microbiota of about 100 species that is

common to all humans and hundreds to thousands of microbial species that are present in a combination that is unique to each individual. A few years ago it was found that the gut microbiota of humans could be grouped in three so-called enterotypes, characterized by the dominant species present: Enterotype 1 microbiota are dominated by *Bacteroides*, enterotype 2 microbiota are dominated by *Prevotella* and enterotype 3 by *Ruminococcus*. Within a given enterotype there are clear positive and negative associations between the multiple species of microorganisms present. These complex human microbial communities are affected by factors such as lifestyle, dietary patterns, antibiotic usage, and by the host gender and genotype. Furthermore, these human microbiota undergo maturation from birth to adulthood and are further altered with aging.

An interesting comparative study of the distal gut microbiotas of primates apes, also called the 5 great apes species (including gorilla, chimpanzee, orangutan and *Homo sapiens*) was recently published by Ochman et al. They found a clear host-species specific signature of the gut microbial communities. He also found that the pattern of relationships among the 5 great ape species, inferred from their fecal microbial communities was identical and completely congruent with the known genetic relationships between the hosts (Ochman et al. 2010; Yildirim et al. 2010). Although the gut is continuously seeded by bacteria that are acquired from external sources and is influenced by diet, the study established that over evolutionary timescales, the composition of the gut microbiota among great ape species is phylogenetically conserved and has diverged in a manner consistent with vertical inheritance. This close match cannot be due to factors other than the evolutionary divergence of the hosts. Different species in the same location had different microbiota, while the same species living at different locales had the same microbiota. These data provide strong support for the fidelity of transmission of species-specific microbiota over long time periods.

Ochman concluded: *after all you are not what you eat .....*



Let us take a pause: Leonardo da Vinci depicting the so called Vitruvius man. It was drawn circa 1490 AD. Vitruvius himself was a Roman architect and civil engineer who lived in the first century before Christ. He is the only Roman architect from whom a written book has survived the ages. His surviving book, *De Architectura*, was rediscovered in the 15<sup>th</sup> century. According to Vitruvius, architecture is but an imitation of nature, nature gives us a sense of proportion, culminating in understanding the proportions of nature's greatest work of art: the human body. This led Vitruvius in defining his Vitruvian Man, as drawn later by Leonardo da Vinci: the human body inscribed in the circle and the square.



But today we are looking at the same body from a different perspective: we see man as but a part of a greater biological system, that was renamed the *holobiont*. The term holobiont was initially introduced independently by Mindell (1992) and by Lynn Margulis (1993) to describe a host and its primary symbiont; the meaning was subsequently expanded to include the host plus all of its peribiontic microorganisms, including viruses (Rohwer et al. 2002).

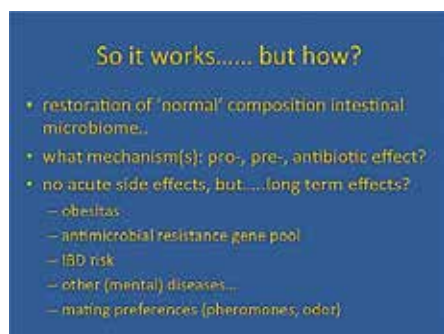
Recently, Eugen Rosenberg and Ilana Zilber-Rosenberg from Tel Aviv in Israel proposed a new concept, they stated that "Animals and plants can no longer be considered as individuals, but rather, all are *holobionts* consisting of the host and his or her peribiontic microorganisms. Thus, a holobiont consists not only of multiple species, but it

includes representatives of two or three of the domains of life plus viruses. As a result, the holobiont contains an enormous diversity of genetic material, taken together that is called the *hologenome*.'

The concept further holds that each holobiont (host + microbiota), constitute a unique biological entity, with the sum of the dynamic interactions within the holobiont giving rise to the genotype and phenotype of the organism, as we know it. The concept finally posits that the holobiont, being a unique biological entity, acts also as a level of selection in evolution. However, there is an emphasis on cooperation, rather than on competition, in the evolution of complexity. Considering the holobiont as a unique biological entity and a level of selection in evolution, means that the cooperation between the normal microbiota and the host generally leads to improved fitness. The host contribution to its microbiota is assumed to be mainly providing a protected environment (constant temperature, no predators) and abundant nutrition; however, peribionts may also benefit from living together with their host for a number of other reasons, including higher probability of genetic recombinations, efficient mechanisms for being transmitted to new hosts and cell density-dependent activities.

This paradigm of the holobiont is attractive, also from the point of view of future research on our relationships with the staphylococci. Staphylococci certainly are peribionts of animals, including humans, they belong to the human holobiont. They do not only interact with their human host, but are also, with the many other species of microorganisms, including viruses, part of the human holobiont. It may be so that only by addressing our research questions in the framework of this complex system of the holobiont we can hope to obtain the answers to seemingly simple questions like: why do some people carry *Staphylococcus aureus* and why do other people never carry *Staphylococcus aureus*, and why do some people, either carriers or non-carriers, develop *S. aureus* infections when going to surgery and others do not. Dissecting the human holobiont and understanding its way of life will be an exciting challenge for future research, and in terms of complexity easily compares with the challenge raised by the question how the human brains functions. I would say, happy hunting... Practical applications of the holobiont concept, in the form of probiotics, prebiotics, synbiotics, and phage therapy, have already shown promise in promoting health. Certainly the most spectacular experiment with probiotics was done here in the Netherlands a few years ago, when clinical researches from Amsterdam and Leiden were brave enough to do a randomized clinical trial of fecal transplantation in order to treat recurrent colitis due to overgrowth by *Clostridium difficile*. Such infection is an unfortunate side effect of antibiotic therapies, and can develop into a life-threatening clinical syndrome. It is difficult to treat and many patients have relapsing episodes.

They instilled, by oral route via an enteral tube, their patients with suspensions of diluted feces from healthy donors – here I termed such suspension the *Gado-Gado sauce of medical microbiology* – and indeed they were very successful in restoring the microbiota of the gut of those patients, they cured them of their disease manifestations for good, no more relapses!



