

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Highlights van CROI 2010

•
Weefselweektechnieken in medisch-virologische laboratoria

•
10^e Havana Course

•
VUmc lanceert cursus 'Serologische diagnostiek van infectieziekten'

•
Onbegrensde invloeden – oratie van prof. dr. M.D. de Jong

Colofon

Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

Het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Het doel van het tijdschrift is de lezers te informeren over ontwikkelingen betreffende het vakgebied. In het tijdschrift worden zowel fundamentele als klinische aspecten van de medische microbiologie belicht. Daarnaast biedt het plaats voor promoties e.d., nieuws over evenementen en mededelingen uit de (werkgroepen van de) vereniging.

NVMM-secretariaat

Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden
Tel. (058) 293 94 95
Fax. (058) 293 92 00
E-mail: nvmm@knmg.nl
Internet: www.nvmm.nl

Hoofdredactie

Dr. C.W. Ang en dr. M. van Rijn
Redactie
Mw. dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg,
dr. E. Boel, dr. A. Fleer,
mw. dr. E. Heikens, mw. T. Herremans,
mw. drs. M. Jager, dr. J.A. Kaan,
dr. J.S. Kalpoe, dr. J.F.G.M. Meis,
dr. C. Vink, dr. H.F.L. Wertheim

Redactiesecretariaat

Mw. M.S. Kapteyn-Brus
Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122,
2400 CC Alphen aan den Rijn
Tel. (0172) 47 61 91
Fax. (0172) 47 18 82
E-mail: ntmm@zuidencom.nl

Advertentie-exploitatie

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

Oplage en frequentie

900 exemplaren, 4x per jaar

Abonnementen

Gratis voor leden van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en leden van de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ). Niet-leden NVMM of VIZ in Nederland: € 36,- per jaar
Buiten Nederland, in Europa: € 42,50 per jaar
Losse nummers: € 10,20
Opgave abonnementen:
Tel. (0172) 47 61 91



VAN ZUIDEN
COMMUNICATIONS B.V.

© 2010, Van Zuiden Communications B.V.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervaardigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en redactie verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en redactie op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en redactie aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

Algemene voorwaarden

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Van Zuiden Communications B.V. zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponneerd bij de Kamer van Koophandel te Leiden.

ISSN 0929-0176

Inhoud

Van de redactie

Weerstand 5

Transmissieroute

Wits but no genes 7

P.M. Schneeberger

Artikelen

Highlights van de 17^e Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), San Francisco 9

R. Steingrover

Is het tijdperk van de virologische weefselweektechniek ten einde? 13

J.M.D. Galama, S. Bruisten, A.C.T.M. Vossen, R. Schuurman, A.H. Brandenburg, H.T. Thjie, J.A. Kaan

Gebruik van weefselweektechnieken in de hedendaagse medisch-virologische laboratoria in Nederland 15

J.A. Kaan (namens het Bestuur van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie)

10^e Havana Course on Tropical and Travel Medicine 19

J.F.G.M. Meis

Terugblik op de cursus 'Serologische diagnostiek van infectieziekten' 22

J.L.A.N. Murk

CBG

Is dit vaccin schadelijk? 24

L. Wijnans, H. Brandt-Dominicus, T. van Rossum en B. Voordouw

Ingezonden

Reactie op 'Klinkklare' (Ned Tijdschr Med Microbiol. 2010;2:5) 26

J. Degener

Antwoord van de redactie 26

Verenigingsnieuws

www.vnmm.nl vernieuwd 27

Oratie

Onbegrensde invloeden 29

M. de Jong

Rubrieken

Personalia 36

Agenda 36

Promoties 37

Foto omslag: 96 wells-titerplaat voor weefselweek.

©Loes van Damme, Roel Verkooijen, afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam

Weerstand

De wetenschapsredacties van landelijke dag- en weekbladen, radio- en televisieprogramma's en nieuws-websites hebben het druk met de microbiologie. Ze zijn nog maar net bekomen van de schok van ESBL's op allerlei levensmiddelen, de influenzavaccins in de vuilverbranding en het laatste microbiologische nieuws gaat over weer een 'nieuwe' resistente bacterie, nog een graadje erger dan de ESBL's.

Reizen naar landen waar geen of inadequate regulering is van de verkoop van antibiotica voor humaan gebruik is een risicofactor voor het opdoen van een souvenir in de vorm van een KPC-carbapenemasegen of een New Delhi-metallocarbapenemasegen. Gelukkig is dat souvenir meestal niet schadelijk, omdat de meeste reizigers een goede weerstand hebben. De laatste jaren laten mensen met een verminderde weerstand, vaak door iatrogene oorzaak, zich niet meer afschrikken door mogelijk kwalitatief mindere medische zorg in het buitenland en gaan lekker ver op vakantie. Dat zijn de mensen die daarna, al dan niet gepland, weer in het ziekenhuis terechtkomen en bij de microbiologen en ziekenhuishygiënisten voor alarmbellen zorgen.

Laat me eens opsommen waarmee we tegenwoordig allemaal rekening mee moeten houden als we zondagavond worden gebeld voor een antibioticumadvies voor een patiënt met 'koorts uit een ander land'. We beginnen natuurlijk met te vragen naar het land waar de patiënt is geweest,

de (medische) achtergrond van de patiënt, en of deze in een ziekenhuis is geweest. Als het antwoord bevestigend is, kan vanaf nu niet meer worden volstaan door bij het antibioticumadvies ook rekening te houden met MRSA, maar moeten we veel meer informatie hebben over de lokale epidemiologie van ESBL's, KPC en andere multidrug-resistente bacteriën. Tja, ik weet ook niet meer wat te adviseren bij de helemaal niet zo hypothetische varkensboer uit Brabant met koorts, benauwdheid en diarree én met een hematologische maligniteit in remissie, aan de dialyse en zojuist terug van een rondreis naar Griekenland, de Sovjet-Unie, India en Thailand. Deze patiënt kan bijna het hele alfabet aan resistentiegenen bij zich dragen en toch ziek zijn van een doodnormale pneumokok die vanzelfsprekend ook goed moet worden behandeld.

Waar kunnen we vinden aan welke 'superbugs' deze man of vrouw is blootgesteld? Vaak is deze informatie slechts zeer verspreid beschikbaar en ik pleit hierbij dan ook voor het opzetten van een web-based-informatiesysteem dat informatie verschaft over het wereldwijd voorkomen van antimicrobiële resistentie. Deze website kan van zeer grote waarde zijn bij het geven van maatadviezen op het gebied van empirische therapie bij reizigers.

*Wim Ang,
hoofdredacteur*

Wits but no genes

P.M. Schneeberger

Zoals Bart Vlamincx bij de vorige halte van de rubriek 'Transmissieroute' aanhaalde, kan onze relatie tot infectieziekten worden omschreven als *our wits versus their genes*. Met nieuwe massasequentietechnieken wordt verondersteld dat we de genen van de *bugs* wel op onze korrel zullen krijgen. Het aantal te analyseren genen zal wel het uiterste vragen van onze *wits*. Het dilemma is dat tegen de tijd dat we al deze genen in kaart hebben gebracht, veel van deze genen alweer zullen zijn veranderd. Onze kennis over hoe het is geweest, zal in de toekomst zeker toenemen. Wetenschappers die deze lijn volgen, zoeken nu onder meer in de permafrost naar sequenties en roepen dan 'Eureka'. Maar met deze aanpak kunnen wij slechts informatie krijgen over de toestand van de wereld van de vorige dag. Het is de vraag of we daarmee, zoals Jules Verne in de tocht rond de wereld beschrijft, een dag kunnen winnen. Het concept van meten in het verleden is weten in de toekomst staat op gespannen voet met ervaringen uit de praktijk: kennis uit het verleden biedt geen garantie voor voorspellingen in de toekomst.

De stap om te voorspellen welke infectiologische rampspoed ons, op basis van gegevens uit het verleden, binnenkort zal bereiken, is dan vaak ook een brug te ver. De lang verwachte uitbraak van een nieuw griepvirus (I-0 voor de permafrost-diggers) bleek niet geassocieerd met de voorspelde virulentie (I-0 voor de criticasters). De peilingen over de ernst van de Mexicaanse griep zijn een aardig voorbeeld van hoe lastig het is een ogenschijnlijke voorsprong in kennis uit te baten. Zo veranderlijk als de naam, zo veranderlijk was ook de koers van de virulentiebarometer van het virus. Omdat deze epidemie echter werd voorspeld, kwam als vanzelf een onstuitbare draaiboekenmotor op gang. Daardoor was het ook mogelijk om snel veel vaccins te maken en te bestellen. Procedures liggen vast in draaiboeken en draaiboeken worden niet omgedraaid. Met onze alsdus verankerde *wits* komt de kennis over de genen toch weer als mosterd na de maaltijd.

In dit perspectief is het interessant om vast te stellen dat nu, in 2010, twee commissies zijn bijeengeroepen in het kader van de Q-koortsepidemie: de commissie Van Dijk voor de analyse van het uitbraakmanagement en een commissie van de Gezondheidsraad om na te gaan of er een plaats is voor het gebruik van het Q-koortsvaccin. De onvoorspelde

Q-koortsepidemie is inmiddels ruim drie jaar onderweg en lijkt, na drie opeenvolgende jaren met steeds hogere pieken, op zijn retour. Dit echter pas nadat drastische maatregelen werden genomen in de geitenstallen.

Wat hebben wij nu kunnen leren van deze Q-koortsepidemie? De meeste wetenschappelijke gegevens over Q-koorts komen uit Frankrijk. Deze zijn over het algemeen retrospectief verzameld, door een referentiecentrum in een endemisch gebied. Er is veel discussie over de kwaliteit van deze gegevens vanwege een selectiebias en het retrospectieve karakter van deze onderzoeken. Het is wel het enige dat voorhanden is en daarom is er veel behoefte aan prospectief onderzoek om de Franse veronderstellingen te onderbouwen.

Kortom, er is een gebrek aan prospectieve gecontroleerde onderzoeken. Om meer te weten, moeten we meer onderzoeken, maar onderzoek kost geld. Wie wil onderzoeken, kan een aanvraag doen bij het ZonMw. De procedures om een aanvraag gehonoreerd te krijgen, zijn keurig vastgelegd en toetsbaar. Maar ZonMw-aanvragen zijn bewerkelijk en tijdrovend, met name ook omdat ze terdege worden getoetst. Als je geconfronteerd wordt met een onverwachte uitbraak wordt je vriendelijk verzocht, ondanks de drukte van de epidemie, om je te conformeren aan deze regels. Dit is de reden waarom het tot 2010 heeft geduurd onderzoek gehonoreerd te krijgen om de invloed van Q-koorts in de zwangerschap te onderzoeken en waarom het tot 2011 zal duren om de beste therapie van acute Q-koorts prospectief te mogen onderzoeken. Na afloop van de epidemie zijn de kweekfaciliteiten van het BSL-3-laboratorium op het RIVM operationeel geworden. Al met al een groot aantal gemiste kansen. Prospectief onderzoek had veel aan het licht kunnen brengen over Q-koorts: Wat is een effectieve therapie voor acute Q-koorts? Wat is het risico in de zwangerschap? Welke virulentiegenen van *C. burnetii* spelen thans een rol en bevat het vaccin wel

Correspondentieadres: P.M. Schneeberger, arts-microbioloog, Regionaal laboratorium voor medische microbiologie en infectiepreventie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Postbus 90153, 5200 ME 's-Hertogenbosch, e-mail p.schneeberger@jzbz.nl.

het juiste antigeen? Door een gebrek aan ondersteuning heeft slechts een beperkte kennisvergaring plaatsgevonden tijdens de epidemie. We zullen terug moeten naar de Brabantse stallen of wachten op patiënten met chronische Q-koorts om de epidemie retrospectief te kunnen analyseren. Alle goede bedoelingen ten spijt zijn wij niet in staat geweest adequaat de actuele epidemiologie te bestuderen. Denkramen, samenwerking en management bij de bestrijding en ondersteuning voor onderzoek zijn niet in balans. Ondanks alle *wits* zitten we dus nog steeds zonder *genes*.

Een oplossing zou kunnen zijn onderzoeksgelden te reserveren voor acute situaties. Deze reserves zouden dan kunnen worden aangesproken onder toezicht van het landelijk georganiseerde *Outbreak Management Team* (OMT). Van belang is dat de betrokken regio's of instanties, naast de hulp voor het logistiek managen van de outbreak, ook op lokatie en zelfs in de periferie, ondersteuning krijgen voor het opzetten van onderzoek *with wits*.

De Transmissieroute voert naar Ann Vossen, arts-microbioloog, LUMC, Leiden

NVAB-CURSUS

'Behandeling van patiënten met HIV/Aids'



Op donderdag 2 december 2010 verzorgt de NVAB voor de achtste maal de cursus 'Behandeling van patiënten met HIV/Aids', in het Descartes-Centrum te Utrecht. Dit is een praktijkgerichte basiscursus over de behandeling van patiënten met hiv/aids. Deze is speciaal bedoeld voor arts-assistenten, specialisten en artsen die in hun dagelijks werk te maken krijgen of hebben met patiënten met een hiv-infectie. De cursus is niet bedoeld voor aidsbehandelaren of fellows infectieziekten die reeds de masterclass

hebben gevolgd. Wilt u zich aanmelden of meer informatie? Neem dan contact op met Van Zuiden Communications B.V., Marina Kapteyn, tel. 0172 4761 91, e-mail: kapteyn@zuidencom.nl. U ontvangt dan een aanmeldingsformulier.

Highlights van de 17^e Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), San Francisco

R. Steingrover

Samenvatting

De 17^e editie van de *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* stond in het teken van een aantal actuele thema's binnen het kader van HIV-1-infectie en de behandeling daarvan. Intensivering van antiretrovirale behandeling, al dan niet om betere virale suppressie in het centrale zenuwstelsel te bewerkstelligen, kwam aan bod met abstracts van een aantal verschillende intensiveringsonderzoeken. Het switchen naar antiretrovirale middelen die beter in het centrale zenuwstelsel penetreren, lijkt cognitieve functies te verbeteren maar zonder dat een virologisch of immunologisch substraat kon worden aangetoond. Nieuwe assays voor coreceptortropisme en het meten van de *viral load* werden vergeleken met hun concurrenten dan wel voorgangers. Het recent ontdekte virus XMRV werd tegen het licht gehouden als mogelijke veroorzaker van chronische vermoeidheid. Uit een groot aantal overige thema's werd een selectie gemaakt van opvallende of belangrijke abstracts.

Trefwoorden: HIV-1-infectie, chronische vermoeidheid

Inleiding

De 17^e *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, oftewel CROI 2010, programmeert naast het hoofdthema 'onderzoek naar hiv en behandeling van hiv-infectie', een uiteenlopend aantal subthema's zonder bang te zijn een nieuw retrovirus in de gelederen op te nemen. XMRV, recent ontdekt en in 2009 geïdentificeerd als een factor bij chronische vermoeidheid, kreeg aandacht in een fraai overzicht van de stand van zaken rond dit virus. XMRV is weliswaar niet gerelateerd aan hiv, maar het is een retrovirus en past onder de titel van dit congres.

Klinisch gerichte sessies richtten zich dit jaar onder meer op de verschillende manieren van intensivering van *highly-active antiretroviral therapy* (HAART). Zowel het onderdrukken van eventuele minimale voortgaande replicatie van hiv bij een onmeetbare *viral load* als het bereiken van het centrale zenuwstelsel met antiretrovirale middelen waren oogmerk van intensivering. Neurologische gevolgen van hiv-1-replicatie binnen het centrale zenuwstelsel en metabole, vasculaire en renale bijwerkingen van

antiretrovirale medicatie kwamen aan bod. De detectie van coreceptortropisme voorafgaand aan de start van CCR5-blokkerende middelen blijft een onderwerp van studie sinds de introductie van middelen uit deze klasse. In andere onderzoeken wordt een actueel antwoord gegeven op een repeterende vraag: 'Wat is de beste test om de hiv-1-viral load te meten?'

In dit overzicht wordt geprobeerd uiteraard niet het congres compleet weer te geven, maar het geeft wel een blik op zaken die op dit moment relevant zijn in de behandeling of het klinisch onderzoek naar hiv-1-infectie.

Intensiveren van antiretrovirale behandeling

In verschillende abstracts werd getracht diverse vragen te beantwoorden. Kan het intensiveren van HAART de *viral load* verder doen dalen, zelfs als deze al onder de detectiegrens van de assay is? Heeft het intensiveren van HAART met bijvoorbeeld middelen als maraviroc en lopinavir die goed in het centrale zenuwstelsel (CZS) penetreren, dan ook effect op hiv-replicatie en immunosuppressie binnen het CZS? Een actuele vraag nu het klinische hiv-onderzoek zich richt op het fenomeen *HIV-associated Asymptomatic Neurocognitive Impairment* dat zou kunnen samenhangen met een *low-level*-replicatie van hiv binnen het CZS.

Starace et al. (abstract 433) onderzochten met een *case control*-onderzoek of hiv-patiënten die werden behandeld met in het CZS penetrerende antiretrovirale middelen beter neuropsychologisch functioneerden dan patiënten die werden behandeld met middelen die minder goed in het CZS penetreren. Zij onderzochten 45 patiënten van wie 15 een HAART-regime hadden met een hoge CPE-score. Het gebruik van HAART met een hoge CPE ging gepaard met minder neurocognitieve stoornissen en met een beter cognitief functioneren.

Correspondentieadres: R. Steingrover, AIOS medische microbiologie, VU medisch centrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, e-mail: r.steingrover@vumc.nl.

In het verlengde van hetzelfde probleem onderzochten Yilmaz et al. (abstract 431) of het intensiveren van HAART effect heeft op de intrathecale immuunactivatie en hiv-replicatie. Zij includeerden 10 patiënten met een onmeetbare *viral load* in een *cross-over*-onderzoek. Patiënten kregen vier weken lang een middel toegevoegd aan het regime met een goede CZS-penetratie (maraviroc of lopinavir) en in de andere onderzoeksperiode vier weken een middel met slechte CZS-penetratie (enfuvirtide). Lumbaalpuncties werden vóór, tijdens en na de intensiveringsperiodes afgenomen. Er werd geen effect van behandeling waargenomen op viremie in het CZS of concentraties van neopterine (een marker van macrofaag/microgliacelactivatie) en andere immuunactivatiemarkers.

