

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE

Visie

Van de redactie

Artikelen

Leptospirose: een onderschatte infectieziekte
R.A. Hartskeerl

Zijn enquêtes geschikt om het functioneren van
infectiepreventieprotocollen te beoordelen?
J.E. van Gemert-Pijnen, M.G.R. Hendrix, P.J. Schellens

Review

SARS, de (voorlopige) stand van zaken
A.C.M. Kroes, W.J.M. Spaan

Rubrieken

Ingezonden
Werkgroepen en verenigingen
Personalia
Promoties
Agenda

4

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 Vereniging.

NVMM-secretariaat

Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden
Telefoon (058) 293 94 95, fax (058) 293 92 00
E-mail nvmm@knmg.nl
Internet <http://www.nvmm.nl>

Redactie

Dr. A.M. Horrevorts, hoofdredacteur
Mw. Dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg/
Dr. A. Fleer/Dr. T. van Gool/
J.A. Kaan/Mw. L.M. Kortbeek/
Dr. J.G. Kusters/Dr. J.F.G.M. Meis/Dr. M.F. Peeters/
Dr. M. van Rijn/Prof. dr. H.A. Verbrugh

Eindredactie

Mw. G. Brouwer
Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122, 2400 CC Alphen a/d Rijn
Telefoon (0172) 47 61 91, fax (0172) 47 18 82
E-mail brouwer@zuidencomm.nl

Oplage

800 exemplaren, 4 x per jaar

Abonnementen

€ 35,- per jaar voor niet-leden van de NVMM,
Europa € 42,50 per jaar, losse nummers € 10,20.
Opgave abonnementen: telefoon (0172) 47 61 91

Advertentie-exploitatie



Van Zuiden Communications B.V.
Telefoon (0172) 47 61 91

Auteursrecht en aansprakelijkheid

©Van Zuiden Communications B.V., 2003
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, 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 auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs 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 welke zijn gedeponeerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

ISSN 0929-0176

Visie	92
Van de redactie	93
Artikelen	
Leptospirose: een onderschatte infectieziekte <i>R.A. Hartskeerl</i>	94
Zijn enquêtes geschikt om het functioneren van infectiepreventieprotocollen te beoordelen? <i>J.E. van Gemert-Pijnen, M.G.R. Hendrix, P.J. Schellens</i>	99
Review	
SARS, de (voorlopige) stand van zaken <i>A.C.M. Kroes, W.J.M. Spaan</i>	106
Rubrieken	
Ingezonden	110
Werkgroepen en verenigingen	114
Personalia	115
Promoties	115
Agenda	116

Medische Microbiologie, CCMS en MSRC

Het Centraal College Medische Specialisten (CCMS) heeft het Kaderbesluit CCMS voorlopig vastgesteld en op gebruikelijke wijze het advies van de Medische Specialisten Registratie Commissie (MSRC) over dit besluit gevraagd. De MSRC dient zich bij haar advisering te beperken tot de uitvoeringsaspecten van het besluit. Het Kaderbesluit is door het CCMS, mede op verzoek van de MSRC opgesteld ter eliminering van uitvoeringsproblemen die werden ervaren bij de toepassing van het in de loop der jaren ontstane stelsel van algemene en specifieke besluiten die onvoldoende op elkaar en op hogere wet- en regelgeving waren afgesteld. Tijdens de plenaire vergadering van de MSRC van 7 november 2003 is het Kaderbesluit besproken.

Ter vergemakkelijking van de uitvoeringspraktijk zullen algemene en voor alle specialismen geldende eisen worden geïntegreerd in het Kaderbesluit. Het 'Besluit CCMS no. 17-2000: opleidingseisen medische microbiologie' zal dus worden herzien of beter gezegd geherformuleerd en het nieuwe 'Besluit opleidings- en erkenningseisen voor het medisch specialisme medische microbiologie' zal uitsluitend voor ons specialisme geldende specifieke opleidingseisen bevatten. Collegae Verhoef en Dankert en ondergetekende zijn bezig met het herformuleren van de opleidingseisen in overleg met het concilium en het CCMS. De vigerende opleidingseisen worden technisch aangepast en ontdaan van algemene regelgeving.

In het Kaderbesluit wordt het bijhouden van een logboek/portofolio door de assistent-geneeskundige in opleiding verplicht gesteld. Een voorlopig logboek is in alle opleidingscentra medische microbiologie in 2003 geïntroduceerd maar er is nog niets formeel vastgelegd. Bij het streven van het CCMS om voor iedere opleiding zorgvuldig geformuleerde eindtermen te hebben, komt ook het formuleren van algemene competenties die de bekwaamheid van de Nederlandse medische specialist beschrijven. Eindtermen zijn nodig voor het verkrijgen van helderheid over de eisen van opleiding en beroep en vormt de basis voor de inrichting van de opleiding en voor de beoordeling en toetsing van de assistenten. Eindtermen geven aan: wat te kennen en wat te kunnen? Competenties zijn eindtermen op het hoogste niveau, verbonden met de praktijk, holistisch, waarneembaar en toetsbaar. Wij zullen onze eindtermen moeten formuleren in het raamwerk van competenties en ons niet beperken tot het afvinken van allerlei proefjes in een of ander encyclopedisch logboek.

Hoewel in het huidige Kaderbesluit niet over toetsing van de assistent-geneeskundige wordt gesproken, bestaan er plannen om toetsing erin op te nemen. Voor een specialisme als medische microbiologie is dit zeer moeilijk en ik heb mijn twijfels aan algemene voortgangstoetsen in onze opleiding.

Op 12 januari 2004 wordt het Kaderbesluit CCMS naar verwachting definitief vastgesteld.

De MSRC werkt momenteel aan de herinrichting van haar administratieve organisatie, dit om ervoor te zorgen dat zij haar publiekrechtelijke taken conform wet- en regelgeving kan uitvoeren. Een van de wettelijke taken van de MSRC is de erkenning van opleiders en opleidingsinrichtingen. Het CCMS stelt de regels op, de MSRC voert ze uit. De MSRC is de erkenningsprocedure aan het herzien. Door de historisch gegroeide complexe en ondoorzichtige procedure is er een te lang interval tussen visitatie en de rapportage aan de betrokken over het (voorgenomen) besluit van de MSRC. De MSRC wil nu duidelijke richtlijnen, formats en check-listen voor visitatoren opstellen om de beoordeling van de kwaliteit van de opleiding zo optimaal mogelijk te laten zijn. Een visitatiecommissie (lees: visitatiecommissie ad hoc) die op een dergelijke wijze functioneert zou haar advies rechtstreeks aan de MSRC kunnen verstrekken zonder routinematige toetsing van dit advies door de plenaire visitatiecommissie (=concilium). De plenaire visitatiecommissie speelt dan een 'expert'-rol per specialisme, is beleidsvoorbereidend en adviserend en zorgt voor eenheid van beleid per specialisme over alle visitatiecommissies heen. De plenaire visitatiecommissie stelt voor wie van het specialisme in de visitatiecommissie zitting nemen en doet voorstellen voor professionalisering van visitatoren.

Het wordt van groot belang geacht dat de besluitvorming over de erkenningen van opleiders en opleidingsinrichtingen is gebaseerd op eenduidige en consistente besluiten en de wens is geuit het visitatieproces (op den duur) te certificeren. Een meer centrale bewaking en aansturing van het visitatieproces wordt noodzakelijk geacht. In dat kader wordt voorgesteld de planning van het gehele visitatieproces vanuit het bureau van de MSRC te verzorgen. Gedacht wordt zelfs aan ondersteuning van de visitatiecommissies bij de voorbereiding en uitvoering van visitaties door medewerkers van het bureau. De MSRC heeft de regie van de visitaties in het verleden uit handen gegeven, waardoor het bureau van de MSRC geen goede grip heeft op de voortgang en afwikkeling van het proces waarvoor zij uit hoofde van haar (sedert 1998 publiekrechtelijke) functie verantwoordelijk is. Heldere richtlijnen voor visitatoren en opleiders/opleidingsinrichtingen ontbreken dikwijls. Hierdoor laat de kwaliteit van de visitatierapporten nogal eens te wensen over. Er worden regelmatig visitaties verricht aan opleiders en opleidingsinrichtingen die niet voldoen aan de basisvoorwaarden. Dit betreft vooral eerste aanvragen tot erkenning. Bij de administratieve reorganisatie en herziening van de erkenningsprocedure is het plan dat een onderscheid zal worden gemaakt tussen een eerste aanvraag tot erkenning en een vervolgaanvraag. Bij de eerste aanvraag tot erkenning zullen opleider en opleidingsinrichting moeten worden getoetst aan de voorwaarden tot erkenning zoals die zijn neergelegd in het Kaderbesluit en het Specifiek Besluit voor de betreffende wetenschappelijke vereniging. De visitatie van een eerste aanvraag kan daarom beperkt zijn en worden uitgevoerd vanuit het bureau van de MSRC door de secretaris van de MSRC tezamen met één lid van de betreffende plenaire visitatiecommissie. Voor een vervolgaanvraag zou een uitgebreidere visitatie door inhoudelijke deskundigen belangrijker zijn dan voor de eerste aanvraag.

Of al deze veranderingen gewenst zijn bij het specialisme medische microbiologie is nog maar de vraag. Voorlopig zou ik streven naar handhaving van de huidige rol van de plenaire visitatiecommissie, al zullen we dan de overlegstructuur ervan drastisch moeten aanpassen.

Dr. M.F. Peeters, arts-microbioloog, voorzitter Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en lid van de MSRC, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, St. Elisabeth Ziekenhuis, Postbus 747, 5000 AS Tilburg

Communiceren!

Dit nummer bevat een bijdrage van Van Gemert-Pijnen *et al.* Van Gemert studeerde Nederlands en is thans als universitair docent verbonden aan de afdeling Communicatiewetenschappen van de faculteit Gedragwetenschappen, van de Universiteit Twente. Naar haar achtergrond mag ze een vreemde of liever een zeldzame eend genoemd worden in de auteursvijver van ons tijdschrift.

Van Gemert is onlangs gepromoveerd op een onderwerp getiteld: *Het totstandkomen en het functioneren van infectiepreventieprotocollen. Een onderzoek naar communicatie gestuurd door wet- en regelgeving*. Een voor ons belangrijk onderwerp. Vandaar dat de redactie haar vroeg een bijdrage te leveren aan het tijdschrift. De dissertatie is lijk; met een klein lettertype, geen figuren en hier en daar een tabel beslaat het bijna 300 bladzijden. De inleiding begint met een beschrijving van een dodelijk bedrijfsongeval. Het bedrijf had een veiligheidsbeleid, echter er bleek een wereld van verschil tussen theorie en praktijk. Het bedrijf had de voorschriften laten opstellen om zich ingedekt te weten tegen wet- en regelgeving. De werknemers zagen de voorschriften als iets dat achter een bureau was bedacht, de regels waren te ingewikkeld en druisten hier en daar in tegen andere eisen. Kortom, de beschrijving van het voorval laat zien dat bevordering van wat dan ook meer vereist dan voorschriften. De vraag die Van Gemert aansluitend stelt, luidt: Hoe kan worden bewerkstelligd dat de door de overheid afgedwongen regelgeving vertaald wordt in een strategie die leidt tot verandering in kennis, houding en gedrag?

Uit bedrijfskundig onderzoek blijkt dat ongeveer 40% van alle strategieprojecten mislukt, meestal blijven ze steken in de implementatiefase. Daarvoor zijn meerdere oorzaken aan te wijzen, maar daarbij scoren gebrek aan communicatie en gebrek aan draagvlak hoog. Willen we met onze infectiepreventieprotocollen iets bereiken dan zullen we aan deze aspecten veel aandacht moeten schenken. Communicatie- en gedragwetenschappen kunnen hieraan een grote bijdrage leveren. Bent u geïnteresseerd in het proefschrift van mevrouw Van Gemert-Pijnen, dan kunt u een of meerdere exemplaren bij haar bestellen via l.j.e.w.c.vangemert-pijnen@gw.utwente.nl.

Om communicatie daar draait het in dit tijdschrift om: De bijdrage van Hartskeerl vraagt aandacht voor leptospirose, een vaak niet onderkend en daarenboven ook nog eens moeilijk te diagnosticeren ziektebeeld.

De bijdrage van Kroes en Spaan geeft de stand van zaken weer rondom SARS.

De overige bijdragen spreken voor zich.

Dr. Alphons M. Horrevorts, Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, tevens Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen

Leptospirose: een onderschatte infectieziekte

R.A. HARTSKEERL

Samenvatting

Leptospirose is een belangrijke zoönose die wereldwijd voorkomt maar die vooral een hoge incidentie heeft in vochtige tropische en subtropische gebieden. In Nederland worden jaarlijks circa 30 gevallen van ernstige leptospirose gediagnosticeerd. Iets meer dan de helft van de mensen met een leptospirose-infectie lopen deze op tijdens recreatieve bezigheden. Ongeveer eenderde wordt opgelopen in het buitenland, vaak tijdens avontuurlijke en sportieve activiteiten in de tropen. Leptospirose is een seizoensziekte met een duidelijke piek gedurende de late zomer - begin herfst. De klinische diagnose van leptospirose varieert van mild tot zeer ernstig en de ziekte kan een dodelijk verloop hebben. De klinische diagnose wordt bemoeilijkt door een veelheid aan wisselend voorkomende, vaak aspecifieke klachten en lichamelijke bevindingen. Diagnostische ondersteuning vanuit het laboratorium is daarom onontbeerlijk. Conventionele diagnostische testen zijn echter bewerkelijk, vereisen ervaring en zijn niet altijd betrouwbaar. Standaardtechnieken worden slechts in enkele expertcentra toegepast. In Nederland is dit het WHO/FAO/OIE/RIVM Leptospirose Referentie Centrum, gevestigd binnen de afdeling KIT Biomedical Research van het Koninklijk Instituut voor de Tropen te Amsterdam. De moeilijke klinische en laboratoriumdiagnostiek zijn de belangrijkste redenen van het missen van de diagnose leptospirose. In deze zin is leptospirose wereldwijd een ernstig ondergediagnosticeerde ziekte. Recent zijn er betrouwbare sneltesten voor de diagnose van leptospirose op de markt gekomen die ook onder 'primitieve' omstandigheden toegepast kunnen worden. Mogelijk dragen deze bij tot een betere diagnose en een daaruit voortvloeiende verhoogde waakzaamheid voor leptospirose.

Trefwoorden: leptospirose, zoönosen, syndroom van Weil

Inleiding

Leptospirose werd in 1886 voor het eerst door Adolf Weil als ziekte beschreven.¹ Pas in het tweede decennium van de 20ste eeuw werden leptospiren als de ziekteverwekker geïdentificeerd.^{2,3} De naam van Weil is nog steeds verbonden aan een ernstige vorm van de ziekte, het syndroom van Weil, en verwijst vaak, maar zeker niet exclusief, naar een infectie veroorzaakt door de serovar *Icterohaemorrhagiae* of de serovar *Copenhageni*

Leptospirosis is de meest wijdverspreide zoönose in de wereld. Leptospirose komt voor bij de meeste zoogdiersoorten en bij de mens. Naar schatting lijden jaarlijks ten minste 200.000 mensen aan een ernstige vorm van leptospirose^{4,5}, dat wil zeggen met ziekenhuisopname, en zijn er 10 keer zoveel relatief milde gevallen. De mortaliteit varieert van 5 tot 20

procent, maar percentages van 40 procent of meer worden ook gerapporteerd.⁶ De meeste gevallen komen voor in vochtige tropische en subtropische gebieden. De schattingen zijn gebaseerd op soms nog onvolledige gegevens uit een aantal landen waar artsen de ziekte beginnen te onderkennen, vaak na het uitbreken van een epidemie. De cijfers geven aan dat ernstige leptospirose wat betreft incidentie en mortaliteit te vergelijken is met een aantal virale infecties die klinisch op leptospirose kunnen lijken, als dengue, dengue haemorrhagische fever en Hanta-virusinfecties (zie tabel 1).⁷⁻¹¹ Er wordt bij ziekte eerder aan een van deze virale infecties gedacht dan aan leptospirose.^{6,12,13} Leptospirose is een van de meest onderschatte ziekten in de wereld. Men weet óf te weinig van leptospirose waardoor deze vaak niet wordt opgenomen in de differentiële diagnose van klinisch gelijkende ziekten, óf

Tabel 1. Leptospirose, dengue en Hanta-virusinfecties wereldwijd

	LEPTOSPIROSE	DENGUE	HANTA-VIRUSINFECTIES (HFRS)*
Totaal aantal gevallen per jaar	onbekend	50.000.000	onbekend
Ernstige vormen**	200.000 - 400.000	400.000	150.000 - 200.000
Mortaliteit bij ernstige vormen	5-20%***	5-15%	3-10%***

* HFRS is *Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome*

** Voor leptospirose en Hanta-virusinfectie met ziekenhuisopname. Voor dengue, *Dengue Haemorrhagic Fever* (DHF)

*** Mortaliteit van 40 procent en hoger is gerapporteerd voor een aantal epidemieën en/of stammen c.q. vormen van de ziekte

leptospirose wordt verkeerd gediagnosticeerd. Helaas, omdat leptospirose als bacteriële infectie goed met antibiotica – mits tijdig begonnen – goed is te behandelen.

De verwekker

Leptospiren zijn spirochetes uit het genus *Leptospira* van de familie *Leptospiraceae*. Deze familie vormt samen met de familie *Spirochaetaceae*, waarin de genera *Borrelia* (o.a. ziekte van Lyme, febris recurrens) en *Treponema* (syfilis door *T. pallidum*), de orde *Spirochaetales*.

Er bestaan pathogene en niet-pathogene leptospiren. Niet-pathogene leptospiren leven in (oppervlakte)water en vochtige aarde. Pathogene leptospiren leven in de nieren van hun gastheer en worden met de urine in de omgeving uitgescheiden. Daar kunnen zij als de omstandigheden gunstig zijn weken tot maanden overleven; in een vochtig, warm en neutraal tot licht alkalisch milieu.

Er bestaan twee classificatiesystemen. Het conventionele systeem verdeelt leptospiren in twee soorten: de saprofyten, *Leptospira biflexa* sensu lato, en de pathogenen, *L. interrogans* sensu lato. De vele typen, serovars genoemd, worden onderscheiden op basis van serologische criteria. Verwante serovars zijn ingedeeld in serogroepen. Er zijn heden ten dage bijna 300 pathogene serovars bekend, ingedeeld in 25 serogroepen. Het nieuwe classificatiesysteem is gebaseerd op DNA-homologie en categoriseert leptospiren in 16 pathogene en niet-pathogene *Leptospira*-soorten.¹⁴ Een van de pathogene genotypische soorten is *L. interrogans* sensu stricto en een van de saprofytensoorten is *L. biflexa* sensu stricto.