It is a leap forward for sure, it fits with the holobiont paradigm perfectly, but we cannot skip the remaining questions for we may make serious mistakes. Already one case was recently described of a woman who was successfully treated with fecal microbiota transplantation but thereafter developed severe obesity similar to the obesity of her feces donor... Are we transferring resistance genes? Do we run the risk of transmitting diseases such as inflammatory bowel disease, or even change the way how we cope with stresses and mental diseases? Since there is also evidence for a role of peribionts in determining the recognition of kin versus strangers, e.g. by the production of specific odors, fecal transplantation may influence our mating preferences, so are we sure we are not transferring a new odor that is not appreciated by the partner. Will that in the end foster divorces?!

Thus, insights in how holobionts develop and work under various circumstances should be first be gleaned from experiments *in vitro* and *in vivo* experimental animal models, before applying it to human holobiontic relationships, like we have done in the past when studying the pathogenesis and treatment of diseases. Certainly our department at Erasmus MC has special expertise in building and maintaining animal models for various questions related to infection, expertise that was developed primarily by dr Irma Bakker-Woudenberg, who has pioneered several new advances in therapies including the use of liposomes in treating invasive fungal infections (collaborating with Siem de Marie, Sander Leenders, Raymond Schiffelers, Martin Becker to name but a few) with dr Wil Goessens and professor Johan Mouton, who has been looking at the selection of antimicrobial resistant bacteria in the gut under selective pressure of antibiotics, and who is now with Mouton and Jurriaan de Steenwinkel

actively pursuing therapies for pulmonary tuberculosis that are more effective and carry less risk of selecting antibiotic resistance. I trust this work will be continued.

In the meantime, what do we do with *Staphylococcus aureus*, MRSA in particular? This pandemic has to be controlled, since if we cannot control MRSA, can we control other emerging resistances? We can control MRSA and resistance emergence, but only if we apply all that we know better. Clearly MRSA has been maintained at rather low levels in a few countries in the world, including the Netherlands. The search and destroy policy for controlling MRSA was introduced in the Netherlands by the working party for infection prevention (WIP) as a direct result of the introduction of the first MRSA cases in the Netherlands in the eighties. This policy has been adhered to by almost all Dutch hospitals and, therefore, has worked so far in spite of many predictions that, in the end we, as a small nation surrounded by MRSA endemic countries, would be overrun by MRSA from abroad. This did not happen. Later, when we detected that many of our pigs and other animals on our farms here in the Netherlands were carrying MRSA, once more it was predicted that we would be overrun within a few years from this animal source. Again, this did not happen, probably because MRSA from pigs are animal-adapted, and are sufficiently different that they do not fit well within the human holobiont. Lucky us! Lance Peterson has presented his efforts in controlling MRSA in his setting in the USA, also applying the principles of search and destroy and showed that it will work in bringing down the MRSA infection rates in countries like the USA that have been overrun by MRSA in the past. Similarly, the rate of MRSA infections in the 153 Veterans Administration hospital system of the USA was reduced by 75 percent after introducing the search and destroy principles in their setting. By now countless MRSA infections have been prevented.

Thus, infection control measures can be highly effective. We here at Erasmus MC have been firm supporters of the strategy, and probably have faced the most MRSA challenges in the Netherlands. Jan Kluytmans, Greet Vos, Juliette Severin and myself have promoted it persistently wherever we go.

The success of controlling MRSA and other antimicrobial resistances in the Netherlands is, thus, not so much a result of developing new science, but rather applying old science in a concerted fashion, using our professional societies, including the WIP and the working party on antibiotic policy (SWAB). I firmly believe that we as professionals should remain in the lead, and we should, thus, continue to cherish our professional platforms.

Hospital infections in general can be now be surveyed much more easily than in the past. I spoke earlier of our struggle with BIG DATA, but the data banks in hospitals have become rich in data. They contain increasing

amounts of information, albeit scattered, that we can put to good use in infection prevention; we can now query them, nearly real time and at low cost, with intelligent algorithms to tell us who in the hospital has likely acquired a hospital infection and who not, and, even better, who will likely develop an hospital infection in the near future so that we can intervene sooner. The era presented in *Minority Report*, a 2002 science fiction movie, is upon us, grabbing the perpetrator before he hits. Similarly, monitoring and intervening with the use of antibiotics in hospitals can now be done via similar IT approaches in the framework of our antibiotic stewardship programs. Who is receiving what antibiotic and how appropriate is it, is there reason to intervene? Dr Roel Verkooijen and his fellow Roel Streefkerk at our department have made progress along these lines, and I hope they will be able to continue to do so. It should be stressed that developing such intelligent programs cannot be left to outsiders, it requires the input of professionals from within medical microbiology and infectious diseases.

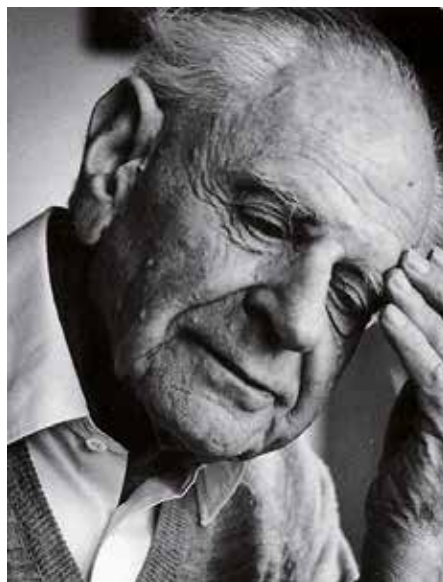
One other important platform that relies on the input of scientists/ professionals, and is based on science, is the Dutch Health Council, a council that I have had the privilege to serve on for more than 10 years. Professor Pim van Gool is now chairman of the Health Council and I am sure he will let the Health Council continue to be the best place for the government to obtain sound, i.e. science-based advice in how to manage infectious disease related societal problems. I do trust that you will respond to his call when the council needs your expert input.

Unfortunately, I have no time to mention all that has passed in my days here, but in general express my great appreciation for all the fine collaborations I was part of at Erasmus MC, there was never a dull moment.