Intensiveren kan ook primair het doel hebben de immunologische respons te verbeteren. Heeft het toevoegen van raltegravir zin als een patiënt ondanks HAART toch een lage maar meetbare concentratie HIV-1 RNA in het bloed blijft houden? Onderzoekers van het *National Institute of Health* (NIH) in Bethesda, Verenigde Staten (abstract 280) onderzochten zes patiënten die ondanks HAART toch een lage, meetbare *viral load* hadden van minder dan 75 kopieën/ml. Patiënten moesten daarnaast een historie hebben van virologisch falen onder therapie en daarvan ook genotypisch zichtbare resistentie hebben overgehouden. Metingen verricht voor, tijdens en na een maand lange intensivering van HAART met raltegravir 2 dd 400 mg konden geen effect op de *viral load* in plasma aantonen. De conclusie van de onderzoekers was dat de lage detecteerbare *viral load* niet het gevolg was van replicatie van hiv-1 in kortlevende cellen. Of een langere behandeling meer effect of een langzaam effect zou hebben is niet onderzocht en natuurlijk is de statistische bewijskracht met zes patiënten beperkt, zeker als de *viral load* al zo dicht boven de meetgrens van de assay zit.

Een iets ander onderzoek: onder 69 patiënten werd in twee gerandomiseerde groepen gekeken naar het effect van raltegravir toegevoegd aan HAART gedurende 48 weken (abstract 100LB). Een tijdelijke stijging van het 2-LTR cirkelvormig DNA was suggestief voor het remmen van actieve replicatie terwijl er geen verandering werd gemeten in de concentraties van het aanwezige provirale DNA. Verhoogde markers van immuunactivatie vertoonden een terugkeer naar normale waarden. In tegenstelling tot de onderzoekers van de NIH concludeerden deze onderzoekers dat er onder het meetbare niveau bij de huidige HAART-regimes toch replicatie plaatsvindt wat op haar beurt weer pathologische immuunactivatie geeft. Het intensiveren met raltegravir zou deze beide processen opheffen. Het abstract werd gevolgd door een ander onderzoek bij 30 patiënten die ook een onmeetbare *viral load* hadden en gerandomiseerd werden toegewezen aan het intensiveren met raltegravir of

in plaats hiervan het gebruik van een placebo gedurende 24 weken (abstract 101LB). De onderzoekers namen geen verandering waar in de *viral load* met een *single copy assay*. Tevens werden geen veranderingen waargenomen in markers van immuunactivatie.

In de *themed discussion* werden drie abstracts gepresenteerd waarin intensivering plaatsvond met maraviroc (abstracts 283, 284, 285). Het toevoegen van deze CCR5-antagonist aan HAART bleek niet de schade aan de *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) te herstellen (abstract 283), bleek bij patiënten met een niet-detecteerbare *viral load* de *viral load*, gemeten met een 0,3 *copy assay*, de virale replicatie juist te doen verhogen en de immuunactivatie (CD38 en HLA-DR positieve CD4- en CD8-cellen) te doen afnemen (abstract 284) en bleek niet te zorgen voor een grote toename aan CD4-cellen bij patiënten die wel een goede virale suppressie hadden (<50 kopieën/ml) maar desondanks langdurig niet meer dan 250 CD4⁺ T-cellen/μl hadden. De gehoopte stijging in CD4-getallen bleef uit ondanks dat er ook hier een daling werd waargenomen van markers van immuunactivatie (CD38, HLA-DR, Ki67, abstract 285). Alles bij elkaar genomen, lijkt de verhoogde immuunactivatie ook bij patiënten met een *viral load* <50 kopieën/ml wel degelijk af te nemen bij intensivering van HAART, maar zijn de resultaten wat betreft de virale replicatie niet eenduidig. Dit laat ruimte voor de mogelijkheid dat de antiretrovirale middelen een direct effect hebben op de immuunactivatie. De huidige resultaten zijn niet eenduidig te interpreteren en nader onderzoek zal de waarde van intensiveren van HAART moeten verduidelijken.

Nieuwe assays

In een Canadees onderzoek (abstract 944) werd een vergelijking gemaakt van huidige *viral load*-assays op 371 samples van 369 patiënten van wie een groot deel non-B-subtypes had. Van 291 patiënten (81 procent) was een VIRCO-genotype gedaan en had 45 procent een non-B-subtype. Vergeleken werden de RealTime HIV-1: m2000t instrument (RT-m2000) (AbbottMolecularDiagnostics), de COBAS TaqMan HIV-1 48 (RT-TaqMan48) (RocheMolecularDiagnostics), de Easy Q HIV-1 v1.2-assay (EQ) (bioMérieux) en de Versant 3.0 HIV-1:Versant 440 instrument (bDNA) (Siemens). Er werd uiteraard gekeken naar het resultaat van de assay maar ook naar verwerkingstijd en kosten per run/assay (niet van de Versant 440). De overeenkomst tussen de *viral load*-uitslagen werd zichtbaar in paarsgewijze Bland-Altman plots en *agreement* werd getoetst met de Pitmans test ($r=0$ betekent exacte overeenkomst van uitslagen, bij een p -waarde <0,05 bestaat er een statistisch significant verschil tussen de behaalde resultaten). De uitslagen van de RT-m2000t en de RT-TaqMan 48 scoorden goed op *agreement* (RT-m2000 vs. RT-TaqMan 48: $r= -0,04$, $p=0,453$) en de RT-m2000t

had de laagste kosten. De Easy Q en de Versant 3.0 scoorde beduidend minder goed op *agreement* (RT-m2000ort vs. Easy Q: $r=0,54$, $p=0,000$; RT-m2000ort vs. Versant 3.0: $r=0,75$, $p=0,000$; RT-TaqMan 48 vs. Easy Q: $r=0,76$, $p=0,000$; Easy Q vs. Versant 3.0: $r=0,36$, $p=0,000$). De beide testen (Easy Q en de Versant 3.0) waren in dit onderzoek ook niet goedkoper per run of per test. Easy Q en de Versant 3.0 hadden vooral afwijkende uitslagen bij de non-B-subtypes en uitslagen kunnen dus moeilijk zijn te interpreteren indien non-B-subtypes in de populatie aanwezig kunnen zijn.

De RT-m2000ort werd op zijn beurt weer vergeleken met de Cobas Ampliprep/Cobas Taqman (CAP/CTM) versie 2.0 die de oudere versie 1.0 vervangt (abstract 941). Versie 2.0 liet een verbetering zien ten opzichte van versie 1.0 op een testpanel van 30 samples van voornamelijk non-B-subtypes waarbij de 1.0 een onderquantificatie geeft. De CAP/CTM gaf een correcte uitslag uit 29 van de 30 samples. De CAP/CTM werd vergeleken met de RT-m2000ort met 181 samples uit een cohort van 175 patiënten dat voor meer dan de helft uit non-B-subtypes bestaat. De correlatie tussen de twee testen was hoog ($R^2=0,95$) waarbij de CAP/CTM structureel iets hogere resultaten lijkt te geven. De CAP/CTM gaf bij 19 samples een uitslag boven de meetgrens waar de RT-m2000ort een uitslag gaf van <40 kopieën/ml of *Target Not Detected*. Over de kosten van de test gaven de onderzoekers geen informatie. Het is duidelijk dat de nieuwe assays sterk zijn verbeterd voor non-B-subtypes.

Het succesvolle gebruik van CCR5-remmers hangt af van het betrouwbaar vaststellen van het coreceptorgebruik van het virus. In een onderzoek naar de effectiviteit van de CCR5-antagonist maraviroc werd geconcludeerd dat het middel minder effectief was dan het middel uit de vergelijkende arm, efavirenz. Dit zou niet zijn gebeurd als bij inclusie een betere test was gebruikt om vast te stellen of er sprake was van een R5- of X4- of dual/mixed-typevirus. Samples van de 705 deelnemers waren ten tijde van deze studie (MERIT) gemeten met de Trofile-assay. McGovern et al. vergeleken of de *Enhanced Sensitivity Trofile Assay* (ESTA) van op populatie gebaseerde sequencing van dezelfde patiënten tot een ander onderzoeksresultaat zou hebben geleid. Indien ESTA was gebruikt in dit onderzoek was de effectiviteit van maraviroc gestegen van 64 naar 68 procent en was het daarmee gelijkwaardig geweest aan efavirenz. ESTA en genotypering gaven discordante resultaten in 60 samples. Bij discordante uitslagen had ongeveer de helft van de patiënten geen therapie succes met maraviroc. Bij de patiënten die volgens de nieuwe testen onterecht maraviroc hadden gekregen, had slechts 11 procent therapie succes.

Onderzoek naar acute hiv-infectie

Dit jaar was er geen abstract van de Nederlandse Primo-SHM-studie, maar wel van de ACTG A5217- studie (*The SETPOINT study*), abstract 134. Patiënten met acute hiv-infectie, gedefinieerd als de aanwezigheid van

hiv-1 RNA maar zonder een positieve antistof test, of een negatieve screeningstest minder dan zes maanden geleden, werden gerandomiseerd naar 'geen behandeling' of 'behandeling gedurende de eerste 36 weken na randomisatie'. De uitkomstmaat was de plasma-hiv-1 RNA-concentratie op week 72, onderverdeeld in klassen. Hogere *viral loads* werden geassocieerd als een slechtere uitkomst. Patiënten die tussentijds behandeling moesten (her)starten, werden gerekend tot de slechte klasse. Na inclusie van 130 patiënten werd het onderzoek gestaakt door de *Data monitoring and Safety Board* vanwege een groot voordeel voor de behandelgroep. Dit voordeel werd voor een deel gevormd door onbehandelde patiënten die tijdens het onderzoek door een laag CD4-getal moesten starten met HAART en voor een deel door een verschil in *viral load* tussen de groepen (lagere *viral load* in de behandelgroep). Een tijdelijke behandeling van acute hiv-1-infectie verandert dus het beloop na behandeling op gunstige wijze. Hoewel dit misschien niet voor alle patiënten een goede optie is, is nu wel duidelijk dat een mogelijk voordeel voor de patiënt te behalen valt. Daarnaast zijn in het verleden tegenstrijdige resultaten bereikt in cohortonderzoeken. De twee gerandomiseerde onderzoeken laten beide een vergelijkbaar resultaat zien.

XMRV en Chronic Fatigue Syndrome

Stephen Goff (abstract 132) presenteerde een overzicht van gamma-retrovirussen en de rol van *Xenotropic Murine Leukemia virus Related Virus* (XMRV). Dit virus is recent ontdekt en kwam onlangs opnieuw in de belangstelling omdat het chronische vermoeidheid zou veroorzaken. Een reeks andere onderzoeken kon dit echter niet bevestigen. Gammaretrovirussen zijn simpele retrovirussen die alleen gag-, pol- en env-genen bezitten. Ze zijn wijd verspreid in zoogdieren, vogels en reptielen en worden makkelijk overgedragen, ook vertikaal en zijn daarmee erfelijke ziekten te noemen. De *murine leukemia viruses* (MLV's) zijn vooral bekend door de eigenschap om door insertie van oncogenen leukemie te veroorzaken. Xenotrope MLV's, waartoe XMRV behoort, repliceren niet bij muizen, de receptor XPR1 is bij muizen defect door een mutatie. In vrijwel alle onderzochte zoogdieren zijn Xenotrope MLV's replicatie competent. XMRV-sequenties worden sinds 2006 gevonden in 0-20 procent van de samples in onderzoek naar prostaatscarinomen. Sinds eind 2009 wordt XMRV ook in verband gebracht met chronische vermoeidheid. Aanvankelijk werd in een Amerikaans onderzoek een opmerkelijk hoog percentage XMRV-positieve patiënten gevonden in een cohort chronischvermoeide patiënten. In Europese onderzoeken werd vervolgens echter geen enkele aanwezigheid van XMRV gevonden in diverse cohorten van patiënten met chronische vermoeidheid. Het blijft vooralsnog de vraag hoe deze resultaten zijn te verenigen. Recent hebben bloedbanken in de Verenigde Staten bekend-

gemaakt donoren te weigeren met chronische vermoeidheid. Sanquin Bloedvoorziening is het beleid aan het heroverwegen naar aanleiding van deze bevindingen.

Diverse

Belangrijk nieuws was er ook uit de sessie met nieuwe therapeutische ontwikkelingen die op korte termijn hun invloed op het klinisch handelen zullen hebben. Eenmaaldaags darunavir en een nieuwe combinatiepil zullen waarschijnlijk op korte termijn een reguliere plaats in de therapeutische opties krijgen.

Darunavir is een relatief nieuwe proteaseremmer die nu is geregistreerd in de dosering 2 dd 600 mg in combinatie met 2 dd 100 mg ritonavir. In abstract 57 presenteren de onderzoekers de effectiviteit en veiligheid van een eenmaaldaagse dosering: 800 mg in combinatie met 1 dd 100 mg ritonavir. In dit gerandomiseerde, open-label, fase-IIIb-onderzoek (ODIN) onder 590 patiënten werden beide doseringen plus een *optimized backbone regimen* (OBR) vergeleken. Effectiviteit, gedefinieerd als een *viral load* <50 kopieën na 48 weken behandeling, was de primaire uitkomstmaat en werd bereikt door 72 procent van de patiënten in de eenmaaldaagse darunavirarm en door 71 procent van patiënten in de tweemaaldaagse darunavirarm. Verhoogde lipideconcentraties in plasma, die voornamelijk het gevolg zijn van het gebruik van ritonavir, traden ongeveer half zo vaak op in de eenmaaldaagse darunavirarm. Hiermee lijkt registratie van het eenmaaldaagse gebruik van darunavir binnen bereik.

Een nieuwe combinatiepil die na het succes van Atripla® en integraseremmers ongetwijfeld hoge verwachtingen schept, bestaat uit de combinatie emtricitabine, tenofovir, elvitegravir en GS-9350. GS-9350 is een vervanger voor ritonavir en dient ook in deze combinatie om de plasmaconcentraties van een ander middel, in dit geval de integraseremmer elvitegravir, te verhogen. Het abstract (58LB) betreft een tussentijdse rapportage van twee gerandomiseerde fase-II-onderzoeken die de veiligheid en de effectiviteit, gedefinieerd als het bereiken van *viral load* van <50 kopieën/ml na 24 weken behandeling, beschrijft. In één onderzoek wordt de nieuwe combinatiepil genaamd Quad met Atripla® vergeleken, in het andere onderzoek worden twee groepen vergeleken, beide behandeld met emtricitabine, tenofovir en atazanvir, waarbij atazanvir

wordt geboost met ritonavir dan wel GS-9350. In elke onderzoeksarm zijn 23 tot 50 patiënten geïncludeerd, de *viral load* op week 24 is <50 kopieën/ml bij 83-90 procent van de patiënten zonder dat één van de armen voldoet aan inferieuriteitscriteria. Bijwerkingen traden minder op in de arm met GS-9350 dan in de arm met Atripla®. Mocht GS-9350 effectief en veilig blijken, dan zou dat een waardevol alternatief kunnen zijn voor patiënten die ritonavir niet kunnen verdragen en een serieuze concurrent worden van ritonavir.

Tot slot nog een abstract met een hoopvol resultaat voor de toekomst. Als een groot deel van de patiënten met hiv succesvol wordt behandeld, is ook te verwachten dat het aantal nieuwe infecties zal dalen. Patiënten met een *viral load* <50 kopieën/ml zijn immers nauwelijks in staat om hiv-1 seksueel over te dragen. Onderzoekers uit San Francisco (abstract 33) lieten zien dat als gevolg van toegenomen (gebruik van) behandelmogelijkheden van hiv-infectie, de totale hoeveelheid virus binnen de populatie in San Francisco (de *community viral load* of CVL) is afgenomen in de periode van 2002 tot 2008. Geassocieerd aan deze daling is een daling in het aantal nieuwe hiv-infecties. De daling van de CVL en de daling van het aantal nieuwe infecties loopt niet parallel dus mogelijk spelen andere factoren een rol. Het zou een positief resultaat zijn als de beschikbaarheid van goede behandelmogelijkheden op deze manier een verkleining van de epidemie tot gevolg heeft.

Abstract

The 17th edition of the 'Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections' featured a number of current topics in the field of HIV-1 infection and its treatment. Intensification of antiretroviral therapy, with or without the specific purpose of achieving a better suppression of the viral replication within the central nerve system, was a featured theme with abstracts of several intensification trials. Switching to antiretrovirals that penetrate better into the CSF appears to improve cognitive functions but a virologic or immunological substrate could not be found. New assays for the determination of coreceptor tropism and viral load were compared with their competitors or predecessors. The recently discovered virus XMRV was reviewed as causal agent of chronic fatigue. From a large number of additional themes, a number of remarkable or important abstracts were selected.

Is het tijdperk van de virologische weefselweektechniek ten einde?

J.M.D. Galama, S. Bruisten, A.C.T.M. Vossen, R. Schuurman, A.H. Brandenburg, H.T. Thjie, J.A. Kaan

Trefwoorden: virologische weefselweektechnieken, Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie

Virologie en weefselweek

De ontwikkeling van de weefselweektechniek heeft de virologie tot bloei gebracht. Deze techniek leverde een stroom aan nieuw ontdekte virussen en vormde de basis voor antigeenbereiding en virusserologie, maar ook voor vaccinontwikkeling (onder meer het poliovaccin). Aan de weefselweektechniek zijn de namen van Enders, Weller en Robbins verbonden. Aan hen is voor dit pionierswerk in 1954 de Nobelprijs in de Geneeskunde toegekend. Inmiddels zijn we in de era van moleculaire technieken beland en vormt de weefselweektechniek niet langer een pijler van de virologische diagnostiek. Veel verwekkers zijn beter met moleculaire technieken aan te tonen en die hebben eveneens een stroom aan nieuwe verwekkers voortgebracht. De moleculaire technieken zijn dan ook niet meer uit de diagnostiek weg te denken.