De achtervoegsels sensu lato and sensu stricto worden gebruikt om onderscheid te maken tussen de soorten volgens respectievelijk het conventionele en het nieuwe systeem.

De twee classificatiesystemen zijn verschillend. Er is weinig correlatie tussen de twee.¹⁵

Epidemiologie

Bijna alle zoogdieren kunnen als gastheer fungeren. Ratten, muizen en andere knaagdieren en insectenetters, honden, vee, varkens en paarden zijn de meest belangrijke infectiebronnen. Alhoewel pathogene leptospiren uit verscheidene weekdieren, amfibieën en insecten zijn geïsoleerd, dragen deze waarschijnlijk weinig bij aan de epidemiologie van leptospirose.

Deze epidemiologie is complex en dynamisch. In het algemeen kan worden gesteld dat elk serovar zich heeft aangepast aan een bepaalde gastheer, bijvoorbeeld de nauw verwante serovars *Icterohaemorrhagiae* en *Copenhageni* zijn geassocieerd met ratten, *Grippityphosa* met veldmuizen, *Pomona* met varkens, *Hardjo* met runderen en *Canicola* met honden. Hierbij kunnen meer serovars leven in een enkele gastheer terwijl één serovar zich kan hebben aangepast aan meer gastheren. Daarnaast worden er steeds weer nieuwe serovars geïdentificeerd en er is een voortdurende aanpassing van bekende serovars aan nieuwe gastheren.

Bepaalde serovars veroorzaken een ernstige leptospirose. Andere daarentegen geven een mild ziektebeeld. Zo veroorzaken de serovars *Icterohaemorrhagiae* en *Copenhageni* vaak een ernstige vorm van leptospirose, het syndroom van Weil. Melkerskoorts door serovar *Hardjo* en modderkoorts door serovar *Grippityphosa* hebben vaak, maar zeker niet altijd, een minder ernstig beloop.

Het patroon van ziektebeelden in een bepaald gebied kan dus veranderen met de introductie van andere gastheren en/of

serovars. Een constante bewaking van de landelijke verspreiding van serovars en hun gastheren, en alertheid op het verschijnen van nieuwe ziektebeelden, is dus op zijn plaats.

Transmissie

Leptospirose wordt veroorzaakt door pathogene leptospiren die direct en indirect worden overgebracht van dieren op mensen. Besmetting van mensen (en andere niet-gastheren) vindt direct plaats door contact met de gastheer of indirect door contact met de besmette omgeving via geïnfecteerde urine. Overdracht van mens op mens is niet vaak gerapporteerd, maar is mogelijk via seksueel contact, placentaire overdracht, moedermelk of urine van patiënten.^{16,17} Leptospiren zijn erg gevoelig voor droogte. Water is een belangrijk medium voor overdracht van de infectie. Dit sluit echter directe overdracht via de gastheer en zijn urine in 'droge' gebieden en 'droge' perioden zeker niet uit. Leptospirose komt overal voor waar mensen in contact komen met dieren. Intensief contact met dieren vormt een potentieel risico voor infectie.

Vaak gaan epidemieën van leptospirose gepaard met veel regen en overstromingen, maar het is niet altijd duidelijk welke rol het overvloedige water hierbij speelt. Mogelijk vormt het feit dat dieren en mensen zich verzamelen op de overgebleven droge plaatsen een groter risico dan de verspreiding van leptospiren in het water.

Leptospirose is een seizoensziekte. Op het noordelijk en zuidelijk halfrond is er een duidelijke toename van het aantal leptospirosegevallen aan het einde van de zomer/begin van de herfst; in Nederland tussen juli en december.¹⁸ Een verhoogde temperatuur van oppervlakte(water) met een verhoogde overlevingskans van pathogene leptospiren buiten de gastheer, meer contact met het opgewarmde oppervlaktewater (recreatie) en toegenomen gastheerpopulaties spelen hierbij zeker een rol. In tropische en subtropische gebieden piekt leptospirose over het algemeen in natte en oogstseizoenen. Toename van het aantal leptospirosegevallen is daarbij vooral te wijten aan een meer intensief contact met de besmette omgeving en de toegenomen gastheerpopulaties, vooral ratten en andere knaagdieren, gedurende de oogstperioden. Dat laatste speelt zeker een rol bij epidemieën bij 'droge' landbouw, zoals bij ananas- en suikerrietcultuur en op bananenplantages.¹⁹

Pathogenese

Er is nog weinig bekend over de pathogenese van leptospirose. Leptospiren treden via beschadigde huid of de slijmvliezen van de ogen, de neus en de mond het lichaam binnen. Penetratie via een door water gewekte huid is controversieel. Besmetting kan plaatsvinden door het drinken van gecontamineerd water en via (inademen van) aerosolen van besmette urine. De leptospiren verspreiden en vermenigvuldigen zich in het lichaam onmiddellijk in het bloed en de organen. De incubatieperiode is gewoonlijk één á twee weken maar kan variëren van twee tot 30 dagen.

Nadat het aantal leptospiren in bloed en weefsels een kritische waarde heeft bereikt, ontstaan beschadigingen van weefsels merendeels op basis van vasculitis. Vasculitis begint met schade aan het endotheel van kleine bloedvaten met als gevolg onder andere nier- en levercelbeschadiging, meningitis en myositis en gaat gepaard met symptomen als (long)bloedingen, verlaagde urineproductie, geelzucht, hoofdpijn en spierpijn. Na ongeveer de zevende tot tiende

ziektedag verdwijnen de leptospiren uit de bloedbaan en de weefsels, maar blijven nog enige tijd aanwezig in de nieren en mogelijk in de ogen en de hersenen.

Orgaanbeschadiging is reversibel. Ook bij ernstige beschadiging van weefsels treedt waarschijnlijk volledig herstel op.¹⁶

De ziekte

De symptomen en lichamelijke bevindingen van leptospirose (tabel 2) zijn vaak niet karakteristiek en kunnen in vele combinaties vóórkomen^{16,20}. Het ziektebeeld kan overeenkomen met die van een groot aantal andere ziekten die veelal endemisch zijn in dezelfde gebieden. De belangrijkste zijn influenza, hepatitis, gele koorts, dengue, dengue haemorrhagisch fever, Hanta-virusinfecties en andere (virale) haemorrhagische koortsen, rickettsiose, brucellose, tyfus abdominalis en andere darmziekten, meningitis en malaria. De WHO-ILS Guidelines for Diagnosis and Control of Human Leptospirosis¹⁶ vermeldt bovendien pyelonephritis, (voedsel)vergiftiging, borreliose, primaire HIV seroconversie, legionairsziekte, toxoplasmose, infectieuze mononucleose, faryngitis en onverklaarbare koortst.

Gelijkenis met andere ziekten en de moeilijke diagnostiek in het laboratorium (zie hieronder) leiden tot een onderdiagnose en verwarring met andere (infectie)ziekten, en een consequente onderschatting van leptospirose als probleem voor de volksgezondheid.^{6,13}

Ongeveer 10 procent van de leptospirosen heeft een zeer ernstig beloop, waarbij nierinsufficiëntie, icterus en hemorragische diathese kunnen optreden (syndroom van Weil). Soms treden hartritme stoornissen of een cardiovasculaire collaps op. In Nederland heeft ongeveer vijf procent van alle gerapporteerde gevallen een dodelijke afloop.²⁰

Het merendeel van de infecties verloopt mild tot matig. Milde vormen van leptospirose worden vaak niet herkend. Asymptomatische en subklinische infecties komen zeker voor maar kwantitatieve gegevens ontbreken.

Zowel bij een ernstig als bij een mild beloop kan zich in de immuunfase een aseptische meningitis ontwikkelen.

De in Nederland meest voorkomende vormen van leptospirose zijn het syndroom van Weil en modderkoorts.²¹ Melkerskoorts is na een succesvol programma van de overheid ter bestrijding van de infectie bij rundveestapels, grotendeels verdwenen en is de laatste jaren niet meer waargenomen.²⁰ Tegenwoordig is leptospirose in Nederland voornamelijk een

recreatieziekte en ongeveer eenderde van de infecties wordt tijdens vakanties in het buitenland opgelopen.²⁰ Risico's vormen vooral sportevenementen in tropische landen en avontuurlijke vakanties met activiteiten als deelname aan triatlons, jungle-tracking, raften en caving. Men moet hierbij bedacht zijn op infecties met soms exotische serovars en hiermee samenhangende onbekende ziektebeelden.

Het mag duidelijk zijn dat de klinische diagnose van het merendeel van de leptospirosen moeilijk is en dat ondersteuning van het laboratorium nodig is.

De diagnostiek in het laboratorium

Testen voor de diagnostiek van leptospirose kunnen worden ingedeeld in directe bacteriologische testen en indirecte serologische testen.

Antigeendetectie kan reeds gedurende de eerste ziektedagen, wanneer de leptospiren in het bloed circuleren en de serologie nog negatief is, worden toegepast. Conventionele bacteriologische testen zijn de kweek en onderzoek van bloed en/of urine naar de aanwezigheid van leptospiren met de donkerveldmicroscopie. Deze hebben beide hun nadelen. Alhoewel isolatie direct bewijs voor leptospirose levert, kan het weken tot enkele maanden duren voordat de kweek positief wordt. Kweek draagt dus niet bij aan een vroege diagnostiek en heeft in feite vooral een epidemiologische waarde. Donkerveldmicroscopisch onderzoek van bloed of urinemonsters voor het aantonen van leptospiren in patiëntenmateriaal is nootro onbetrouwbaar.

De polymerase-kettingreactie (PCR) is een goed alternatief, maar voor leptospirose is er nog steeds geen goed gevalideerde PCR beschikbaar. Voor landen waar leptospirose veel voorkomt is de methode bovendien te duur en te gecompliceerd.

De microscopische agglutinatie test (MAT) is de gouden standaard in de diagnostiek van leptospirose. Bij deze techniek worden verdunningen van het serum gemengd met levende leptospiren. Onder de donkerveldmicroscopie wordt het optreden van agglutinatie beoordeeld als teken van infectie. De agglutinatie kan specifiek zijn voor de infecterende serogroep en soms voor de infecterende serovar. Daarom wordt er met panels serovars gewerkt die representatief zijn voor een bepaald land of gebied. De MAT is erg gevoelig en heeft een nog steeds ongeëvenaarde specificiteit. Bovendien kan de methode aanwijzingen geven over de infecterende serogroep. De techniek is echter duur, bewerkelijk en vraagt veel ervaring. Daarom wordt de MAT alleen op gespecialiseerde laboratoria uitgevoerd. In Nederland is dit het WHO/FAO/OIE/RIVM Leptospirose Referentie Centrum binnen de afdeling KIT Biomedical Research van het Koninklijk Instituut voor de Tropen te Amsterdam. Dit is een van de weinige internationale referentielaboratoria voor leptospirose. Het laboratorium vormt het diagnostisch centrum voor leptospirose in Nederland en heeft tevens een nationale referentietak toegewezen gekregen waarbij bewaking van leptospirose een belangrijk onderdeel is.

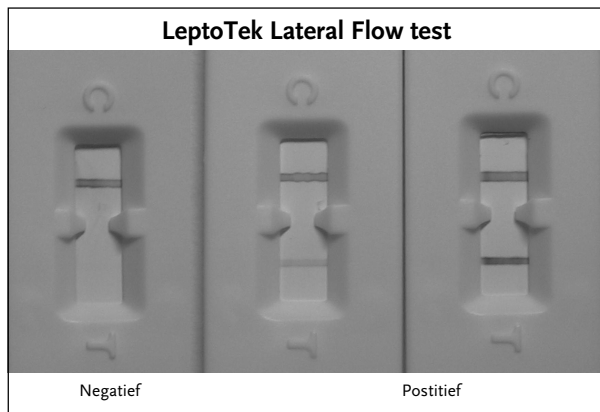
De IgM ELISA is een genus-specifieke test die redelijk betrouwbaar een recente infectie kan aantonen, onafhankelijk van het soort leptospirose. Het blijft echter van belang om bij deze test, net als bij andere serologische testen, gepaarde serummonsters te testen om seroconversie of een significante titerstijging als bewijs van een acute of recente infectie aan te tonen.²¹ MAT en IgM ELISA geven soms complementaire informatie en worden bij voorkeur beide uitgevoerd.

Tabel 2. Veel voorkomende symptomen en lichamelijke bevindingen van leptospirose in Nederland*

SYMPTOMEN	LICHAAMELIJKE BEVINDINGEN
Koorts	Icterus
Spierpain (abdominaal en kuit)	Conjunctivale injectie
Ernstige hoofdpijn	Hepatomegalie
Koude rillingen	Meningeale prikkeling
Diarree	Lymfadenopathie
Misselijkheid/braken	Splenomegalie
Oligurie/anurie	

* Symptomen en lichamelijke bevindingen volgens referentie 20. De WHO-ILS Guidelines for Diagnosis and Control of Human Leptospirosis¹⁶ vermeldt bovendien hemorragie, gewrichtspijn, stijve nek, anorexia, huiduitslag, lichtschuwheid, hoesten, hartritme stoornissen, hypotensie, mentale verwarring, psychose en delirium.

Figuur 1. De Leptotek Lateral Flow toont de aanwezigheid van anti-*Leptospira* IgM-antilichamen aan. De test kan worden toegepast op serum en vol bloed en neemt 10 minuten in beslag. De bovenste band is de controle en moet altijd zichtbaar worden. De onderste band wordt zichtbaar als anti-*Leptospira*-antilichamen in het bloed van de patiënt aanwezig zijn. De sterkte van de detectieband hangt af van de concentratie van IgM-antilichamen in het bloed. De eerste tien ziekte-dagen is er meestal nog weinig anti-*Leptospira*-IgM geproduceerd. De uitslag van de test is dan nog vaak negatief of twijfelachtig.



Naast MAT en ELISA is er nog een aantal andere serologische methoden beschreven, zoals de complementfixatietest, de macroscopische agglutinatietest en de hemagglutinatie-test, maar deze zijn duur en/of onbetrouwbaar.

Ontwikkelingen in de diagnostiek

Conventionele diagnostiekmethoden hebben alle een of meer nadelen. Ze zijn gecompliceerd, bewerkelijk, duur of onbetrouwbaar. Er zijn slechts een paar expertcentra waar goede diagnostiek voor leptospirose bij de mens wordt uitgevoerd. Er bestaat dus een duidelijke behoefte aan nieuwe testen. Om wereldwijd toepasbaar te zijn moeten deze idealiter voldoen aan een aantal eigenschappen: snel, gevoelig, makkelijk uitvoerbaar, stabiel en betaalbaar. Er is de laatste jaren vooral gewerkt aan de ontwikkeling van een aantal serologische sneltesten, zoals de LeptoTek Lateral Flow (figuur 1) en de LeptoTek Dridot (figuur 2).

Beide testen tonen anti-*Leptospira*-IgM-antilichamen in het bloed van de patiënt aan en zijn dus geschikt voor het diagnosticeren van acute en recente infecties.²²⁻²⁴

De lateral-flowtest is in feite een ELISA maar gebruikt een kleurstofconjugaat in plaats van een enzymconjugaat.²⁴ Detectiereagens en antigeen zijn op een nitrocellulosestrip

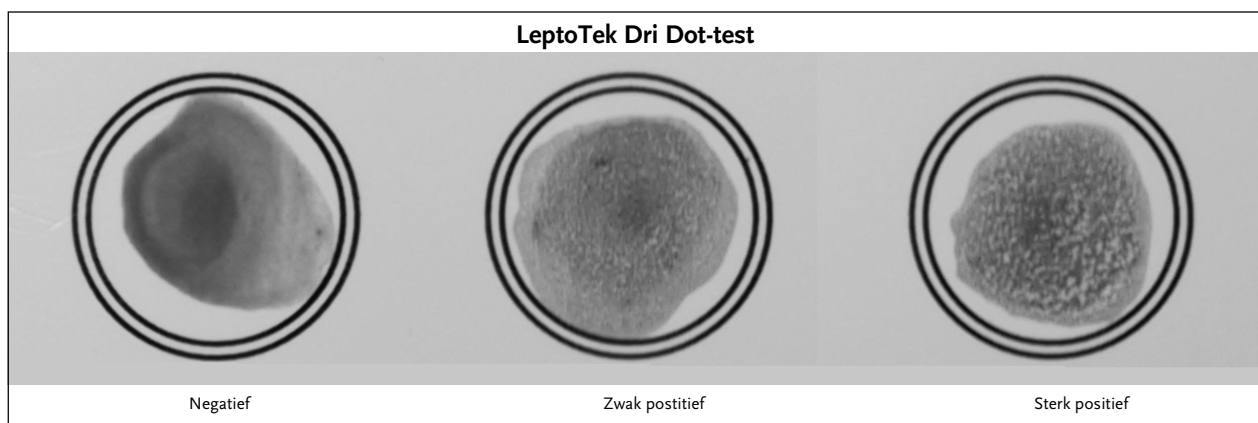
opgebracht. De strip zit verpakt in een plastic houder. Men kan 5 µl serum of 10 µl bloed opbrengen gevolgd door 130 µl eluent. Het monster wordt langs de strip opgezogen. Het mengt zich hierbij eerst met het detectiereagens, komt daarna in contact met het antigeen dat anti-*Leptospira*-antilichamen bindt en vervolgens met het controleantigeen dat alle humane IgM invangt. De test wordt na 10 minuten afgelezen. De controleband moet altijd zichtbaar zijn. Kleuren van de detectieband betekent een positieve uitslag voor leptospirose. De Dridot is een latex-agglutinatietest.^{22,23} De test bestaat uit een kaart met daarop gedroogd de latexdeeltjes gecoat met leptospirenantigeen. De latex wordt snel geresuspendeerd in 10 µl serum. Daarna wordt de kaart gedurende 30 seconden rondgedraaid voor een zo homogeen mogelijke reactie en 30 seconden na opbrengen van het serum afgelezen. Het ontstaan van klontjes betekent een positieve uitslag.

Zowel de lateral-flowtest als de Dridot-test bestaan uit stabiele reagentia die bestand zijn tegen langdurige opslag bij kamertemperatuur of zelfs hogere temperaturen. Een koelkast is dus niet nodig. Dit maakt beide testen uitermate geschikt voor toepassing in de tropen en onder moeilijke omstandigheden, zoals deze voorkomen bij overstromingen en andere rampen. Dit is een grote stap vooruit in de diagnostiek en het herkennen van leptospirose wereldwijd.