Now I make full circle. I was born in Indonesia on a small island called Bilitung. I repatriated to the Netherlands in 1958, when I was eight. My father was a medical doctor, a graduate from the *Nederlands Indische Artsen School* in Surabaya, and he was working for the Biliton mining company at the time of my birth. One of my reasons to study medicine, and medical microbiology in particular, was that I envisaged to someday go back and contribute to the welfare of the people there. That opportunity arrived in 1998 when I was asked by Jos van der Meer to join in a group of Dutch scientist to participate in the KNAW Science Program Indonesia Netherlands. Professor Peterhans van den Broek from Leiden, Monique Keuter from Nijmegen, Inge Gysens and I from Erasmus MC were involved in a joint study with prof Gardjito Widjoseno and dr Kuntaman from Surabaya, prof Ariawan and prof Hendro Wahyono from Semarang into the use of and resistance against antibiotics in Indonesia; four PhD theses came from that effort (Juliette Severin, Endang Lestari, Offra Duerink and Usman Hadi), and we have continued

to collaborate ever since. On April 22<sup>nd</sup> 2015 Helmia Farida from Semarang will have her PhD defense here at Erasmus MC. I thank them all for their collaboration. Prof Kuntaman from Surabaya became my best friend in Indonesia, but I can mention many others colleagues, dr Anis, dr Fera and dr Asti from Jakarta, professor Sanarto and dr Dewi from Malang, prof Nasrum from Makassar, are here today. Kuntaman gave his views on my contribution to the development of clinical microbiology in Indonesia, I thank him for his kind words and for awarding me the honorary membership of the Indonesian Society of Clinical Microbiology (PAMKI). This also brings me to the so-called Dutch Foundation for Post-Academic Medical Courses in Indonesia, a Foundation that was started on the initiative of the late Prince Claus of the Netherlands. The Dutch Foundation has been very successful in preparing and fielding courses in Indonesia, spreading up-to-date medical science for more than 25 years by their courses in a collaborative effort with the University of Indonesia in Jakarta and the Airlangga University in Surabaya. That is the reason I have elected them to be recipient of any gift for my Farewell. They do good work.

Marc Bonten elegantly spoke this morning of the noble art of 'being against'. He spoke of me. Certainly I recognize his view and realize that I have been critical, sometimes too critical perhaps, of other scientists' claims and statements. I apologize when I have caused any fellow scientist to feel offended by me in course of scientific discussions; that was never the intention.



Rather I am a follower of Karl Raimund Popper, the Austrian-English philosopher of science itself, who took the falsifiability of hypotheses as the sharp demarcation line between what are scientific and what are non-scientific theories and hypotheses. If a theory or hypothesis cannot be properly tested for being possibly false, i.e.

cannot be tested not to be true, then it is not science; by extension according to Popper, it is the task of scientists to try to falsify or nullify theories or hypotheses proposed, in the first place their own theories and hypotheses, rather than try to prove their favorite theories or hypothesis to be correct by selectively collecting and presenting only the evidence that supports them. Only by repeatedly and persistently trying to falsify a hypothesis, and by repeatedly failing to do so, does one increase the chances that the hypothesis is actually true or, rather, closer to the truth. In this sense I have indeed always been critical of statements, hypotheses and theories, can they be falsified?

Has enough effort been spent to try to falsify them by those that propose the theory? It is always a worthwhile exercise, discriminating between science and non-science, between what we can know to be true and what not, what is more or less certain and what can only be classified as a belief. When, acting as the chairman of the Erasmus MC graduation committee, addressing medical students at the time they received their diploma as a medical doctor, I always ended the ceremony with quoting Karl Popper:

*In politics as in medicine those that promise the most are most likely to be a quack...*



# Middle East Respiratory Syndrome coronavirus, een update

C.B.E.M. Reusken, M.P.G. Koopmans

## Aanleiding

Het Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) is een coronavirus dat voor het eerst werd geïdentificeerd in patiënten met ernstige respiratoire klachten in het Midden-Oosten in 2012. Eind juni 2015 waren er bij de WHO 1.356 bevestigde gevallen gerapporteerd, onder wie 484 doden.<sup>1</sup> Het klinisch spectrum van MERS-CoV-infecties varieert van asymptomatische infectie, via mild-respiratoire klachten tot ernstige pneumonie en acuut respiratoir distress syndroom (ARDS). Een typische presentatie van een MERS-CoV-infectie omvat koorts, hoesten en kortademigheid. Soms wordt een infectie gekenmerkt door gastro-intestinale klachten, vooral diarree. Ouderdom, comorbiditeit en verminderde immuniteit zijn risicofactoren voor infectie met MERS-CoV en een ernstig verloop van het ziektebeeld. Gebaseerd op registratie van laboratoriumbevestigde gevallen ligt de mortaliteit rond 36 procent. Alle bevestigde casus hebben een directe of indirecte epidemiologische link met het Midden-Oosten.<sup>2,3</sup> In juni 2015 vond voor het eerst een grote uitbraak plaats buiten het Arabische Schiereiland, na introductie van het virus door een reiziger die na een bezoek aan het Midden-Oosten terugkeerde in Zuid-Korea.<sup>1</sup> Deze uitbraak, die op 29 juni 2015 182 individuen omvatte, inclusief een introductie vanuit Zuid-Korea naar China, is aanleiding om de laatste stand van zaken over MERS-CoV, en in het bijzonder de uitbraak in Zuid-Korea, te bespreken.

## Epidemiologie

Primaire gevallen (gevallen waarbij de bron vermoedelijk zoönotisch is) zijn gerapporteerd in Iran, Jemen, Jordanië, Koeweit, Oman, Qatar, Saudi-Arabië (SAU) en de Verenigde Arabische Emiraten (VAE), met enkele ziekenhuisgerelateerde epidemiologische verheffingen in SAU en VAE. Algerije, Duitsland, Egypte, de Filipijnen, Frankrijk, Griekenland, Italië, Libanon, Maleisië, Nederland, Oostenrijk, Thailand, Tunesië, Turkije, de Verenigde Staten en het Verenigde Koninkrijk meldden gevallen geïmporteerd vanuit het Arabische schiereiland, in enkele gevallen gepaard gaande met secundaire transmissie. Verreweg de meeste gevallen (ongeveer 85 procent) worden gerapporteerd in SAU.<sup>1,3</sup>