Kan de weefselweek nu worden afgeschaft? Dit is een vraag die binnen de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (NWKV) herhaaldelijk is opgekomen en binnen het bestuur uitvoerig besproken. De vraag stellen is eenvoudiger dan deze beantwoorden. Het bestuur heeft daarom het initiatief genomen om de laboratoria te enquêteren over het toepassen van weefselweektechniek en wat de plannen zijn voor de naaste toekomst (zie Kaan, *Gebruik van weefselweektechnieken in de hedendaagse medisch-virologische laboratoria in Nederland*, pag. 15 van deze uitgave). De meningen over de toekomst leveren een gevarieerd beeld op van volledige of gedeeltelijke opheffing van weefselweektechniek tot volledig behoud in een beperkt aantal centra.

Weefselweektechnieken blijven onmisbaar voor antistofbepaling met de virusneutralisatietest, voor het opkweken van stock-virus en voor de bereiding van virusantigeen. Verder zijn weefselweektechnieken van belang voor het karakteriseren van virussen, zoals serotyperen en een fenotypische gevoeligheidsbepaling. Binnen de diagnostiek zullen typering en gevoeligheidsbepaling echter ook meer en meer op moleculaire technieken berusten, maar deels is

dat nog toekomst. Weefselweektechnieken blijven verder van belang voor het beantwoorden van onderzoeksvragen, zoals die naar complexe virus-celinteracties en naar eigenschappen van een nieuw virus, onderzoek, dat grotendeels tot academische en gespecialiseerde centra als het RIVM beperkt is. Kortom, het aantal argumenten voor het in stand houden van een weefselweeklaboratorium is steeds beperkter en toepassing van de techniek als eerste lijn van diagnostiek zal op korte termijn verdwijnen.

Een snelle overgang naar moleculaire technieken heeft op dit moment als nadeel dat informatie op het niveau van species en serotype verloren gaat. Dit geldt voor de korte termijn, want ook hiervoor zijn moleculaire technieken op komst. De uitslag van een moleculaire test is nu kortweg 'enterovirus', ongeacht of dit een echovirus is of een poliovirus! Met uitzondering van de uitslag 'poliovirus' is het ontbreken van een typering voor de individuele patiënt van beperkt belang. Het typeren is voornamelijk van belang voor de volksgezondheid (men weet wat er circuleert) en vormt de basis voor de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) verlangde surveillance op poliovirus. Uit de enquête blijkt dat inmiddels een groot deel van de enterovirusdetectie in feces moleculair gebeurt, dus zonder nadere typering. Laboratoria moeten dan ook worden gestimuleerd enterovirussen te blijven typeren of dit te laten doen door een referentielaboratorium, om zo volwaardige gegevens te kunnen blijven aanleveren voor de landelijke surveillance. Dit is een gezondheidszorgbelang waarvan de kosten feitelijk niet op de diagnostische laboratoria mogen drukken.

Het bestuur van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie: mw. dr. A.H. Brandenburg, arts-microbioloog, Izore, Leeuwarden, mw. S. Bruisten, medisch-moleculair microbioloog, GGD Amsterdam, J.A. Kaan, arts-microbioloog, Diakonessenhuis Utrecht, dr. R. Schuurman, medisch-moleculair microbioloog, UMC Utrecht, H.T. Thjie, arts-microbioloog, PAMM, Veldhoven, mw. dr. A.C.T.M. Vossen, arts-microbioloog, LUMC Leiden.

Kan men opleiden zonder weefselkweek? Het NWKV-bestuur is van mening dat de opleiding breed moet zijn en dat de AIOS enige kennis moet verwerven van technieken die inmiddels slechts beperkt toepassing vinden, zoals proefdiertechnieken, kweek op bebroede eieren, elektronenmicroscopie en nu dan de weefselkweektechniek. Inzicht in mogelijkheden voor 'aanvullend' onderzoek bij niet-sluitende diagnostiek is van groot belang om een hoge kwaliteit aan virologische diagnostiek te waarborgen.

Het NWKV-bestuur is er voorstander van dat de weefselkweek wordt gehandhaafd binnen de A-opleidingen, bijvoorbeeld voor virustypering, neutralisatietesten, bioassays en training van AIOS. Alternatief is het ontwikkelen van een cursus in weefselkweektechnieken

die bij toerbeurt wordt verzorgd door een van de centra die de weefselkweektechniek handhaven. Daarbij moet worden nagedacht over de vraag of de cursus facultatief dan wel een verplicht onderdeel van de opleiding wordt.

Het is in veler belang dat de uitgebreide expertise in virologische kweektechnieken die nu nog bestaat, niet een stille dood sterft alvorens over de gevolgen daarvan wordt nagedacht.



Nederlandse
Werkgroep
Klinische
Virologie

Gebruik van weefselkweektechnieken in de hedendaagse medisch-virologische laboratoria in Nederland

J.A. Kaan (namens het Bestuur van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie)

Trefwoorden: Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie, weefselkweektechnieken

Inleiding

De komst van moleculair-biologische detectie- en determinatiemethoden (MBT) lijkt in virologische laboratoria de weefselkweektechnieken (WKT) bij de niet-serologische diagnostiek van virologische aandoeningen in een betrekkelijk korte periode te vervangen. Het bestuur van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (NWKV) vond het zinvol over de mening te beschikken van werkers in de medisch microbiologische laboratoria rond de positie van de WKT. Daarnaast wenste het bestuur een actuele inventarisatie te hebben van de laboratoria in Nederland die deze WKT toepassen. Daarom heeft het bestuur het initiatief genomen met een enquête een indruk te krijgen van de laboratoria die WKT uitvoeren en van de meningen die heersen binnen de kring van vooral klinisch-virologen over de waarde van WKT en MBT. De vragenlijst is op 1 december 2009 per e-mail aan de medisch-microbiologische laboratoria toegestuurd met het verzoek binnen drie weken te reageren en de eerste resultaten werden gepresenteerd tijdens de ledenvergadering van de NWKV op 19 januari 2010 in het Diaconessenhuis Utrecht.

Resultaten

Respons en omvang van het onderzoeksgebied

Er zijn in totaal 81 laboratoria en sublokaties aangeschreven. Er werden in totaal 48 ingevulde enquêtes ontvangen, waarvan drie laboratoria dubbel inzonden, waardoor er 48 enquêteresultaten zijn van 45 laboratoria. Van de 45 laboratoria werd door vijf inzenders een niet-traceerbare laboratoriumvermelding opgegeven. Een lijst van de 40 herkenbare laboratoria is toegevoegd. In de bewerking zijn alle 48 resultaten verwerkt, waar mogelijk teruggerekend naar het aantal laboratoria.

Uit de overzichten van de Weekstaten (NWKV-RIVM) blijkt dat 21 laboratoria hierin participeren; 19 van deze 21 laboratoria namen deel aan de enquête. In een aantal gevallen werden vragen niet beantwoord door de inzender.

Hierna worden de belangrijkste resultaten van de enquête besproken. Vanwege het overzicht is bij enkele vragen gekozen voor weergave van de resultaten in tabelvorm.

Academische en perifere laboratoria (vraag 2)

Van de beantwoorde enquêtes waren er zeven afkomstig uit de academische centra.

Opleiding voor het specialisme (vraag 4)

Er wordt in 17 laboratoria een opleiding verzorgd; negen keer een A-opleiding en 8 keer een B-opleiding.

Weefselkweek (vraag 5, 6, 7 en 8)

In 22 laboratoria worden WKT toegepast. In 17 gevallen worden en werden ook in het verleden nooit WKT toegepast. Negen laboratoria zijn van plan de WKT te staken. Als reden wordt genoemd vervanging door moleculair-biologische technieken (MBT) als enige argument of in combinatie met bezuinigingsoverwegingen.

Enterovirusdiagnostiek (vraag 9)

De vraag of een met MBT-verkregen positieve enterovirusuitslag wordt doorgestuurd, wordt door 21 inzenders beantwoord. Door vijf inzenders wordt vermeld dat het materiaal met zo'n uitslag wordt doorgestuurd naar een WKT-laboratorium voor kweek en typering.

Correspondentieadres: Bestuur van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie, J.A. Kaan, Diaconessenhuis, Bosboomstraat 1, 3582 KE Utrecht, e-mail: jkaan@diakhuis.nl.

Virologische expertise (vraag 10 en 11)

Op deze vragen werd door 42 personen geantwoord. In 16 laboratoria is geen expertise aanwezig bij de analisten. In de meeste laboratoria zijn drie tot vijf analisten vertrouwd met WKT. Maar ook zijn er laboratoria met veel analytische expertise. Voor wetenschappelijke staf met ervaring gaat het in de meeste laboratoria om één tot twee medewerkers.

| AANTAL MEDEWERKERS MET WKT-ERVARING UITGESPLITST IN ANALIST EN WETENSCHAPPER | AANTAL LABORATORIA | |
|--|--------------------|---------------|
| | ANALIST | WETENSCHAPPER |
| 0 | 16 | 11 |
| 1-2 | 4 | 18 |
| 3-5 | 12 | 8 |
| 6-10 | 9 | 1 |
| 10 of meer | 1 | 1 |
| totaal | 42 | 39 |

Prognose voortbestaan WKT (vraag 12)

Volgens de meeste inzenders vervangen de MBT de diagnostiek met WKT binnen enkele jaren geheel.

| DE MBT VERVANGEN DE DIAGNOSTIEK MET WKT BINNEN ENKELE JAREN GEHEEL | RESPONS (%) |
|--|-------------|
| geheel oneens | 5 (12) |
| oneens | 10 (24) |
| neutraal | 6 (14) |
| eens | 16 (38) |
| geheel eens | 5 (12) |
| totaal | 42 |

Daarbij wordt door een groot aantal inzenders wel vermeld dat het afschaffen van de WKT een verlies aan diagnostisch potentieel tot gevolg zal hebben (vraag 13).

| ER TREEDT GEEN VERLIES OP AAN DIAGNOSTISCH POTENTIEEL BIJ HET STAKEN VAN DE WKT | RESPONS (%) |
|---|-------------|
| geheel oneens | 4 (10) |
| oneens | 22 (52) |
| neutraal | 7 (17) |
| eens | 8 (19) |
| geheel eens | 1 (2) |
| totaal | 42 |

WKT zijn essentieel voor de virologische diagnostiek (vraag 14)

Over het essentieel zijn van WKT voor de virologische diagnostiek wordt heel divers gedacht.

| WKT ZIJN ESSENTIEEL VOOR DE VIROLOGISCHE DIAGNOSTIEK | RESPONS (%) |
|--|-------------|
| geheel oneens | 2 (5) |
| oneens | 14 (33) |
| neutraal | 10 (24) |
| eens | 12 (29) |
| geheel eens | 4 (10) |
| totaal | 42 |

Opleiding virologische post-academische en de HBO-opleiding (vraag 15 en 16)

Een meerderheid is van mening dat WKT een essentieel onderdeel vormen van de opleiding tot arts-microbioloog. Voor de HLO-opleiding is de mening minder uitgesproken.

| WKT ZIJN ESSENTIEEL VOOR DE VIROLOGISCHE OPLEIDING VAN AIOS EN HLO-STUDENTEN | AIOS (%) | HLO (%) |
|--|----------|---------|
| geheel oneens | 0 (0) | 2 (5) |
| oneens | 7 (17) | 12 (29) |
| neutraal | 8 (19) | 14 (34) |
| eens | 21 (50) | 10 (24) |
| geheel eens | 6 (14) | 3 (7) |
| totaal | 42 | 41 |

Beschikbaarheid WKT in Nederland (vraag 17)

Van de antwoordende laboratoria is 83 procent van mening dat WKT op twee tot drie plaatsen in Nederland beschikbaar moeten blijven.

| WKT ZOULDEN IN ELK GEVAL OP TWEE TOT DRIE PLAATSEN IN NL BESCHIKBAAR MOETEN BLIJVEN | RESPONS (%) |
|---|-------------|
| geheel oneens | 4,7% |
| oneens | 2,3% |
| neutraal | 9,3% |
| eens | 23,3% |
| geheel eens | 60,5% |

Beschikbaarheid WKT op alle laboratoria (vraag 18)

Afgezien van het kostenaspect zou de WKT volgens 67 procent van de inzenders op alle virologische laboratoria aanwezig moeten blijven.

| WKT ZOULDEN (AFGEZIEN VAN HET KOSTENASPECT) IN ALLE VIROLOGISCHE LABORATORIA IN NL BESCHIKBAAR MOETEN BLIJVEN | RESPONS (%) |
|---|-------------|
| geheel oneens | 19,0% |
| oneens | 47,6% |
| neutraal | 23,8% |
| eens | 7,1% |
| geheel eens | 2,4% |

Waarde en onmisbaarheid van WKT voor bijzondere diagnostiek (vraag 19)

De open vraag naar dit aspect werd door 28 inzenders beantwoord. De antwoorden zijn als volgt te rubriceren.

Door acht inzenders werd WKT in verschillende bewoordingen nodig gevonden voor het aantonen van nieuwe virussen en niet-detecteerbare mutanten. Vier inzenders vonden WKT nodig voor fenotypische bepalingen, zoals resistentieonderzoek van HSV, VZV, CMV en voor de ondersteuning van genotypisch resistentieonderzoek. Twee laboratoria benadrukten de noodzaak van WKT voor enterovirusdiagnostiek. Eén inzender vond dat enterovirusdiagnostiek ook goed mogelijk is met MBT.

In dit verband werd ook een keer de waarde van 'het virus in handen hebben' in het kader van de epidemiologie genoemd. Ook het doen van onderzoek naar de replicatiefitness van virussen werd benadrukt. Eén respondent noemde WKT als voorwaarde voor de ontwikkeling van essays.

Iemand anders benadrukte dat WKT heeft bijgedragen aan de identificatie van een aantal respiratoire en enterale virussen zoals hMPV en parechovirussen.

Een andere inzender opperde dat in iedere regio een WKT-faciliteit beschikbaar zou moeten zijn met een eigen specialisme en een biobank voor referentiematerialen ten behoeve van MBT.

Eén keer werd opgemerkt dat het aanleren van WKT in de AIOS-opleiding discutabel is.

Ten slotte wees een inzender erop dat ook andere technieken in het verleden zijn afgeschaft, maar dat een beperkt behoud van WKT wenselijk is.

Verschillende malen werd gemeld dat WKT alleen nodig is voor bijzondere diagnostiek (drie keer) en voor het behouden van een gouden standaard.

Beschouwing

Om een goede dekking van de voor de enquête aangeschreven doelgroep te bereiken, is deze aan alle laboratoria die bij de NVMM bekend zijn, gestuurd. Van de 81

laboratoria kwamen 48 evalueerbare antwoorden binnen waaronder drie dubbele inzendingen en vijf antwoorden die niet te traceren waren. Waarschijnlijk werd door laboratoria die nu of in het verleden geen virusdiagnostiek met weefselkweek uitvoerden, nauwelijks geantwoord. Uit de virologische weekstaten blijkt dat in Nederland 21 laboratoria virusdetectie verrichten. Deze enquête werd door 46 laboratoria beantwoord wat aangeeft dat er bredere affiniteit met de virologie bestaat. Met zeven academische laboratoria als respondent is de verhouding een redelijke afspiegeling van de Nederlandse laboratoria. In bijna de helft van de laboratoria wordt een opleiding tot specialist verzorgd, waarvan negen keer een A-opleiding.

Virologische laboratoria in Nederland bedrijven van oudsher virusdetectie met behulp van weefselkweek. Sinds een aantal decennia zijn daarnaast de moleculair-biologische technieken in gebruik. Deze vorm van diagnostiek biedt onmiskenbaar een verbetering van kwaliteit en detectie-niveau en de mogelijkheid om niet-kweekbare virussen aan te tonen. De klinische praktijk wordt dan ook telkens afhankelijker van de snelheid die deze technieken bieden. De moleculaire diagnostiek kenmerkt zich door snelheid, waardoor – vooral voor de virologie – de klinische relevantie van uitslagen toeneemt. De kwantificeerbaarheid van virale genomen is mogelijk geworden, waardoor niet alleen diagnoses vaker kunnen worden gesteld maar ook therapie-effecten kunnen worden beoordeeld.

Daartegenover staat dat de weefselkweek diagnostische mogelijkheden biedt die niet worden teruggevonden bij de moleculair-biologische techniek. Dit wordt door de onder-vraagde collega's ook gevoeld. Tweeënzestig procent van de deelnemers geeft aan dat het staken van de WKT leidt tot verlies aan diagnostisch potentieel en 39 procent vindt dat de weefselkweek essentieel is voor de virologische diagnostiek. Bij 22 laboratoria wordt de weefselkweek nog altijd, geheel of ten dele uitgevoerd. Vijf laboratoria hebben de weefselkweek gestaakt en nog eens negen staan op het punt dit te doen, soms mede uit oogpunt van bezuiniging.

Zijn er nadelige gevolgen verbonden aan het afschaffen van weefselkweek? Een mogelijk verlies aan diagnostische kracht zou de typering van enterovirussen (waaronder poliovirus) en seroconversie tegen enterovirusisolaten kunnen zijn; deze diagnostiek is vooralsnog niet mogelijk met de algemeen gebruikelijke moleculair-biologische techniek, tenzij de feces een redelijke hoeveelheid virus bevat. Indien een positief signaal van een PCR op enterovirus niet wordt gevolgd door een kweek op het bijbehorende materiaal wordt het enterovirus niet als poliovirus herkend. De landelijke jaarlijkse surveillance van enterovirusisolaten wordt hierdoor gehinderd.