Beide testen voldoen goed. Wereldwijde evaluaties van de testen tonen redelijk tot goede algemene waarden voor sensitiviteit en specificiteit, variërend van 86 procent tot 94 procent.²²⁻²⁵ Hierbij dient men wel te bedenken dat vroeg in de ziekte de sensitiviteit, als gevolg van nog lage antilichaamproductie, lager zal zijn. De testen zijn ook in Nederland verkrijgbaar. Ze zijn geschikt voor screening in Nederlandse laboratoria buiten het Leptospirose Referentie Centrum te Amsterdam, bijvoorbeeld op afdelingen microbiologie van ziekenhuizen en op regionale- en huisartsenlaboratoria. Bevestiging en onderzoek van 'verdacht serum' met de standaardtesten MAT en ELISA en isolatie van leptospiren uit patiëntenmateriaal door het referentielaboratorium, blijft echter altijd nodig. Sterker nog, een goed samenspel tussen het referentiecentrum en de andere laboratoria is onontbeerlijk voor de bewaking van leptospirose in Nederland.

Een landelijke introductie van de relatief goedkope sneltesten, mogelijk gecombineerd met het aanpassen of verbreden van de criteria voor de differentiële diagnose voor leptospirose in samenspraak tussen de arts-microbiologen en het referentielaboratorium, zal naar verwachting leiden tot het

Figuur 2. De LeptoTek Dri Dot-test is een latexagglutinatietest die anti-*Leptospira*-antilichamen in het serum van de patiënt aantoonst. De test duurt 30 seconden. Gedurende de eerste 10 ziekte-dagen wanneer de productie van de antilichamen op gang komt, zal de test nog vaak een negatief of twijfelachtig resultaat vertonen.



diagnosticeren van meer leptospirosegevallen, zowel in de 'droge' als 'natte' provincies, en dus bijdragen aan de reductie van de onderdiagnostiek in Nederland. Op zijn beurt zal dit leiden tot een grotere bekendheid en alertheid bij huisartsen en klinici, dit alles in het belang van de patiënt en de volksgezondheid.

Summary

Leptospirosis is an important zoonosis with a worldwide distribution but is most common in humid tropical and subtropical areas. In the Netherlands, about 30 cases of severe leptospirosis are recorded annually. Currently more than half of the cases are due to recreational activities. In approximately one third of these cases, the infection is acquired during holiday and sporting and adventurous activities. Leptospirosis is a seasonal disease that peaks during late summer and autumn. Leptospirosis is a protean disease, manifesting itself from mild to very severe, and potentially fatal. There are a variety of signs and symptoms that often make clinical diagnosis very difficult. Therefore, support of the laboratory is indispensable. Unfortunately, conventional tests are laborious, unreliable, or require expertise. Performance of reference tests is hence restricted to only a few expert centers. In the Netherlands, this is the WHO/FAO/OIE/RIVM Leptospirosis Reference Center, KIT Biomedical Research, KIT (Koninklijk Instituut voor de Tropen/Royal Tropical Institute), in Amsterdam. The difficult diagnosis of leptospirosis, both in the clinic and the laboratory, probably forms the main reason for its under- and misdiagnosis and consequently its underestimation and unawareness. Leptospirosis is worldwide severely neglected. Recently, a number of reliable and rapid tests for the diagnosis of leptospirosis have become commercially available. Some of them can be applied in extreme and primitive situations as occurring frequently in endemic areas. It is hoped that these tests will contribute to an improved case detection and an increased awareness worldwide.

Literatuur

- Weil A. Über eine eigentümliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende acute Infektionskrankheit. Dtsche Arch Klin Med 1886;39:209-32.
- Inada R, Ido Y, Hoki R, et al. The etiology, mode of action, and specific therapy of Weil's disease (spirochaetis icterohaemorrhagica). J Exp Med 1916;23:377-402.
- Uhlenhuth P, Fromme W. Experimentelle Untersuchungen über die sogenannte Weilsche Krankheit (ansteckende Gelbsucht). Med Klin 1915;44:1202-3.
- World Health Organization. Leptospirosis worldwide. Wkly Epidemiol Rec 1999;29:237-44.
- Hartskeerl RA. Results of the worldwide survey on leptospirosis, 1998, 1999, and 2000 conducted by the International Leptospirosis Society (ILS). 3rd International ILS meeting, Barbados, 28-30 October 2002.
- Ko AI, Reis MG, Dourado CMR, et al. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. Lancet 1999;354:820-5.
- World Health Organization. Dengue/dengue haemorrhagic fever. Wkly Epidemiol Rec 2000;75:193-200.
- World Health Organization Press Office, Geneva, Switzerland. WHO fact Sheet No. 117, 1996.
- World Health Organization. DengueNet – WHO's internet-based system for the global surveillance of dengue fever and dengue haemorrhagic fever (dengue/DHF), <http://www.who.int/denguenet>. Wkly Epidemiol Rec 2002;77:297-304.
- Vapalahti O, Lundkvist A, Kallio-Kokko H, et al. Antigenic properties and diagnostic potential of Puumala virus nucleocapsid protein expressed in insect cells. J Clin Microbiol 1996;34:119-25.
- Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. Emerg Infect Dis 1997;3:95-104.
- Zaki RS, Shieh W-J, and the Epidemic Working Group. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage in Nicaragua, 1995. Lancet 1996;347:535.
- Sanders EJ, Rigau-Perez JG, Smits HL, et al. Increase of leptospirosis in dengue-negative patients after a hurricane in Puerto Rico in 1996. Am J Trop Med Hyg 1999;61:935-41.
- Brenner DJ, Kaufmann AF, Sulzer KR, et al. Further determination of DNA relatedness between serogroups and serovars in the family *Leptospiraceae* with a proposal for *Leptospira alexanderi* sp. Nov. and four new *Leptospira* genomospecies. Int J Syst Bacteriol 1999;49:839-58.
- Levett PN. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev 2001;14:296-326.
- World Health Organization. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2003.
- Faine S, Adler B, Bolin C, et al. *Leptospira* and leptospirosis, 2nd ed. 1999, MedSci, Melbourne, Australia.
- Hartskeerl R, Goris M. Import van leptospirose in 2001 afgenomen. Infectieziekten Bulletin 2002;8:315-6.
- Smythe L, Dohnt M, Symonds M, et al. Review of leptospirosis notifications in Queensland and Australia: January 1998-June 1999. Commun Dis Intell 2000;24:153-7.
- Olszyna DP, Jaspars R, Speelman P, et al. Leptospirose in Nederland 1991-1995. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:1270-3.
- Steenbergen JE, Timen A. Protocolen infectieziekten editie 2003. Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding, Utrecht.
- Smits HL, Hoorn MAWG van der, Goris MGA, et al. Simple latex agglutination assay for rapid diagnosis of human leptospirosis. J Clin Microbiol 2000;38:1272-5.
- Smits HL, Chee HD, Eapen CK, et al. Latex based, rapid and easy assay for human leptospirosis in a single test format. Trop Med Int Hlth 2001;6:114-8.
- Smits HL, Eapen CK, Sugathan S, et al. Lateral-flow assay for rapid serodiagnosis of human leptospirosis. Clin Diagn Lab Immunol 2001;8:166-9.
- Eapen, CK, Sugathan S, Kuriakose M, Abdoel TH, Smits HL. Evaluation of the clinical utility of a rapid blood test for human leptospirosis. Diagn Microbiol Infect Dis 2002;42:221-5.

**R.A. Hartskeerl, Leptospirose Referentie Centrum (WHO/FAO/OIE/RIVM), KIT Biomedical Research, KIT (Koninklijk Instituut voor de Tropen/Royal Tropical Institute)
Amsterdam. Correspondentieadres: Meibergdreef 39, 1105 AZ Amsterdam, r.hartskeerl@kit.nl**

Zijn enquêtes geschikt om het functioneren van infectiepreventieprotocollen te beoordelen?

J.E. VAN GEMERT-PIJNEN, M.G.R. HENDRIX, P.J. SCHELLENS

Samenvatting

In vijf ziekenhuizen is het functioneren van protocollen voor accidenteel bloedcontact en MRSA onderzocht met een vragenlijst (n = 133) en een performancetest (n = 92). Beide instrumenten zijn ingezet in een gestratificeerde steekproef at random bij de verschillende doelgroepen van de protocollen. Het onderzoek met behulp van de vragenlijsten laat een redelijk positief beeld zien van het functioneren van de protocollen. Dat beeld dient echter te worden gecorrigeerd op grond van de resultaten van de performancetest. Uit de performancetest blijkt dat er is sprake is van een overschatting van eigen kennis en vaardigheden. Tevens blijkt daaruit dat de beide protocolsoorten voor de doelgroepen onvoldoende toegankelijk, begrijpelijk, acceptabel en toepasbaar zijn. Zowel uit de vragenlijsten als uit de performancetest blijkt dat de beroepsgroepen zodanig verschillen in kennis, attitude en gedrag dat met een en hetzelfde document niet kan worden volstaan. Aanbevolen wordt om de protocollen op te splitsen in een organisatieprotocol met een verantwoordingsfunctie en een doelgroepspecifiek protocol met een gebruiksfunctie. Ter bevordering van de implementatie wordt voorgesteld om nader onderzoek te doen naar de effecten van doelgroepspecifieke protocollen, training, reminders en feedback op protocoladherentie.

Trefwoorden: infectiepreventie, MRSA, accidenteel bloedcontact, protocoladherentie

Inleiding

In vijf ziekenhuizen zijn twee infectiepreventieprotocollen onderzocht: het protocol voor accidenteel bloedcontact en het methicillineresistente *Staphylococcus Aureus* (MRSA)-protocol.¹ Er zijn in totaal vijf formeel goedgekeurde protocollen voor accidenteel bloedcontact en vijf voor MRSA onderzocht. Onderzocht is hoe de protocollen zijn ontworpen, geïmplementeerd en geëvalueerd en hoe ze functioneren in de praktijk. In dit artikel wordt alleen het onderzoek naar het functioneren van de protocollen behandeld.

De beide protocollen zijn voorbeelden van regelgestuurde communicatie. Uit eerder onderzoek naar regelgestuurde communicatie² en uit een voorstudie naar veiligheidsprocedures in industriële organisaties³ blijkt dat de vertaling van regelgeving in communicatie gemakkelijk kan leiden tot werkvoorschriften die te ingewikkeld en te onduidelijk zijn om in de dagelijkse praktijk in te passen. Uit (praktijk)studies in zorginstellingen blijkt dat zich bij protocollen vergelijkbare problemen voordoen als bij veiligheidsvoorschriften. Protocollen worden genegeerd omdat ze niet aansluiten bij de dagelijkse manier van werken.^{4,5} Een zorgvuldige naleving van voorzorgsmaatregelen blijkt van belang om allerlei (nieuwe) resistente micro-organismen het hoofd te kunnen bieden.^{6,7} Uitbraak van MRSA en ESBL (*Extended Spectrum β -Lactamase*) micro-organismen blijken vergaande consequenties te hebben voor zowel de bedrijfsvoering van zorginstellingen als voor de patiënt.⁸⁻¹⁰ Goed geformuleerde richtlijnen en adequaat voorgelicht en gemotiveerd personeel zijn dan ook toenemend van belang.

Om het functioneren van de protocollen te beoordelen is een onderzoek met een vragenlijst gedaan en een performancetest afgenomen. Het doel van de vragenlijst is vast te stellen of doelgroepen bekend zijn met de protocollen en de daarin voorgeschreven maatregelen, bereid en in staat zijn de maatregelen op te volgen en in voldoende mate gestimuleerd worden om de maatregelen te treffen. Het doel van de performancetest is te beoordelen of de doelgroepen daadwerkelijk 'uit de voeten kunnen' met de protocollen.

Methoden

Onderzoekspopulatie

Het onderzoek is uitgevoerd in vijf ziekenhuizen, variërend van middelgroot tot groot, verspreid over Nederland en over drie regio's (Noord, Oost en Zuid). De respondenten (n = 133 over vijf ziekenhuizen) zijn bepaald via een gestratificeerde steekproef at random bij de doelgroep van de protocollen. Er zijn twee groepen geselecteerd uit diverse afdelingen met een verhoogde kans op een risico. Voor het accidenteel bloedcontactonderzoek is een groep respondenten (n = 70) geselecteerd van de operatiekamers, de afdeling Eerste Hulp, het klinisch-chemisch laboratorium, de afdeling interne geneeskunde, en de civiele dienst. Voor het MRSA-onderzoek zijn respondenten (n = 63) geselecteerd van de afdelingen intensive care en chirurgie, en de civiele dienst. De respondenten zijn evenredig verdeeld over de beroepsgroepen (verpleegkundigen, artsen, huishoudelijk personeel en analisten), betrokken afdelingen en ziekenhuizen.

De proefpersonen bij wie de performancetest is afgenomen vormen een selectie van de respondentgroepen van het vragenlijstonderzoek. De proefpersonen zijn evenredig verdeeld over de te onderzoeken protocollen, beroepsgroepen en ziekenhuizen. De performancetest is afgenomen bij 42 proefpersonen voor de beoordeling van de protocollen voor accidenteel bloedcontact, en 50 voor de beoordeling van de MRSA-protocollen.

Vragenlijstonderzoek

Er zijn twee vragenlijsten opgesteld, een voor het onderzoek naar het protocol voor accidenteel bloedcontact en een voor het MRSA-protocol. De selectie van onderwerpen is gebaseerd op voor de beroepsgroepen relevante preventiethema's, ontleend aan richtlijnen voor infectiepreventie (Werkgroep Infectie Preventie) en eerder onderzoek naar protocollen.³ De beide vragenlijsten bevatten dezelfde onderdelen (achtergrondgegevens, risicosituatie, bekendheid met het protocol, gerapporteerd gedrag, attitude ten opzichte van het gewenste gedrag, eigen effectiviteit, sociale en institutionele stimulans). De onderwerpen in de twee vragenlijsten komen per onderdeel grotendeels overeen, deels zijn ze toegesneden op de protocolspecifieke preventieproblematiek. Er is gebruikgemaakt van vijfpuntschalen; uitgezonderd voor de onderdelen bekendheid, risicosituatie en gedrag. De vragenlijsten zijn in de ziekenhuizen mondeling voorgelegd aan de respondenten: accidenteel bloedcontact (n = 70) en MRSA (n = 63). De Kruskal-Wallistest ($\alpha < 0,05$) is gebruikt om verschillen tussen groepen te traceren; de Mann-Whitney-U-test om bij significant gebleken verschillen vervolgens na te gaan welke groep (beroepsgroep, ziekenhuis) significant afwijkt van de rest.

Performancetest

De performancetest bevat voor elk protocol praktijktaken die het protocolgebruik zo reëel mogelijk reflecteren. Daarbij is gestreefd naar taken die verschillende facetten van de maatregelen en verschillende handelingen (routinematig, incidenteel) representeren. De protocollen zijn aan de proefpersonen voorgelegd, gevraagd is of men bekend is met het protocol en de vindplaats ervan. Vervolgens is gevraagd om hardop vertellend aan de hand van het protocol na te gaan hoe men moet handelen als het gestelde probleem (praktijktak) zich voordoet. Het doel van de performancetest is te traceren welke problemen de beide protocolsoorten opleveren bij het gebruik ervan als handelingsleidraad. Problemen die tijdens de afname van de taken geuit werden, zijn gerubriceerd als *contactproblemen* (belemmeringen om met het protocol in contact te komen), *tekstgerelateerde problemen* (belemmerin-

gen op tekstniveau die van invloed zijn op de toegankelijkheid en begrijpelijkheid van de informatie), *toepassings- en aanvaardingsproblemen* (belemmeringen met de uitvoering en de aanvaarding van voorgeschreven maatregelen).

Nagegaan is welke taken wel en niet succesvol verlopen. Succesvol betekent dat een taak zonder hulp van een begeleider correct wordt uitgevoerd; het gerapporteerde gedrag komt overeen met het door het protocol gewenste gedrag. Niet succesvol betekent dat de informant tijdens de taakuitvoering vastloopt en om hulp vraagt, of dat de informant rapporteert anders te handelen dan is voorgeschreven. Geïventariseerd is bij welke taken zich vooral problemen voordoen en wat de frequentieverdeling is van problemen (niet succesvol uitgevoerde taken) over de beide protocolsoorten en de beroepsgroepen.

Resultaten

Tabel 1 laat zien dat de twee groepen respondenten overeenkomsten vertonen in leeftijd, sekse, werkervaring en nascholing. Op grond van de overeenkomsten kan worden gesteld dat deze gegevens geen versturende factor zijn bij een vergelijking van de resultaten van het functioneren van beide protocollen.

Vragenlijstonderzoek

Tabel 2 toont een deel van de resultaten van het vragenlijstonderzoek. De helft van de respondenten zegt ooit een prikaccident te hebben opgelopen, een ruime meerderheid zegt regelmatig betrokken te zijn geweest bij behandeling of verzorging van MRSA-patiënten.

De kans dat men een accidenteel bloedcontact opdoet, wordt hoger geacht dan de kans op het oplopen van MRSA. Hoewel een ruime meerderheid geconfronteerd is met MRSA wordt de kans dat men MRSA overdraagt op collega's of patiënten, niet hoog geacht. Opmerkelijk is dat naar verhouding meer respondenten bezorgd zijn over een mogelijke besmetting met MRSA dan over een mogelijke besmetting na een accidenteel bloedcontact. Mogelijk komt de hogere bezorgdheid over MRSA voort uit een relatieve onbekendheid met de consequenties van die besmetting. Aan de andere kant kan de veronderstelling dat vaccinatie voldoende bescherming biedt, van invloed zijn op de geringe bezorgdheid over de gevolgen van een accidenteel bloedcontact. Bijna iedereen is op de hoogte van het bestaan van de beide protocollen. Respondenten zijn naar eigen zeggen meer bekend met de MRSA-instructies dan met instructies voor een accidenteel bloedcontact. Het MRSA-protocol is ook door meer respondenten geraadpleegd.

Tabel 1. Demografische gegevens respondenten

	RESPONDENTEN	
	ACCIDENTEEL BLOEDCONTACT	MRSA
	N = 70	N = 63
Sekse:		
aantal mannen	23	26
aantal vrouwen	47	37
Gemiddelde leeftijd in jaren	38	41
Gemiddeld aantal jaren werkzaam in ziekenhuis	12	14
Ontvangt nascholing	81%	75%
Infectiepreventie onderdeel van nascholing	31%	33%

Tabel 2. Resultaten functioneren van protocollen in vijf ziekenhuizen (in percentages)

SELECTIE VAN ONDERWERPEN VRAGENLIJSTONDERZOEK*	PROTOCOLLEN	
	ACCIDENTEEL BLOEDCONTACT	MRSA
	N = 70 %	N = 63 %
Risico-ervaring		
Prikaccident opgelopen	54	
Regelmatig betrokken bij verzorging/behandeling MRSA-patiënt		70
Kansinschatting op risico		
Kans dat u een accidenteel bloedcontact /MRSA oploopt, is tamelijk groot	61	15
Kans dat u MRSA op anderen overdraagt, is tamelijk groot		25
Bezorgdheid		
Bezorgd over een besmetting (hepatitis, HIV, MRSA)	31	47
Bekendheid met protocol		
Op de hoogte van protocol	96	92
Globaal bekend met instructies	70	87
Protocol eerder geraadpleegd	59	81
Gedrag		
Gebruikt beschermingsmiddelen als er een verhoogd risico is	66	98
Gebruikt beschermingsmiddelen in normale risicosituaties	34	

* Overige resultaten zijn bij de onderzoeker verkrijgbaar

De beschermende middelen (oog-, mond- en handbescher-
ming) ter voorkoming van een accidenteel bloedcontact wor-
den door tweederde van de respondenten alleen toegepast als
er naar hun inzicht een verhoogde kans is op een besmetting
(genoemd zijn b.v. complexe handelingen, open wonden,
risicopatiënten). Middelen als handschoenen, mutsen en

schorten blijken standaard te worden gebruikt ter voorko-
ming van MRSA-overdracht in risicosituaties.