Van de eerste 1.338 bevestigde gevallen die zijn gerapporteerd aan de WHO op 19 juni 2015, was 66 procent man en de mediane leeftijd was 50 jaar (variërend van 9 maanden tot 99 jaar).<sup>1</sup> De gemiddelde duur van de incubatieperiode wordt geschat op 5,2 dagen, maar varieert van 2 tot 14 dagen.<sup>3</sup> Mens-op-mens-transmissie wordt regelmatig beschreven. Hierbij gaat het om secundaire transmissie in familiekring en in het bijzonder om nosocomiale infecties. Het virus lijkt tot nu toe niet gemakkelijk overdraagbaar tenzij er nauw contact is geweest zonder beschermende maatregelen. Een studie in huishoudens vond serologische aanwijzingen voor infectie bij 4 procent van de huishoudcontacten van bevestigde MERS-casus in SAU. In zorginstellingen zijn enkele grote uitbraken beschreven. In maart en april 2014 werd een grote toename van het aantal MERS-casus in SAU geregistreerd, gerelateerd aan een ziekenhuis in Jeddah. Er zijn geen aanwijzingen dat deze toename in MERS-incidentie het gevolg was van veranderingen in het virus zelf of een verruiming van het testalgoritme. De WHO concludeerde dat schending van preventieprotocollen voor ziekenhuisinfectieziekten, mogelijk in combinatie met een seizoensgebonden toename van het aantal primaire infecties, aan de basis van de uitbraak in Jeddah lag. Ook in andere steden zijn ziekenhuisuitbraken beschreven. Binnen de ziekenhuizen wordt het seriële interval (de periode tussen opeenvolgende gevallen in een transmissieketen) geschat op 7,6 dagen, variërend van 2,5 tot 23,1 dagen.<sup>3,4</sup> Hierbij is niet uit te sluiten dat gevallen gemist zijn, en het werkelijke seriële interval korter is.

Serologische studies in verschillende cohorten laten zien dat niet-opgemerkte MERS-CoV-infecties in SAU en Qatar op kleine schaal voorkomen. Een puntprevalentiemeting van een representatieve steekproef van de bevolking van SAU vond aanwijzingen voor doorgemaakte infectie bij 0,15

M.P.G. Koopmans, afdeling Viroscience, ErasmusMC, Rotterdam, Centrum voor Infectieziektenbestrijding, RIVM, Bilthoven, Correspondentieadres: C.B.E.M. Reusken, afdeling Viroscience, ErasmusMC, Rotterdam, e-mail: c.reusken@erasmusmc.nl.

procent van de onderzochte personen. Dat percentage was hoger bij mensen met intensief diercontact (3,5 procent).<sup>4</sup> In Qatar werden MERS-CoV-antistoffen aangetoond in sera van gezonde dromedarisslachten, medewerkers van de dromedarismarkt en dromedarishouders, maar niet in sera van schapenhouders en bouwvakkers. Bij 20 van 298 personen die dagelijks contact hadden met dromedarissen werden de antistoffen gedetecteerd.<sup>5</sup> De twee studies zijn niet direct met elkaar te vergelijken daar er gebruik is gemaakt van verschillende serologische testen, ieder met een eigen sensitiviteit en specificiteit.

### Dierreservoir

MERS-CoV is een zoönose. Bestudering van MERS-CoV-sequenties verkregen uit niet-gerelateerde casus geeft aan dat de huidige diversiteit van MERS-CoV bij mensen het beste te verklaren is door een reeks onafhankelijke, geografisch geclusterde, zoönotische gebeurtenissen in het Midden-Oosten. De huidige bewijslast duidt op een scenario waarin een nauw aan MERS-CoV verwant virus endemisch voorkomt bij de dromedarispopulatie. In augustus 2013 is voor het eerst een verband gelegd tussen dromedarissen en MERS-CoV. In een serologische studie bij dromedarissen uit Spanje (Canarische eilanden) en Oman werden in respectievelijk 14 en 100 procent van de dromedarissen MERS-CoV neutraliserende antistoffen aangetroffen, wat duidt op circulatie van MERS-CoV of een zeer nauw verwant virus in dromedarissen. Sindsdien zijn antistoffen tegen MERS-CoV aangetroffen bij dromedarissen in zowel gebieden met primaire humane gevallen als in gebieden in Afrika waar (nog) geen primaire humane gevallen zijn gemeld. Het eerste directe bewijs voor infectie van dromedarissen met MERS-CoV werd gevonden bij onderzoek naar aanleiding van een cluster van twee patiënten gelieerd aan één buitenverblijf nabij de dromedarisrenbaan in Qatar waar verschillende groepen hobbydieren werden gehouden. In neuswatten van 3 van de 14 aanwezige dromedarissen werden MERS-CoV-sequenties aangetroffen. De sequenties waren bijna identiek aan de sequenties van de



twee humane MERS-casussen gelieerd aan deze locatie.<sup>2,3</sup> Studies bij dromedarissen in SAU en Qatar suggereren dat een eerder doorgemaakte infectie of de aanwezigheid van maternale antilichamen geen volledige bescherming tegen (her)infectie biedt.<sup>2,3,6</sup> Retrospectieve analyse van sera uit SAU, Kenia en Somalië laat zien dat MERS-CoV al minimaal 25 jaar bij dromedarissen in Afrika en het Arabische schiereiland circuleert, maar sequentie-onderzoek suggereert dat de herkomst van de huidige virussen rond 2010 ligt. Dat zou kunnen betekenen dat er een verandering is opgetreden bij de dierlijke virussen waardoor zij gemakkelijker aanleiding geven tot zoönotische infecties. Jonge dromedarissen (jonger dan 2 jaar) blijken vaker acuut geïnfecteerd dan volwassen dieren en zijn waarschijnlijk het meest besmettelijk. Mogelijk betekent dit een verhoogd risico op humane infecties in het voorjaar gedurende het kalverseizoen. Er zijn geen aanwijzingen dat dromedarissen ernstig ziek worden van MERS-CoV-infecties. Enkele veldstudies en een onderzoek waarin experimentele infectie werd gebruikt, maken melding van lichte respiratoire klachten bij de dieren zoals een loopneus. Alhoewel er geen twijfel lijkt te bestaan over de rol van dromedarissen in de epidemiologie van MERS-CoV, is de transmissieroute bij veel primaire gevallen nog altijd onduidelijk. Daarnaast worden er vele primaire casus beschreven die geen melding maken van contact met dromedarissen of hun producten, waarbij het de vraag is of milde of asymptomatische humane infecties tot transmissie kunnen leiden.<sup>2,3</sup>