De vraag of een met MBT verkregen positieve enterovirusuitslag wordt doorgestuurd, wordt door 21 inzenders

INZENDENDE LABORATORIA

- Amersfoort, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Meander MC
- Amsterdam, AMC, Laboratorium Klinische Virologie
- Amsterdam, MMI St Lucas Andreas ziekenhuis
- Amsterdam, Slotervaartziekenhuis
- Amsterdam, Streeklaboratorium GGD
- Amsterdam, VUMC Medische Microbiologie & Infectiepreventie
- Bergen op Zoom, Afdeling Medische Microbiologie, Lievensberg Ziekenhuis
- Capelle a/d IJssel, AKL-MML IJsselland Ziekenhuis
- Delft, Diagnostisch Centrum SSDZ
- Den Bosch, Regionaal Laboratorium Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Jeroen Bosch Ziekenhuis
- Den Haag, HagaZiekenhuis Medische Microbiologie
- Deventer, ziekenhuis, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectiepreventie
- Dordrecht/Gorinchem, Regionaal Laboratorium Medische microbiologie
- Eindhoven, Laboratorium v Medische Microbiologie Stichting PAMM
- Enschede, Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek
- Goes, afdeling medische microbiologie MMI-laboratorium
- Groningen, Laboratorium voor Infectieziekten
- Groningen, UMCG, afdeling Medische Microbiologie
- Haarlem, Streeklaboratorium voor de volksgezondheid Kennemerland, Haarlem
- Heerlen, AtriumMC Heerlen medische microbiologie
- Leiderdorp, Microbiologisch Laboratorium Rijnland Ziekenhuis
- Leeuwarden, Izore, Centrum Infectieziekten Friesland
- Leiden, LUMC
- Maastricht Universitair Medisch Centrum
- Nieuwegein, afdeling Medische Microbiologie en immunologie St. Antonius Ziekenhuis
- Nijmegen, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis
- Roermond, Laurentius ziekenhuis
- Roosendaal, Franciscus ziekenhuis
- Rotterdam, Erasmus virologisch laboratorium
- Rotterdam, Maasstad Ziekenhuis
- Schiedam, Vlietland Ziekenhuis
- Sittard, Orbis Medisch Centrum
- Terneuzen, Laboratorium voor Medische Microbiologie ZorgSaam Zeeuws-Vlaanderen
- Tilburg, Laboratorium voor Medische Microbiologie
- Utrecht, afdeling Virologie, UMCU
- Utrecht, Diakonessenhuis
- Utrecht, Saltro
- Velp, MIL, Rijnstate
- Venlo, VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg
- Zwolle, LMML, Isala-klinieken

beantwoord. Door vijf inzenders wordt vermeld dat het materiaal met zo'n uitslag wordt doorgestuurd naar een WKT-laboratorium voor kweek en typering. Het RIVM biedt determinatie van een enterovirus uit een positief materiaal aan als WHO-referentiecentrum en in het kader van het epidemiologische belang. Toch sturen 16 van de 21 laboratoria die enterovirus-PCR uitvoeren, zonder over een verdere determinatiemogelijkheid te beschikken, een positieve uitslag niet door voor nadere determinatie. Daarnaast biedt de weefselkweek met zijn nietselectieve detectie (*catch all*) als voordeel boven moleculaire detectie dat een breder scala aan (nog niet ontdekte) virussen kan worden gevonden. Voor fenotypische resistentie van antivirale middelen is de weefselkweek een voorwaarde, zoals door enkele inzenders wordt genoemd.^{1,2}

Een meerderheid van de inzenders (50 procent) is van mening dat de MBT de WKT binnen enkele jaren geheel zal vervangen. Maar afschaffing van de weefselkweek leidt tot verlies van expertise en heeft volgens sommige laboratoria gevolgen voor de opleiding van AIOS en analisten.

Is het voor de toekomstige arts-microbioloog nog altijd essentieel dat hij kennis heeft van of ervaring heeft met de WKT? Dit wordt door de respondenten zeker

voor de academische opleiding onderstreept, slechts 17 procent vindt dit niet van belang. Voor de opleiding van HLO-analisten wordt dit in 34 procent van de antwoorden niet van belang geacht.

Dat viruskweek, gezien de genoemde aspecten, beschikbaar moet blijven in Nederland is voor een ruime meerderheid (83 procent) zeker, maar dat kan op een beperkt aantal plekken. Als deze mening consistent blijkt, is het aangewezen dat er gecoördineerd naar een toekomstige situatie moet worden toegewerkt. Daarvoor is het noodzakelijk dat de NVMM (of de NWKV) een inzicht heeft in de laboratoria waar virusdiagnostiek met weefselkweek plaatsvindt en op welke laboratoria de weefselkweek uiteindelijk beschikbaar zal moeten blijven.

Mogelijk is het zinvol een enquête als hierboven beschreven met het optreden van voortschrijdend inzicht over enige tijd opnieuw te organiseren.

Literatuur

1. Madeley CR. Who needs clinical virologists anyway? Ned Tijdschr Med Microbiol. 2001;2.
2. Peeters MF. Klinisch virologen, we kunnen niet zonder. Ned Tijdschr Med Microbiol. 2001;2.

Tiende Havana Course on Tropical and Travel Medicine

14-18 maart 2011

J.F.G.M. Meis

Eerste cursus in Havana

In het najaar van 2002 werd in Cuba de eerste *Havana Course on Tropical and Travel Medicine* georganiseerd door de Maastrichtse tropenarts en reizigersgeneeskundige Peter de Beer. Negen edities zijn er vervolgens in de loop der jaren totstandgekomen. Een eerdere deelnemer bestempelde deze cursus als een zeldzame postzegel die niet mag ontbreken in je verzameling.¹ Bijna 70 Nederlandse artsen-microbioloog en andere specialisten (vooral huisartsen, infectiologen, reizigersgeneeskundigen, apothekers en epidemiologen) hebben in de loop der jaren deelgenomen.

In 2011, van 14 tot 18 maart, zal de tiende en wellicht laatste editie op stapel staan. De animo voor deze cursus op een werkelijk unieke lokatie varieert van jaar tot jaar.

Cuba

Vele eerdere deelnemers kenden Cuba al van een vakantie die ze hebben doorgebracht op dit tropisch eiland, onderdeel van de zogenaamde 'Axis of Evil' samen met Iran en Noord-Korea.

Het verschil tussen Cuba en deze laatste twee is klein voor Noord-Amerikanen die dit jaar ook een jubileum vieren.² In 1960 werd een embargo ingesteld op handel tussen de VS en Cuba, dat later zelfs werd opgedrongen aan andere landen door overnames of fusies van Amerikaanse en Europese bedrijven. Cuba kan bijvoorbeeld geen producten meer verkrijgen van het voormalige Pharmacia uit Zweden sinds de overname door Pfizer.³ Het Noord-Amerikaanse embargo heeft vele bizarre uitwassen. De wetgeving die erop moet toezien dat er geen *trading with the enemy* is, bereikte in 2004 een voorlopig hoogtepunt. Het ministerie van Financiën heeft een afdeling *Office of Foreign Assets Control* (OFAC). De OFAC meldde aan uitgevers zoals de ASM en AAAS die tijdschriften als *Science*, *Journal of Clinical Microbiology* en *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* uitgeven, dat ze financieel zeer zwaar gestraft zouden worden als ze redactiewerk zouden verrichten op manuscripten die komen uit Iran, Cuba, Noord-Korea en andere landen die te maken hebben met

economische sancties van de VS.⁴ De (hoofd) redacteurs zouden taal of illustraties niet mogen verbeteren of aanpassen van naar hun tijdschrift toegestuurde manuscripten. De wereldvreemdheid van deze maatregel werd aan de kaak gesteld door de hoofdredacteur van *Science* die de actie van de OFAC in het absurde trok door te stellen dat ze bang waren voor een artikel uit Iran, maar alleen als het redactioneel was bewerkt. Gelukkig werd deze maatregel snel weer door het Congres teruggedraaid. De hoofdredacteur van *Science* schreef dat met het terugdraaien van de maatregelen een plezierige bijkomstigheid de grond werd ingeboord. Hij hoopte op een ingezonden artikel dat vol stond met fouten en onduidelijke zinnen uit een van de landen die onder embargo stonden. Hij zou het vervolgens publiceren zoals het binnenkwam met een woord van dank aan het Ministerie van Financiën voor het besparen van een hoop redactiewerk.⁴ De OFAC blokkeert tot op de dag van vandaag nog steeds het reizen naar Cuba door wetenschappers,⁵ maar ook Amerikaanse toeristen kunnen een forse belastingaanslag tegemoet zien als de staat erachter komt dat ze in Cuba zijn geweest. Cuba heeft een rijke historie en is een unieke plaats in de wereld met een geweldige mix van Latijns-Amerikaanse en Afrikaanse cultuur bij een ieder bekend door de muziek, Che Guevara, Amerikaanse oldtimers (auto's), sigaren, Hemingway, Fidel Castro, de Varkensbaai, raketten-crisis en Guantanamo Bay. Het land dat door zijn grote buurman als een bolwerk van terrorisme en kwaad wordt beschouwd, brengt bij veel anderen een gevoel van fascinatie, bewondering en drang om het onbekende te leren kennen, teweeg. Ondanks de zware, al een halve eeuw durende sancties, en wat mij betreft de belangrijkste reden dat de familie Castro nog steeds de scepter zwaait, is het

Correspondentieadres: dr. J.F.G.M. Meis, arts-microbioloog, reizigersgeneeskundige, Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen, e-mail: j.meis@cwz.nl.



1. Revolutionaire leuzen uit de zestiger jaren zijn op het platteland nog overal aanwezig 2. Afdankte Nederlandse bussen zijn alom vertegenwoordigd in het Cubaanse straatbeeld 3. Verpleegkundigen in de gezondheidszorg zijn nog goed te herkennen aan hun strak gesteven kappes 4. Meer personeel dan geneesmiddelen in een van de vele apotheken in Havana.

land uitgegroeid tot een belangrijke speler in de humane gezondheidszorg. De kindersterfte is in Cuba lager dan in de VS en veel andere ontwikkelde landen. Luc Bonneux stelde treffend in *Medisch Contact* “een arme Noord-Amerikaan is heel veel slechter af dan een vergelijkbare Cubaan”.⁶ Dit beeld wordt ook weergegeven in de zeer bezienswaardige film *Sicko* van Michael Moore, de luis in de pels van de Amerikaanse overheid.

De gezondheidszorg van Cuba

Veel infectieziekten zoals polio, mazelen, rubella, bof, difterie en malaria zijn verdwenen van dit eiland. Cuba heeft een fantastische prestatie geleverd op het gebied van de eerstelijns hulp en preventie, zeker als je rekening houdt met het bescheiden budget. In vergelijking met andere Latijns-Amerikaanse en Caribische landen laat Cuba de hoogste levensverwachting (78,6 jaar) zien. Het land telt de meeste artsen per hoofd van de bevolking, namelijk 59 per 10.000, dit is exclusief de ‘export’ door de Cubaanse autoriteiten van meer dan 25.000 artsen (Cuba telt er 70.000), die in internationale missies in meer dan 70 landen werken. Cubanen waren de eerste ‘artsen zonder grenzen’, vertelde een Cubaanse overheidsdienaar aan collega Veeken van *Artsen zonder Grenzen*.⁷ De Cubaanse autoriteiten zijn

sinds 2000 ook actief geworden en hebben een Escuela Latinoamericana de Medicina/Latijns-Amerikaanse School voor Geneeskunde opgericht waar al meer dan 10.000 buitenlandse studenten gratis de artsopleiding hebben gevolgd (inclusief Amerikaanse staatsburgers).

Waarom nu naar Cuba gaan en de gezondheidszorg zelf zien en uit eerste hand les krijgen van internationale coryfeeën op het gebied van dengue en vaccinaties? Cuba heeft een belangrijke rol gespeeld op het gebied van infectieziekten. De Cubaanse arts Carlos Finlay was de eerste die in 1880 een relatie legde tussen verspreiding van gele koorts en *Aedes aegypti*-muggen. Het lukte hem niet om dit experimenteel te bevestigen. Hiervoor was de ontdekking van Ross in 1897 nodig dat malaria wordt verspreid via muggen. In die tijd was Cuba bezet door het Amerikaanse leger dat veel soldaten verloor aan gele koorts. Een Amerikaanse legerchirurg, Walter Reed, werd vervolgens naar Cuba uitgezonden en heeft toen via humane experimenten bewezen dat de theorie van Finlay correct was. Door deze ontdekking kon uiteindelijk het Panamakanaal worden gegraven.

Er zijn vele redenen om Cuba te bezoeken en tijdens de cursus in contact te komen met de vigerende gezond-

heidszorg. Maar mijns inziens is de belangrijkste reden om nu te gaan het feit dat het niet lang meer duurt voordat de Noord-Amerikanen ongelimiteerd Cuba kunnen bezoeken. Het authentieke karakter van Cuba zal snel verdwijnen en in een eenheidsworst opgaan naar het model van andere Caraïbische eilanden. Het *Huis van Afgevaardigden* in Washington heeft zich recent uitgesproken voor een verlichting van het al decennia lang bestaande reisverbod voor Amerikaanse burgers naar Cuba en een versoepeling van de verkoop van Amerikaanse producten. De uitspraak moet uiteindelijk leiden tot een soortgelijke besluitvorming in het Amerikaanse Congres. Een jaar geleden verleende president Obama al Cubaans-Amerikanen toestemming om onbeperkt naar Cuba te reizen. Het zal niet lang meer duren voor Cuba weer een van de vele doorsnee-eilanden geschoeid op Amerikaanse leest zal worden. Volgens de *Wereldgezondheidsorganisatie* heeft Cuba een van de meest effectieve gezondheidssystemen van Latijns-Amerika, maar het beste is om dit zelf eens te zien. Je begrijpt niet hoe artsen in Cuba toch goed hun werk kunnen doen. Er is nauwelijks mogelijkheid voor diagnostiek, omdat vrijwel het hele gezondheidszorgbudget opgaat aan preventie, maar wel met groot succes. De gezondheidsstatistieken in Cuba zijn op hetzelfde niveau van westerse landen met een budget voor gezondheidszorg dat meer dan 20 keer hoger is dan in Cuba.⁷ Soms wordt er, zeker ingegeven door propaganda, geld besteed aan moderne technologie, als die al te verkrijgen is door het VS-embargo.

De volgende anekdote spreekt boekdelen. De staat had een grote som geld beschikbaar gesteld om een nieuwe operatiekamer in een ziekenhuis te bouwen. Men gebruikte materialen van de beste kwaliteit en voor hoge prijzen. 'Alle toiletten zijn van het merk Roca', zei een medewerker. Maar men repte niet over wat iedereen wist, namelijk dat ondanks de enorme kosten het dak bleef lekken als het regende, de waterdruktesten uitwezen dat er tientallen lekken in de leidingen zaten en dat er muren moesten worden weggebroken zodat de ramen weer gewoon open konden. De opening van de nieuwe operatiekamer werd breed uitgemeten op het achtuurjournaal waarna ze nooit meer werd gebruikt.

Tiende cursus in Havana

Vele van de hierboven aangehaalde en beschreven gebeurtenissen zullen in de 10^e *Havana Course on Tropical and Travel Medicine* zelf worden beleefd. De cursus duurt vier dagen en wordt gegeven op het Instituut voor tropische

geneeskunde 'Pedro Kouri' (IPK) in een buitenwijk van Havana. De revolutie en 50 jaar socialistisch bestuur hebben hun sporen nagelaten maar heden ten dage is het instituut uitgegroeid tot een WHO/PAHO-*collaborating center* voor de studie van talrijke infectieziekten zoals tuberculose, dengue en leptospirose.^{8,9} Op het IPK worden tientallen cursussen voor bezoekers uit de hele wereld gegeven. Er is het centrale Cubaanse ziekenhuis voor Infectieziekten en het instituut speelde een belangrijke rol in de ontwikkeling van vele vaccins inclusief een door het Westen argwanend bekeken vaccin tegen meningokokken-groep-B-meningitis. Het onderwijs in de cursus wordt grotendeels verzorgd door lokale Cubaanse hoogleraren en omvat onder meer dengue, malaria, hemorragische koorts door het hantaanvirus, immunisaties voor reizigers en tuberculose. Er wordt ook ampel aandacht besteed aan de lokale Cubaanse gezondheidszorg die door de slechte economische situatie vooral bestaat uit preventie van ziekte ten faveure van curatieve geneeskunde.¹⁰ Tot slot is er zeker tijd om s'avonds langs de Malecon te slenteren (misschien met een Cohiba of Montecristo) en te luisteren naar de opzweepende Cubaanse muziek die uit alle hoeken en gaten te voorschijn komt.

Lezers met belangstelling voor deze cursus in Havana kunnen via e-mail contact opnemen met Peter de Beer van Medical Services for the Tropics in Maastricht via mstropics@planet.nl of www.TravelClinic.EU.

Literatuur

1. Kaan JA. De Havana Course on Tropical and Travel Medicine 2008. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2008;16:34-5.
2. Drain PK, Barry M. Fifty years of U.S. embargo: Cuba's health outcomes and lessons. *Science.* 2010;328:572-3.
3. Sansom C. Tackling infectious disease in Cuba. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:376.
4. Kennedy D. A welcome retreat at treasury. *Science.* 2004;304:171.
5. Pastrana SJ, Clegg MT. U.S.-Cuban Scientific relations. *Science.* 2008;322:345.
6. Bonneux L. Cuba libre. *Med Contact.* 2010;65:1262.
7. Veeken H. Cuba: een land zonder corruptie, zonder condoms en zonder colberts. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1996;140:214-6.
8. Guzman MG. Deciphering dengue: The Cuban experience. *Science.* 2005;309:1495-7.
9. Rojas-Rivero L, Nunez-Fernandez FA, Robertson LJ. Cuban parasitology in review: a revolutionary triumph. *Trends Parasitol.* 2008;24:440-8.
10. Verev-Bencome V, et al. A synthetic conjugate polysaccharide vaccine against *Haemophilus influenzae* type B. *Science.* 2004;305:522-5.

Terugblik op de cursus 'Serologische diagnostiek van infectieziekten'

J.L.A.N. Murk

Trefwoorden: serologische diagnostiek, infectieziekten, cursus

Inleiding

Van 15 tot en met 17 juni 2010 werd in het VU medisch centrum de cursus *Serologische diagnostiek van infectieziekten* georganiseerd. Het was voor het eerst dat deze cursus werd gegeven. De driedaagse cursus is door ongeveer 50 deelnemers uit het hele land gevolgd en is enthousiast ontvangen. De cursus werd door de NVMM gewaardeerd met 16 accreditatiepunten.