Tabel 3 geeft de gemiddelde score weer (op een vijfpunts-
schaal) van de houding ten aanzien van het gebruik van
beschermingsmiddelen. Beschermingsmiddelen ter preven-

Tabel 3. Resultaten functioneren van protocollen in vijf ziekenhuizen (gemiddelde scores)

SELECTIE ONDERWERPEN VRAGENLIJSTONDERZOEK (GEMIDDELDE SCORE*)	PROTOCOLLEN	
	ACCIDENTEEL BLOEDCONTACT	MRSA
	N = 70	N = 63
Attitude ten aanzien van preventiemaatregelen		
Beschermingsmiddelen zijn zinvol	2,60	1,75
Beschermingsmiddelen verminderen de kans op besmetting aanzienlijk	2,69	1,94
Verwachting eigen effectiviteit		
Het lukt u om een prikaccident/overdracht van MRSA te voorkomen	2,14	2,37
Het lukt u om het protocol snel te raadplegen	2,39	1,70
Sociale stimulans		
Collega's volgen de preventiemaatregelen op	2,26	1,77
Collega's vinden dat u volgens protocol moet handelen	1,77	1,47
Institutionele stimulans		
U heeft voldoende tijd om de maatregelen op te volgen	2,57	2,93
U heeft voldoende vaardigheden om de maatregelen op te volgen	1,84	1,96
Instructies zijn voldoende doorgesproken	3,36	3,00
U bent voldoende op de hoogte van aard en oorzaak incidenten	3,99	3,19
Protocol komt met voldoende regelmaat aan de orde in werkoverleg	3,83	3,58
Preventie komt met voldoende regelmaat aan de orde in bijscholing	3,74	3,55
Er vindt regelmatig controle op naleving plaats	3,97	3,44
U wordt in voldoende mate gestimuleerd om krtiek op preventiemaatregelen te uiten	4,33	2,81

* gemiddelde score op vijf-puntsschaal (1=helemaal mee eens, 5=helemaal mee oneens)

tie van MRSA-besmettingen worden naar verhouding zinvoller en effectiever gevonden dan ter preventie van een besmetting als gevolg van een accidenteel bloedcontact met hepatitis of HIV. Respondenten schatten in dat het hen lukt om de voorzorgsmaatregelen te treffen. Volgens respondenten beschouwen collega's uit de directe werkomgeving de preventiemaatregelen en het protocol als norm voor de handelwijze. Hoewel respondenten vinden dat zij voldoende in staat en vaardig zijn om de voorzorgsmaatregelen te treffen, wordt beduidend minder positief geoordeeld over de aandacht die de organisatie besteedt aan de preventiemaatregelen en het protocol. De gemiddelde scores op een vijfpuntsschaal tenderen naar 'mee oneens'. Uit tabel 3 blijkt dat respondenten vinden dat de instructies onvoldoende zijn doorgesproken en dat men onvoldoende op de hoogte is van de aard en oorzaak van incidenten. De beide protocollen komen onvoldoende aan bod in werkoverleg en bijscholing. Naleving van de maatregelen wordt naar het oordeel van respondenten onvoldoende gecontroleerd.

Het protocol voor accidenteel bloedcontact functioneert globaal gezien minder goed dan het MRSA-protocol, zoals tabel 3 toont. Men acht het protocol minder bereikbaar dan het MRSA-protocol; en aan de instructies en het protocol is minder aandacht besteed door de organisatie. De naleving van de maatregelen voor accidenteel bloedcontact wordt lager ingeschat dan het opvolgen van de MRSA-maatregelen en er

is onvoldoende stimulans om kritiek op de maatregelen voor accidenteel bloedcontact te uiten.

Er is een tendens waarneembaar dat bij de protocollen voor accidenteel bloedcontact de verschillen tussen beroepsgroepen vooral betrekking hebben op persoonsgebonden factoren (ervaring met accidenten, inschatting van kans op risico, de attitude en de eigen effectiviteit). Bij de MRSA-protocollen concentreren de verschillen zich juist op de omgevingsfactoren (de stimulans door de directe werkomgeving en door de organisatie).

Tabel 4 bevat een aantal significante verschillen tussen beroepsgroepen aangaande de protocollen voor accidenteel bloedcontact. Huishoudelijk personeel onderscheidt zich van de andere beroepsgroepen door een geringere ervaring met accidenten, de kans op een accident wordt lager geacht. Men is minder bekend met de instructies en men onderscheidt zich van de andere beroepsgroepen in de uitvoering van de post-accidentmaatregelen. Verpleegkundig personeel blijkt de meest protocolgedreven beroepsgroep. De beroepsgroep artsen onderscheidt zich door een lagere inschatting van de uitvoerbaarheid van de meldprocedure. De beroepsgroep analisten oordeelt negatiever over het nut van beschermingsmiddelen. Die middelen worden ook naar verhouding minder effectief geacht en ook minder gebruikt. Positiever wordt geoordeeld over de aandacht die besteed wordt aan dit protocol in het werkoverleg.

Tabel 4. Significante verschillen tussen beroepsgroepen accidenteel bloedcontact (n = 70, in procenten en gemiddelde score)

SELECTIE ONDERWERPEN VRAGENLIJST- ONDERZOEK	TOTAAL IN PROCENTEN	BEROEPSGROEPEN			
		VERPLEGING N = 30	ARTSEN N = 13	ANALISTEN N = 15	HUISHOUDING N = 12
Risico-ervaring					
Prikaccident opgelopen	54**	67	75	40	17 ¹
Kansinschatting op risico					
Kans op accidenteel bloedcontact is tamelijk groot	61****	83	77	33	25
Bekendheid met protocol					
Globaal bekend met instructies	70*****	76	85	87	17
Gedrag					
Stopt gebruikt verontreinigd scherp materiaal in containers	96*	87	62	46	46
Reinigt en desinfecteert verwonding	86****	100	100	100	25
Gaat na of er sprake is van een risicosituatie	63**	78	88	56	13
	GEMIDDELDE SCORE	VERPLEGING N = 30	ARTSEN N = 13	ANALISTEN N = 15	HUISHOUDING N = 12
Attitude ten aanzien van preventie maatregelen²					
Beschermingsmiddelen zijn zinvol	2,60**	2,27	2,08	3,67 ¹	2,67
Beschermingsmiddelen verminderen de kans op besmetting aanzienlijk	2,69**	2,10	2,69	3,47	3,17
Verwachting eigen effectiviteit					
Het lukt om een accident te melden	1,81**	1,57	2,69	1,53	1,83
Het lukt om een accident te reinigen en te desinfecteren	1,46*	1,37	1,54	1,20	1,92
Institutionele stimulans					
Protocol komt met voldoende regelmaat aan orde in werkoverleg	3,83*	4,03	3,85	3,20	4,08

*p<0,05; **p<0,01 (Kruskal-Wallistest); ***p<0,0005 (Kruskal-Wallistest); ¹significant afwijkende groep is gemarkeerd (Mann-Whitneytest, a<0,013); ² vijfpuntsschaal (1=helemaal mee eens, 5=helemaal mee oneens)

Tabel 5. Significante verschillen tussen beroepsgroepen MRSA (n = 63, in procenten en gemiddelde score)

SELECTIE ONDERWERPEN VRAGENLIJSTONDERZOEK	BEROEPSGROEPEN			
	TOTAAL IN PROCENTEN	VERPLEGING N = 36	ARTSEN N = 10	HUISHOUDING N = 17
Bekendheid met protocol				
Op de hoogte van protocol	92*	97	100	77 ¹
Protocol eerder geraadpleegd	81*	91	80	59
	GEMIDDELDE SCORE	VERPLEGING N = 36	ARTSEN N = 10	HUISHOUDING N = 17
Verwachting eigen effectiviteit²				
Het lukt u om de preventiemaatregelen bij hoge werkdruk uit te voeren	2,54*	2,48	3,50 ¹	1,91
Het lukt u om het protocol snel te raadplegen	1,70**	1,39	2,90	1,65
Sociale stimulans				
Collega's volgen de preventiemaatregelen op	1,77**	2,08	1,50	1,29
Collega's vinden dat u volgens protocol moet handelen	1,47*	1,65	1,50	1,17
Institutionele stimulans				
MRSA-problematiek komt met voldoende regelmaat aan de orde in werkoverleg	3,00	3,30	2,90	2,41
U wordt in voldoende mate gestimuleerd om kritiek op preventiemaatregelen te uiten	2,81	2,50	2,90	3,41

*p<0,05 (Kruskal-Wallistest); ** p<0,01; ¹significant afwijkende groep is gemarkeerd (Mann-Whitneytest, a<0,016); ²vijf-puntsschaal (1=helemaal mee eens, 5=helemaal mee oneens)

Tabel 5 laat zien dat de beroepsgroep huishoudelijk personeel eveneens minder bekend is met het MRSA-protocol. Het MRSA-protocol is ook minder geraadpleegd. Daarentegen blijkt dat huishoudelijk personeel positiever oordeelt over de opvolging van de MRSA-maatregelen door collega's en over de aandacht die besteed is aan de MRSA-problematiek in het werkoverleg. In het algemeen blijkt uit de resultaten dat huishoudelijk personeel zich gezagsgetrouw opstelt, men werkt volgens strikte regels en meer aangestuurd door afdelingsnormen dan door het protocol. Negatiever oordeelt men over de stimulans om kritiek op de maatregelen te uiten. De beroepsgroep artsen schat de uitvoerbaarheid van de MRSA-maatregelen en de bereikbaarheid van het protocol lager in. Verpleegkundigen oordelen minder positief over de naleving van de MRSA-maatregelen door collega's en over de mate waarin de MRSA-problematiek aan de orde komt in het werkoverleg. Daarentegen oordeelt men positiever over de stimulans om kritiek te uiten op de MRSA-maatregelen.

Performancetest

De performancetest laat een minder positief beeld zien dan op grond van het vragenlijstonderzoek verwacht zou worden. Tabel 6 toont een selectie van de protocolproblemen die geconstateerd zijn bij de uitvoering van de voorgelegde taakopdrachten. Hoewel een meerderheid zegt de maatregelen te treffen en zich daartoe ook vaardig te achten (tabel 3) blijkt bij een confrontatie met de protocollen dat personeel minder bekend is met de protocollen en minder goed in staat is om de voorzorgsmaatregelen te treffen dan men aanvankelijk gedacht had en dat de maatregelen ook meer weerstand oproepen dan men zelf vermoed had. Respondenten blijken wel op de hoogte van het bestaan van

een protocol, maar men blijkt verouderde protocollen als referentiekader te hanteren. Begripsproblemen komen bij een meerderheid van de respondenten voor, zie tabel 6. Bij de protocollen voor accidenteel bloedcontact betreffen de begrips- en volledigheidproblemen vooral de post-accident-maatregelen. De definiëring van een accidenteel bloedcontact (wanneer is sprake is van een accidenteel bloedcontact) en de schema's en tabellen voor het bepalen van vervolgacties na een accident leveren bij de uitvoering van de taakopdrachten voor het merendeel van de respondenten problemen op. Bij de MRSA-protocollen doen zich over de gehele tekst begripsproblemen voor. De omvang (soms 40 pagina's) van de MRSA-protocollen hindert het snel opzoeken van informatie. De protocollen maken onvoldoende duidelijk wat in de werkomgeving risico's voor MRSA-overdracht zijn. De meerderheid blijkt niet in staat om uit de protocollen af te leiden hoe MRSA wordt overgedragen. De isolatiemaatregelen roepen eveneens problemen op. Voor het merendeel blijkt onduidelijk hoe omgegaan moet worden met mogelijk besmet materiaal, welke contactbeperkingen voor personeel gelden en wat men moet doen bij onbeschermd contact of als men zelf drager is. Uit de protocollen is niet duidelijk op te maken hoe de communicatie verloopt bij uitbraak van MRSA. De toepassing van de maatregelen wordt belemmerd door onduidelijkheid over de taken en bevoegdheden voor de behandeling van accidenten (HIV, Hepatitis C). Bij de MRSA-protocollen concentreren de toepassingsproblemen zich op de isolatiemaatregelen. De belemmeringen betreffen gebrek aan tijd, personeel en isolatiemogelijkheden en het onvoldoende functioneren van ziekenhuisinformatiesystemen. De protocollen blijken onvoldoende afgestemd op de werkwijze van bepaalde afdelingen (IC, OK). Ze worden in de

Zijn enquêtes geschikt om het functioneren van infectiepreventieprotocollen te beoordelen?

Tabel 6. Verdeling van problemen per protocoltype (in procenten)

GECONSTATEERDE PROTOCOLPROBLEMEN	PROTOCOLLEN	MRSA-PROTOCOLLEN
	BLOEDCONTACT ACCIDENTEEL N = 42 %	N = 50 %
Contactproblemen		
Niet op de hoogte van protocol	45	18
Onbekend met vindplaats protocol	19	8
Tekstgerelateerde problemen		
Begripsproblemen	83	62
Volledigheidsproblemen	59	70
Herkenningsproblemen	28	20
Toepassingsproblemen		
Belemmeringen (organisatorisch, logistiek, fysiek)	90	82
Acceptatieproblemen		
Twijfel over maatregelen (nut, effectiviteit of rechtvaardigheid)	50	36
Afwijzing van verantwoordelijkheden, verplichtingen	74	48
Afwijkend gedrag		
Uit onbekendheid	81	38
Uit onaanvaardbaarheid	50	14

praktijk door personeel dan ook vaak vertaald in op de werksituatie afgestemde regels. Acceptatieproblemen komen vooral voor bij de protocollen voor accidenteel bloedcontact. Maatregelen waarvan de (juridische) consequenties voor personeel onduidelijk zijn (meldregistraties) en regels die indruisen tegen de rechtvaardigheidsgevoelens van personeel (sluiting afdelingen bij MRSA-verdenking en werkverbod van besmet personeel) leveren vooral acceptatieproblemen op. Afwijkend gedrag komt voort uit onbekendheid met de maatregelen, dat geldt vooral voor de post-accidentregels.

De uit het vragenlijstonderzoek naar voren gekomen verschillen tussen beroepsgroepen worden bevestigd door de performancetest. Uit tabel 7 is af te leiden dat huishoudelijk personeel minder bekend is met de protocollen, afwijkend handelen komt met name voort uit onbekendheid en minder uit onaanvaardbaarheid. Huishoudelijk personeel herkent zich minder goed in de problematiek die in de protocollen verwoord is, men verwacht eenduidige voor alle situaties

geldende oplossingen. Tabel 7 laat zien dat verpleegkundigen en artsen naar verhouding meer tekstuele problemen ervaren dan het huishoudelijk personeel. Huishoudelijk personeel loopt bij de uitvoering van taakopdrachten al vrij snel vast, ze haken door herkenningproblemen af en komen in feite niet toe aan het interpreteren van de informatie waardoor ze minder met zoek-, begrips- en volledigheidproblemen geconfronteerd worden. De beroepsgroep artsen kampt vooral met acceptatieproblemen, afwijkend gedrag komt vergeleken met de andere beroepsgroepen ook vaker voort uit onaanvaardbaarheid van de maatregelen. Van protocollen wordt verwacht dat ze de ratio achter verplichtingen of dwingend voorgeschreven maatregelen verduidelijken en dat ze de ingrediënten bevatten voor de afweging van beslissingen. Juist op die punten schieten de protocollen tekort.

Conclusie

Uit het vragenlijstonderzoek komt een vrij positief beeld naar voren. Dat beeld behoeft echter een correctie op grond van de

Tabel 7. Verdeling van problemen over beroepsgroepen (in procenten)

GECONSTATEERDE PROBLEMEN	TOTAAL N = 84 ¹ %	ARTSEN N = 26 %	VERPLEGING N = 36 %	HUISHOUDING N = 22 %
Contactproblemen				
Niet op hoogte van protocol	30	38	14	45
Onbekend met vindplaats protocol	13	19	8	18
Tekstgerelateerde problemen				
Begripsproblemen	70	81	72	54
Volledigheidsproblemen	61	54	69	54
Herkenningsproblemen	23	15	19	36
Toepassingsproblemen				
Belemmeringen (organisatorisch, logistiek, fysiek)	84	85	80	91
Acceptatieproblemen				
Twijfel over maatregelen (nut, effectiviteit of rechtvaardigheid)	39	69	42	0
Afwijkend gedrag				
Uit onbekendheid	51	42	47	68
Uit onaanvaardbaarheid	30	46	25	27

¹analisten (n = 8) niet meegerekend

resultaten van de performancetest. Het positievere beeld dat uit het vragenlijstonderzoek naar voren komt, kan een gevolg zijn van een vertroebeling door sociaal wenselijke antwoorden, zelfoverschatting of rationalisatie van gedrag, wat betekent dat bij de uitvoering normaliter geen afweging van voor- of nadelen wordt gemaakt, men handelt op basis van automatisme.

Een andere verklaring voor de geconstateerde verschillen is dat met het vragenlijstonderzoek een beeld wordt gepresenteerd van wat personeel denkt dat het protocol van hen vereist en van wat men denkt te kunnen uitvoeren. Die perceptie blijkt lang niet altijd te stroken met wat het protocol daadwerkelijk van hen vereist en met wat men daadwerkelijk kan en doet. Pas door confrontatie met de protocollen, tijdens de performancetest, komen de daadwerkelijke uitvoeringsproblemen aan het licht. Een kanttekening bij de performancetest is dat met deze toets de protocollen als leidraad mogelijk strikter genomen worden dan in de praktijk relevant wordt geacht.