### Uitbraak Zuid-Korea, 2015

Op 20 mei 2015 maakte Zuid-Korea melding van de eerste MERS-casus in het land, een 68-jarige man die een week na terugkomst van een handelsreis in het Midden-Oosten (Qatar, Oman, SAU, Bahrain) respiratoire klachten ontwikkelde. Op 29 juni 2015 waren er 182 casus gemeld gerelateerd aan deze enkele introductie van het virus in Zuid-Korea, waaronder 1 casus in China. De mortaliteit tot nu toe is 18 procent. De gemiddelde leeftijd is 55,4 jaar (variërend van 16 tot 87 jaar) en 61 procent is man. Nosocomiale transmissie is verantwoordelijk voor deze verspreiding, met transmissie naar andere patiënten (45 procent van de casus), medisch personeel (20 procent) en bezoekers (35 procent). Er zijn een tiental 4<sup>e</sup>-generatie-infecties vastgesteld naast vele secundaire en tertiaire gevallen.<sup>1,6</sup>

Er zijn geen aanwijzingen dat het virus dat in Zuid-Korea circuleert mutaties heeft ondergaan die het virus makkelijker overdraagbaar maken van mens op mens. Wel zijn verschillende factoren geïdentificeerd die hebben bijgedragen aan de snelle verspreiding van MERS-CoV vanuit één puntbron. Na de start van symptomen bij de indexcasus heeft het negen dagen geduurd voordat de diagnose werd gesteld. Ondertussen had de patiënt vier verschillende ziekenhuizen bezocht ('doctor shopping'



is een gebruikelijke gang van zaken in Zuid-Korea). De initiële diagnose heeft te lang geduurd omdat de patiënt verzwegen in het Midden-Oosten te zijn geweest en de behandelend artsen niet bekend waren met MERS. Tijdens de bezoeken aan de vier ziekenhuizen heeft de index 57 mensen geïnfecteerd wat, onder andere via *doctor shopping*, een derde generatie patiënten opleverde van meer dan 100 individuen. Overvolle eerstehulpafdelingen en ziekenhuiskamers en risicohandelingen in die ruimtes (vernevelen van medicatie) hebben waarschijnlijk bijgedragen aan de omvangrijke verspreiding. Daarnaast is het in Zuid-Korea gebruikelijk om met veel familieleden en vrienden op doktersbezoek te gaan en patiënten die zijn opgenomen te bezoeken. De inmiddels genomen controlemaatregelen lijken effect te hebben: doctor-shopping is in de derde generatie patiënten sterk gereduceerd en de uitbraak lijkt over haar hoogtepunt heen. Aangezien MERS-CoV in Zuid-Korea niet in dierreservoirs circuleert, is de verwachting dat de uitbraak door snelle laboratoriumdiagnostiek, strikte isolatie, goede contactopsporing in combinatie met quarantainemaatregelen en strikte infectieziektepreventiemaatregelen in ziekenhuizen, onder controle komt en Zuid-Korea weer MERS-CoV-vrij wordt.<sup>1,7</sup>

## Conclusie

MERS-CoV is endemisch in dromedarispopulaties in het Midden-Oosten en Afrika. Dromedarissen en producten van dromedarissen zijn hoogst waarschijnlijk de primaire bron voor zoönotische transmissie van het virus. Overdracht van mens tot mens lijkt inefficiënt en vindt hoofdzakelijk plaats in huiselijke kring en ziekenhuissetting. Ernstige klinische manifestatie gaat doorgaans gepaard met aanwezigheid van comorbiditeit en immuno-incompetentie. De uitbraak in Zuid-Korea in mei-juli 2015 is vergelijkbaar met eerdere ziekenhuisgerelateerde uitbraken in het Midden-Oosten waarbij gebrekkige infectieziektenpreventiemaatregelen en overvolle ziekenhuizen de belangrijkste rol spelen.

In de laatste update van de Koreaanse overheid van 12 augustus 2015 werd melding gemaakt van 186 bevestigde casus, onder wie 36 doden. Nog 10 casus zijn onder medische behandeling, er zijn geen mensen meer in

quarantaine. In totaal zijn 16.693 personen in isolatie/quarantaine geweest. De uitbraak lijkt onder controle en Zuid-Korea zal binnen enkele weken officieel MERS-vrij zijn.

## Referenties

1. WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Summary and Risk Assessment of Current Situation in the Republic of Korea and China- as of 19 June 2015. WHO, 2015. [www.who.int/emergencies/mers-cov/mers-cov-republic-of-korea-and-china-risk-assessment-19-june-2015.pdf](http://www.who.int/emergencies/mers-cov/mers-cov-republic-of-korea-and-china-risk-assessment-19-june-2015.pdf)
2. Mackay IM, Arden KE. Middle East respiratory syndrome: An emerging coronavirus infection tracked by the crowd. *Virus Res* 2015;202:60-8.
3. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:465-522.
4. Muller MA, Meyer B, Corman VM, et al. Presence of Middle East respiratory syndrome coronavirus antibodies in Saudi Arabia: a nationwide, cross-sectional, serological study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:559-64.
5. Reusken CB, Farag E, Haagmans B, et al. Occupational Exposure to Dromedaries and Risk for MERS-CoV Infection, 2013–2014. *Emerg Infect Dis* 2015;21.
6. Farag E, Reusken C, Haagmans B, et al. High proportion of MERS-CoV shedding dromedaries at slaughterhouse with potential epidemiological link to human cases, Qatar 2014. *Infection Ecology and Epidemiology* 2015;1015;5:28305.
7. Cowling BJ, Park M, Fang VJ, Wu P, Leung GM, Wu JT. Preliminary epidemiological assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May to June 2015. *Euro Surveill* 2015;20(25):pii=21163.

### Verkorte productinformatie ECALTA (opgesteld: september 2014).

#### De volledige productinformatie (SPC) is op aanvraag verkrijgbaar.

**Samenstelling:** ECALTA bevat 100 mg anidulafungine per injectieflacon. De gereconstitueerde oplossing bevat 3,33 mg/ml anidulafungine en de verdunde oplossing bevat 0,77 mg/ml anidulafungine. **Indicaties:** Behandeling van invasieve candidiasis bij volwassen patiënten. **Farmacotherapeutische groep:** Antimycotica voor systemisch gebruik, andere antimycotica voor systemisch gebruik, ATC-code: J02 AX 06. **Dosering:** De behandeling met ECALTA moet worden uitgevoerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van invasieve schimmelinfecties. De eenmalige aanvangsdosis van 200 mg dient op dag 1 te worden toegediend, daarna gevolgd door dagelijks 100 mg. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een behandeling van langer dan 35 dagen met de 100 mg dosis te onderbouwen. De veiligheid en werkzaamheid van ECALTA bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Op basis van de momenteel beschikbare gegevens kan geen doseringsadvies worden gedaan. Het wordt aanbevolen om ECALTA toe te dienen met een infusiesnelheid die niet hoger is dan 1,1 mg/minuut (overeenkomend met 1,4 ml/minuut wanneer gereconstitueerd en verdund conform instructies). ECALTA mag niet worden toegediend als een bolusinjectie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen; overgevoeligheid voor andere geneesmiddelen uit de groep van echinocandinen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** ECALTA is niet onderzocht bij patiënten met *Candida-endocarditis*, osteomyelitis of meningitis. De werkzaamheid van ECALTA is alleen geëvalueerd in een beperkt aantal neutropene patiënten. Verhoogde waarden van leverenzymen zijn waargenomen bij gezonde personen en patiënten die met anidulafungine werden behandeld. Bij een aantal patiënten met een ernstige onderliggende medische aandoening die gelijktijdig meerdere geneesmiddelen kregen naast anidulafungine, zijn klinisch significante leverafwijkingen opgetreden. Gevallen van significante leverstoomen, hepatitis en leverfalen kwamen soms voor tijdens klinische onderzoeken. Bij patiënten met verhoogde leverenzymen tijdens behandeling met anidulafungine dient te worden gecontroleerd op tekenen van verslechterende leverfunctie en dient het risico/voordeel van voortzetting van behandeling met anidulafungine geëvalueerd te worden. Anafylactische reacties, waaronder shock, zijn gemeld bij het gebruik van anidulafungine. Indien deze reacties voorkomen, dient de behandeling met anidulafungine te worden stopgezet en dient passende behandeling te worden gegeven. Infusiegerelateerde bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van anidulafungine, waaronder uitslag, urticaria, blozen, pruritus, dyspneu, bronchospasmen en hypotensie. Infusiegerelateerde bijwerkingen komen weinig voor wanneer de snelheid waarmee anidulafungine wordt geïnfundueerd niet hoger is dan 1,1 mg/minuut. In een onderzoek bij ratten is verergering van infusie-gerelateerde reacties door gelijktijdig behandeling met anesthesica waargenomen waarvan de klinische relevantie onbekend is. Men dient voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van anidulafungine en anesthesica. Patiënten met een zeldzame erfelijke fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Bijwerkingen:** Bijwerkingen waren meestal licht tot matig en leidden zelden tot stopzetting van de behandeling. De meest gerapporteerde, zeer vaak voorkomende bijwerkingen ( $\geq 1/10$ ) zijn: hypokaliëmie, diarree, misselijkheid. Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) zijn waargenomen: hyperglykemie, convulsie, hoofdpijn, hypotensie, hypertensie, bronchospasme, dyspneu, braken, verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde aspartaat-aminotransferase, verhoogde bilirubine in het bloed, cholestase, uitslag, pruritus, verhoogd creatininegehalte in het bloed. Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) zijn waargenomen: coagulopathie, blozen, opvliegers, pijn in de bovenbuik, verhoogde gamma-glutamyl-transferase, urticaria, pijn op de infusieplaats. Bijwerkingen van spontane meldingen met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn: anafylactische shock, anafylactische reactie (zie "Waarschuwingen en voorzorgen"). **Afleveringsstatus:** UR. **Verpakking en Registratienummer:** ECALTA, 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie: EU/1/07/416/002 (1 injectieflacon met 100 mg poeder). **Vergoeding en prijzen:** ECALTA wordt vergoed volgens de beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-index tax. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636). Registratiehouder:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**

1. Reboli AC et al; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine* 2007;356(24):2472-82.\* 2. Glöckner et al, Treatment of invasive candidiasis with echinocandines. *Mycoses*. 2009 Nov;52(6):476-86. 3. Ecalta 2014 Summary of Product Characteristics 4. Stichting Werkgroep Antibiotica-beleid (SWAB), Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XII, SWAB-richtlijnen voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties, September 2008. 5. Joseph J.M et al; Anidulafungin: a drug evaluation of a new echinocandin; *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Sep;9(13):2339-48.

\*In deze studie werd anidulafungin-IV vergeleken met fluconazol-IV bij 245 patiënten met invasieve candidiasis. Het primaire eindpunt was globale respons (microbiologisch en klinisch) aan het eind van de IV-behandelingsperiode.



14.ECI.20.15

# VRE-beleid ondermijnt de geloofwaardigheid van onze beroepsgroep

E.C. Bowles, G.J. Blaauw, A.M. Stermerding, B.C. van Hees

Wij onderschrijven de visie van collega Diederens<sup>1</sup> in NTMM 2 van 2015: VRE is geen BRMO. De geringe virulentie en niet aantoonbare attributieve mortaliteit rechtvaardigen niet de 'collateral damage' die wordt aangericht door de bestrijding middels het 'search and isolate'-beleid zoals dat momenteel in sommige ziekenhuizen wordt uitgevoerd.

Honderden mensen zijn de afgelopen jaren geconfronteerd met de boodschap dat ze 'in contact zijn geweest met een VRE-positieve patiënt', waardoor zij zelf 'VRE-verdacht' werden. Enerzijds kregen zij de uitleg dat het een laag-pathogeen micro-organisme betrof, zodat zij zich geen zorgen hoefden te maken over hun eigen gezondheid. Anderzijds werd alles uit de kast gehaald om deze bacterie te bestrijden; ingewikkelde intensieve screening, isolatie, afdelingen sluiten, et cetera.

Daarnaast staan de kosten die gemoeid zijn met het screenen van grote aantallen patiënten, geïsoleerd verplegen en het sluiten van afdelingen, in geen verhouding tot de ziektelast die we pogen te voorkomen met dit beleid. De kosten voor de bestrijding van verspreiding van VRE hebben in sommige ziekenhuizen de miljoen euro ruimschoots overschreden. Indien de patiëntveiligheid in gevaar is, is het zeker gerechtvaardigd om alles op alles te zetten om een uitbraak in te dammen. Maar is dat het geval bij verspreiding van een enterokok? Dit alles gebeurt terwijl de achtergrondprevalentie van VRE in de samenleving onbekend is, in een tijd dat veel ziekenhuizen financieel in zwaar weer verkeren.

Collega Tersmette<sup>2</sup> noemt in NTMM 2 terecht dat de extra aandacht voor infectiepreventie bij het bestrijden van een VRE-uitbraak ook de transmissie van andere BRMO doet afnemen. Er zijn echter ook andere manieren om dit doel te bereiken.

In 2012 werd ons ziekenhuis geconfronteerd met een beperkte uitbraak van VRE, wat voor ons reden was voor het opstarten van een Taskforce infectiepreventie. Deze taskforce besteedde gedurende een periode van zes maanden zeer intensief aandacht aan het optimaliseren van de naleving van hygiënevoorschriften voor met name handhygiëne, kleding en schoonmaak voor alle medewerkers van het ziekenhuis.

Dit heeft geleid tot het opstellen van een Gedragscode Infectiepreventie, met speciale aandacht voor '10 Gouden

Gedragsregels', waarvan de naleving periodiek en streng wordt gecontroleerd (tot aan financiële consequenties bij herhaaldelijk overtreden van deze regels voor iedere medewerker van het ziekenhuis). De totale kosten voor de taskforce bedroegen € 65.000.

De taskforce werd gecombineerd met een screening op MRSA en MRGN bij opname voor bewoners van woon- en zorginstellingen.

Sinds de implementatie van deze maatregelen hebben wij geen verspreiding van BRMO binnen het ziekenhuis meer aangetoond. Ook niet van MRSA, waarmee we voorheen enkele malen per jaar werden geconfronteerd.

Ons huidige beleid met betrekking tot VRE houdt in dat bij een nieuwe VRE-bevinding alleen kamer- en sanitairgenoten van de positieve patiënt als 'VRE-verdacht' worden gelabeld, gescreend en geïsoleerd verpleegd. Een uitgebreid contactonderzoek wordt niet verricht. Wel wordt acuut verhoogd ingezet op basishygiëne en schoonmaak. Door te focussen op het direct en volledig blokkeren van de transmissieketen, hebben we tot dusver mogelijke uitbraken met VRE in de kiem gesmoord.

Wij vrezen dat het uitvoeren van het ingrijpende en zeer kostbare beleid van surveillance en screening ten behoeve van een micro-organisme waarvan de pathogeniciteit laag is, afbreuk doet aan de geloofwaardigheid van onze beroepsgroep. Juist op het moment dat het aanpakken van de resistentieproblematiek hoog op de politieke agenda is komen te staan, is dit strategisch onverstandig.<sup>3</sup>

## Referenties

1. Diederens BMW, Een VRE is helemaal geen BRMO. Ned Tijdschr Med Microbiologie 2015;23:71.
2. Tersmette M, VRE: een collectieve verantwoordelijkheid. Ned Tijdschr Med Microbiologie 2015;23:72.
3. Kamerbrief aanpak antibioticaresistentie 24-6-2015. [www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2015/06/24/kamerbrief-over-aanpak-antibioticaresistentie.html](http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2015/06/24/kamerbrief-over-aanpak-antibioticaresistentie.html).

De vakgroep Medische Microbiologie en Infectiepreventie:  
E.C. Bowles, G.J. Blaauw, A.M. Stermerding, B.C. van Hees,  
artsen-microbioloog, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn en Zutphen.  
e-mail: e.bowles@gelre.nl.

# De Nederlandse respons op een internationale uitbraak van *Mycobacterium chimaera*-infecties na hartchirurgie

J. van Ingen

Op 27 maart 2013 publiceerde *the Journal of Clinical Microbiology* een artikel op haar website waarin Yvonne Achermann en collega's uit het universiteitsziekenhuis in Zurich, Zwitserland een tweetal patiënten met endocarditis en gedissemineerde infectie door *Mycobacterium chimaera* beschreven. Hun stammen bleken genetisch gerelateerd en de enige gedeelde risicofactor was het hebben ondergaan van hartchirurgie zo'n twee jaar voorafgaand.<sup>1</sup> Nader epidemiologisch onderzoek toonde aan dat zowel in Zurich als in andere hartchirurgiecentra in Zwitserland *M. chimaera* aanwezig was in de waterreservoirs van Sorin 3T heater cooler units (HCU) die werden gebruikt voor homeostase van extracorporeel bloed tijdens hartchirurgie. Tevens konden deze bacteriën uit de operatiekamerlucht worden geïsoleerd wanneer de machines aanstonden en niet wanneer deze uitstonden. Hierop deed SWISSMEDIC een alarm uitgaan op 14 juli 2014;<sup>2</sup> dit alarm werd overgenomen door het Nederlands Signaleringsoverleg Infectieziekten. Tot dat moment was *M. chimaera* in Nederland vooral bekend als verwekker van longinfecties bij patiënten met al bestaande longschade bijvoorbeeld door COPD of longemfyseem.

In november 2014 werd in Nederland een patiënt gediagnosticeerd met endocarditis veroorzaakt door *M. chimaera* en direct werd de link gelegd met de uitbraak in Zwitserland. Gelijktijdig werd in het Radboudumc een patiënt met gedissemineerde infectie met *M. chimaera* behandeld en verrichtten wij diagnostiek voor een patiënt uit Duitsland met endocarditis veroorzaakt door *M. chimaera*. Alle drie bleken in de drie voorgaande jaren hartchirurgie te hebben ondergaan in centra waar de verdachte HCU-apparaten werden gebruikt. Hierop werd een rapid response team (RRT) bijeengeroepen om de Nederlandse situatie in kaart te brengen. Hieraan namen afgevaardigden deel van de beroepsverenigingen van thoraxchirurgen, artsen-microbioloog en perfusionisten, naast behandelaren van de eerste patiënten en een afvaardiging van het RIVM.

Het RRT kwam tot drie hoofdmaatregelen. Ten eerste werden cardiochirurgische centra verordonneerd de

betrokken HCU buiten de operatiekamers te plaatsen. Ten tweede werd centra verzocht de waterreservoirs van de HCU te bemonsteren voor mycobacteriële kweek en waar mogelijk luchtbemonstering te doen terwijl het apparaat aanstond. Het Radboudumc was beschikbaar om deze kweken uit te voeren of te ondersteunen en de stammen voor typering te verzamelen. Ten derde werden instructies voor deze HCU-bemonstering, maar ook voor het retrospectief en prospectief detecteren van nieuwe casus uitgestuurd, onder andere via LabInf@ct-berichten. Voor gekende en nieuwe casus werd een register opgesteld, beheerd door het RIVM.

De Sorin HCU-machines die aan kweek zijn onderworpen bleken allemaal positief voor *M. chimaera*, overigens naast vele andere micro-organismen, waaronder vele non-fermenters en schimmels. De aanwijzingen voor pro- en retrospectieve casefinding hebben geleid tot de herkenning van twee nieuwe casus (een retrospectief, een prospectief). Inmiddels is duidelijk dat er zes casus zijn gevonden in Zwitserland, een in Duitsland, elf in Groot-Brittannië en dus vier in Nederland. De eerste casuïstiek is recent gepubliceerd.<sup>3</sup> De typeringen zijn nog volop gaande maar lijken te wijzen op een mogelijke puntbron voor deze uitbraak. Het European Center for Disease Control (ECDC, Stockholm) werd ingelicht en heeft een officiële publicatie doen uitgaan naar alle EU-lidstaten.<sup>4</sup> Het ECDC publiceert binnenkort protocollen voor bemonstering van de HCU's en het detecteren van additionele casus. Deze zijn grotendeels gebaseerd op de Nederlandse protocollen en ervaringen.

Een tweede RRT-meeting heeft inmiddels plaatsgevonden en heeft geleid tot nieuwe richtlijnen voor desinfectie en monitoring van de betrokken HCU's. Deze richtlijnen en een visie op de toekomst van HCU's en andere waterhoudende apparatuur op operatiekamers of in de buurt

J. van Ingen, Radboudumc, afdeling Medische Microbiologie (777), Nijmegen, tel.: 024-3614356, e-mail: jakko.vaningen@radboudumc.nl.

van kwetsbare patiënten worden op dit moment door een aparte werkgroep uitgewerkt. De werkgroep zal spoedig alle betrokken beroepsverenigingen informeren.

De doortastende Nederlandse aanpak heeft in Europa veel bewondering gewekt en vindt inmiddels navolging in andere landen. Maar voor de komende jaren geldt vooral dat wij allemaal bedacht moeten blijven op mogelijk nieuwe casus van endocarditis en andere ernstige infecties door *M. chimaera*, aangezien deze tot wel vier jaar na hartchirurgie op kunnen treden. Vroege herkenning is essentieel bij deze ernstige en moeilijk behandelbare infecties.

## Referenties

1. Achermann Y, Rössle M, Hoffmann M, et al. Prosthetic valve endocarditis and bloodstream infection due to *Mycobacterium chimaera*. J Clin Microbiol 2013;51:1769-73.
2. [www.swissmedic.ch/aktuell/00673/02273/index.html?lang=en](http://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/02273/index.html?lang=en)
3. Kohler P, Kuster SP, Bloemberg G, et al. Health-care associated prosthetic heart valve, aortic vascular graft, and disseminated *Mycobacterium chimaera* infections subsequent to open heart surgery. Eur Heart J 2015. Epub ahead of print.
4. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/mycobacterium-chimaera-infection-associated-with-heater-cooler-units-rapid-risk-assessment-30-April-2015.pdf>

## PROMOTIES

10 juni 2015 R. Sloot

### Epidemiological studies on tuberculosis control and respiratory viruses

Promotoren: prof. dr. M.D. de Jong en prof. dr. M.W. Borgdorff  
Co-promotor: dr. M.F. Schim van der Loeff  
AMC Amsterdam, afdeling Medische Microbiologie en afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek en Bioinformatica

10 september 2015 M.B. Haeseker

### Adequate antimicrobial treatment in elderly patients

Promotoren: prof. dr. A. Verbon,  
prof. dr. C.A.M.V.A. Bruggeman (emeritus),  
prof. dr. C.J.P.A. Hoebe  
Co-promotor: dr. L.M.L. Stolk  
Erasmus MC Rotterdam, afdeling Inwendige Geneeskunde – Infectieziekten, UMC Maastricht, afdeling Medische Microbiologie. GGZ Zuid Limburg.

14 oktober 2015 W. Knetsch

### Molecular typing and evolution of *Clostridium difficile*

Promotor: prof. dr. E.J. Kuijper  
Co-promotor: dr. J. Corver  
LUMC Leiden, afdeling Medische Microbiologie

21 oktober 2015 Y.C.M. de Waal

### Peri-implant Infections

Promotoren: prof. dr. A.J. van Winkelhoff,  
prof. dr. E.G. Winkel, prof. dr. G. M. Raghoobar,  
prof. dr. H.J.A. Meijer  
UMC Groningen, afdeling Tandheelkunde en Mondzorgkunde en afdeling Kaakchirurgie.

4 november 2015 M.J. de Smit

### The role of the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* in rheumatoid arthritis

Promotoren: prof. dr. A.J. van Winkelhoff en prof. dr. A. Vissink  
Co-promotoren: dr. E. Brouwer en dr. J. Westra  
UMC Groningen, afdeling Tandheelkunde en Mondzorgkunde/Medische Microbiologie en Infectiepreventie.

4 november 2015 D. de Gouw

### Towards improving pertussis vaccines: molecular characterization of epidemic *Bordetella pertussis* strains

Promotoren: prof. dr. P.W.M. Hermans en prof. dr. F.R. Mooi  
Co-promotor: dr. D.A. Diavatopoulos  
Radboud UMC Nijmegen, afdeling Kindergeneeskunde. RIVM Bilthoven, Centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en Screening.

2 december 2015 J. Gooskens

### New molecular and clinical insights into seasonal and pandemic influenza

Promotor: prof. dr. A.C.M. Kroes  
LUMC Leiden, afdeling Medische Microbiologie

## ORATIE

9 juni 2015 prof. dr. E.G. Winkel

### Hoogleraar met als leeropdracht: Diagnose en behandeling van halitose.

UMC Groningen, afd. Centrum voor Tandheelkunde en Mondzorgkunde, Sectie Parodontologie

Vfend® is beschikbaar voor zowel IV als orale toediening<sup>1</sup>



## Vfend®

- De gouden standaard voor behandeling van Invasieve Aspergillosis.<sup>3</sup>
- Nu ook geïndiceerd als profylaxe voor invasieve schimmelinfecties bij hoog risico allogene HSCT ontvangers.<sup>1-4</sup>

**NIEUWE  
INDICATIE**

IV/PO  
**VFEND®**  
(voriconazole)

Redt levens<sup>5</sup>