De cursus was in eerste instantie bedoeld om AIOS microbiologie een stevige inleiding in de serologie te geven. Wij (Wim Ang en ondergetekende) dachten dat AIOS daarmee gediend zouden zijn. AIOS leren serologische uitslagen interpreteren in de dagelijkse praktijk; een goed leerboek over dit onderwerp is niet voorhanden. We vonden het daarom nuttig met een cursus een systematisch overzicht te geven van de belangrijkste theoretische achtergronden van de serologie en om stil te staan bij nieuwe ontwikkelingen. Toen het programma met 15 sprekers bekend werd (zie tabel 1), bleek al snel dat artsen-microbiologen ook interesse hadden. Daarnaast meldden enkele analisten serologie, infectiologen en andere geïnteresseerden zich aan voor de cursus.

Programma

Ton van Loon van het UMC Utrecht beet het spits af met een presentatie over de geschiedenis van de serologie. Hij

Deelnemers en docenten van de cursus Serologische diagnostiek van infectieziekten



liet zien hoe lastig het is een goede test te ontwikkelen en putte uit zijn rijke persoonlijke ervaring met de ontwikkeling van serologische assays. In de daaropvolgende presentatie werd een overzicht gegeven van de testprincipes van serologische assays. Traditionele serologische technieken, zoals de complementbindingsreactie en ELISA, maar ook recente ontwikkelingen, zoals de geautomatiseerde assays en point-of-care testen werden besproken. Peter Kabel van het St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg hield een inspirerende presentatie over laboratoriummanagement op basis van het LEAN-principe. Deze managementfilosofie is erop gericht verspillingen en zaken die geen toegevoegde waarde leveren, te elimineren. LEAN heeft Toyota groot gemaakt en Peter Kabel liet zien dat deze mentaliteit ook veel kan betekenen voor microbiologische laboratoria.

Marco Schreurs, immunoloog in het VU medisch centrum, gaf in een uur tijd een spoedcursus immunologie. Hij spitste zijn verhaal toe op de infectieziekten en legde bijvoorbeeld het verband uit tussen de typen overgevoeligheidsreacties en specifieke klinische ziektebeelden (zoals acuut rheuma na een streptokokkeninfectie).

Een groot aantal presentaties was gewijd aan de serologie van specifieke micro-organismen. Tom van Gool van het AMC sprak uitgebreid over de toxoplasmaserologie en over de serologische diagnostiek van tropische parasitaire infecties. Hans Zaaijer (AMC/Sanquin) sprak over hepatitis-B- en -C-serologie en over de rol van serologie in de diagnostiek naar infectieziekten. Ann Vossen van het LUMC ging in op de CMV- en EBV-serologie en stond stil bij de serologie bij zwangere vrouwen en pasgeborenen. Deze sprekers zorgden voor veel interactie met de toehoorders en maakten gebruik van interessante casuïstiek.

Het is in deze beknopte bespreking helaas niet mogelijk om alle interessante bijdragen recht te doen. Ook de complexe serologie van Q-koorts, *Borrelia*, *Lues*, hiv

Correspondentieadres: J.L.A.N. Murk, AIOS microbiologie, VU medisch centrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, e-mail: j.murk@vumc.nl.

en invasieve schimmelinfecties werd besproken (zie programma). Jolanda de Groot-Meijnes van het UMC Utrecht besprak de serologische diagnostiek die zij op oogvocht doen. Deze serologie is onder meer bijzonder vanwege de geringe hoeveelheid materiaal waarmee de testen moeten worden uitgevoerd. Tineke Herremans van het RIVM besprak de serologische diagnostische testen die in het RIVM worden verricht en wees op de problemen die ontstaan als je screent op ziekten die in ons land een bijzonder lage prevalentie hebben.

Op woensdagmiddag was ongeveer twee uur ingeruimd voor presentaties door de industrie. Zeven fabrikanten kregen ieder 15 minuten de tijd om hun serologische producten te presenteren. De bedoeling van deze presentaties was om cursisten bekend te maken met de spelers in de markt en om de verschillen en overeenkomsten (in testaanbod en testmethode) tussen de diverse fabrikanten te laten zien. Abbott, Beckman-Coulter, BioMerieux, Clindia, Diasorin, Roche en Siemens gaven een presentatie van hun portfolio.

Wim Ang, organisator van deze cursus, sloot de cursus af met een presentatie over de validatie van serologische assays. Hij maakte ook van de gelegenheid gebruik theorie die hij in de cursus gemist had, te bespreken.

Evaluatie door de cursisten

Aan het eind van de cursus kregen de deelnemers een evaluatieformulier waarop verschillende aspecten van de cursus konden worden gewaardeerd. Drieënveertig cursisten leverden hun evaluatieformulier in. De inhoud en het niveau van de presentaties en de aansluiting met de praktijk kregen gemiddeld een 8. De catering werd met een 9 gewaardeerd. Alleen de vergaderruimte en de presentaties van de fabrikanten scoorden wat matig met respectievelijk een 7 en 6,5 gemiddeld. De meningen over de commerciële presentaties liepen uiteen; de meeste deelnemers vonden het nuttig dat aandacht aan de fabrikanten werd besteed, alleen vonden men twee uur presentaties achter elkaar te lang. Ook waren de presentaties niet op elkaar afgestemd, waardoor de verschillen niet duidelijk genoeg naar voren kwamen. Veel deelnemers vonden het jammer dat er geen voordracht over streptokokkenserologie was geweest.

Toekomst

Op de vraag of we deze cursus nog een keer moeten organiseren, antwoordden de cursisten unaniem dat deze cursus volgend jaar moet worden herhaald. We zijn blij met de feedback en zullen gehoor geven aan dit verzoek.

Tabel 1. Definitief programma cursus Serologische diagnostiek van Infectieziekten (15-17 juni 2010, VU medisch centrum).

| Dinsdag 15 juni | | Spreker | Instituut |
|--------------------------|--|-------------------------|--------------------------------------|
| 9.30 - 10.00 | Ontvangst | | |
| 10.00 - 10.10 | Welkomstwoord | | |
| 10.10 - 11.00 | Serologie: overzicht en geschiedenis | Ton van Loon | UMCU, Utrecht |
| 11.00 - 11.45 | Technieken in de serologie | Jean-Luc Murk | VUMC, Amsterdam |
| 11.45 - 12.30 | Laboratorium management | Peter Kabel | St Elizabeth, Tilburg |
| 12.30 - 13.30 | Lunch | | |
| 13.30 - 14.15 | Immunologische respons op infecties | Marco Schreurs | VUMC, Amsterdam |
| 14.15 - 15.00 | Q-koorts | Peter Wever | JBZ, Den Bosch |
| 15.00 - 15.45 | Parasitaire infecties I | Tom Van Gool | AMC, Amsterdam |
| 15.45 - 16.15 | Pauze | | |
| 16.15 - 17.00 | Parasitaire infecties II | Tom van Gool | AMC, Amsterdam |
| Woensdag 16 juni | | Spreker | Instituut |
| 9.00 - 9.45 | Borrelia | Alje van Dam | OLVG, Amsterdam |
| 9.45 - 10.30 | Keuze van diagnostische strategie | Hans Zaaijer | AMC/Sanquin, Amsterdam |
| 10.30 - 11.00 | Pauze | | |
| 11.00 - 11.45 | Hepatitis B en Hepatitis C | Hans Zaaijer | AMC/Sanquin, Amsterdam |
| 11.45 - 12.15 | Casusitiek uit de zaal | | |
| 12.15 - 13.00 | Lunch | | |
| 13.00 - 15.00 | Presentatie van apparatuur voor serologische diagnostiek | Diverse fabrikanten | |
| 15.00 - 15.30 | Pauze | | |
| 15.30 - 16.15 | Gist- en schimmelinfecties | Paul Verweij | UMCN, Nijmegen |
| 16.15 - 17.00 | Syphilis | Bart Meijer | St Lucas, Winschoten / Lvl Groningen |
| Donderdag 17 juni | | Spreker | Instituut |
| 9.00 - 9.45 | CMV en EBV | Ann Vossen | LUMC, Leiden |
| 9.45 - 10.30 | Serologie bij zwangeren | Ann Vossen | LUMC, Leiden |
| 10.30 - 11.00 | Pauze | | |
| 11.00 - 11.45 | Ooginfecties | Jolanda de Groot-Mijnes | UMCU, Utrecht |
| 11.45 - 12.30 | HIV | Thijs Beersma | ErasmusMC, Rotterdam |
| 12.30 - 13.30 | Lunch | | |
| 13.30 - 14.15 | Diagnostiek van weinig voorkomende infecties | Tineke Herremans | RIVM, Bilthoven |
| 14.15 - 15.00 | Validatie van serologische assays | Wim Ang | VUMC, Amsterdam |
| 15.00 - 15.30 | Afsluiting en Borrel | | |

Is dit vaccin schadelijk?

L. Wijnans, H. Brandt-Dominicus, T. van Rossum, B. Voordouw

Trefwoorden: veiligheid, vaccins

We zien vanuit de samenleving in toenemende mate bezorgdheid over de veiligheid van geneesmiddelen, en dan in het bijzonder als het gaat om vaccins. Omdat het succes van vaccinatie vaak samenhangt met de dekkingsgraad en dit weer samenhangt met de perceptie van mogelijke risico's, is het van groot belang dat mogelijke bijwerkingen snel worden opgespoord en de relatie met vaccinatie tijdig wordt vastgesteld.

Een van de hoofdtaken van het CBG is het bewaken van de balans tussen de werkzaamheid en risico's van geneesmiddelen. Bijna dagelijks staan we voor de vraag "Is er daadwerkelijk een relatie tussen dit product en die bijwerking", en – nog belangrijker – "Is dit product niet schadelijk". Aan de hand van een discussie over een hepatitis-B-vaccin willen we hierover iets meer vertellen.

Eind september 2008 berichtte de Franse krant *Le Monde*, vooruitlopend op een publicatie in *Neurology*,¹ over een verband tussen een hepatitis-B-vaccin en multiple sclerose (MS). Hierop stuurde één Europese registratieautoriteit een analyse van het betreffende onderzoek naar alle andere lidstaten met de vraag: "Wat gaan we hiermee doen?" Dit wordt een *Rapid Alert* genoemd.

Het betrof een *case-control*-onderzoek waarin kinderen tot 16 jaar die een eerste episode van centrale acute demyelinisatie (MS-achtige symptomen) hadden ervaren tussen 1994 en 2003, werden gekoppeld aan kinderen zonder acute demyelinisatiesymptomen. Zo werd een verband met verschillende risicofactoren waaronder hepatitis-B-vaccinatie en het vóórkomen van MS onderzocht. Oorspronkelijk werd in dit onderzoek geen bewijs gevonden voor een verband tussen hepatitis-B-vaccinatie en MS.² Na additionele analyses werd er wel een relatie gelegd tussen één specifiek hepatitis-B-vaccin en een verhoogd risico op MS.

Bij het ontvangen van zo'n *Rapid Alert* komt het CBG meteen in beweging. Er wordt gekeken of het product in Nederland op de markt is en of wij hier of bij het Lareb soortgelijke meldingen hebben ontvangen. Ook wordt er in de literatuur gekeken of er meer onderzoeken zijn

beschreven die deze relatie hebben onderzocht en een soortgelijk verband hebben gevonden. Dit bleek niet zo te zijn; er waren op dat moment dertien epidemiologische onderzoeken bekend waarvan er slechts één daadwerkelijk een verband vond tussen MS-symptomen bij volwassenen en hepatitis-B-vaccinatie binnen de drie jaar daarvoorafgaand.³ Mikaeloff et al. (2009) toonden alléén een verband aan indien de vaccinatie meer dan drie jaar voor het optreden van MS-symptomen had plaatsgevonden – en niet als vaccinatie korter tevoren was gegeven. Hierdoor lijken de twee onderzoeken geen consistent bewijs te leveren.

Verder leken er in de studie van Mikaeloff diverse tekortkomingen te zijn. Voornaamste was de niet-geplande subgroepanalyse. In de gehele onderzoekspopulatie werd geen verband gevonden, vervolgens werd de analyse op een steeds beperktere groep uitgevoerd. Zo werd er uiteindelijk een verhoogd risico gevonden met een bepaald merk vaccin, maar niet bij andere merken. Het probleem bij een dergelijke aanpak is dat bij elke extra analyse de kans van het aantonen van een verband toeneemt. Dit betekent echter niet dat de kans van het bestaan van een verband daadwerkelijk toeneemt.

Gezien de vele onderzoeken waarin geen verband kon worden aangetoond en het feit dat andere merken vaccins in hetzelfde onderzoek ook geen verband vertoonden, waren de Europese registratieautoriteiten waaronder het CBG, van mening dat het waarschijnlijk was dat de bevindingen van Mikaeloff et al. een gevolg waren van overinterpretatie en toeval. Men zag geen reden tot actie zoals een waarschuwing op de website of aanpassing van de bijsluiter. Er was immers geen aanwijzing dat de balans in werkzaamheid en risico's was gewijzigd.

Op 31 maart 2009 heeft de Gezondheidsraad een advies gepubliceerd over algemene vaccinatie tegen hepatitis-B.⁴

L. Wijnans, H. Brandt-Dominicus, T. van Rossum, B. Voordouw, namens de klinisch beoordelaars van de infectieziektgroep CBG
Correspondentieadres: dr. B.C.G. Voordouw, klinisch hoofdbeoordelaar farmacotherapeutische groep IV (anti-infectiva), College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, e-mail: ac.voordouw@cbg-meb.nl.

In dit advies is veel aandacht besteed aan de gesuggereerde relatie tussen hepatitis-B-vaccinatie en MS. Hoewel het laatste onderzoek van Mikaelov uit 2009 in dit advies niet meer kon worden meegenomen, lijkt het de conclusie in het rapport, dat een relatie onwaarschijnlijk is, niet te veranderen. Desalniettemin zullen de registratieautoriteiten deze vaccins nauwkeurig blijven volgen.

Op 22 juli 2010 is bekend geworden dat vanaf 2012 alle baby's via het Rijksvaccinatieprogramma zullen worden gevaccineerd tegen hepatitis-B. Meer informatie hierover is te vinden op de website <http://www.rijksoverheid.nl/nieuws/2010/07/22/baby-s-ook-ingeent-tegen-hepatitis-b.html>.

Literatuur

1. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood SYMBOL. *Neurology*. 2009;72(10):873-80.
2. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S, for the KIDSEP study group of the French Neuropaediatric Society. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain*. 2007;130:1105-10.
3. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004;63(5):838-42.
4. Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen hepatitis B herbeoordeeld. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/03.

Reactie op ‘Klinkklare’ *In Ned Tijdschr Med Microbiol. 2010;2:5*

Geachte redactie,

Met verbazing heb ik kennisgenomen van de column van de hoofdredacteur van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*. Het tijdschrift heeft als doelgroep al die professionals in ons vakgebied, die zich met hart en ziel inzetten voor het bereiken van de uitstekende kwaliteit waardoor ons vak nationaal en internationaal wordt gekenmerkt. De maatschappelijke posities van deze mensen reiken van het niveau van medisch-microbiologisch analist tot medisch-specialist.

De honorering van deze posities verschilt enorm, dat is inderdaad een punt van zorg, maar velen van ons zullen daar op een andere manier tegenaan kijken dan de wijze die door de hoofdredacteur wordt geëtaleerd. Het tijdschrift is niet het platform waar vrijgevestigde medisch-specialisten hun beroepsbelangen en politieke opvattingen moeten en mogen bespreken; daarvoor bestaan andere mogelijkheden.

Met vriendelijke groet,

John Degener

Antwoord van de redactie

Wij danken collega Degener voor zijn reactie op het hoofdredactioneel commentaar in het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* 2010, nummer 2. Het NTMM stelt zich ten doel een podium te zijn voor informatie en opinies van en voor de leden en commissies van de NVMM. Net als collega Degener zijn wij van mening dat het ventileren van politieke opvattingen in het NTMM ongewenst is. Wij menen echter dat dit in het bewuste hoofdredactioneel niet is gebeurd. Wél is het een stukje over hoe één vrijgevestigd

arts-microbioloog aankijkt tegen de ontwikkelingen rond het inperken van inkomen en autonomie van de medisch-specialist. Achteraf gezien was het gelukkiger geweest indien de toevoeging was geplaatst dat het hier ging om de beleving van de bewuste hoofdredacteur en niet om een standpunt van (hoofd)redactie of NVMM.

Wim Ang, Michiel van Rijn
hoofdredacteurs NTMM

www.nvmm.nl vernieuwd

Een enigszins betrokken lid van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) heeft het ongetwijfeld opgemerkt: de 10 jaar oude website van de NVMM, www.nvmm.nl, heeft een aanzienlijke facelift ondergaan. Deze vernieuwing betreft niet alleen het uiterlijk maar ook de onderliggende techniek en de communicatiemogelijkheden. Het is een operatie die een behoorlijke investering met zich meebrengt qua tijd, mankracht en geld uiteraard. De redactie van het NTMM sprak met Margo Kusters, die vanuit het bureau NVMM in de websitecommissie zitting heeft en nauw bij de vernieuwing is betrokken.

Waarom deze verbeteroperatie?

‘De eerste reden was het verouderde aanzicht van de website. Daar moest wel iets aan gebeuren. Ook wilde het bestuur de website gaan inzetten om het vakgebied van de medische microbiologie te bevorderen onder het brede publiek, wat tot dan toe niet gebeurde. Ook kun je denken aan het beter informeren van AIOS over opleidingsmogelijkheden. Een ander motief was de wens van het bestuur om de leden meer te betrekken bij de activiteiten van de vereniging. De website zou daarvoor goede mogelijkheden bieden.’

Een publiek deel en een ledendeel

‘De vernieuwde website bestaat uit twee delen, een publiek openbaar deel en een deel dat alleen voor leden toegankelijk is. Op het eerste deel gaan we in dit artikel nog niet teveel in omdat het nog in ontwikkeling is en nog niet alle ideeën voor vernieuwing zijn uitgewerkt. Wat op de website staat, werkt, maar het deel is nog niet volledig gevuld. In een volgend nummer van *NTMM* zullen we het publieke deel verder belichten.’

We richten ons in dit interview dus vooral op het deel dat alleen voor leden toegankelijk is.

Wat is er vernieuwd aan de website?