Het vragenlijstonderzoek levert een globaler beeld op dan de performancetest. Het biedt een duidelijk beeld van de verschillen tussen de protocollen en de doelgroepen, dat door een gebruiksonderzoek (de performancetest) nader kan worden genuanceerd. In die zin vullen kwantitatief en kwalitatief onderzoek elkaar aan en leveren ze gezamenlijk een completer beeld op over het functioneren van protocollen dan een louter kwantitatief onderzoek door middel van vragenlijsten.^{11,12}

De resultaten van het onderzoek naar het functioneren van de protocollen geven aan dat bij de totstandkoming onvoldoende geanticipeerd is op mogelijke verschillen tussen de gebruikers en op verschillen in preventieproblematiek en dat daaruit geen consequenties worden getrokken voor de inrichting en communicatie van de protocollen. Uit onderzoek¹ blijkt dat de protocollen meer gestuurd worden vanuit een verantwoordingsdoel dan vanuit een gebruikersgericht doel.

De verschillen tussen de beroepsgroepen zijn van dien aard dat met een en hetzelfde protocol niet voor alle beroepsgroepen kan worden volstaan. Een oplossing van dat probleem zou kunnen zijn een opsplitsing van de protocollen in een organisatie-document met een verantwoordingsfunctie en doelgroepspecifieke protocollen met een gebruiksfunctie. Om de instructies beter af te stemmen op de denk- en werkwijze van de diverse zorgverleners moet in de doelgroepspecifieke protocollen een scherper onderscheid worden gehanteerd tussen absolute regels (wat is vereist) en relatieve regels (wat zou kunnen en wat is mogelijk). De effecten van een dergelijke aanpak op protocoladherentie (kennis, attitude en gedrag) kunnen via experimenteel onderzoek worden vastgesteld.

De beide protocollen vragen om andere accenten in de communicatie. Bij de protocollen voor accidenteel bloedcontact is communicatie van belang om de individuele werknemers te laten beseffen dat aan hun dagelijkse werkzaamheden beroepsrisico's kleven en dat die te verkleinen zijn door zich aan de protocollen te houden. Bij MRSA-protocollen dient communicatie vooral de onderlinge samenwerking tussen de diverse zorgverleners en de coördinatie van informatieoverdracht bij incidenten te bevorderen. In de onderzochte ziekenhuizen is in het werkoverleg en in de nascholing te weinig aandacht besteed aan de protocollen, er vindt onvoldoende feedback plaats en de controle op naleving van de voorzorgsmaatregelen schiet tekort. Een mogelijke aanpak om de protocoladherentie te bevorderen is naast doelgroepspecifieke instructie een remindersysteem in te voeren. Dit om

inzicht in het eigen gedrag te bevorderen, terugval in oude routines te voorkomen en een tijdige detectie van risicosituaties te bevorderen. De effecten van een combinatie van reminders (schriftelijke of elektronische attendering) met gelijktijdige instructie (protocol) en feedbackmogelijkheden op protocoladherentie zouden in een vervolgstudie onderzocht kunnen worden.

Summary

In five general hospitals, the development and functioning of infection prevention protocols were examined by means of a questionnaire (n = 133) and a performancetest (n = 92). Both instruments were distributed to an at random stratified selection of the target group of the protocols. The results of the questionnaire were rather positive about the functioning of the protocols. However, the perception of the functioning of the protocols needs to be rectified because of the results of the performance test. Users tended to overestimate their knowledge of the precautions and their own skills in assessing situations involving risk. The majority of the respondents frequently face problems with the accessibility of the protocols, the comprehensibility of the information, the applicability and acceptability of the precautions. The need for practical support varies so widely among the occupational groups that the use of a single document for all users is inappropriate. The solution is to split each protocol into sub-protocols, one dealing with organisational and legislative matters, one or more sub-protocols geared to the specific target groups and their use of the protocol. To improve the implementation further research is proposed to study the effects of the target-groups oriented protocols, education and reminders on protocol adherence.

Literatuur

1. Gemert, LJE van. Het totstandkomen en functioneren van infectiepreventieprotocollen. Een onderzoek naar communicatie gestuurd door wet- en regelgeving. Dissertatie Universiteit Twente, Enschede, 2003.
2. Elling, MGM. Veiligheidsvoorschriften in de industrie. Een verkenning van problemen en mogelijkheden. Dissertatie Universiteit Twente. Enschede, 1991.
3. Gemert, LJE van. Arbocommunicatie mist doel. Arbeidsomstandigheden, 2000;01: 20-25.
4. Grol, R. Success and Failures in the Implementation of Evidence-Based Guidelines for Clinical Practice. *Medical Care*; 39, 8 Supplement2: II-46-54.
5. Berg, M. Problemen en potenties van het protocol. *Medisch Contact*; 51e jaargang, nummer 11, 15 maart:366-370.
6. Eveillard, M et al. Evaluation of the contribution of isolation precautions in prevention and control of multi-resistant bacteria in a teaching hospital. *J. Hosp Infect*, 2001;Feb; 47(2): 116-24.
7. Boyce, JM. Proven methods to treat colonization and infection. *J. Hosp Infect*; 2001;Aug; 48 Suppl A: S9-14.
8. Jong, B de, Verbrugh, H. Ramp in het ziekenhuis. De effecten van een MRSA-epidemie op de bedrijfsvoering. *Medisch Contact*, 11 april 2003; 85; nr. 15:588-591.
9. Clairborne Dunagan, Wm et al. Making the business case for infection control: Pitfalls and opportunities. *Am J Infect*, 2002; 30:86-92.
10. Lautenbach, E et al. ESBL Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes. *Clinical Infection Diseases*. 2000;32:1162-1171.
11. Di Pofi, JA. Organizational Diagnostics: integrating qualitative and quantitative methodology. *Journal of Organizational Change Management*. 2002; 15, no 24:156-168.
12. Sale, JEM et al. Revisiting the Quantitative-Qualitative Debate: Implications for Mixed-Methods Research. *Quality and Quantity*; 36: 43-53

Dr. J.E. van Gemert, universitair docent, faculteit Gedragswetenschappen, Universiteit Twente; e-mail j.vangemert-pijnen@utwente.nl

Dr. M.G.R. Hendrix, directeur Laboratorium Microbiologie Twente, e-mail rhendrix@labmicta.nl

Prof. dr. P.J. Schellens, hoogleraar, faculteit Gedragswetenschappen, Universiteit Twente, e-mail P.J.M.C.Schellens@utwente.nl

SARS, de (voorlopige) stand van zaken

A.C.M. KROES, W.J.M. SPAAN

Trefwoorden: SARS, Coronavirus

“This time, we had a lucky escape”

Het jaar dat nu ten einde loopt is zeker gedenkwaardig vanuit virologisch oogpunt: een nieuw virus verscheen in de menselijke populatie: SARS-coronavirus, dat zich aanvankelijk snel leek te verspreiden en bovendien een aanzienlijke mortaliteit met zich meebracht. De economische en sociale gevolgen waren dramatisch, doch de onder regie van de WHO genomen maatregelen bleken het probleem gelukkig in enkele maanden te kunnen beheersen. De moderne biomedische wetenschap toonde wat er nu mogelijk is: in onvoorstelbare korte tijd werd het oorzakelijke virus gekarakteriseerd en diepgaand geanalyseerd. Toch zitten wij nog met vele onzekerheden en open einden en is dit verhaal niet te beschouwen als een *success story* voor de moderne wetenschap. Integendeel, het verschijnen van SARS-coronavirus drukt ons met de neus op een aantal onplezierige feiten.

De menselijke populatie is zeer kwetsbaar voor nieuw-geïntroduceerde pathogenen, zeker als die zich snel kunnen verspreiden. Moderne technieken hebben ons indrukwekkend snel veel geleerd over de oorzaak maar hebben - naar het zich laat aanzien - niet of nauwelijks bijgedragen aan de beheersing van het probleem zelf. Er is geen enkel zicht gekomen op een vaccin of effectieve antivirale therapie in de periode dat de infectie speelde. Zelfs specifieke diagnostiek was nog lange tijd moeizaam, al heeft die in de laatste fasen wel een nuttige rol gespeeld. Het probleem is in feite bedwongen door de klassieke maatregelen in te zetten waarmee de mensheid dat al eeuwen doet: herkennen en isoleren van de patiënten om verdere verspreiding te voorkomen. Dat werkte nu goed, omdat de infectie maar matig besmettelijk was in vergelijking tot veel andere luchtweginfecties. Het is bepaald niet aan te nemen dat een toekomstige virale introductie ons ook dat voordeel geeft. Of zoals de editor van *Nature* het uitdrukte: “*This time, we had a lucky escape*”.¹ Voor toekomstige problemen zullen wij zeker ons voordeel moeten doen met de lessen van SARS. En wij weten nog niet eens of wij wel van dat probleem af zijn: pas een jaar geleden deden de eerste gevallen van onverklaarde atypische pneumonie zich voor in China, die bleken te berusten op wat later als SARS werd beschreven² en daar is het respiratoire infectie seizoen nu juist weer begonnen. Om deze redenen is het van belang de stand van zaken te beschrijven, al heeft die nog slechts een uiterst voorlopig karakter. Dit kan van waarde zijn als SARS terugkeert, of een vergelijkbare dreiging zich voordoet. Tegenwoordig van de explosie aan medische literatuur op dit gebied en de optimale beschikbaarheid daarvan, zoals het gratis opvraagbare handboek *SARS Reference*³, is het vooral nuttig om belangrijke conclusies en nog bestaande vragen op een rij te zetten. Nu volgt dus géén breed overzicht van alle primaire literatuur, wel een beschouwing over de meest opmerkelijke en relevante aspecten van de epidemie, naar het huidige inzicht.

Klinisch beeld

Belangrijk punt bij de klinische presentatie van SARS, zoals ook de descriptieve aanduiding *Severe Acute Respiratory Syndrome* al aanduidt, is de beperkte specificiteit daarvan, hetgeen de herkenning zeer bemoeilijkt zonder nadere epidemiologische aanwijzingen. Het betreft wel een duidelijk symptomatische, griepachtige presentatie, met hoge koorts en vaak een droge hoest, meestal zonder dat de bovenste luchtwegen daarin betrokken zijn. In de eerste ziekteperiode is er ook wel diarree. Zowel bij lichamelijk onderzoek als radiologisch kunnen aanwijzingen voor een pneumonie initieel nog ontbreken, in het latere ziektebeloop worden die vrijwel altijd duidelijk. De classificatie zoals die wordt gehanteerd spreekt van ‘waarschijnlijk SARS’ als een longinfiltraat ontstaat in een epidemiologisch aannemelijke situatie, daarvoor is de voorlopige classificatie ‘verdacht voor SARS’, als dat nog niet kan worden aangetoond. Het is duidelijk dat voor een betrouwbare diagnose de rol van specifieke diagnostiek van grote waarde is. De progressie van het ziektebeeld naar een ernstige of zelfs fatale pneumonie in de tweede ziekte-week vormt een groot verschil met andere virale luchtweginfecties. Opname op de intensive care is noodzakelijk voor wel 20 tot 30 procent van de patiënten in de meeste cohorten. De daaraan verbonden sterfte is sterk leeftijdsafhankelijk, waarbij overigens preëxistente gezondheidsproblemen een belangrijke rol spelen.⁴ In grotere groepen was de gemiddelde sterfte rond 10 procent, doch veel hoger, tot 50 procent bij personen boven 60 jaar. Dit is door te trekken naar de opvallend beperkte ernst en het zelfs zeldzaam voorkomen van SARS bij kinderen: een curieus en slecht begrepen verschil met de meeste andere bekende virale luchtweginfecties, die bij kinderen juist vaak meer symptomatisch verlopen.^{5,6} Ook opmerkelijk is dat eventueel toch aangedane kinderen weinig besmettelijk bleken te zijn en een zeer lage virusuitscheiding bleken te vertonen.

Diagnostiek

Omdat het klinisch beeld, zeker in initiële stadia, herkenning van SARS niet eenvoudig maakt, is er een grote rol weggelegd voor snelle specifieke diagnostiek. Detectie van SARS-coronavirus-RNA door middel van PCR bleek in vroege stadia een verrassend lage gevoeligheid te hebben. Hoewel dit door een technisch optimale uitvoering in latere studies sterk verbeterd kon worden, met gevoeligheden van 60 tot 80 procent in de eerste drie ziektedagen⁷, vormt dit wel een opvallend verschil met de meeste andere virale luchtweginfecties die juist in de fase van een acute presentatie het beste aantoonbaar zijn. Dit heeft mogelijk te maken met verschillen in pathogenese waarbij de vroege replicatie in hogere luchtwegen opvallend beperkt is. Inmiddels zijn vele laboratoria in staat op een adequate wijze snelle en gevoelige diagnostiek te bieden, en waar nu ook testpanels rondgestuurd worden ter evaluatie. Toch blijft er een nog relevante marge van onzekerheid bestaan bij een negatieve uitslag in een vroeg stadium van ziekte: SARS kan dan niet uitgesloten geacht worden. De

relatieve lage excretie, zeker in de initiële stadia, zou een pendant kunnen zijn van de in het algemeen matige besmettelijkheid doch hierbij blijken individueel ook grote verschillen te kunnen bestaan.

Biologie van het virus

Voor menigeen, zelfs binnen het microbiologisch vakgebied, was het verrassend toen na enige initiële verwarring alle bevindingen wezen op een coronavirus als verwekker van het ziektebeeld. Veel minder echter voor de beperkte groep van virologen die zich al intensief met coronavirussen bezighield. Die waren immers bekend met zaken als de wijde verbreiding van deze virussen onder vele diersoorten, met name ook die waarmee de mens in nauw contact leeft (bij andere is overigens wellicht nog niet voldoende onderzoek gedaan...), de veelvormige klinische beelden, waarbij luchtweginfecties ook vaak voorkomen (bij de mens waren er ook al twee verkoudheidsvirussen uit deze familie bekend, OC34 en 229E), de soms verrassende sprongen en snelle evolutie die deze virussen vertonen, ook in relatie tot hun gastheerspecificiteit. Zaken die achteraf goed passen bij de kenmerken van SARS als nieuw geïntroduceerd probleem in de humane populatie. De virologen die met deze virussen bekend waren, maakten dus een zeer opmerkelijke ommezwaai mee in de maatschappelijke waardering voor hun werk: van een buiten veterinaire kringen vrij marginale positie kwamen zij nu in het brandpunt van de wetenschappelijke belangstelling te staan, wat men zou kunnen aanduiden als hun 'finest hour'.⁸ Virologisch van belang is dat de coronavirussen tamelijk bijzonder zijn vergeleken met andere virusfamilies, zozeer zelfs dat zij, met enkele nauw verwante niet-humaan relevante virusfamilies tezamen, een zogenaamde orde vormen in de virustaxonomie: de *Nidovirales*.

Het genoom van coronavirussen bestaat uit een boodschapper-RNA-molecuul met een lengte van 27.000-30.000 nucleotiden, het grootste tot nu toe bekende RNA-genoom. Ter oriëntatie: het genoom van het poliovirus is ongeveer vijf keer kleiner. Niet alleen de grootte van het genoom is uniek, ook de genomorganisatie is uiterst complex. In het genoom van het SARS-coronavirus zijn maar liefst 14 verschillende open

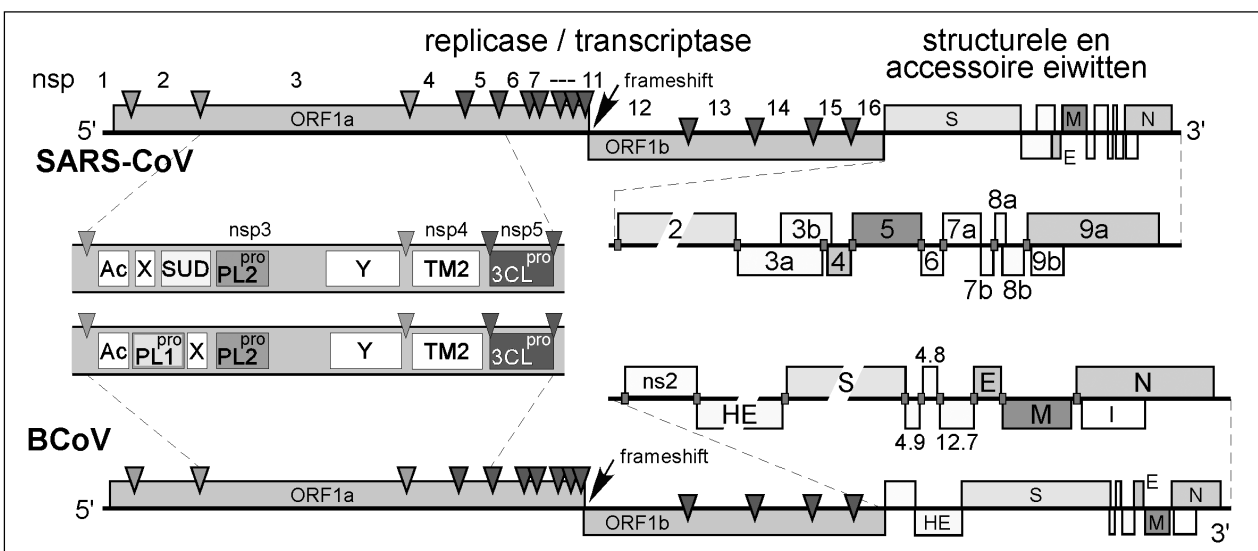
leesramen aangetoond (figuur 1), die alle kunnen coderen voor een of meer eiwitten.⁹ Omdat in een eukaryote gastheercel alleen het leesraam dat aan het begin van een RNA-molecuul is gelegen, kan worden afgelezen door de eiwitsynthesemachine van de cel, beschikt een coronavirus over verschillende strategieën om de overige leesramen te vertalen in een eiwit. Zo wordt bijvoorbeeld het tweede leesraam afgelezen door een mechanisme dat *ribosomale frameshifting* wordt genoemd. Voor de vertaling van de andere leesramen worden in de geïnfecteerde cel kleinere boodschapper-RNA-moleculen gemaakt, de zogenaamde *subgenome mRNA's*. Deze coderen ieder voor een uniek eiwit, zoals het *spike*-eiwit dat verantwoordelijk is voor de aanhechting aan gastheercellen en het corona-achtig uiterlijk aan het virusdeeltje geeft of het capsid-eiwit dat een beschermende laag om het virale genoom vormt.

De eerste twee leesramen van coronavirusgenoom omvatten ongeveer tweederde van het totale genoom. De gecodeerde eiwitten zijn zogenaamde *precursor*-eiwitten, die in de geïnfecteerde cel door proteasen die door het virus zelf worden gecodeerd, in kleinere stukjes worden geknipt, waardoor een groot aantal verschillende eiwitten worden gemaakt. Omdat de 'nidovirologen' over veel kennis van dit proces bij andere coronavirussen beschikten, kon in korte tijd het *proteoom* van het SARS-coronavirus worden opgehelderd.⁹ In totaal codeert het SARS-coronavirusgenoom voor 28 verschillende eiwitten, een uniek aantal in vergelijking tot andere RNA-virussen, zoals het mazelenvirus, HIV of poliovirus. Vier van deze eiwitten vormen de structurele componenten van het virus die tezamen met het virale genoom het virusdeeltje vormen. Van een beperkt aantal van de overige eiwitten is de functie bekend, zoals een tweetal proteasen en het RNA-polymerase van coronavirussen is een zeer bijzonder enzym omdat het in staat is gedurende de synthese van RNA-moleculen van matrijs te wisselen, hetgeen de moleculaire basis vormt voor de hoge recombinatiefrequentie die bij coronavirussen is beschreven.¹⁰

Met behulp van de bio-informatica zijn van een aantal eiwitten die door de eerste twee leesramen worden gecodeerd,

Figuur 1. Genoomorganisatie van SARS Coronavirus.

Dit overzicht van de genomorganisatie toont vele details: de verschillende bekende virale genen, plaatsen waar proteasen aangrijpen, de ribosomale frameshift. Ter vergelijking is het bovine coronavirus (BcoV) afgebeeld, dat sterk overeenkomt met het menselijke coronavirus OC43, ook een coronavirus uit groep 2. Voor een toelichting op alle afgebeelde details wordt verwezen naar de publikatie [9], waaruit deze figuur als een bewerking is overgenomen.



geheel nieuwe en voor RNA-virussen unieke functies voor-
speld.⁹ Deze functies hangen samen met een voor deze groep
voorspeld *proof-reading*-mechanisme waarmee de voor RNA-
virussen karakteristieke hoge mutatiefrequentie kan worden
onderdrukt. Deze bevindingen vormen nu een belangrijk
onderzoeksdoel en dit kan uiteindelijk leiden tot de ontwik-
keling van antivirale middelen tegen SARS-coronavirus en
verwante virussen. Dit onderzoek vindt onder meer plaats in
het kader van een Europees samenwerkingsverband waarbij
de Leidse afdeling Medische microbiologie, waar al geruime
tijd aan coronavirussen en verwante virussen basaal onder-
zoek wordt verricht, een coördinerende rol speelt.

De herkomst van het virus

Het is van groot belang nauwkeurig na te gaan hoe het SARS-
coronavirus zich verhoudt tot bekende coronavirussen, wil-
len wij ooit begrijpen hoe dit probleem ontstond.¹¹ Op basis
van fylogenetische analyse zijn de tot nu toe geïdentificeerde
coronavirussen ingedeeld in drie groepen. Het SARS-coro-
navirus is het meest verwant is aan groep-2-coronavirussen.⁹
Tot deze groep behoren ook muizencoronavirus, het bovine
coronavirus en het humane coronavirus OC43. Deze fyloge-
netische analyse zegt echter niet direct iets over de herkomst
van het virus; het is wel zeer aannemelijk dat er aan SARS-
coronavirus verwante virussen in de natuur voorkomen die
wellicht de oorsprong van het humane virus vormen. Opval-
lend hierbij is dat ook het humane coronavirus OC43 zeer
waarschijnlijk afkomstig is van het bovine coronavirus (of
vice versa) want beide virussen zijn vrijwel identiek.

Het is zeer aannemelijk dat het virus dat zich het afgelopen
jaar in de menselijke populatie verspreidde afkomstig is
uit een dierlijk reservoir in China. Bekend is geworden dat
sterk op menselijk SARS-coronavirus gelijkend virus werd
aangetroffen in enige diersoorten waarmee ter plekke nauw
contact bestaat met de mens, waaronder de civetkat.¹² Een
probleem bij de interpretatie van die bevindingen is echter
ook juist dat nauwe contact met de mens; de dieren kunnen
ook via de mens geïnfecteerd zijn, met eventueel daarna nog
verdere onderlinge overdracht. Deze mogelijkheid wordt nog
waarschijnlijker nu blijkt dat bij in het wild levende dieren
van dezelfde soort, het virus nog niet wordt aangetroffen. Ook
is inmiddels gebleken dat de vatbaarheid voor infectie met
SARS-coronavirus vrij breed zou kunnen zijn en onder ande-
re ook de huiskat omvat.¹³ Derhalve is nog geen conclusie
mogelijk over het dierlijk reservoir dat werkelijk de bron
vormt van de introductie bij de mens. Er vindt nog steeds veel
werk plaats om dit wel tot helderheid te brengen.

Transmissie en epidemiologie

Essentieel bij de beheersing van de epidemie was dat de
transmissie bepaald bleek door contact met respiratoire
'druppels', een wijze van overdracht die bijvoorbeeld bekend
is van respiratoir syncytiaal virus (RSV) en die verschilt van
bijvoorbeeld influenza, waar ook overdracht door inhalatie
van aerosol een rol speelt. Druppelcontact speelt zich met
name op veel kleinere afstanden af en vereist daardoor een
nauw contact met de patiënt. Medisch handelen brengt daar-
door - als geen adequate voorzorgen worden genomen - grote
risico's op overdracht met zich mee. De initiële verbreiding
van de infectie speelde zich ook voornamelijk in ziekenhui-
zen af. Toen echter de tijdige herkenning verbeterde, bleken
maatregelen om transmissie tegen te gaan in alle plaatsen
waar lokale transmissie bestond in staat om uitbreiding

effectief te voorkomen.¹⁴ Zelfs de grootschalige verbreiding
van de infectie op het Chinese vasteland bleek hiermee in het
jaar van 2003 te bestrijden. Het blijft onduidelijk of in dat
verband ook het seizoen een grote bijdrage leverde. Bij RSV
is dat zeer nadrukkelijk het geval, bijvoorbeeld; dat is een
infectie met vergelijkbare wijze van overdracht, die buiten het
winterseizoen nauwelijks circuleert. De epidemiologische
rol van de virusexcretie in feces die soms lange tijd kan
aanhouden, is niet goed duidelijk geworden. Ook is het nog
onzeker of het voorkomen van niet-symptomatische infec-
ties, aangetoond door seroconversies, relevant is voor de
transmissie. Het lijkt erop dat deze vormen van infectie
slechts tot een lage virusexcretie aanleiding geven en daar-
mee tot een beperkte besmettelijkheid, vergeleken met de
symptomatische gevallen (vergelijkbaar dus met kinderen).
De epidemiologie van SARS is recent uitvoerig beschreven in
een document van de WHO.¹⁵ Enige kengetallen van de
afgelopen epidemie waren daarbij:

- incubatietijd: mediaan 6 dagen, maximaal 10 dagen;
- hoogste transmissierisico op dag 10 van de ziekte;
- geen transmissie gedocumenteerd later dan 10 dagen na
koortsvrij worden;
- 'basic reproductive number' R_0 : ongeveer 3 (vergelijk: in-
fluenza met waarden van ongeveer 10);
- wereldwijd 8.098 'waarschijnlijke' gevallen, waarvan 774
(9,6 procent) overleden (revisies tot 26 september 2003
verwerkt).

Wat nu vooral te doen: vaccin, therapie

In het algemeen is een probleem dat de input van geld en veel
inspanning voor een infectieuze dreiging, als die niet meer
actueel is, niet vanzelfsprekend is. Natuurlijk zal een her-
nieuwe epidemische episode direct de doorslag geven die
inspanning toch maar te leveren.

Immers, deze investeringen wegen ruimschoots op tegen de
ruim honderd miljard euro schade, die de relatief kleine
SARS-epidemie heeft veroorzaakt. "Nóg een SARS-epidemie
en de geluidsoverlast rondom Schiphol wordt vanzelf opge-
lost."

Toch zal de ontwikkeling van een vaccin niet gemakkelijk zijn.
Voor de veterinaire relevante coronavirussen wordt al jaren-
lang onderzoek gedaan naar de ontwikkeling van effectieve
vaccins. Uit dat onderzoek is gebleken dat levend geattenu-
eerd vaccin het meest effectief is. Echter, vanwege de eerderge-
noemde hoge recombinatiefrequentie is dat tevens een onvei-
lig vaccin. Het op grote schaal introduceren van een
geattenuerd SARS-coronavirus in de vorm van een vaccin bij
de mens, kan aanleiding geven tot het ontstaan van nieuwe
coronavirussen ten gevolge van recombinatie met een ander
menselijk coronavirus, zoals OC43 of 229E of nog niet geïden-
tificeerde menselijke coronavirussen. Ook kan men niet uit-
sluiten dat het vaccivirus terecht komt bij dieren, zoals
(landbouw)huisdieren waarna de mogelijkheid van recombi-
natie met dierlijke coronavirussen ontstaat. Dit recombi-
natiescenario is geen fictie, getuige het ontstaan van nieuwe
aviaire coronavirussen ten gevolge van het gebruik van levend
coronavirusvaccin in de kippen-bio-industrie. Het lijkt het
meest aantrekkelijk vaccinonderzoek te richten op het ontwik-
kelen van een recombinant-DNA-vaccin, dat geen aanleiding
tot recombinatie kan geven. Hierbij is het van groot belang dat
allereerst wordt vastgesteld welke immuunrespons na een
natuurlijke infectie ontstaat en of deze afdoende is voor het
voorkomen van een herinfectie. Aangezien op dit moment

geen SARS-coronavirusinfecties bij de mens worden waargenomen zal dit soort onderzoek vooralsnog beperkt zijn tot een retrospectieve analyse van de cellulaire en humorale respons tegen het SARS-virus bij mensen die de infecties hebben overleefd en tot experimentele infecties bij apen, katten, fretten en wellicht op korte termijn ook bij muizen.

Het bovengenoemde Europese samenwerkingsverband, waaraan onderzoeksgroepen uit verschillende Europese landen, en uit China en Taiwan deelnemen, heeft ook als doel te onderzoeken welke immuunrespons bescherming kan geven. Deze informatie zal dan als basis dienen voor de ontwikkeling van een recombinant-DNA-vaccin, een ontwikkeling die toch wel 5 à 10 jaar zal duren alvorens een echt effectief vaccin beschikbaar zal kunnen zijn. De ervaringen met HIV nopen ook tot bescheidenheid, al is het wellicht mogelijk van deze inspanningen nu goed gebruik te maken.¹⁶ De lange ontwikkelingstijd zal ook gelden voor de specifieke antivirale therapie, waarvoor nu wel de potentiële doelwitten in snel tempo geïdentificeerd worden.¹⁷ Dit vooruitzicht betekent dat in de komende jaren alles op alles gezet dient te worden om eventuele nieuwe uitbraken van het SARS-coronavirus snel op te sporen, bijvoorbeeld door intensieve lokale surveillance in China, en deze vervolgens in te perken om onze eerste 'lucky escape' niet op de proef te stellen. Hierbij is het ook van groot belang dat de WHO meer openheid betracht ten aanzien van de participatie van experts op het gebied van de coronavirologie en niet - zoals is gebeurd - de wetenschappelijke vooruitgang in een soort geheim genootschap voor te bespreken alvorens dit aan de rest van het wetenschappelijke veld mede te delen. Deze aanpak staat op gespannen voet met het belang dat alle onderzoekers en gezondheidszorgmedewerkers voor ogen dienen te hebben, namelijk de gezondheid van mens en dier en niet hun persoonlijk belang.

Lessen van SARS

Mocht hetzelfde virus zoals dat nu gekarakteriseerd is, met de nu bekende eigenschappen, terugkeren dan is niet te verwachten dat het probleem een ander beloop zal krijgen dan in het voorjaar van 2003; echter waarschijnlijk wel weer ten koste van enorme inspanningen en veel schade. De kans daarop is moeilijk in te schatten: ook onder een publiek van deskundigen blijkt dat de wel/niet-verhouding ongeveer 50/50 is (bij een WHO-bijeenkomst, 22 oktober 2003). Ook dan is er nog geen vaccin of effectieve (preventieve) therapie beschikbaar maar is er wél sprake van gewaarschuwde en voorbereide autoriteiten en ziekenhuizen.¹⁸

Door de gebeurtenissen van dit jaar, waarin in Nederland ook een vorm van aviaire influenza opdook die humane risico's bleek in te houden, is het collectieve denken over de betekenis van virale plagen sterk bevorderd en is er waardevolle ervaring opgedaan over de beste benadering daarvan. Die ligt zonder twijfel in een intensieve mondiale samenwerking, als zich een acute dreiging voordoet maar daarnaast óók in een goede voorbereiding op elk punt waar dat mogelijk is. Wat dat betreft zijn de SARS-draaiboeken die nu voor verschillende doelen zijn opgesteld¹⁹ ook van waarde als deze specifieke infectie niet opduikt in Nederland. Andere infecties zullen dat namelijk onvermijdelijk ooit wel doen. Daarbij blijft influenzavirus de beste kandidaat om dergelijke ernstige problemen te veroorzaken.^{1,20} Om die reden verdient het ook aanbeveling de cruciale antivirale therapie die voor die infectie wél beschikbaar is, een bredere rol te geven dan de op dit moment zeer schamele status, zonder enige vergoeding, die

deze belangrijke middelen hebben gekregen in preventieve scenario's.

De Nederlandse voorbereiding op dergelijke epidemieën is nog niet echt op de proef gesteld, al was de aviaire influenza wel een zekere mate van vingeroefening. De beslissingsstructuren die nodig zijn voor snelle, eventueel impopulaire maatregelen zijn naar typisch Nederlandse gewoonte vrij lang en ondoorzichtig ingebed in vele verschillende, tamelijk anonieme, overlegorganen. Dat er aandacht nodig is om dit te verhelderen en te stroomlijnen is óók een van de lessen van SARS.

De auteurs bedanken dr E.J. Snijder voor de hulp bij de vervaardiging van dit manuscript.

Prof. dr. A.C.M. Kroes, arts-microbioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Centrum voor Infectieziekten, Afdeling Medische Microbiologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden. E-mail: a.c.m.kroes@lumc.nl

Prof. dr. W.J.M. Spaan, viroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Centrum voor Infectieziekten, Afdeling Medische Microbiologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden. E-mail: w.j.m.spaan@lumc.nl

Referenties

1. Editorial. We have been warned. *Nature* 2003;424:113.
2. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003;362:1353-8.
3. Kamps BS, Hoffman C, editors. SARS Reference: <http://www.sarsreference.com>.
4. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361:1767-72.
5. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, Chan PK, Chu WC, Kwan YW, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003;361:1701-3.
6. Bitnun A, Allen U, Heurter H, King SM, Opavsky MA, Ford-Jones EL, et al. Other Members of the Hospital for Sick Children SARS Investigation Team. Children hospitalized with severe acute respiratory syndrome-related illness in Toronto. *Pediatrics* 2003;112:e261-8.
7. Poon LL, Chan KH, Wong OK, Yam WC, Yuen KY, Guan Y, et al. Early diagnosis of SARS Coronavirus infection by real time RT-PCR. *J Clin Virol* 2003;28:233.
8. Enserink M. Calling all coronavirologists. *Science* 2003;300:413-4.
9. Snijder EJ, Bredenbeek PJ, Dobbe JC, Thiel V, Ziebuhr J, Poon LL, Guan Y, et al. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J Mol Biol* 2003;331:991-1004.
10. Lai MM. RNA recombination in animal and plant viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:61-79.
11. Brown EG, Tetro JA. Comparative analysis of the SARS coronavirus genome: a good start to a long journey. *Lancet* 2003;361:1756-7.
12. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003; 302:276-8.
13. Martina BE, Haagmans BL, Kuiken T, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, Van Amerongen G, et al. Virology: SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature* 2003;425:915.
14. Seto WH, Tsang D, Yung RW, Ching TY, Ng TK, Ho M, et al. Advisors of Expert SARS group of Hospital Authority. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003;361:1519-20.
15. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). WHO 2003: <http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>.
16. De Groot AS. How the SARS vaccine effort can learn from HIV - speeding towards the future, learning from the past. *Vaccine* 2003;21:4095-104.
17. Anand K, Ziebuhr J, Wadhvani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 2003;300:1763-7.
18. Drazen JM. SARS - looking back over the first 100 days. *N Engl J Med* 2003;349:319-20.
19. LCI Draaiboek SARS I (incidentele introductie), Oktober 2003 en Conceptdraaiboek SARS II (lokale transmissie): <http://www.infectieziekten.info/>.
20. Pearson H, Clarke T, Abbott A, Knight J, Cyranoski D. SARS: what have we learned? *Nature* 2003;424:121-6.

HIV-screening zwangeren standaard opgenomen in het pre- en postnatale screeningsprogramma

M.F. PEETERS, P.J. KABEL

Tijdens de behandeling van de Zorgnota 2001 heeft de Tweede Kamer bij motie van mevrouw Arib de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport verzocht een standaard HIV-screening voor zwangere vrouwen aan te bieden. De toenmalige minister Borst heeft hierin toegestemd. Subsidiëring zal plaatsvinden op basis van artikel 1p van de Ziekenfondswet. Deze subsidie zal gekoppeld worden aan de reeds gesubsidieerde pré- en postnatale screening. Hoewel oorspronkelijk de invoering was gepland per 1 januari 2003 is het toch 1 januari 2004 geworden.

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) begeleidt de uitvoering. Het heeft daarvoor een stuurgroep in het leven geroepen waarin vertegenwoordigers van de bij de screening betrokken beroepsgroepen deelnemen. Onder meer zijn verloskundigen, arts-microbioloog en de entadministraties vertegenwoordigd.

Per 1 januari 2004 zullen vrouwen rondom de 12^e zwangerschapsweek dus naast testen op hepatitis B, lues, rhesusfactor D en irregulaire antistoffen tegen erythrocytenantigenen worden getest op antistoffen tegen HIV.

Er is gekozen voor de *opting-out*-methode. Dat wil zeggen dat de vrouwen worden geïnformeerd (mondeling en/of via brochures) dat zij worden getest op diverse infectieziekten die het kind kunnen schaden én dat de vrouwen daarna expliciet één of meer testen moeten weigeren. Voor de zwangere is straks een nieuwe brochure *Zwanger!* (2004) beschikbaar. In deze brochure is als aanvulling op de andere onderdelen van de pré- en postnatale screening ook de HIV-screening opgenomen. Uiteraard is er in de brochure aandacht voor de consequenties van een mogelijk positieve HIV-test. En ook voor de gevolgen van een positieve uitslag voor een van de andere infectieziekten.

Aanleiding om de HIV-screening bij zwangeren standaard in te voeren zijn vooral de resultaten van de screening in de regio Amsterdam. In 1988 is de GG & GD Amsterdam al gestart met HIV-surveillance onder zwangeren. In de periode 1988-1991 werd een lage en gelijkblijvende prevalentie (0,1 procent) gevonden.¹ Dit was de belangrijkste reden om per januari 1992 de surveillance op beperkte schaal te continueren in een aantal peilstations met relatief hoge prevalentie: twee Amsterdamse ziekenhuizen en één verloskundige praktijk. In 2001 is de GG & GD gestart met het aanbieden van een HIV-test aan alle zwangeren. In 2002 participeerden alle verloskundigen en alle ziekenhuizen op één na, aan deze HIV-screening. Het percentage vrouwen dat de test weigerde was 13,6. Bij 24 zwangeren (0,26 procent) werden antistoffen tegen HIV aangetoond.² Verontrustend was het hoge weigeringspercentage, waardoor veel mogelijk HIV-geïnfecteerde zwangeren worden gemist. Daarom is de GG & GD in januari 2003 al gestart met het standaard opnemen van de HIV-test

in het screeningspakket, naast tests op hepatitis B en lues. Iedere zwangere wordt op HIV getest tenzij zij weigert (*opting-out*). Van januari 2003-1 juli 2003 kwamen 6.824 in aanmerking voor de HIV-screening. Van deze hebben 6.661 vrouwen (97,6 procent) ingestemd met de HIV-test. De test werd geweigerd door 163 (2,4 procent) vrouwen. Van de onderzochte vrouwen hadden 15 (0,2 procent) antistoffen tegen HIV. Er waren 23 dubieuze testuitslagen (reactief in de testen, doch na nader onderzoek niet HIV-geïnfecteerd).

De laboratoriumtest die in het kader van de pré- en postnatale screening afdoende werkt, is een antistof test (ELISA-test). Voor de screening bij zwangeren zijn de testen op zowel antigeen als antistof niet noodzakelijk. Het laboratorium kan het beste werken met die test waarmee het in de reguliere praktijk ervaring heeft.

Het aantal onderzoeken dat in het kader van dit screeningsprogramma zal worden uitgevoerd bedraagt ongeveer 220.000. We mogen verwachten dat zo'n 880 vrouwen (0,4 procent) een positieve screeningstest (ELISA) zullen hebben. Hoeveel vrouwen daadwerkelijk HIV-geïnfecteerd zullen zijn, valt nog te bezien. Voorlopig wordt dit geschat op 220 (0,1 procent) gelet op de resultaten van het screeningsprogramma dat al jaren in Amsterdam wordt uitgevoerd. Hier is het percentage HIV-geïnfecteerde zwangeren tussen de 0,2 – 0,3 procent.

Voor het communiceren van de uitslag van de HIV-test naar de verloskundige, huisarts of gynaecoloog zijn de volgende afspraken gemaakt:

ELISA-test: uitslag negatief: schriftelijk bericht aan verloskundig hulpverlener. Uitslag positief: geen bericht aan verloskundig hulpverlener, confirmatietest uitvoeren.

Confirmatietest (immunoblotting): Uitslag negatief: schriftelijk bericht aan verloskundig hulpverlener. Uitslag positief: telefonisch bericht aan verloskundig hulpverlener, zij/hij zal de zwangere doorsturen naar een gespecialiseerd centrum voor verdere diagnostiek en behandeling. Uitslag 'reactief': telefonisch bericht aan verloskundig hulpverlener, zij/hij zal zwangere niet doorsturen naar een gespecialiseerd centrum.

Tweede confirmatietest op basis van nieuwe bloedafname bij het volgend consult (een of enkele weken later) in overleg met de arts-microbioloog. Tweede confirmatie: uitslag negatief: telefonisch bericht aan verloskundig hulpverlener. Uitslag positief: telefonisch bericht aan verloskundig hulpverlener, zij/hij zal zwangere doorsturen naar een gespecialiseerd centrum.

Ook de tweede confirmatietest vormt een onderdeel van de pré- en postnatale screening. Bij deze tweede confirmatietest dient in ieder geval een ELISA-test en immunoblotting plaats te vinden. Bij een hernieuwde reactieve uitslag van de immunoblotting volgt tevens moleculair biologisch onderzoek. Bij

immunoblotting is de uitslag 'reactief' genoemd, wanneer reactiepatronen worden waargenomen terwijl er geen eenduidige HIV-positiviteit is.

Met betrekking tot de financiële paragraaf kan worden gemeld dat vigerend CTG-tarief inclusief honorarium voor de bepaling kan worden gedeclareerd bij de provinciale ent-administratie. Ook de kosten van confirmatie (immunoblot en/of nucleïnezuurtechnologie) behoren tot het screeningsprogramma. De totale kosten van het HIV-screeningsprogramma zal ca. € 3,5 miljoen bedragen.

Literatuur:

1. Bindels PJE, Mulder-Folkerts DKF, Boer K, Schutte MF, Velde WJ van der, Wong FJ, et al. The HIV prevalence among pregnant women in the Amsterdam region (1988-1991). *Eur J Epidemiol* 1994;10:331-8.
2. Bij AK van der, Mulder-Folkerts DKF, Hoek JAR van den, Boer K, Schutte MF, Coutinho RA. HIV-screening onder zwangere vrouwen in de regio Amsterdam in 2002 *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1232-6.

Dr. M.F. Peeters en Dr. P.J. Kabel,

Lid resp. plaatsvervangend lid van de Commissie van deskundigen pré- en postnatale screening van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ).

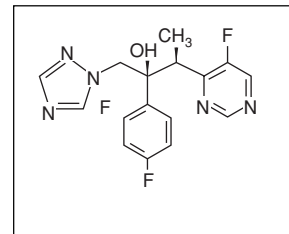
Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, St. Elisabeth Ziekenhuis, Postbus 747, 5000 AS Tilburg.

VFEND[®] (voriconazol): brede antimycotische activiteit

VFEND (voriconazol) is een nieuw krachtig antimycoticum met een breed werkingsspectrum, een acceptabel veiligheidsprofiel en bewezen effectiviteit bij verschillende systemische schimmelinfecties. VFEND is beschikbaar als intraveneuze formulering en in de vorm van tabletten voor orale toediening. Het is geregistreerd voor de behandeling van invasieve aspergillose, fluconazol-resistente ernstige invasieve *Candida*-infecties en ernstige schimmelinfecties veroorzaakt door *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp.¹

Antimycotische activiteit¹⁻⁵

VFEND is een nieuw triazool-antimycoticum dat qua structuur gelijkens vertoont met fluconazol. VFEND is *in vitro* fungicide gebleken tegen een breed scala aan schimmels (o.a. *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp.) en fungistatisch tegen gisten (o.a. *Candida* spp., waaronder fluconazol-resistent *C. krusei*). De meeste *Candida* spp. zijn gevoeliger voor voriconazol, dan voor fluconazol of itraconazol.¹⁻⁵



Structuurformule voriconazol¹³

Het werkingmechanisme van VFEND is vergelijkbaar met dat van de overige triazoolderivaten met antimycotische activiteit, namelijk remming van de biosynthese van ergosterol, een belangrijke celmembraancomponent van fungi. Dit is het resultaat van remming van de demethylering van 14 α -lanosterol, een essentiële stap in de biosynthese van ergosterol.¹⁻³

Onderscheidende eigenschappen van VFEND:

- krachtig antimycoticum met breed werkingsspectrum
- sterke weefselpenetratie
- snelle en vrijwel volledige opname na orale toediening met mogelijkheid van switchen tussen intraveneuze en orale behandeling
- meestal alternatieven beschikbaar voor co-medicaties, die gecontraïndiceerd zijn
- uitgebreide database met klinische effectiviteits- en veiligheidsgegevens van VFEND:
 - o effectiever en veiliger dan amfotericine B bij patiënten met invasieve aspergillose
 - o effectief bij invasieve fluconazol-resistente *Candida*-infecties
 - o acceptabel algeheel veiligheidsprofiel in klinische studies

Klinische effectiviteit^{1-3,6-11}

De klinische effectiviteit van VFEND is in een voor antimycotica omvangrijk klinisch onderzoeksprogramma geëvalueerd bij meer dan 2.000 patiënten met schimmel- of gistinfecties. Hierbij is de effectiviteit van VFEND aangetoond bij patiënten met:

- invasieve aspergillose: in een gerandomiseerde studie was VFEND significant effectiever dan amfotericine B (complete en gedeeltelijke respons 53% vs. 31%; $P < 0,0001$) en ging behandeling met VFEND samen met 13% absolute mortaliteitsreductie ($P = 0,02$);⁶
- ernstige invasieve *Candida*-infecties: 'salvage'-therapie met VFEND was bij 56% van de behandelde patiënten met een antimycoticum-resistente *Candida*-infectie succesvol, d.w.z. VFEND induceerde een complete of gedeeltelijke repons;⁷
- ernstige infecties met *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp.: behandeling met VFEND gaf bij patiënten met deze zeldzame infecties – meestal eerder behandeld met andere antimycotica – in een aantal gevallen een complete of gedeeltelijke repons.⁹

Behandeling met VFEND^{1-3,12}

De behandeling dient begonnen te worden met een oplaadschema van 24 uur: 6 mg/kg intraveneus of 200 mg (lichaamsgewicht < 40 kg) of 400 mg (lichaamsgewicht ≥ 40 kg) om de 12 uur. Vervolgens wordt een tweemaaldaagse onderhoudsdosis van 4 mg/kg intraveneus of 100 mg (< 40 kg) of 200 mg (≥ 40 kg) oraal aanbevolen. Voor patiënten met levercirrose wordt een 50% lagere onderhoudsdosering aanbevolen. Door de toepassing van het oplaadschema worden al binnen één dag "steady-state"-plasmaconcentraties bereikt. VFEND heeft een hoge weefselpenetratie en bereikt significante concentraties in het cerebrospinaalvocht.¹⁻³

Oraal toegediend VFEND wordt snel opgenomen (c_{\max} = 1-2 uur) en heeft een zeer hoge biologische beschikbaarheid (96%). Het is dan ook goed mogelijk over te stappen van intraveneuze naar orale toediening, waardoor de patiënt niet langer opgenomen hoeft te blijven dan op grond van het klinische beloop noodzakelijk is. Bij patiënten met een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie heeft orale toediening van VFEND de voorkeur.^{1,12}

VFEND wordt gemetaboliseerd door drie hepatische cytochroom P450-iso-enzymen. Hierdoor bestaat de mogelijkheid van farmacokinetische interacties met geneesmiddelen die door dezelfde iso-enzymen gemetaboliseerd worden, of deze remmen of induceren. Bij inachtneming van voorzorgsmaatregelen, zoals dosisaanpassingen en monitoring van plasmaconcentraties van de co-medicatie, kan co-medicatie met dergelijke middelen vaak wel plaatsvinden. Het gebruik van sommige geneesmiddelen vormt echter een contra-indicatie voor het gelijktijdige gebruik van VFEND. In veel van deze gevallen zijn alternatieven beschikbaar voor een dergelijke co-medicatie.¹

Referenties

1. VFEND Samenvatting van de productkenmerken. Pfizer, 2003.
2. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003;36:630-7.
3. Pearson MM, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Ann Pharmacother* 2003;37:420-32.
4. Espinel-Ingroff A, Boyle K, Sheehan DJ. In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: Review of the literature. *Mycopathologia* 2001;150:101-15.
5. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and four licensed systemic antifungal agents against *Candida* species infrequently isolated from blood. *J Clin Microbiol* 2003;41:78-83.
6. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
7. Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AML, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole (VOR) salvage treatment of invasive candidiasis (IC): Experience from open-label protocols. 40th Ann Meeting IDSA, Chicago, 2002 [abstract #352].
8. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-71.
9. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003;36:1122-31.
10. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1447-54.
11. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:240-8.
12. Purkins I, Wood N, Ghahramani P, et al. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2546-53.
13. Pfizer Inc. FDA Briefing Document for voriconazole, Oct 4, 2001.

AIDS-onderzoek geïnfecteerd

De *Royal Netherlands Embassy* in Addis Abeba heeft in al haar wijsheid besloten dat het opbouwen van een setting om onderzoek te doen naar HIV/AIDS met epidemiologen, virologen en immunologen niet meer de juiste weg is om geld van ontwikkelingssamenwerking te spenderen. Voor het *Ethio-Netherlands AIDS Research Project* (ENARP) betekent dat afbouwen, overdragen aan Ethiopische counterparts, PhD- en MSc-programma's afronden en hard werken om andere, in cohortonderzoek geïnteresseerde donoren te vinden.

Toch heeft ruim acht jaar onderzoek een veelheid aan data over HIV en AIDS in Ethiopië opgeleverd, waarvan de overheid (Ministry of Health), de universiteit en andere instellingen in Ethiopië dankbaar gebruikmaken. De spin-off voor het land in de bestrijding van de HIV-epidemie mag dan voor ontwikkelingssamenwerking niet direct zichtbaar zijn, een langetermijninvestering is een dergelijk project natuurlijk wel degelijk.

Ethiopië, een eeuwenoud land met een even oude godsdienst, heeft zich door de eeuwen heen zelfstandig staande gehouden. Afgezien van een korte periode van Italiaanse overheersing in de jaren 30 van de vorige eeuw, is het land nooit gekoloniseerd geweest en deze geschiedenis heeft bijgedragen aan de geïsoleerde positie waarin het land zich bevindt ten opzichte van andere landen in sub-Sahara-Afrika. Dit maatschappelijke fenomeen is ook terug te vinden in het laboratorium. In Ethiopië circuleert vrijwel alleen het HIV-1 subtype C, terwijl in omringende landen (Kenia, Tanzania, Oeganda en Djibouti) vele HIV-1 subtypes en allerlei recombinanten circuleren. Niet uniek voor Ethiopië is het seksuele gedrag van haar inwoners. De bijdrage hiervan aan de heteroseksuele transmissie van HIV laat zich ook hier gelden, hoewel recentelijk aan onveilige medische praktijken in sub-Sahara-Afrika een grotere rol voor de HIV-epidemie werd toegedicht.¹ Echter, wij vonden bij 30 procent van de deelnemers aan de cohortstudies (gemiddelde leeftijd 35 jaar, 50 procent mannen), aanwijzingen voor recente of oude syfilis-infecties (antistoffen tegen *Treponema pallidum* positief), een percentage dat zelfs in vergelijking met andere Afrikaanse landen hoog is. Verder blijkt uit verschillende van onze studies dat met name de orthodox-christelijke mensen (zo'n 55 procent van de bevolking) niet roomser zijn dan de paus: het voorkomen van HIV en andere seksueel overdraagbare aandoeningen onder deze bevolkingsgroep is aanzienlijk

hoger dan onder moslims (± 40 procent van de bevolking). Dat interventie in de HIV-epidemie door middel van publieke voorlichting en *counselling* vruchten afwerpt, blijkt uit dezelfde cohortstudies waar we gedurende zes jaar onderzoek een gering aantal nieuwe infecties met HIV en syfilis vonden. Ook een dalende trend in HIV-prevalentie onder zwangeren in Addis Abeba (21 procent in 1995; 12,7 procent in 2003) is een hoopvol gegeven.

Uit ons onderzoek is verder gebleken dat gezonde Ethiopiërs een lager gemiddeld aantal CD4-cellen hebben. Dit lagere aantal wordt kennelijk in de loop van het leven verworven, want het aantal CD4-cellen bij Ethiopische en Nederlandse baby's is gelijk. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) hanteert voor het starten van anti-retrovirale therapie het criterium van klinische AIDS of een CD4-getal < 200 cellen/mm³. In onze cohortpopulatie zijn echter vele a-symptomatisch HIV-geïnfecteerden met lage tot zeer lage aantallen CD4-cellen. Mogelijk kan deze richtlijn van de WHO niet zonder meer op de Ethiopische populatie worden toegepast. Inmiddels is gebleken dat veel simpelere richtlijnen voor het starten van therapie gevolgd moeten worden (*total lymphocyte count*), daar CD4-aantallen slechts zeer beperkt beschikbaar zijn.

'AIDS-onderzoek geïnfecteerd'. We hopen dat onze Ethiopische counterparts ook zonder ruggesteun vanuit Nederland in staat zullen zijn om de opgebouwde structuur, het laboratorium, de databestanden in stand te houden en te exploiteren. ENARP is inmiddels een begrip geworden op HIV-gebied in Ethiopië en het zou natuurlijk mooi zijn als iets daarvan blijft voortbestaan.

Ethiopië, eindeloos veel mensen in een witte omslagdoek, priesters onder kleurrijke parasols, kruisje in de hand, oproep tot ochtendgebed die om 4.00 uur uit luidsprekers schalt, met takkenbossen bepakte ezels op de rondweg: het is een bijzonder land dat met een gemiddelde levensverwachting van 52 jaar nog een lange weg te gaan heeft.

Literatuur

1. Gisselquist DP, Potterat JJ. Let it be sexual: how health care transmission of AIDS in Africa was ignored. *Int J STD & AIDS* 2003;14:148-61.

Wendelien Dorigo-Zetsma, Expatriate Laboratory Manager, Ethiopia Netherlands AIDS Research Project, PO Box 1242, Addis Abeba, Ethiopia. E-mail: wendelien@enarp.com

Nieuwe aanmeldingen NVMM

- Mw. P.C.A.M. Buijtsels, Erasmus MC, afdeling Medische microbiologie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam
- Mw. Dr. A.M. Pettersson-Fernholm, VU medisch centrum, afdeling Medische microbiologie en Infectiepreventie, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amersfoort
- Dr. A. Jeurissen, Stationsstraat 97/2, B-3110 Rotselaar, België
- Mw. Dr. N.D. Zegers, TNO Preventie en Gezondheid, afdeling I & I, Postbus 2215, 2301 CE Leiden
- Mw. A.G. Vonk, Wittevrouwensingel 4, 3581 GA Utrecht
- G.J. Blaauw, VU medisch centrum, afdeling Medische microbiologie en Infectiepreventie, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam

Adreswijziging

- Mw. Dr. J.W. Dorigo-Zetsma, CBSL, Oostereind 115, 1212 VH Hilversum
- Mw. Dr. A. van 't Veen, Erasmus MC, afdeling Virologie, huispostnummer L3-55, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam
- Dr. B.K.H.L. Boekema, Padualaan 8, 3584 CH Utrecht
- T.J.M. van Steenberghe, Academisch Centrum Tandheelkunde, Onderzoeksinstituut, Louwegweg 1, 1066 EA Amsterdam (voorheen Van de Boechorststraat 7, Amsterdam)
- Dr. R.J.L. Willems, UMC Utrecht, huispostnummer G04.614, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht (voorheen RIVM, Bilthoven)

PROMOTIES

5 september 2003 - B.M. van der Valk

Metabolic complications of antiretroviral therapy.

Promotores: prof. dr. H.P. Sauerwein, prof. dr. J.M.A. Lange.

Co-promotores: dr. P. Reiss, prof. dr. J.A. Romijn. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Inwendige Geneeskunde, Nationaal AIDS Therapie Evaluatie Centrum.

11 september 2003 - B.S. Ulbert

DNA repair and antigenic variation in *Trypanosoma brucei*.

Promotor: prof. dr. P. Borst. Universiteit van Amsterdam, afd. Moleculaire biologie van het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis.

18 september 2003 - C.A. Maza

Towards an improved *Neisseria meningitidis* B vaccine: vesicular PorA formulations.

Promotores: prof. dr. D.J.A. Crommelin, prof. dr. ir. W.E. Hennink. Co-promotores: dr. W. Jiskoot, dr. G.F.A. Kersten. Universiteit Utrecht, Fac. Farmaceutische Wetenschappen.

25 september 2003 - S. Kuipers

The ancient complement system: Role in physiology and defense.

Promotor: prof. dr. H. van Dijk. Co-promotor: dr. C.M. Verduin. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut voor Microbiologie, Infectieziekten en Ontsteking.

3 oktober 2003 - A. Banerjee

Operational research on tuberculosis control in Malawi.

Promotores: prof. dr. M.W. Borgdorff, prof. dr. A.D. Harries. Co-promotor: dr. J. Veen. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Inwendige Geneeskunde.

7 oktober 2003 - J. Huang

Application of meta-analysis in *H. pylori* – related disease.

Promotor: prof. dr. G.N.J. Tytgat. Co-promotor: prof. dr. R.H.

Hunt. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Inwendige Geneeskunde.

7 oktober 2003 - Y. Liu

The gastric mucosal diseases.

Promotores: prof. dr. G.N.J. Tytgat, prof. dr. F.J.W. ten Kate. Co-promotor: dr. S.D. Xiao. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Inwendige Geneeskunde.

8 oktober 2003 - R.G. Vitale

In vitro activity and post-drug-exposure effects of antifungal agents and other drugs in *Exophiala spinifera* and filamentous fungi.

Promotores: prof. dr. G.S. de Hoog (Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht), prof. dr. B.E. de Pauw. Co-promotores: dr. J.F.G.M. Meis (Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen), dr. P.E. Verweij, UMC St Radboud, Nijmegen.

8 oktober 2003 - J. Afeltra

In vitro interaction between antifungals and other agents against pathogenic fungi.

Promotores: prof. dr. B.E. de Pauw. Co-promotores: dr. J.F.G.M. Meis (Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen), dr. P.E. Verweij, UMC St Radboud, Nijmegen.

16 oktober 2003 - D.J. Terlouw

Community-based studies on the epidemiology, treatment and prevention of malaria in an area of intense malaria transmission in western Kenya. Promotor: prof. dr. P.A. Kager. Co-promotor: dr. F.O. ter Kuile. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Inwendige Geneeskunde, Tropische Infectieziekten en AIDS.

21 oktober 2003 - M.I. de Jonge

Opacity proteins of *Neisseria meningitidis* structure-function relationship and vaccine potential.

Promotor: prof. dr. J. Dankert. Co-promotor: dr. P.A. van der Ley. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Medische Microbiologie.

26 oktober 2003 - M.F. Schim van der Loeff

HIV-2 in West-Africa. Epidemiological studies.
Promotores: prof. dr. R.A. Coutinho, prof. dr. P. Aaby. Universiteit van Amsterdam, GG&GD, Divisie Volksgezondheid en Milieu.

30 oktober 2003 - V.J. Goossens

Cytomegalovirus mRNA transcripts and anti-cytomegalovirus antibodies as markers of the balance between cytomegalovirus and host immunity.
Promotor: prof. C.A. Bruggeman. Co-promotor: dr. M.H.L. Christiaans. Universiteit Maastricht, Capaciteitsgroep Medische Microbiologie.

5 november 2003 - D. van der Kleij

Schistosomal lipids and the human immune system: a novel host-parasite interplay.
Promotor: prof. dr. A.M. Deelder. Co-promotores: dr. M. Yazdanbakhsh, prof. dr. A.G.M. Tielens. Leids Universitair Medisch Centrum, Vakgroep Parasitologie.

21 november 2003 - A.M. Hament

The pathogenesis of *S. pneumoniae* infections.
Promotores: prof. dr. J.L.L. van Kimpen, prof. dr. H. van Dijk. Co-promotores: dr. T.F.W. Wolfs, dr. A. Fleer. UMC, Utrecht

17 december 2003 - A.O. Ahmed

Molecular and biological studies on *Madurella mycetomatis*: infection in man and mice.
Promotores: prof. dr. H.A. Verbrugh, prof. dr. A.H. Fahal, prof. dr. A. van Belkum. Erasmus MC Rotterdam, Instituut Medische Microbiologie & Infectieziekten. University of Khartoum, Institute Endemic Diseases, Khartoum, Sudan.

ORATIE

16 december 2003 - prof. dr. A. van Belkum

Moleculaire filatelie in de medische microbiologie.
Bijzonder hoogleraar Moleculaire Microbiologie, Erasmus MC, Instituut Medische Microbiologie & Infectieziekten, Rotterdam.

AGENDA

* = nieuw

14 NOVEMBER 2003: *

2e Nationale Legionella Symposium:

Waakzaamheid geboden, Haarlem. Inf: J.W. den Boer, Antwoordnummer 178, 2000 WC Haarlem.

14 - 16 NOVEMBER 2003:

2nd International Symposium: Resistant Gram-positive Infections,

Berlijn. Inf: K.I.T. GmbH Convention- and Incentive Organization, Kurfuerstendamm 71, D-10709 Berlin/Germany. www.GramPos.com.

20 NOVEMBER 2003:

Najaarsvergadering Nederlandse Vereniging voor Microbiologie en de Vereniging voor Infectieziekten,

Nijmegen. Inf.: C.H.E. Boel, Stichting PAMM, Laboratorium voor Medische Microbiologie, Postbus 2, 5500 AA Veldhoven. Tel: 040-8888100. Fax: 040-8888112. E-mail: E.Boel@pamm.nl.

28 - 30 NOVEMBER 2003:

European Conference on the role of research in combating antibiotic resistance,

Rome. Inf: Marika Konings, Interel Public Relations & Public Affairs; 402 Tervuurenlaan; 1150 Brussel, België. Tel.: (0032) 276 166 59, e-mail: MK@interel.be, internet: <http://www.interel.be>.

1 DECEMBER 2003:

30e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie,

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur. Inf.: J.A. Kaan, (030) 256 67 48.

9 DECEMBER 2003: *

Symposium Chirurgische Profylaxe en Surveillance (CHIPS studie),

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven. Inf.: Dr. Ir. A.S. de Boer, projectleider PREZIES/RIVM. <http://www.prezies.nl>

12 - 14 DECEMBER 2003:

Role of Clinical Microbiology in the management of community-acquired infections,

Smolensk, Rusland. Inf: Dmitri Galkin, Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical Academy, P.O.Box 5 - Smolensk 214019, Rusland. Tel.: (+7) 081 261 132 7, e-mail: galkin@antibiotic.ru, internet: <http://www.escmid.org>.

16 DECEMBER 2003: *

Inaugurale rede dr. A. van Belkum, Rotterdam.

"Moleculaire Filatelie in de Medische Microbiologie". Tijd en plaats: 16.00 uur, Aula Universiteit, Burgemeester Oudlaan 50.

18 DECEMBER 2003:

Symposium Infectieziekten Amsterdam (VIII),

Academisch Medisch Centrum, collegezaal 5, Amsterdam. Inf.: Nicolaes Tulp Instituut. Tel.: (020) 566 85 85, fax: (020) 696 32 28. e-mail: tulpinst@amc.uva.nl.

15 - 17 JANUARI 2004:

Joint Meeting of the European Society for Clinical Virology and the Danish Society for Virology, Danish Society for Clinical Microbiology and Danish Society for Infectious Diseases,

Kopenhagen, Denemarken. Inf: Birte Rothstein, Dpt. Virology, Statens Serum Institut,

Artillerivej 5, DK-2300, Copenhagen, Denmark. Tel.: +45 3268 3355. Inf.: J. Schirm, Streeklab.

Volksgezondheid, Postbus 30039, 9700 RM Groningen.

Tel.: (050) 521 51 60, fax: (050) 527 148 8, e-mail:

schirmj@compuserve.com, internet: <http://www.escv.org>.

20 JANUARI 2004:

Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie,

St. Elisabeth Gasthuis, Tilburg. Inf.: Secretariaat Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie

p/a Medisch Microbiologisch Laboratorium, Diaconessenhuis, Bosboomstraat 1, 3582 KE

Utrecht. E-mail: jkaan@diakhuis.nl.

6 - 7 FEBRUARI 2004:

Respiratory Tract Infections,

Monte-Carlo. Inf: Publi Creations SAM, 27, Bd. d' Italie, Monte-Carlo, MC 98000 Monaco.

Tel.: +377-97-97-35-55, fax: +377-97-97-35-50, e-mail:

rti@publiccreations.com, internet: www.aim-internationalgroup.com/2004/respinf.

19 FEBRUARI 2004:

Symposium Vereniging voor Infectieziekten: Cross roads between individual patiënt care

and public health care: vaccin safety and tick-borne encephalitis,

Grand Hotel Karel V, Utrecht. Inf: Congress Care. Tel.: (073)

683 12 38, fax: (073) 690 14 17, e-mail: info@congresscare.nl.

20 FEBRUARI 2004: *

Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie,

St. Elisabeth Gasthuis, Tilburg. Inf.: Secretariaat Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie p/a Medisch Microbiologisch

Laboratorium, Diaconessenhuis, Bosboomstraat 1, 3582 KE

Utrecht. E-mail: jkaan@diakhuis.nl

1 MAART 2004:

304e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie,

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur. Inf.: J.A.

Kaan, (030) 256 67 48.

11 - 13 MAART 2004:

(Na)scholingscursus Infectieziekten,

NH Congresshotel Leeuwenhorst, Noordwijkerhout. Inf.: Bureau

Boerhaave Commissie, Leiden. Tel.: (071) 527 64 34, fax. (071)

527 52 62, e-mail: c.m.van_battum@lumc.nl.

1 - 4 MEI 2004:

14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,

Praag, Tsjechie. Inf: ESCMID Executive Office, c/o AKM

Congress Service, PO Box, CH-4005

Basel, Zwitserland. E-mail: info@escmid.org.

1 JUNI 2004:

Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie,

Diaconessenhuis, Utrecht. Inf.: Secretariaat Nederlandse

Werkgroep Klinische Virologie p/a

Medisch Microbiologisch Laboratorium, Diaconessenhuis,

Bosboomstraat 1, 3582 KE Utrecht. E-mail: jkaan@diakhuis.nl.

7 JUNI 2004:

305e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie,

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur. Inf.:

J.A. Kaan, (030) 256 67 48.

18 - 22 JULI 2004:

7th Annual Summer meeting van de European Society for Clinical Virology (ESCV),

ESCV Meeting, Madrid, Spanje. Inf.: J. Schirm, Streeklab.

Volksgezondheid, Postbus 30039,

9700 RM Groningen. Tel.: (050) 521 51 60, fax: (050) 527 14 88,

e-mail: schirmj@compuserve.com, internet: <http://www.escv.org>.

6 SEPTEMBER 2004:

306e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie,

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur. Inf.:

J.A. Kaan, (030) 256 67 48.

13 OKTOBER - 2 NOVEMBER 2003:

44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy (ICAAC),

Washington, DC, USA. Inf.: ASM, 1752 N Street, NW

Washington, DC 20036-2804, USA. E-mail:

ICAAC@asmusa.org,

internet: <http://www.icaac.org/ICAAC.asp>.

6 DECEMBER 2004:

307e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie,

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur. Inf.: J.A.

Kaan, (030) 256 67 48.

2-5 APRIL 2005: *

15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,

Kopenhagen, Denemarken. Inf: 15th ECCMID 2005, c/o AKM

Congress Service, P.O. Box, CH-4005 Basel, Zwitserland. Email:

info@escmid.org

21 - 24 SEPTEMBER 2005:

45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC),

New Orleans, Louisiana, USA. Inf.: ASM, 1752 N Street, NW

Washington, DC 20036-2804, USA. E-mail:

ICAAC@asmusa.org, internet: <http://www.icaac.org/>

[ICAAC.asp](http://www.icaac.org/ICAAC.asp).

Bijsluiter

1 Vfend

Richtlijnen voor auteurs

Het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. 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 aankondigingen van promoties e.d., evenementen en mededelingen uit de Vereniging.

Het tijdschrift volgt de meest recente editie van 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals' (zie *Br Med J* 1988; 296: 401-5 of *Ann Intern Med* 1988;108:258-65).

Door het inzenden van kopij verklaart de auteur:

- dat hij/zij het recht van eenmalige publicatie overdraagt aan het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*
- dat het manuscript niet eerder of te zelfde tijd aan een ander Nederlandstalig tijdschrift is aangeboden
- dat hij/zij ermee akkoord gaat dat de redactie het manuscript ter beoordeling aan adviseurs kan voorleggen
- dat met name genoemde personen die aan het tot stand komen van het manuscript hebben bijgedragen, akkoord gaan met de vermelding van hun naam
- dat hij/zij toestemming heeft verkregen voor het publiceren indien het reeds eerder gepubliceerd materiaal betreft.

Oorspronkelijk onderzoek & overzichtsartikel

Hierbij wordt uitgegaan van maximaal vijf gedrukte tijdschriftpagina's inclusief samenvatting en literatuurgegevens (maximaal 3000 woorden). Het manuscript moet een Nederlandse en Engelse samenvatting bevatten van elk maximaal 200 woorden. Maximaal vijf tabellen en/of figuren. Maximaal 30 literatuurverwijzingen.

Casuïstiek

Hierbij wordt uitgegaan van drie gedrukte tijdschriftpagina's, inclusief samenvatting en literatuurgegevens (maximaal 1800 woorden). Het manuscript moet een samenvatting bevatten van maximaal 150 woorden, gevolgd door een beschouwing en een conclusie. Maximaal vijf auteurs noemen. Maximaal drie tabellen en/of figuren. Maximaal 15 literatuurverwijzingen.

Visie

Hierbij wordt uitgegaan van maximaal twee gedrukte tijdschriftpagina's (1200 woorden). Geen tabellen en/of figuren. Maximaal vijf literatuurverwijzingen. In de tekst worden referenties met nummer (in superscript) en niet met naam vermeld.

Ingezonden

In deze rubriek worden commentaren, brieven en reacties op artikelen of brieven opgenomen. Er wordt gelegenheid gegeven tot maximaal twee gedrukte tijdschriftpagina's (1200 woorden) en maximaal vijf literatuurverwijzingen.

Literatuur

De lijst met gerefereerde literatuur aan het eind van het manuscript wordt opgesteld aan de hand van de nummering in de tekst. Elke verwijzing staat op een nieuwe regel: nummer, namen en voorletters (bij meer dan zes auteurs, na de derde auteur: " , et al."); de volledige titel van de publicatie, naam van het tijdschrift volgens de *Index Medicus*; jaartal; deelnummer; eerste en laatste bladzijde, zoals hieronder is aangegeven.

Voorbeeld:

- 1 Meijere M de, Mervielde L, Bogaert M. Het nut van antibiotica bij acute keelpijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:2314-8. Voor de overige referentievormen wordt verwezen naar de 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals'.

Bacteriële nomenclatuur

Cursief gedrukte tekst dient in het manuscript als cursief dan wel onderstreept te worden aangegeven. Bij het voor de eerste keer noemen van de bacterienaam dient deze voluit te worden geschreven in cursief. Daarna dient de genusnaam te worden afgekort tot de eerste letter ('*S. aureus*', niet '*Staph. Aureus*'). Wanneer de naam van het genus op zichzelf wordt gebruikt zoals in 'er werden stafylokokken gevonden', of 'streptokokkeninfectie' dan wordt niet gecursiveerd. Bij specifiek gebruik van de genusnaam, bv. 'micro-organismen van het genus *Staphylococcus*' wordt wel gecursiveerd. Indien dit meervoud wordt gebruikt zoals bij '*Salmonellae*' wordt niet gecursiveerd, maar kan ook worden gekozen voor '*salmonella*'s'. In samenstellingen wordt aaneengeschreven met een verbindingsstreepje: '*Salmonella*-infecties', '*Salmonella*-species', maar zonder streepje in '*Salmonella* spp.'.

Medicamenten of farmaca dienen met generieke naam te worden vermeld.

Tabellen en figuren

Deze dienen op een apart vel in viervoud te worden aangeleverd, alsmede (indien beschikbaar) in digitale versie. Figuren dienen vakkundig te zijn vervaardigd, belettering in handschrift wordt niet geaccepteerd. De afbeeldingen moeten zoveel mogelijk contrasterend zijn. Foto's dienen als glanzende zwart-wit foto's in viervoud te worden ingezonden, verpakt in karton.

Aan de achterkant van uw illustratiemateriaal moet een etiket zijn geplakt met het nummer van de figuur of foto, de naam van de auteur, en een pijl om de bovenkant van de illustratie aan te geven. Schrijf niet direct op de achterkant van het materiaal; lever bij de figuren en foto's gaarne de onderschriften op een aparte pagina.

Op foto's van microscopische preparaten moet een lijnstuk met schaalverdeling zijn aangebracht waaruit de vergrotingsfactor kan worden afgelezen. Pijlen, letters en dergelijke moeten helder in (zwart of wit) tegen de achtergrond afsteken.

Print het manuscript op degelijk A4-papier met 2,5 cm marges en dubbele interlinie.

Begin telkens op een nieuw vel met:

- titelpagina: titel manuscript, titels namen en werkplaats van auteurs, eventuele dankbetuiging, correspondentieadres van een auteur met telefoonnummer (eventuele telefaxnummers), financiers.
- samenvatting in het Nederlands met een werktitel (max. 3 woorden); voeg drie tot tien trefwoorden toe (bv. "Medical Subject Heading (MeSH)" list of *Index Medicus*).
- Engelstalige titel, summary en keywords als boven.

Geef duidelijk aan welke delen van de tekst cursief dienen te worden gedrukt (b.v. namen van micro-organismen).

Zend het origineel en 3 deugdelijke kopieën van het manuscript inclusief tabellen en figuren, samen met de tekst op diskette (bij voorkeur in Word, evt. WordPerfect) naar het Redactiesecretariaat *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*, Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn.

Elke kopij wordt (tenminste) door de redactie beoordeeld. De redactie behoudt zich het recht voor waar nodig de stijl van het manuscript bij te stellen vanwege de uniformering voor het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*.

In een separate aanbiedingsbrief dient te worden aangegeven uit hoeveel woorden de tekst, inclusief de referenties, samenvattingen en legenda's, bestaat. Tevens dienen de adressen van alle auteurs te worden vermeld; zij dienen door ondertekening aan te geven akkoord te gaan met de inhoud van het manuscript en het feit dat het wordt gepubliceerd in dit Tijdschrift.

Advertentie

Omslag4

Vfend