‘Een van de grootste veranderingen betreft de techniek achter de website. Waar de oude website gebruikmaakte van een commercieel ontwikkeld contentmanagement-systeem, is de vernieuwde website gebaseerd op een *open-source*-systeem, dat vrij toegankelijk is waardoor iedereen kan bijdragen aan de verbetering van deze systemen. Dit heeft onder meer als voordeel dat er geen licentiegelden hoeven worden betaald en men niet is gebonden aan een bepaalde leverancier. Het nieuwe systeem heeft dus financiële voordelen en is qua

onderhoud en update vriendelijker. Verder is er nu de mogelijkheid dat gebruikers, de leden dus, – gericht – zelf informatie op de website kunnen zetten zonder tussenkomst van een technicus (uploaden).

Het grote voordeel van de vernieuwde website is dat alle informatie voor de leden meer toegankelijk is geworden doordat de zoekfunctie is verbeterd. Dit gebeurt door koppeling van de teksten aan een onderliggende matrix gebaseerd op Snomed (*Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms*). Deze standaard wordt wereldwijd toegepast. De leden hebben ook zelf de mogelijkheid om (vakinhoudelijke) informatie toe te voegen aan de website.’

Wie zijn de gebruikers?

‘De gebruikers zijn in principe alle 600 leden van de vereniging. Van iedereen staat het profiel op de website, net als op de oude website. Nieuw is dat de leden hun profiel zelf kunnen bijhouden. Een andere gebruikersgroep wordt gevormd door de leden van de circa 20 werkgroepen en commissies die de NVMM kent. Zij kunnen notulen, agenda’s en andere documenten via een speciaal voor de groep ingerichte ‘subsite’ toegankelijk maken voor alle leden. Leden kunnen zo zien wat de verschillende werkgroepen aan activiteiten ondernemen, iets wat de betrokkenheid van de leden bij de vereniging moet vergroten.’

De vernieuwingen toegelicht

- Zoals gezegd kunnen leden dus hun eigen profiel bijhouden d.w.z. adresgegevens, foto, aandachtsgebied of lidmaatschap van werkgroepen/commissies. 75 leden hebben inmiddels een foto geüpload. Het voordeel van zo’n doorzoekbaar digitaal ledenboek op de website is dat leden elkaar eenvoudig kunnen vinden, door te zoeken op naam, aandachtsgebied of lidmaatschap van werkgroepen/commissies.
- Daarnaast is er de faciliteit van de zogeheten *Micropedia*, een online-databank voor het vakgebied medische microbiologie (zie *figuur 1*). Het is een kennisbank met een interactieve functie waar gebruikers vakinhoudelijke problemen kunnen neerleggen en eventueel een zo mogelijke evidence-based oplossing kunnen poneren of opvragen. Alle leden kunnen informatie leveren. Zo’n faciliteit staat of valt uiteraard met gebruikers die actief deelnemen en het kan interessant zijn voor alle leden, mits er voldoende inbreng is. De commissie Kwaliteit zou graag de *Micropedia* nog verder uitbreiden, naar



Figuur 1. Micropedia op www.nvmm.nl

het voorbeeld van de WikiNo's van de Nederlandse KNO-artsen.

- Ook het gezamenlijk online werken aan de teksten voor een richtlijn is een nieuwe faciliteit. Het richtlijndocument is ingedeeld in paragrafen die tijdelijk individueel worden geblokkeerd wanneer zij worden bewerkt. Zolang er gewerkt wordt aan een paragraaf kan deze niet door een andere gebruiker worden aangepast. Er is altijd te zien wie wat heeft aangepast. Hiermee komt er einde aan het heen en weer sturen van verschillende versies met diverse aanpassingen!
- Er is een themapagina die overigens niet onder de redactie van de vereniging valt. Hierop kunnen individuele leden eigen documenten plaatsen rondom een thema. Zo heeft Henk Bijlmer, arts-microbioloog, vanuit zijn deeltijdfunctie bij het RIVM op deze pagina nu een opiniestuk geplaatst over Q-koorts. Leden kunnen reageren en zo een vakinhoudelijke discussie aangaan.

En verder...

- Doordat informatie wordt geüpload via formats is de presentatie nu uniform. Printversies van documenten hebben een eenduidige opmaak, inclusief het logo van de NVMM.
- De website krijgt ook een pagina in het Engels om de vereniging ook internationaal enigszins toegankelijk

te maken. De NVMM loopt in een aantal opzichten behoorlijk voorop, onder meer op het gebied van visitaties en opleidingen. Dit mogen we best laten zien.

Wie hebben aan de vernieuwing van de website gewerkt?

'De websitecommissie bestaat uit Dick van Dam, Pieter-Jan Haas, Jan Kaan, Margo Kusters, John Rossen en Dik Versteeg. Zij hebben qua kennis en techniek een voorbeeld genomen aan de werkwijze van de Werkgroep Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten, de WMDI. Deze werkgroep had een eigen website; deze is nu ondergebracht in de nieuwe website, en werkte al op de gewenste manier (door onder meer agenda's en notulen online te plaatsen). Ook de website van de werkgroep Internationale Medische Microbiologie, WIMM, (zie ook het artikel in *NTMM 2, 2010*) is nu in de nieuwe website geïntegreerd.'

Hoe wist de websitecommissie aan welke informatie leden behoefte hadden?

'Via de diverse werkgroepen is uiteraard geïnventariseerd wat de wensen voor vernieuwing waren. Die wensen zijn ook allemaal ingewilligd.'

Zijn de gebruikers tevreden?

'In het algemeen is men tevreden, vindt men het een mooie website. Ik heb echter nog niet zo veel reacties van werkgroepen en commissies gehad. Het merendeel van de feedback betreft toch nog vragen over hoe iets werkt of technische problemen.'

En de websitecommissie?

'De websitecommissie is zeer tevreden over de mogelijkheden. Wanneer er bij commissies en werkgroepen vragen zijn over het gebruik, kan de websitecommissie op uitnodiging een toelichting geven, omdat we weten dat voor gebruikers de drempel toch vrij hoog is om naar de website te gaan, om iets te doen wat nieuw is. Ook zal de vraagbaak, *Frequently Asked Questions*, waar handleidingen voor onderdelen van de website staan, worden uitgebreid. Het meeste werk voor de commissie zit nu nog in het verder ontwikkelen van het publieke deel van de website. Als dit gereed is, heeft de vereniging een mooi kroonjuweel, een platform voor de leden van de NVMM en een visitekaartje naar de buitenwereld.'

Onbegrensde invloeden

M.D. de Jong

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Klinische Virologie aan de Universiteit van Amsterdam op donderdag 15 oktober 2009 door Menno D. de Jong

‘Kerstdag. Als een lopend vuur pakt de Gryp alles aan, den een erger, den ander lichter. Zijn adelaarsoog ziet met wissen blik ieders zwakken kant, dus zeer verschillend is haar gevoel; hoest is algemeen. Enkelden ontstoken, enkelden dood op bed liggende. In ons dorp Trijntje Sybes Woudstra, een bejaarde en zwakke meid, de morgen van 23. Ook hier is de Gryp. Hij pakt mijn borst.’

Op 25 december 1847 tekende mijn betoverovergrootvader Lieuwe Jans de Jong, boer in het Friese Poppenhuizen onder Oldeboorn, dit op in zijn dagboek dat hij van 1825 tot zijn dood in 1855 trouw bijhield (de Jong, 1998). In 1847 werd de wereld, net als kort geleden, geteisterd door een griep пандemie. Het grote verschil met nu is dat men toen nog géén idee had over de oorzaak van griep. Men kon zich alleen beroepen op klinische en epidemiologische waarnemingen waarvoor niet veel meer nodig is dan een gezond boerenverstand, zo blijkt ook uit boer Lieuwe Jans’ adequate observatie dat het ziektebeloop van griep varieert en wordt beïnvloed door de aanwezigheid van onderliggende zwakten. De oorzaak van griep werd door de eeuwen heen gezocht in de nadelige invloeden van sterren of klimaatomstandigheden. In Italië werd in de 18^e eeuw de term *‘influenza del freddo’* - de invloed van de koude – geïntroduceerd, waaraan griepvirussen hun naam danken. Het duurde tot het einde van de 19^e eeuw voordat, met Beijerinck’s onderzoek naar de oorzaak van de tabakmozaïekziekte, het bestaan van virussen duidelijk begon te worden. Griepvirussen werden pas voor het eerst gekweekt in de jaren ‘30 van de vorige eeuw.

Wat zijn virussen?

Virussen zijn zeer kleine infectieuze deeltjes die gewoonlijk alleen zichtbaar zijn met behulp van elektronenmicroscopie. Deze deeltjes bestaan uit genetisch materiaal – in de vorm van RNA of DNA – omvat door een eiwitmantel en bij sommige virussen ook nog door

een tweede omhulsel, de envelop. Virussen zijn niet in staat zichzelf voort te planten maar hebben, om vanuit hun eigen genetisch materiaal nieuwe deeltjes te kunnen maken, de machinerie van levende gastheercellen nodig. Tijdens het virale productieproces in de cel kunnen cellulaire processen worden beïnvloed en kan schade aan cellen ontstaan door het virus zelf of door de afweerreactie van de gastheer op het virus. Deze celschade vertaalt zich in het ontstaan van ziekte waarvan de symptomen en verschijnselen grotendeels samenhangen met het type cellen dat wordt geïnfecteerd.

Virussen mogen dan enorm klein zijn, hun ‘daden benne groot’. De wereldgeschiedenis had er misschien zonder het bestaan van virussen heel anders uitgezien. De Spartanen hadden de Atheners mogelijk níet overwonnen als er in 430 vóór Christus in Athene geen grote epidemie was uitgebroken, die door vele historici wordt toegeschreven aan de griep. En Montezuma was wellicht niet gezwicht voor Cortès zonder de verspreiding van pokken onder de Azteken. Sterker nog, u en ik hadden misschien in onze huidige vorm wel helemaal niet bestaan zonder virussen: zo’n 8 procent van ons genetisch materiaal heeft een virale oorsprong. Dit is het resultaat van infecties – duizenden tot miljoenen jaren geleden – door virussen die in staat waren de kiemcellen van hun gastheer te infecteren en hun eigen virale genetisch materiaal in te bouwen in het genetisch materiaal van hun gastheer. Op die manier werden genetische afdrucken van het virus van generatie op generatie overgebracht en werden deze een integraal deel van het menselijk genoom. Sommigen van deze zogenaamde *humane endogene retrovirussen* lijken nu een rol te spelen in belangrijke menselijke functies waaronder de vorming van de placenta of moederkoek. Het is dus verleidelijk een rol van virussen toe te kennen aan de evolutie van de mens en andere zoogdieren.

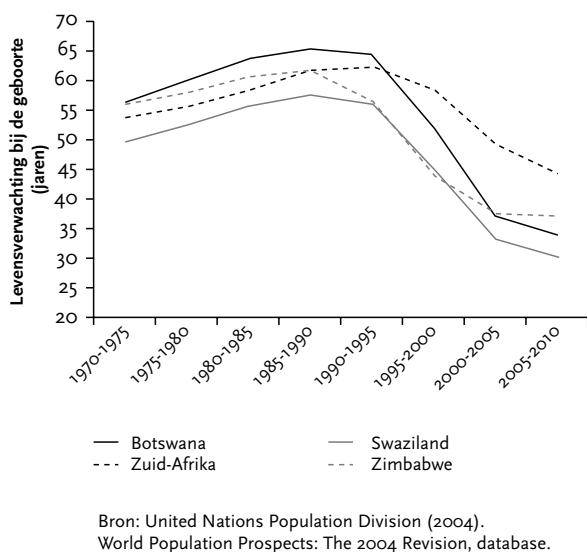
Correspondentieaders: prof. dr. M.D. de Jong, hoogleraar en hoofd van de afdeling Medische Microbiologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, e-mail: m.d.dejong@amc.nl

Hiv en griep

Nu terug naar de schadelijke invloeden van virussen voor de mens. Virussen hebben in de loop der eeuwen tot veel dood, verderf en ontwrichting van de samenleving geleid en ze doen dat nog steeds. Ik ga ter illustratie in op twee belangrijke virussen waarmee ik in verschillende fasen van mijn professionele leven ben geconfronteerd: het humaan immuundeficiëntievirus (hiv) en het griepvirus.

Het meest schrijnende voorbeeld van de invloed van virussen op de moderne samenleving betreft natuurlijk hiv, het virus dat de ziekte AIDS veroorzaakt. Een geleidelijke toename van een toch al beperkte levensverwachting in Afrikaanse landen onder de Sahara werd in de jaren '80 en '90 van de vorige eeuw abrupt omgebogen ten gevolge van de snelle verspreiding van hiv (zie *figuur 1*). Dit had een dramatische ontwrichting van de samenleving als gevolg die nu nog voortduurt. Hiv en AIDS vormden de start van mijn medische en wetenschappelijke loopbaan en ook mijn motivatie om arts-viroloog te worden. In 1990 werd ik als verse basisarts door Joep Lange aangenomen bij de AIDS-afdeling van het AMC en het Nationaal AIDS Therapie EvaluatieCentrum. In die tijd werden een toenemend aantal antivirale middelen ontdekt, waarvan de meeste in eerste instantie als monotherapie werden onderzocht op hun effectiviteit. Mijn taak was onder meer om de eerste Europese klinische studies naar het anti-hiv-middel nevirapine te coördineren. Een paar jaar later kreeg ik de gelegenheid om mijn klinische werk te combineren met laboratoriumonderzoek naar de ontwikkeling van virale resistentie bij Charles Boucher.

Op de voorkant van mijn proefschrift dat in 1996 uit dit onderzoek voortkwam, prijkt een ets van de Spaanse schilder Goya waarin een arts, afgebeeld als ezel, de hand vasthoudt van een doodzieke patiënt. Deze ets illustreerde



Figuur 1. Ombuiging van de levensverwachting in Afrika ten gevolge van hiv/aids.

voor mij de machteloosheid en naïeviteit ten aanzien van de hiv-behandeling in die jaren (zie *figuur 2*). Als arts, verantwoordelijk voor de medische zorg van mijn patiënten van wie een groot aantal in die tijd aan AIDS overleden, had ik het machteloze gevoel dat in mijn plaats net zo goed een ezel aan het bed had kunnen plaatsnemen. En als wetenschapper was het, achteraf gezien, ezelachtig naïef om te denken dat een chronische infectie met een zich zo snel vermenigvuldigend en zo veranderlijk virus als hiv, met slechts één antiviraal middel te behandelen zou zijn terwijl slechts één verandering in het virus vaak al voldoende is om zo'n middel onwerkzaam te maken. De pogingen die wij destijds deden om de ontwikkeling van nevirapineresistentie tegen te gaan door de dosis te verhogen (de Jong et al., 1997) of de behandeling met nevirapine af te wisselen met een AZT-behandeling (de Jong et al., 1994) waren achteraf gezien wel erg naïef. Het omkeerpunt in de behandeling van hiv-infecties vond plaats in het jaar van mijn promotie. In 1996 werd een combinatie van drie antivirale middelen de standaardbehandeling voor hiv-infecties, althans in rijke landen. De voortdurende ontwikkeling van een groot aantal antivirale middelen die in verschillende combinaties kunnen worden gebruikt, heeft een hiv-infectie inmiddels van een onbehandelbare dodelijke ziekte tot een behandelbare chronische virusinfectie gemaakt. Dit is één van de meest indrukwekkende prestaties in de moderne geneeskunde. De beschikbaarheid van antivirale behandeling biedt momenteel ook de enige realistische mogelijkheid om de hiv-epidemie in Afrika te beteugelen. Dit is een aanpak waar met name professor Joep Lange zich vanuit het AMC onverminderd en met veel verve voor inzet.

Dan nu de griep. In het begin van 2004 begon ik mij opnieuw een ezel te voelen. Een half jaar eerder was ik met mijn gezin naar Vietnam vertrokken om te werken bij de *Oxford University Clinical Research Unit* en het Ziekenhuis



Figuur 2. Ets van de Spaanse schilder Goya.

voor Tropische Infecties in Ho Chi Minh Stad. Samen met mijn Vietnamese collega professor Do Quang Ha had ik net een virologisch laboratorium opgebouwd en samen met mijn vrouw, Constance Schultsz, een moleculair-diagnostisch laboratorium. Eind december 2003 circuleerden er geruchten uit het noorden van Vietnam over uitbraken onder kippen en eenden met een vogelgriepvirus, het influenza-H5N1-virus, waarmee mogelijk ook een aantal mensen waren besmet.

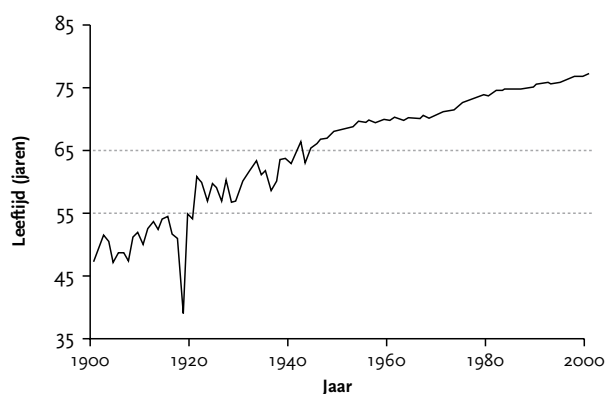
Toen werd in januari 2004 bij ons in het ziekenhuis een ernstig ziek meisje van acht jaar opgenomen die een paar dagen tevoren haar lievelingseend had begraven. Gelukkig hadden we op geleide van de geruchten uit het noorden al reagentia besteld om het nieuwe vogelgriepvirus aan te kunnen tonen. We konden dus snel vaststellen dat het bij dit meisje om een H5N1-infectie ging en konden we een antivirale behandeling starten. Dit meisje heeft de infectie overleefd maar vele patiënten na haar waren minder gelukkig: ongeveer 60 procent van patiënten met een bewezen H5N1-infectie overlijden aan de gevolgen hiervan, in sommige landen, zoals in Indonesië, zelfs 80 procent. Het was vanwege deze hoge sterfte ondanks de beschikbaarheid van een antiviraal middel dat ik me wederom een ezel aan het bed van de patiënt voelde. Gelukkig nam de kennis over deze virusinfectie snel toe, ook door onze onderzoeksactiviteiten in Vietnam. Al snel bleek dat ernstige H5N1-infecties gepaard gaan met hoge virusconcentraties – voornamelijk in de lagere luchtwegen maar soms zelfs in het bloed – en dat een deel van de weefselschade veroorzaakt wordt door de menselijke afweerreactie op deze hoge virusconcentraties (de Jong et al, 2006). In overeenstemming met deze gedachte bleek ook dat hoe eerder er met een antivirale behandeling werd gestart, hoe groter de kans was om de infectie te overleven. Helaas wordt echter een behandeling vaak veel te laat begonnen omdat in de gebieden in Azië en Afrika waar vogelgriep voorkomt, de diagnostische mogelijkheden ontbreken om infecties tijdig aan te tonen. De beschikbaarheid van behandeling is van weinig waarde zonder de beschikbaarheid van diagnostiek.

Bij een aantal patiënten bleek de antivirale behandeling met het meest gebruikte antigriepmiddel oseltamivir (Tamiflu®) niet te werken door de ontwikkeling van virale resistentie tegen dit middel (de Jong et al, 2005). Deze resistentie wordt, net als bij hiv, veroorzaakt door één enkele verandering in het virus. Influenzavirussen zijn ook net zo veranderlijk als hiv en het is dan ook misschien wederom ezelachtig naïef om griep slechts met één antiviraal middel te behandelen in situaties waarin veel virusvermenigvuldiging plaatsvindt gedurende langere perioden, zoals dat het geval is bij H5N1-infecties maar ook bijvoorbeeld in geval van gewone seizoensgriep bij mensen met een verminderde afweer. In dit soort situaties moet een combinatie van antivirale middelen ook bij griep

misschien worden overwogen. Ik kijk daarom uit naar de resultaten van klinische studies die momenteel in voorbereiding zijn en de effectiviteit van combinatiebehandelingen zullen evalueren bij patiënten met een hoogrisico op een ernstig ziektebeloop.

Inmiddels heeft het H5N1-virus zich via het natuurlijk vliegverkeer van trekvogels over grote delen van de wereld verspreid. Het virus heeft zich in een aantal landen in Azië en Afrika genesteld waar nog regelmatig uitbraken onder kippen en ander gevogelte plaatsvinden. Sporadische menselijke infecties worden ook nog steeds gerapporteerd, maar gelukkig heeft het virus zich in al die jaren niet zodanig aangepast aan de mens dat gemakkelijke overdracht tussen mensen plaatsvindt. Als een dergelijke aanpassing van het H5N1-virus zou gebeuren zonder veel van het ziekmakend vermogen te verliezen, dan zou een griepdemie van apocalyptische proporties het resultaat zijn. Herinneringen aan de Spaanse griep van 1918 hebben in hoge mate bijgedragen aan de wereldwijde zorgen om het H5N1-virus. De Spaanse griep werd veroorzaakt door een zeer agressief griepvirus dat, net als het H5N1-virus, rechtstreeks uit een dierlijk reservoir afkomstig was en waarvoor dus geen enkele immuniteit in de bevolking bestond. Dit virus kon zich, in tegenstelling tot het H5N1-virus, wel snel verspreiden in de menselijke populatie en kostte het leven het leven aan 20 tot 50 miljoen mensen wereldwijd (zie *figuur 3*).

Deze herinneringen hebben ook tot begrijpelijke zorgen en voorbereidingen geleid toen er in 2009, terwijl we zaten te wachten op de komst van het H5N1-virus, geheel onverwacht een compleet nieuw griepvirus opdook. Dit virus leek ook direct uit een dierlijk reservoir te komen en verspreidde zich vanuit Midden- en Noord-Amerika snel over de hele wereld. Dit *nieuwe* H1N1-virus, ofwel de Mexicaanse griep, veroorzaakte de eerste echte griepdemie sinds 1968. Door een grotendeels afwezige immuniteit tegen dit virus werden er weliswaar veel meer



Figuur 3. Plotselinge daling van de levensverwachting in 1918. Levensverwachting voor mannen en vrouwen in de Verenigde Staten (1900-2001)

mensen besmet dan tijdens de jaarlijks terugkerende seizoensgriep, maar het nieuwe pandemische griepvirus lijkt tot nu toe gelukkig niet tot ernstiger ziekte te leiden dan de gewone seizoensgriepvirussen. Desalniettemin is het wat mij betreft onverstandig om opgelucht vast te stellen dat – nu er na ruim 40 jaar eindelijk weer 's een grieppandemie plaatsvindt – 't gelukkig om een relatief milde variant gaat en we de komende jaren weer in veilige wateren zullen verkeren. Vanwege het onvoorspelbare karakter van griepvirussen blijft waakzaamheid geboden. Enerzijds kunnen zeer kleine veranderingen in het virus het ziektemakend vermogen van griepvirussen doen toenemen, zoals eerder is aangetoond voor zowel vogelgriepvirussen als voor het Spaanse griepvirus. Anderzijds zou het nog steeds rondwarende H₅N₁-virus of een ander dierlijke griepvirus zich zo maar volgend jaar onder de mens kunnen verspreiden, tegen alle regels van de historische regelmaat in.

Klinische virologie: verleden en heden

Dames en heren, ik heb u tot nu toe geprobeerd duidelijk te maken hoe groot de invloed van virussen op de mens kan zijn. Nu zal ik wat meer in gaan op het vakgebied waarvoor ik het hoogleraarsambt vandaag aanvaard: de klinische virologie. Ik zal specifiek ingaan op een van de belangrijke taken van de klinisch viroloog, namelijk de diagnostiek van virusziekten. Om het belang van virologische diagnostiek te illustreren, wil ik eerst graag nog een passage uit het dagboek van mijn voorvader Lieuwe Jans met u delen, geschreven tijdens alweer een grieppandemie, namelijk die van 1837.

'28 februari 1837. In vele plaatzen van Holland heerscht eene ziekte de Gryp genoemd; zij is besmettelijk. Het is als een zware verkoudheid met aanmerkelijke verzwakking, pijn in het hoofd en leden, koorts en lozing van scherpe vochten uit de neus, zinking op de strotakken, en hoest, en eindigende gewoonlijk met sterk zweet tusschen 4 en 10 dagen.'

Deze nauwkeurige klinische beschrijving past uitstekend bij een echte griep en het is op basis van dit soort beschrijvingen uit verschillende delen van de wereld dat men achteraf heeft aangenomen dat in die jaren een grieppandemie heeft geheerst. Lieuwe Jans beschreef deze 'zware verkoudheid' echter ongeveer 100 jaar voordat voor het eerst een influenzavirus werd gekweekt. Zekerheid dat 't hier om een echte griep ging, bestaat er dus niet. Wél weten we inmiddels dat, wat wij een 'griepje' noemen, in de meeste gevallen niet door het griepvirus wordt veroorzaakt, maar door andere luchtwegvirussen, zoals het humane metapneumovirus of een rhinovirus, of zelfs door bacteriën zoals *Mycoplasma* of *Legionella*. Gedurende de zomermaanden van 2009 zou bijvoorbeeld bij een Brabantse geitenfokker met een fikse 'griep' misschien

eerder aan Q-koorts moeten worden gedacht, veroorzaakt door een bacterie, dan aan de Mexicaanse griep. De twijfel zou echter alweer groter worden als dezelfde Brabander net teruggekomen was van een vakantie in Californië.

Diagnostiek in het klinisch microbiologisch laboratorium brengt uitkomst bij deze geitenfokker en is van essentieel belang voor het instellen van een juiste behandeling, het verkrijgen van epidemiologisch inzicht en het nemen van eventuele maatregelen om verspreiding te voorkomen. Met de huidige laboratoriumtechnieken is het mogelijk om snel een virologische diagnose te stellen, maar dit is niet altijd zo geweest. De klinische virologie is lange tijd een enigszins academisch medisch deelgebied gebleven omdat de methoden om een virusinfectie aan te tonen, lang duurden. Hierdoor was op het moment dat de diagnose bekend werd de patiënt vaak al weer beter of inmiddels overleden. Bovendien had een virologische diagnose betrekkelijk weinig directe consequenties voor het medisch beleid omdat er geen antivirale middelen beschikbaar waren. Intussen is een toenemend aantal belangrijke virusinfecties wel behandelbaar terwijl door snellere diagnostische methoden ook tijdige interventies ten behoeve van preventie en behandeling mogelijk zijn. Speciaal moet hierbij de ontwikkeling van moleculair biologische technieken worden genoemd waarmee minuscule hoeveelheden van het virale genetische materiaal kunnen worden aangetoond, gekarakteriseerd en gekwantificeerd. Met behulp van deze technieken werd het mogelijk om niet- of moeilijk kweekbare virussen te identificeren, waarmee de ontdekking van nieuwe virussen een vlucht nam en een toenemend aantal belangrijke infectieziekten van een oorzakelijke diagnose kon worden voorzien. Intensieve zoektochten naar nieuwe virussen duren onverminderd voort en dit is ook nodig aangezien bijvoorbeeld nog steeds bij 30 tot 40 procent van de patiënten met een acute luchtweginfectie, géén bekende verwekker kan worden gevonden, dit terwijl luchtweginfecties de belangrijkste infectieuze doodsoorzaak wereldwijd zijn.

Nieuwe virussen

Een kritische kanttekening bij de spannende en belangrijke zoektochten naar nieuwe virale ziekteverwekkers is dat het vinden van een nieuw virus niet automatisch een medisch relevante doorbraak betekent. Met de ontdekking van een nieuw virus begint vaak een lange weg om een oorzakelijk verband met ziekte aan te tonen en te begrijpen hoe dit nieuwe virus een ziekte veroorzaakt. In de afgelopen tien jaar zijn met behulp van moleculaire methoden een flink aantal nieuwe virussen beschreven, waarvan sommige zonder twijfel een oorzaak van ziekte bij de mens bleken te zijn, terwijl men bij andere nog naarstig op zoek is naar een bijbehorende ziekte. Voorbeelden van de laatste zijn de Torquetenovirussen en het GB-virus type-C – ook wel bekend

als het hepatitis-G-virus. Beide werden met behulp van moleculaire technieken in bloedmonsters ontdekt tijdens zoektochten naar nieuwe verwekkers van leverontsteking, maar voor beide is tot op heden geen duidelijke associatie met menselijke ziekte komen vast te staan.

Het vaststellen van een oorzakelijk verband tussen een nieuw ontdekt virus en menselijke ziekte is vaak lastig omdat sommige virussen niet of nauwelijks te kweken zijn en dus alleen met moleculaire technieken zijn aan te tonen, terwijl voor vele virussen ook geen relevante diermodellen bestaan. Hierdoor zijn de postulaten van Koch, de gouden standaard voor causaliteit tussen micro-organismen en ziekten, voor vele virale ziekteverwekkers niet toepasbaar. Het onderzoek naar de klinische betekenis van een nieuw virus richt zich daarom in eerste instantie meestal op de aan- of afwezigheid van het virus in cohorten van zieke en gezonde mensen. Een voorzichtige conclusie over het ziekmakend vermogen is dan relatief makkelijk te maken als het virus alleen in zieken en niet in gezonden aantoonbaar zou zijn, maar meestal is het niet zo eenvoudig en bestaat er in meer of mindere mate overlap tussen beide groepen.

Een zeer recent voorbeeld van dit soort onderzoek betreft het *xenotrope murine leukemie-virus* (XMR), een in 2006 ontdekt nieuw retrovirus. Vorige week verscheen in het gezaghebbende wetenschappelijke tijdschrift *Science* een artikel dat een associatie tussen dit virus en het chronische vermoeidheidssyndroom suggereerde (Lombardi et al., 2009). Twee weken hiervoor was in een ander belangrijk tijdschrift, de *PNAS*, al een artikel verschenen over een mogelijke associatie tussen hetzelfde virus en prostaat-kanker (Schlaberg et al., 2009). In beide studies berustte de associatie met ziekte voornamelijk op verschillen tussen de frequenties waarmee het XMR-virus kon worden aangetoond bij zieke en gezonde mensen. Hoewel dit interessante en potentiële belangrijke bevindingen zijn, is een causaal verband hiermee nog niet bewezen. Het uiteindelijke bewijs voor een oorzakelijk rol wordt pas geleverd als meer inzicht wordt verkregen in de pathogenese, met andere woorden als we beter begrijpen hoe het virus de ziekte veroorzaakt. Vooralsnog lijkt het dus nog veel te vroeg een diagnostische test voor het XMR-virus routinematig aan te bieden vanuit ons laboratorium, ook al zullen er op basis van de *Science*-publicatie ongetwijfeld vermoeide patiënten zijn die hierom zullen vragen.

Klinische virologie: heden en toekomst

U zult zich misschien afvragen hoe het dan zit met al die virusdiagnostiek die we in ons laboratorium aanbieden: zijn we er altijd wel zo zeker van dat het aangetoonde virus ook daadwerkelijk de ziekte veroorzaakt waarmee de patiënt zich presenteert? Ja, meestal wel, maar niet altijd... Als belangrijk voorbeeld kom ik terug bij de zware verkoudheid van Lieuwe Jans de Jong. Het is tegenwoordig

een peuleschil bij iemand met een acute luchtweginfectie, binnen enkele uren de aanwezigheid van zo'n twintig verschillende bekende luchtwegvirussen aan te tonen of uit te sluiten. Een aanzienlijk aantal van deze virussen is echter met behulp van deze gevoelige methoden soms ook te vinden bij gezonde mensen. Rogier Janssen, arts-assistent en promovendus op onze afdeling, vond bijvoorbeeld bij ongeveer 30 procent van de gezonde kinderen zonder klachten van een luchtweginfectie, één of zelfs meer luchtwegvirussen in uitstrijken van de neus-keelholte. De uitdaging van een klinisch-viroloog is het kaf van het koren te scheiden. Een bepaling van de virusconcentratie zou hierbij mogelijk kunnen helpen. In het onderzoek van Rogier Janssen was de virusconcentratie bij gezonde kinderen significant lager dan bij kinderen met verschijnselen van een luchtweginfectie. Bij zieke mensen lijkt er bovendien voor een aantal luchtwegvirussen, misschien niet onverwacht, een relatie te bestaan tussen de hoeveelheid virus en de ernst van de ziekte. Voor sommige luchtwegvirussen is het dus misschien wel helemaal niet zo wenselijk op een zo gevoelig mogelijke wijze een zo klein mogelijke virusconcentratie aan te kunnen tonen, maar moeten er misschien wel klinisch relevante grenswaarden worden vastgesteld. De vaststelling van zulke grenswaarden is echter ook weer niet eenvoudig. Deze zullen onder meer afhankelijk zijn van het klinisch materiaal, van het tijdstip van afname van dit materiaal, van het type virus, van eventuele interacties met andere virussen en bacteriën in de luchtwegen, en van allerlei gastheerfactoren zoals de leeftijd, de immunestatus, het bestaan van onderliggende ziekten en genetische factoren.

Kortom, een nauwkeurig inzicht in de pathogenese – de wijze waarop een virus in verschillende patiëntenpopulaties de ziekte veroorzaakt – is niet alleen essentieel voor het onderzoek naar nieuwe virussen, maar ook voor de normale klinische diagnostiek. Het verkrijgen van dit inzicht vergt een overschrijding van grenzen tussen verschillende onderzoeksdisciplines die door virussen wél, maar door onderzoekers niet altijd worden gepasseerd. De belangrijkste antwoorden ten aanzien van de pathogenese van infectieziekten liggen op het kruispunt van verschillende disciplines. Een belangrijke rol voor de medisch-microbioloog als verkeersleider op dit kruispunt ligt voor de hand. Optimale infectieziektediagnostiek bestaat ongetwijfeld uit een combinatie van pathogeedetectie en de bepaling van relevante gastheerfactoren of biomarkers. Hiervoor dienen expertise over het pathogeen en kennis over de gastheer in toenemende mate in elkaar te worden geschoven.

Ondertussen gaan de biotechnologische ontwikkelingen onverminderd voort. Het zal niet lang meer duren voordat we met behulp van nanotechnologie, in een tijdsbestek van minuten in plaats van uren, een veelheid aan pathogenen kunnen aantonen in allerlei lichaamsmaterialen. Deze

lab-in-a-tube- of *lab-on-a-chip*-testen zullen simpel zijn uit te voeren waardoor ze in principe kunnen worden verricht op de zogenoemde *point of care*, dat wil zeggen in de huisartsenpraktijk of polikliniek of aan het bed van de patiënt. Even verder in de toekomst zullen deze testjes bij de drogist verkrijgbaar zijn als er een markt voor is, zodat deze in het huiselijk comfort kunnen worden verricht om vervolgens op slechtgecontroleerde internetsites en in *chatrooms* uit te zoeken wat de consequenties van de uitslag zijn. Qua technologie staan deze diagnostische mogelijkheden voor de deur. Het is van groot belang dat onze inzichten in de pathogenese en klinische relevantie van verschillende ziekteverwekkers gelijke tred houden met de technische mogelijkheden om deze ziekteverwekkers aan te tonen.

Onbegrensde invloeden: dier en mens

Dames en heren, ik heb aangestipt dat grenzen tussen onderzoeksdisciplines in toenemende mate dienen te vervagen om virusziekten beter te begrijpen, te diagnosticeren en uiteindelijk te bestrijden. In het laatste deel van mijn betoog bestrijk ik nog een aantal grenzen waarmee we als mens rekening moeten houden omdat die door virussen gemakkelijk worden gepasseerd, namelijk de begrenzingen van soort, van geografie en welstand. Ter illustratie wil ik eerst wederom een passage uit het dagboek van Lieuwe Jans de Jong met u delen:

‘31 maart 1841. Koepokstof geënt op koeijen en deze geënte pokstof zoude weder koe-pokstof zijn? Den 4 en 5 Maart 1841 mijne drie dochtertjes opnieuw gevaccineerd. Vroukje voor de tweede reis weder gekregen, doch Jeltje en Beeukje niet, zij waren gevaccineerd uit de pokken van onzen kleinen Jan. Anske is nog eens geënt van onze Vroukje.’

Heel begrijpelijk worstelt Lieuwe Jans hier met de concepten van virus en vaccinatie, maar tegelijkertijd beschrijft hij heel praktisch hoe hij zijn gezin van vaccins tegen de pokken voorzag. Dit was ruim 40 jaar nadat Edward Jenner liet zien dat inoculatie van materiaal uit koepokken beschermt tegen het oplopen van menselijke pokken. Hiermee legde Jenner de basis voor vaccinatie en de latere eradicatie van pokken. De gedachte dat koepokken zouden kunnen beschermen tegen menselijke pokken kwam voort uit het feit dat melkmeisjes tijdens pokken-epidemieën vaak gevrijwaard bleven van pokken – en daarom ook zo mooi. Daar stond tegenover dat deze melkmeisjes een beroepsziekte moesten doormaken, gekenmerkt door blaasjes op de handen en veroorzaakt door besmetting met het koepokkenvirus tijdens het melken van koeien. Bij deze meisjes was dus sprake van een infectie van de mens door een dierlijk virus, ook wel een zoönotische infectie genoemd.

Hoewel een koepokkeninfectie in de tijden van pokken een *blessing in disguise* bleek te zijn, vormen virale zoönotische

infecties wereldwijd een belangrijke bedreiging voor de volksgezondheid. Hiv stamt bijvoorbeeld af van apenvirussen en heeft dus een directe zoönotische oorsprong. Vele van de ernstige virale ziekten die ik tijdens mijn verblijf in Vietnam tegenkwam, zijn eveneens zoönotische infecties, zoals Japanse encefalitis, hondsdoelheid en vogelgriep. Ook diverse dreigingen van infectieziekten die in de laatste jaren tot wereldwijde paniek hebben geleid, komen rechtstreeks uit een dierlijk virusreservoir, zoals het West-Nijl-virus, SARS, de vogelgriep en de nieuwe H1N1-griep die niet voor niets in eerste instantie bekend stond als de ‘varkensgriep’. (...)

Dit brengt me bij een belangrijk punt dat de nadruk verdient: een nauwe samenwerking tussen humane en veterinaire sectoren en intensief onderzoek op het grensvlak tussen humane en veterinaire gezondheid zijn nodig om virale zoönotische dreigingen beter te begrijpen en te bestrijden. De SARS-epidemie in 2003 en de meer recente wereldwijde verspreiding van het H5N1-virus hebben veterinaire en humane onderzoeksvelden gelukkig wat nader tot elkaar gebracht. (...)

Onbegrensde invloeden: welstand en geografie

Het laatste onderwerp van mijn betoog betreft de noodzaak tot opbouw van laboratorium- en onderzoekscapaciteit tot ver buiten onze grenzen. In een belangrijk artikel in het wetenschappelijke tijdschrift *Nature* dat vorig jaar verscheen, werd formeel vastgesteld wat velen al vermoedden: zoönotische infecties vormden gedurende de afgelopen halve eeuw de belangrijkste bron van nieuwe infectieziekten en het grootste risico op het ontstaan van deze ziekten bestaat in tropische gebieden in Azië, Zuid-Amerika en Afrika (Jones et al., 2008). Dit komt door klimatologische omstandigheden, een hoge dichtheid van wilde en gedomesticeerde dieren, een hoge dichtheid van muggen en andere ziektevectoren en een nauwe interactie tussen deze levensvormen en mensen. De auteurs poneerden in hun artikel een belangrijke en terechte conclusie: *‘We conclude that the global effort for emerging infectious diseases surveillance and investigation is poorly allocated, with the majority of our scientific resources focused on places, from where the next important emerging pathogen is least likely to originate.’*

Wij zijn allen bang voor onverwachte infectieziektedreigingen, zeker als deze uit exotische oorden komen. Door *global warming* neemt ook nog eens de kans toe dat exotische virussen en de ziektevectoren voor deze virussen hier kunnen aarden. Wereldwijde paniek breekt los als een gevaarlijk of nieuw virus ergens opduikt en zich lijkt te verspreiden. Terstond worden dan allerlei internationale experts gearacheuteerd op de plaats des onheils. Deze activiteiten zijn doorgaans veel te laat om een goed inzicht te verkrijgen over de oorsprong en verspreiding van het virus, laat staan om nog enige zinvolle interventies te kunnen doen om verspreiding

tegen te gaan. We dienen ons te realiseren dat de grootste kans om wereldwijde verspreiding van een nieuwe infectieziekte te voorkomen, wordt bereikt door zorg te dragen voor voldoende lokale expertise en infrastructuur in die gebieden waar deze dreigingen hun oorsprong hebben. Bovendien levert dit ook de beste mogelijkheden om snel meer te weten te komen over het klinisch beloop, de pathogenese en eventuele mogelijkheden tot behandeling of preventie. Dit geldt overigens niet alleen voor eventuele nieuwe infectieziekten, maar ook voor infecties met 'oude' exotische virussen die zich in de toekomst misschien niet meer aan hun geografische grenzen zullen houden. De samenwerking tussen de *Oxford University Clinical Research Unit* en het Ziekenhuis voor Tropische Infecties in Vietnam is een goed voorbeeld. Dankzij goede laboratoriumfaciliteiten, de beschikbaarheid van expertise uit verschillende onderzoeksdisciplines ter plekke en een optimale samenwerking en integratie met Vietnamese artsen en wetenschappers waren we in staat om in korte tijd tot belangrijke inzichten over humane H5N1-infecties te komen. Deze succesvolle activiteiten hebben ook rechtstreeks bijgedragen aan de beslissing van de Amerikaanse *National Institutes of Health* en de Britse *Wellcome Trust* ons royale fondsen ter beschikking te stellen voor de opbouw van een regionaal netwerk van samenwerkende ziekenhuizen in Thailand, Vietnam en Indonesië ten behoeve van klinisch onderzoek naar influenza en andere, voor deze regio belangrijke infectieziekten. In korte tijd is in participerende ziekenhuizen van dit *Southeast Asian Infectious Diseases Clinical Research Network* de capaciteit opgebouwd voor het verrichten van laboratoriumdiagnostiek en klinisch onderzoek volgens internationale standaarden (Wertheim et al., 2010). Dit netwerk is niet alleen van groot belang vanwege het relevante klinische onderzoek dat kan worden verricht, maar zal ook van grote waarde blijken bij de volgende onverwachte uitbraak met een onbekende verwekker die voor wereldwijde paniek zorgt.

Vorige week werd op de plek waar ik nu spreek het nieuwe *Amsterdam Institute for Global Health and Development* gelanceerd. Gezien alles dat ik hiervoor heb gezegd, is mijn motivatie groot vanuit de afdeling Medische Microbiologie in het AMC bij te dragen aan de missie van dit instituut, die luidt *Access to high quality health care for all*. Goede microbiologische diagnostiek en onderzoek zijn per slot van rekening essentieel voor optimale klinische zorg.

Ik heb gezegd.

Literatuur

- de Jong LJ. (red.) De dagboeken van Lieuwe Jans de Jong 1825-1855. Aldeboarn, 1998.
- de Jong MD, Loewenthal M, Boucher CA, van der Ende I, Hall D, Schipper P, et al. Alternating nevirapine and zidovudine treatment of human immunodeficiency virus type 1-infected persons does not prolong nevirapine activity. *J Infect Dis.* 1994;169:1346-50.
- de Jong MD, Vella S, Carr A, Boucher CA, Imrie A, French M, et al. High-dose nevirapine in previously untreated human immunodeficiency virus type 1-infected persons does not result in sustained suppression of viral replication. *J Infect Dis.* 1997;175:966-70.
- de Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, Hien VM, Smith GJ, Chau NV, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2005;353:2667-72.
- de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TB, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med.* 2006;12:1203-7.
- Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature.* 2008;451:990-3.
- Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, Pfost MA, Hagen KS, Peterson DL, et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science.* 2009;326:585-9.
- Schlager R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:16351-6.
- Wertheim HF, Puthavathana P, Nghiem NM, van Doorn HR, Nguyen TV, Pham HV, et al. Laboratory capacity building in Asia for infectious disease research: experiences from the South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network (SEAICRN). *PLoS Med.* 2010;7:e1000231.

PERSONALIA

Nieuwe leden

- B.M. Hogema, Sanquin, afdeling Virusdiagnostiek, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam
- Dr. E. Kamst, Hogeschool Rotterdam, Biologie en Medisch Laboratoriumonderzoek, G.J. de Jonghweg 4-6, 3015 GG Rotterdam
- Mw. I. Maat, UMC St. Radboud, Afd. Medische Microbiologie, MMB 574, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
- M.G.J. Marijnissen, Roche Diagnostics Nederland BV, Afd. Applied Science en Molecular Diagnostics, Transistorstraat 41, 1322 CK Almere
- Mw. T.N. Platteel, UMC Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht
- Mw. E.A. Reuland, Vijzelgracht 5-II, 1017 HM Amsterdam
- Mw. dr. M.A.B. van der Sande, RIVM, CIB, postbak 75, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven
- Mw. M.L.M. Schepens, James Cookstraat 52-2, 1056 SC Amsterdam
- Dr. F.H.J. Schuren, TNO Kwaliteit van Leven, Afd. Microbiële Genomics, Postbus 360, 3700 AJ Zeist
- J.C. Sinnige, Parnassusweg 12-2, 1076 AN Amsterdam
- H.R.A. Streefkerk, Kerkweg 14, 3371 AG Hardinxveld-Giessendam
- Mw. S. Svraka, Tergooziekenhuizen, Centraal Bacteriologisch en Serologisch Laboratorium, Van Riebeeckweg 212, 1213 XZ Hilversum

Adreswijzigingen

- T.T.N. Le, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Willy Brandtlaan 10, 6716 RP Ede
- Streeklaboratorium voor Microbiologie, Burg. Edo Bergsmalaan 1, 7512 AD Enschede

AGENDA

1 oktober 2010

Nieuwe ontwikkelingen in voedselveiligheid

Stichting Food Micro & Innovation. Lokatie: Hotel De Biltse Hoek, De Bilt

Informatie: www.foodmicro.nl/sym.htm

3 november 2010

Kwaliteit heeft prioriteit; Eerste Nationaal Kwaliteitscongres 2010, OMS, SKMS

Domus Medica, Utrecht

Informatie: www.orde.nl/kwaliteitscongres

11 november 2010

Het Nederlandse MRSA-beleid: Het kan anders, het moet anders

Louis Hartlooper Complex, Utrecht.

MRSA Symposium@umcutrecht.nl;

Informatie: <http://www.umcutrecht.nl/subsite/medischmicrobiologie/Symposia/MRSA+symposium/>

12 november 2010

2nd Danone Benelux Probiotics Convention

Regardz Event Center Mariënhof, Amersfoort

Informatie: www.danoneprobioticsconvention.nl

18-19 november 2010

Najaarsvergadering Nederlandse Vereniging voor Microbiologie/ VIZ/ BVIM: "Resistance and Zoonosis"

Koninklijk Instituut voor de Tropen, Amsterdam

Informatie: Mariska Visser, secretariaat NVMM, nvmm@knmg.nl; www.nvmm.nl/content/abstracts-najaarsvergadering

18 november 2010

Anatomische les: prof.dr. Rino Rappouli: leven met vaccineren

Concertgebouw, Amsterdam

Informatie: anatomischeles@amc.nl

24 november 2010

Bijeenkomst van de Werkgroep West, medische microbiologie

Lokatie: St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

Aanvang 14.00 uur

Informatie: R.W. Vreede. vreede@rdgg.nl, tel. 015-2604305

6 december 2010

327e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur.

Informatie: T. Schulín, tel. 024-3614356

9 december 2010

Infectieziekten Symposium Amsterdam (XV)

Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Informatie: Nicolaes Tulp Instituut, tel. 020-5668585,

fax: 020-6963228, e-mail: infectieziekten@amc.nl

PROMOTIES

27 januari 2010 - M.J.J.B. Sibbald

Proefschrift: *The Staphylococcus aureus secretome*
Promotor: prof. dr. J.M. van Dijl. Copromotor: dr. J.-Y.F. Dubois, UMC Groningen, afdeling Medische Microbiologie

28 januari 2010 - M.M. Vrolijk

Proefschrift: *Structure and function of the repeat region in the HIV-1 RNA genome*
Promotor: prof. dr. B. Berkhout. Copromotor: dr. A.T. Das, AMC Amsterdam, afdeling Medische Microbiologie en Laboratorium voor Experimentele Virologie

19 februari 2010 - R. Bem

Proefschrift: *Acute lung injury in children: from viral infection and mechanical ventilation to inflammation and apoptosis*
Promotor: prof. dr. H.S.A. Heymans. Copromotores: dr. A.P. Bos en dr. J.B.M. van Woensel, AMC Amsterdam, afdeling Kindergeneeskunde

3 maart 2010 - J.F.P. Wagenaar

Proefschrift: *Studies on leptospirosis – clinical aspects and pathophysiology*
Promotor: prof. dr. T. van der Poll. Copromotores: dr. E.M. van Gorp, dr. R.A. Hartskeerl, dr. M.H. Gasem, AMC Amsterdam, afdeling Inwendige Geneeskunde, Centrum voor Experimentele en Moleculaire Geneeskunde

4 maart 2010 - A.H.E. Roukens

Proefschrift: *Travel medicine – knowledge, attitude, practice and immunisation*
Promotor: prof. dr. J.T. van Dissel. Copromotor: dr. L.G. Visser, LUMC Leiden, afdeling Infectieziekten

5 maart 2010 - E.M. Bunnik

Proefschrift: *HIV-1 neutralizing humoral immunity, viral evolution and disease progression*
Promotor: prof. dr. H. Schuitemaker, AMC Amsterdam, afdeling Experimentele Immunologie

10 maart 2010 - R.S. Boshuizen

Proefschrift: *The structural core of prion disease: structural details and methods for therapeutic screening*
Promotores: prof. dr. R.H. Meelen en prof. dr. P.J.M. Rottier. Copromotor: dr. J.P.M. Langedijk, Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, Infectieziekten en Immunologie, afdeling Virologie

10 maart 2010 - J. van der Meer

Proefschrift: *The role of inflammation and infection in the pathogenesis of atherosclerosis*
Promotor: prof. dr. S. Florquin. Copromotores: dr. A.C. van der Wal en dr. O.J. de Boer, AMC Amsterdam, afdeling Pathologie

17 maart 2010 - L.B.S. Gelinck

Proefschrift: *Immunizations in immunocompromised hosts: effects of immune modulating drugs and HIV on the humoral immune response*
Promotor: prof. dr. J.T. van Dissel. Copromotor: dr. F.P. Kroon, LUMC Leiden, afdeling Infectieziekten

1 april 2010 - G.J.W. van der Windt

Proefschrift: *The role of CD44 and osteopontin in infection and inflammation*
Promotor: prof. dr. T. van der Poll. Copromotor: dr. A.F. de Vos, AMC Amsterdam, afdeling Inwendige Geneeskunde en Centrum voor Experimentele en Moleculaire Geneeskunde

13 april 2010 - B. Everts

Proefschrift: *Molecular interplay between dendritic cells and schistosomes: consequences for immune polarization*
Promotor: prof. dr. M. Yazdanbakhsh. Copromotores: dr. H.H. Smits en dr. C.H. Hokke, LUMC Leiden, afdeling Parasitologie

16 april 2010 - A. Rachinger

Proefschrift: *HIV-1 superinfection in homosexual men*
Promotor: prof. dr. H. Schuitemaker. Copromotor: dr. A.B. van 't Wout, AMC Amsterdam, afdeling Experimentele Immunologie

21 april 2010 - V. Zijngje

Proefschrift: *Microbial dynamics in subgingival biofilms*
Promotor: prof. dr. F. Abbas
Copromotor: prof. dr. J.E. Degener
UMC Groningen, Centrum voor Tandheelkunde en Mondzorgkunde

21 mei 2010 - W. Koudstaal

Proefschrift: *New technologies for the control of influenza*
Promotor: prof. dr. J. Goudsmit
AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde

27 mei 2010 - R.E. Barth

Proefschrift: *Treating HIV in rural South Afrika: successes and challenges.*
Promotores: prof. dr. I.M. Hoepelman, prof. dr. H. Tempelman
Universiteit Utrecht, faculteit Geneeskunde, afd. Infectieziekten

25 mei 2010 - W.T. Hendriksen

Proefschrift: *Gene regulation in Streptococcus pneumoniae: interplay between nutrition and virulence*
Promotores: prof. dr. P.W.M. Hermans, prof. dr. R. de Groot. Copromotor: dr. H.J. Bootsma
UMC St. Radboud, Nijmegen, afd. Kindergeneeskunde

8 juni 2010 - J. van der Lugt

Proefschrift: *Optimizing protease inhibitor-based antiretroviral therapy for HIV-1 infected Thai adults and children*

Promotor: prof. dr. J.M.A. Lange. Copromotores: dr. J. Ananworanich, dr. D.M. Burger en dr. F.W.N.M. Wit, AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde

11 juni 2010 - G.I.J.G. Rours

Proefschrift: *Chlamydia trachomatis infections during pregnancy. Consequences for pregnancy outcome and infants*

Promotores: prof. dr. H.A. Verbrugh, prof. dr. R. de Groot. Copromotor: dr. R.P. Verkooijen, Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten, en UMC St Radboud, Nijmegen, afd. Kindergeneeskunde

16 juni 2010 - L. Slobbe

Proefschrift: *Infectious complications in hematology patents: a clinical focus on prevention*

Promotor: prof. dr. H.A. Verbrugh. Copromotores: dr. B.J.A. Rijnders, dr. J.K. Doorduyn, Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

30 juni 2010 - M.G. van Veen

Proefschrift: *HIV and STI epidemiology in the high-risk populations in the Netherlands*

Promotor: prof. dr. R.A. Coutinho. Copromotor: dr. M.A.B. van der Sande, AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde en RIVM Bilthoven, Centrum Infectieziektebestrijding

1 juli 2010 - P.H.S. Kwakman

Proefschrift: *Thrombocidins and honey: mechanisms of action and optimization of antimicrobial activity*

Promotor: prof. dr. C.J.M.E. Vandenbroucke-Grauls. Copromotores: dr. S.A.J. Zaat en dr. A.A. te Velde, AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

6 juli 2010 - S.M. Graham

Proefschrift: *The impact of HIV on respiratory disease in Malawian children*

Promotores: prof. dr. H.S.A. Heymans en prof. dr. B. Brabin. Copromotores: dr. M. Boele van Hensbroek en prof. M. Molyneux, AMC Amsterdam, afd. Kindergeneeskunde en Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool