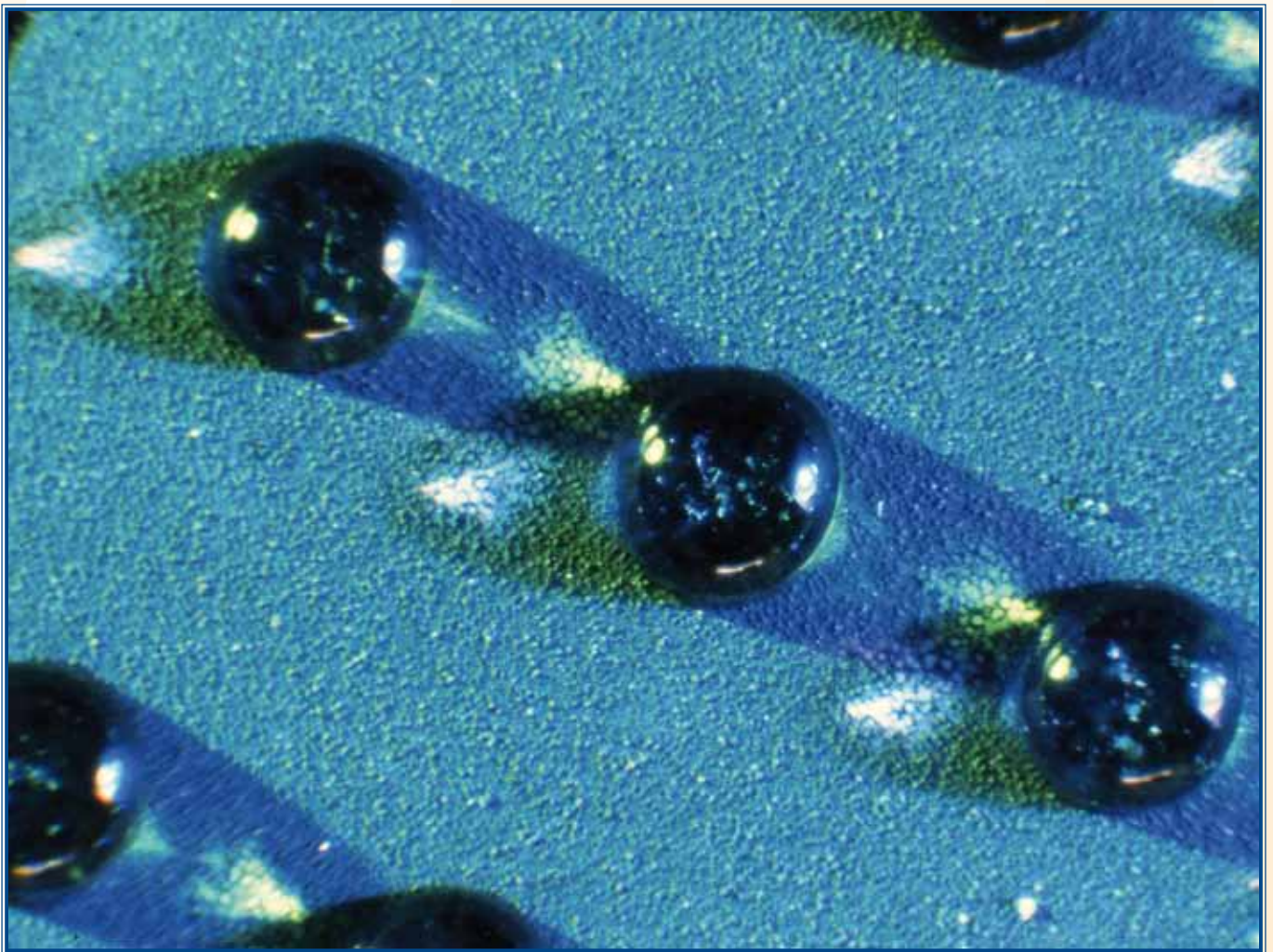


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



- Beschouwing pandemie van Nieuwe Influenza-A-virus (H1N1)
•
Antibioticaresistentiesurveillance in Nederland: ISIS-AR en ISISweb
•
Geschiedenis van de microbiologie
•
Stage in het buitenland tijdens de opleiding; een behoefte-raming
•
Vaccin tegen hiv: mogelijk of is het een droom?

Advertentie Merconem

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: ntm@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



© 2010, Van Zuiden Communications B.V.

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

Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176

Inhoud

Van de redactie	5
Transmissieroute	6
Groeten uit...	
Eid al-Adha en Anthrax in Bangladesh <i>H.P. Endtz</i>	7
Artikelen	
Beschouwing pandemie van Nieuwe Influenza-A-virus (H1N1) <i>J. Kluytmans</i>	8
Antibioticaresistentiesurveillance in Nederland: ISIS-AR en ISISweb <i>N. van de Sande-Bruinsma, S. Thijsen, M.A. Leverstein-van Hall</i>	10
Geschiedenis van de microbiologie <i>T. Herremans</i>	19
Ervaringen in het buitenland	
Behoefteteraming buitenlandstage onder AIOS medische microbiologie in Nederland <i>M. Scholing, I. Huijskens</i>	21
Stage in het buitenland tijdens de opleiding tot arts-microbioloog: een <i>roadmap</i> <i>M. Jager</i>	24
CBG	
Vaccin tegen hiv: mogelijk of is het een droom?	27
Verenigingsnieuws	
Kwaliteitsprijs Abstracts Najaarsvergadering (NVMM/VIZ/BVIKM)	28 29
Ingezonden	
Reactie op 'Wits but no genes' <i>M. L'Herminez</i>	37
Waarom geen gevoeligheidsindex gebruiken? <i>L. Sabbe</i>	37
Samenvatting proefschrift	
De humane antilichaamrespons tegen <i>Staphylococcus aureus</i> tijdens kolonisatie en infectie <i>N.J. Verkaik, W.J.B. van Wamel, A. van Belkum</i>	38
Rubrieken	
Agenda	40
Personalia	41
Promoties	42

Foto omslag: 30-wells micro-immunofluorescentie
©Loes van Damme, Roel Verkooijen, afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam

Advertentie Ambisone

Afscheid

Ongetwijfeld is het ook u wel eens opgevallen dat antibiotica altijd in priemgetallen gedoseerd worden. Een ‘kuur’ duurt zelden anders dan een, drie, vijf of zeven dagen. Duurt zij langer, dan altijd in een veelvoud van zeven en/of tien dagen. Zeg bij uw volgende IC-visitatie eens dat de Tazocin zes dagen gegeven moet worden en u heeft grote kans dat er fronsend uw richting op wordt gekeken. Een week of twee klinkt blijkbaar overtuigender dan een dag of vijftien, tien dagen bekt erudierter dan elf. Wat op zich raar is: elf is het eerste priemgetal na zeven en bestaat bovendien uit tweemaal het kleinste (en eerste) priemgetal. Waarom riep de PSV-aanhang onlangs “tien-tien-tien” bij het treffen met Feyenoord? Omdat “elf-elf-elf” niet klinkt? En dus werd de elfde afgekeurd en was iedereen (in Eindhoven) tevreden. Raar eigenlijk: het was toch een elftal op het veld en geen tiental?

Dit jaar ben ik vijf jaar hoofdredacteur van het NTMM. Alhoewel het NTMM geen commissie of bestuur is met een maximale zittingsduur van de leden, is het niet verkeerd om na vijf jaar de balans op te maken. Vijf omdat het een priemgetal is, vijf omdat het een eerste lustrum is, vijf omdat ik rechts vijf vingers heb, vijf omdat dit laatste links ook het geval is. Enfin, u begrijpt me.

Terugkijkend op de afgelopen vijf jaar NTMM zie ik veel veranderingen. Vooral de (nu niet meer zo) nieuwe lay-out. Met een knipoog naar het verleden, want Heiman en ik waren niet vies van wat nostalgie. Weloverwogen maakten we de keuze voor een ‘clubblad’ en niet voor (het zoveelste) wetenschappelijke tijdschrift. Maar dan wel een clubblad met wetenschappelijke artikelen, want van polderen waren we ook niet vies. Een en ander werd beklonken tijdens een voortreffelijk etentje bij de Chinees met Gijs Ruijs (tot dan toe had ik nog nooit van *soft shell crab* gehoord of kleine dooie vogeltjes gegeten). Een clubblad dus, en zo heb ik ook altijd geprobeerd invulling te geven aan het hoofdredacteurschap en de hoofdredactionele commentaren. Waar mogelijk luchtig, waar nodig bezorgd. Maar steeds

vanuit de beleving van een perifere arts-microbioloog. Dit laatste maakte de samenwerking met Wim Ang (Heiman’s opvolger) bijna symbiotisch: academie en ‘het veld’ aan het hoofd van de redactie. Het bleek een goede mix waar ik in ieder geval veel plezier aan heb beleefd.

In de afgelopen vijf jaar heb ik ook mijn werk en werkomgeving zien veranderen. Soms schreef ik er over, zoals toen ik stafvoorzitter geworden was. Soms zweeg ik er over. Omdat sommige ervaringen binnen mijn werkomgeving nu eenmaal geen parel op de kroon van ons mooie specialisme waren. Hoe dan ook, drie jaar geleden kwam ik alleen voor de praktijk te staan. De combinatie van een solopraktijk met het stafvoorzitterschap maakte dat ik stilaan steeds minder tijd voor mijn hoofdredactionele verplichtingen had. Dit maakte weer dat ik me steeds schuldiger tegenover Wim, de redactie en u, de lezer, voelde. Deze zomer heb ik nagedacht over de komende vijf jaar. Er komt veel stafwerk aan vanwege de invoering van een budgetsysteem en de mogelijke overgang naar een stafmaatschap. Zeker nu ik voor weer een periode van drie jaar gevraagd en herkozen ben als stafvoorzitter. Dat betekent dat ik keuzes moet maken en een van de keuzes die ik heb gemaakt is om niet langer hoofdredacteur van het NTMM te zijn. Met pijn in het hart, dat wel.

Dat betekent dat dit het laatste onsamenhangende, niet op de inhoud van het NTMM gebaseerde hoofdredactioneel is waar u zich doorheen zit te worstelen. Ditmaal zonder politieke beschouwingen en voorspellingen (hoezeer de laatste voorspellingen die ik maakte ook zijn uitgekomen...). Maar wel vanuit het hart. Van een vrij willekeurige schlemiel die, net als u, ook gewoon meer dan het beste van zijn werk probeert te maken. En nog steeds vrolijk wordt van zijn werk. En van ons clubblad, wat ik als ‘gewoon’ redacteur zal blijven dienen tot ik geen woord meer te schrijven heb. Dat duurt nog wel even, schat ik zo in. Ik wens u een gezegende kerst en een goed Nieuwjaar.

Michiel van Rijn

Dynamisch subspecialisme

A. Vossen

Sinds ik aan de opleiding tot arts-microbioloog ben begonnen, is er veel veranderd in de virologische diagnostiek. Voorheen was het resultaat van de gepaarde serologie of de viruskweek pas bekend als de patiënt alweer thuis of overleden was. Maar met de introductie van steeds meer moleculaire diagnostiek kan de arts-microbioloog tegenwoordig vaak binnen een dag een diagnose stellen en vele anderen verwerpen. Deze ontwikkeling heeft de virologie tot een dynamisch subspecialisme gemaakt. De bijdrage die wij als klinisch virologen kunnen leveren aan differentiaaldiagnose, therapeutisch beleid en infectiepreventie is enorm gegroeid. Afgelopen herfst/winter kwam deze invloed tot uiting in de diagnostiek naar het nieuwe pandemische H1N1-griepvirus, in eerste instantie geleverd door RIVM en de opschalingslaboratoria. Het 24/7 draaien van deze laboratoria heeft geleid tot snelle diagnostiek en daarmee tot adequate behandeling en isolatiemaatregelen. Het zomerseizoen van 2010 had een fraaie enterovirus-/parechovirusverheffing voor ons in petto. Door middel van PCR kon de verwekker snel worden aangetoond en onnodig antibioticagebruik worden voorkomen.

Dit alles is niet mogelijk zonder de expertise van de medisch moleculair microbiologen, oftewel de MMM-ers. Nauwe samenwerking tussen de arts-microbioloog en de MMM-er is essentieel voor het ontwikkelen van een adequaat assortiment aan moleculaire technieken, voor de juiste toepassing hiervan in de klinische setting, voor het in stand houden van de kwaliteit ervan en voor de interpretatie van de verkregen resultaten. De opleiding tot MMM-er levert sinds 2009 met regelmaat nieuwe collega's af en zij verspreiden zich momenteel over alle medisch microbiologische laboratoria in den lande. Dit is een goede ontwikkeling waardoor ook de perifere centra in staat zijn deze essentiële technieken uit te voeren. Daarbij is het wel van belang dat de MMM-er in deze laboratoria een sparring partner treft in de vorm van een gemotiveerde arts-microbioloog.

Ook onze aanvragers hebben namelijk de PCR 'ontdekt'; het werkt zelfs als een soort toverwoord. Het gevolg is dat de aanvrager nu te pas en te onpas een PCR wenst te hebben. En hier is een sturende rol weggelegd voor de arts-microbioloog. De keuze voor de juiste diagnostische test op het juiste materiaal dient nog steeds te liggen bij de arts-microbioloog. In sommige gevallen zal diagnostiek door middel van serologie meer voor de hand liggen, in andere gevallen het gebruik van meerdere materialen, waaronder bijvoorbeeld een plasmamonster om de uiteindelijke resultaten beter te kunnen interpreteren.

Indien je uitgaat van een analytisch valide uitslag, primair de verantwoording van de MMM-er, dient het resultaat in het licht van de epidemiologische en klinische gegevens te worden geïnterpreteerd, waarbij een Ct-waarde mag worden meegewogen. Deze interpretatie ligt dus weer bij de arts-microbioloog. Maar... kunnen alle artsen-microbioloog wel alles interpreteren wat de MMM-er kan produceren? Wat betekent een positieve cytomegalovirus PCR op een sigmoidbiopt bij een patiënt met M. Crohn en therapieresistente colitis? Wat betekent een parvovirus B19 PCR met Ct-36 op het plasma? Moet de antivirale behandeling met ganciclovir worden gecontinueerd omdat de CMV-PCR op het plasma nog steeds positief is? Gelukkig zullen vele jonge-klaar binnen de medische microbiologie met deze vragen om kunnen gaan of weten ze een oud-opleider in de virologie te vinden voor lastige vragen. Zelfs besluiten enkele jonge-klaar dat verdere verdieping in de klinische virologie tot een verrijking van hun kennis en kunde leidt en willen zij een paar jaar hierin investeren, zeg maar een fellowship 'klinische virologie'. Tja, en voor de oudere garde... bijscholen kan altijd nog.

De 'Transmissieroute' voert naar Sylvia Bruisten, werkzaam bij de GGD in Amsterdam.

Correspondentieadres: A. Vossen, arts-microbioloog, LUMC,
Postbus 9600, 2300 RC Leiden, e-mail: a.c.t.m.vossen@lumc.nl

Eid al-Adha en Anthrax in Bangladesh

H.P. Endtz

Binnenkort is het weer feest. Eid al-Adha of Qurbani, de commemoratie van de bereidheid van Abraham om zijn zoon Ismael te offeren. Zover is het gelukkig nooit gekomen en in plaats daarvan werd een geit geofferd. Het jaarlijkse offerfeest is een van de belangrijkste feestdagen in Bangladesh, een seculiere staat met 160 miljoen inwoners, van wie er 140 miljoen moslim zijn. Bangladesh heeft de grootste bevolkingsdichtheid ter wereld, stadsstaten niet meegerekend. Eid al-Adha is een groot familiefeest waar het geslachte vee gelijkmatig wordt verdeeld onder familieleden, vrienden, armen en daklozen. In de week voor Eid worden honderdduizenden koeien en geiten de hoofdstad Dhaka binnengeloodst om de zestien miljoen inwoners van dienst te zijn. Aan hun grote bruine ogen is duidelijk af te lezen dat zij geen flauw benul hebben van wat er allemaal gaat gebeuren.

Een grote uitbraak van cutane antrax lijkt echter het feestelijke offerfeest grondig te verstoren. De eerste gevallen van cutane antrax werden 19 augustus j.l. gerapporteerd. Ten tijde van dit schrijven (7 oktober 2010) zijn er 607 gevallen gemeld bij het *Institute of Epidemiology, Disease Control and Research* (IEDCR), de Bengaalse CDC. Twaalf van de in totaal 64 districten zijn betrokken bij de uitbraak. Kleinere uitbraken zijn in de afgelopen jaren vaker gerapporteerd. Een actieve surveillance heeft tot op heden geen intestinale of pulmonaire vormen opgespoord. *Case-fatality* is vooralsnog 0%. Eerder epidemiologisch onderzoek legde een verband met geïnfecteerde runderen en geiten. Directe besmetting van de mensen die bij het slachten van de zieke dieren aanwezig waren en ook de consumptie van vlees, afkomstig van de zieke dieren, zijn de belangrijkste transmissiewegen. Mogelijk besmet vlees werd lange tijd voor halve prijs op de markten aangeboden en ook goed verkocht in een land waar nog steeds 81% van de bevolking met minder dan \$2 per dag moet zien rond te komen. Op grote schaal is de veestapel in de aangedane districten gevaccineerd. Karkassen van zieke

dieren worden zo mogelijk verbrand in een incinerator, maar meestal zes voet diep begraven en niet meer in de rivier gesmeten. Een grote informatiecampagne is gestart om de bevolking beter te informeren. *Public health officers* in alle 64 districten van Bangladesh zijn bijgeschoold. Antibiotica worden vrij verstrekt voor deze indicatie. Op 7 oktober verklaarde de overheid dat de situatie onder controle was. De *red alert*-fase is opgeheven. Een moedig besluit dat echter vragen oproept. De politieke druk om drie weken voor Eid al-Adha een dergelijke verklaring af te geven, is groot. De minister van landbouw en visserij beschuldigde onlangs de pers in een persconferentie en sprak over een samenzwering om de prijzen van pluimveevlees op te drijven. Gevreesd moet echter worden dat de epidemie niet voorbij is en dat nieuwe gevallen zullen worden opgespoord in de bekende maar ook in nieuwe districten. Miljoenen koeien en geiten maken zich op voor hun laatste avondmaal. Honderdduizenden koeien en geiten beginnen komende weken aan een lange tocht naar Dhaka. Op grote open markten zullen deze van eigenaar wisselen en worden verspreid onder de 16 miljoen inwoners van Dhaka. Een gezonde koe gaat voor 40.000 taka (€ 450) van de hand, een flinke geit voor 8000 taka (€ 90). Ik zal een geit kopen voor de daklozen uit de buurt. Omstreeks 17 november (afhankelijk van de stand van de maan) zullen alle dieren worden geofferd. Laten we hopen zonder *Bacillus anthracis*. Ik zit dan hoog en droog in Bhutan waar het bloed niet door de straten loopt.

Correspondentieadres: Hubert P. Endtz, MD, Professor of Tropical Bacteriology, Erasmus MC, Rotterdam; Director Laboratory Sciences Division ICDDR, B, Mohakhali, Dhaka-1212, Bangladesh. E-mail: endtz@icddr.org.

Beschouwing pandemie van Nieuwe Influenza-A-virus (H1N1)

J. Kluytmans

Inleiding

Vorig jaar was de wereld in de ban van de pandemie met het Nieuwe Influenza-A-virus (H1N1). De verwachting was dat in het najaar ook Nederland zou worden getroffen. Tijdens de zomermaanden kwamen vanuit de Verenigde Staten en Australië de eerste gegevens beschikbaar over het gedrag van H1N1. Aanpassing van de draaiboeken die Nederlandse ziekenhuizen jaren geleden al hadden gemaakt voor een influenzapandemie was nodig op basis van de karakteristieken van H1N1. Hiervoor werd op instigatie van het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) aan een groep deskundigen gevraagd een praktische leidraad op te stellen.

Trefwoorden: H1N1, Nieuwe Influenza-A-Virus

De leidraad voor ziekenhuizen

Uitgangspunt voor deze leidraad was een optimale bescherming van het personeel en de patiënten, waarbij de inzetbaarheid van het personeel zoveel mogelijk moest blijven gewaarborgd. De aanbevelingen waren primair gebaseerd op de toenmalige inzichten ten aanzien van H1N1, zoals op 20 juli 2009 geformuleerd in een risico-inschatting door het *European Center for Disease Control* ([http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090720_Influenza_A\(H1N1\)_Risk_Assessment.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090720_Influenza_A(H1N1)_Risk_Assessment.pdf)) en vooral gericht op de situatie waarin geen vaccin beschikbaar zou zijn.

In de risico-inschatting van het ECDC werd ervan uitgegaan dat de te verwachten problematiek waarschijnlijk niet zou voortvloeien uit een hogere virulentie van het virus, maar uit de grotere omvang van de vatbare populatie, waardoor er meer patiënten ziek zouden worden en de zorgcapaciteit aanzienlijk zou worden belast.

In de leidraad werd het klassieke beloop van een epidemie vertaald naar drie fases van de pandemie met elk een eigen kleurcodering: groen, oranje en rood. De te nemen maatregelen werden gespecificeerd per fase van de pandemie. De kleurcodes waren vooral bedoeld als hulpmiddel bij de communicatie naar medewerkers, patiënten en bezoek. Daarnaast kon de kleurcodering worden gebruikt voor regionale afstemming, zodat de

beschikbare mensen en middelen optimaal zouden kunnen worden benut.

In de eerste fase van de epidemie, met code groen, is er sprake van beperkte transmissie en zijn er incidentele ziekenhuisopnames. De kwaliteit van zorg is niet in het geding en er is geen of beperkte schaarste van personeel en hulpmiddelen. In deze fase is het beleid vooral gericht op vroegtijdige herkenning van patiënten of medewerkers die zijn besmet met H1N1 en worden meteen isolatiemaatregelen ingesteld. Bij meerdere gevallen kan worden besloten tot cohortisolatie. In principe wijkt het beleid in deze fase niet wezenlijk af van de normale gang van zaken. Dit verandert tijdens de volgende fase met code oranje. In deze fase is er sprake van een snelle toename van de transmissie van H1N1 en de daarmee gepaard gaande opnames. Dit vereist aanpassingen in de organisatie en logistiek van het ziekenhuis. De belangrijkste zaken die in deze fase aan de orde komen, zijn het scheiden van patiëntenstromen, het aanpassen van isolatiemaatregelen en het monitoren van de uitval van medewerkers. Bij te hoge uitval van medewerkers kan het geven van profylaxe met antivirale middelen worden overwogen. In deze fase kunnen ook aanpassingen in de zorg worden doorgevoerd, zoals bijvoorbeeld het uitstellen van electieve opnames. Samenvattend komt het in fase oranje neer op een dermate hoge belasting van de ziekenhuizen dat aanpassingen in de normale bedrijfsvoering nodig zijn, maar dat de kwaliteit van zorg niet wezenlijk in het geding is. Dat verandert als code rood operationeel wordt. Op dat moment is er sprake van maximale transmissie van het H1N1 met een sterke toename van het patiëntenaanbod en de uitval van medewerkers. De capaciteit van de ziekenhuizen schiet tekort en het beleid is erop gericht de schade zoveel mogelijk te beperken. Het is de bedoeling te voorkomen dat code rood in werking treedt. Dit vereist een zorgvuldige en

Correspondentieadres: J. Kluytmans, arts-microbioloog, Amphia Ziekenhuis, locatie Molengracht, Laboratory for Microbiology and Infection control, Postbus 90158, 4800 RK Breda, email: jankluytmans@gmail.com.



actuele monitoring van de beschikbaarheid van mensen en middelen tijdens de voorgaande fases. In de leidraad is dan ook een opsomming gegeven van de daarvoor relevante managementinformatie.

Het beloop van de pandemie

Met deze leidraad als uitgangspunt hebben de ziekenhuizen zich voorbereid op de pandemie. Inmiddels is bekend dat het beloop van de H1N1-pandemie in Europa veel milder is verlopen dan werd gevreesd. Vooral het aantal sterfgevallen is opvallend laag. In week 36 van 2010 zijn er sinds april 2009, 2193 ziekenhuisopnamen en 63 sterfgevallen gemeld (<http://www.rivm.nl/cib/themas/nieuwe-influenza/stand-van-zaken.jsp>). Dit is een fractie van het aantal dodelijke gevallen in een 'normaal' influenzaseizoen. Code oranje is vrijwel nergens aan de orde geweest en code rood in het geheel niet. De verklaring hiervoor is gelegen in de virulentie van het betreffende virus en waarschijnlijk ook de voldoende beschikbaarheid van het vaccin die maakte dat risicogroepen en gezondheidszorgmedewerkers grotendeels konden worden gevaccineerd. Ook de lage incidentie van H1N1 bij ouderen heeft bijgedragen aan de beperkte impact van H1N1 op de volksgezondheid.

Lessen voor de toekomst

Een belangrijke les die kan worden geleerd uit het verloop van de H1N1-pandemie is dat de organisatie van de infectieziektenbestrijding in Nederland anno 2010 goed is geregeld. De centrale coördinerende rol van het CIB was van meet af aan duidelijk. De deskundigen werden door het CIB tijdig en goed betrokken in de formulering van het beleid. Het opstellen daarvan verliep ook bijzonder voortvarend. Zo werd bijvoorbeeld de leidraad voor ziekenhuizen binnen vier weken nadat de opdracht door het CIB was verstrekt, vastgesteld en gedistribueerd. Vervolgens werd deze door de ziekenhuizen geaccepteerd en vertaald in lokaal beleid. Ook de rol van het ECDC is vermeldenswaard. Dit relatief nieuwe instituut vormde een

waardevolle informatiebron voor de actuele situatie ten aanzien van H1N1 in Europa. De interim risico-inschatting van 20 juli 2009 was onmisbaar om de leidraad en andere beleidsstukken te kunnen opstellen.

Een belangrijke voorwaarde voor het voeren van een effectief beleid is een snelle en accurate diagnose van besmetting met H1N1. Aanvankelijk was de diagnostiek sterk gecentraliseerd, maar al snel werd duidelijk dat dit bij een sterke toename van het aantal aanvragen niet voldoende zou zijn. In het najaar was in het merendeel van de Nederlandse ziekenhuizen de diagnostiek lokaal aanwezig, zodat het therapeutische en preventieve beleid efficiënt kon worden uitgevoerd.

De beschikbaarheid van voldoende beschermingsmiddelen voor medewerkers en bezoek tijdens een H1N1-epidemie is van groot belang. In het najaar ontstonden er tekorten aan mondneusmaskers en handalcohol bij fabrikanten. Dit werd veroorzaakt door de grootschalige inkoop van deze middelen door ziekenhuizen en verpleeghuizen. Maar ook andere bedrijven kochten op grote schaal in. Het gebruik van handalcohol in ziekenhuizen is waarschijnlijk nooit zo hoog geweest als in het najaar van 2009, hetgeen als een positief effect van de pandemie kan worden gezien.

Een punt van aandacht is de beperkte capaciteit van de afdelingen voor intensieve zorg in Nederland. Bij een forse toename van het aantal patiënten blijken er onvoldoende mogelijkheden tot uitbreiding te zijn. Deze beperking komt zowel door het tekort aan personele inzet als door de beschikbare apparatuur. Het is aan te bevelen een inventarisatie te maken van de mogelijkheden om hierin meer flexibiliteit aan te brengen.

Ten slotte kwam een effectief vaccin beschikbaar dat in eerste instantie uitsluitend voor de risicogroepen in de bevolking beschikbaar werd gesteld, maar vervolgens ook voor het personeel in de ziekenhuizen. Medio december 2009 waren de vaccinaties van deze groep afgerond. Of deze vaccinatie een belangrijk effect heeft gehad op het beloop van de pandemie in Nederland is onduidelijk.

Conclusies

Samenvattend kan gesteld worden dat we te maken hebben gehad met een bijzonder milde pandemie. Wij kunnen deze pandemie dan ook beschouwen als een goede *test case* of Nederland is voorbereid op een pandemie met een virulenter virus. Vooral op het gebied van de coördinatie, de microbiologische diagnostiek en de organisatie van de infectiepreventie lijkt het huidige beleid goed te functioneren. De capaciteit van de afdelingen voor intensieve zorg is waarschijnlijk onvoldoende om aan de vraag te voldoen tijdens een 'echte' pandemie. Het meest opvallende gevolg van de pandemie is waarschijnlijk het gebruik om niet in de hand maar in de elleboogplooï te hoesten.

Antibioticaresistentiesurveillance in Nederland: ISIS-AR en ISISweb

N. van de Sande-Bruinsma, S. Thijsen, M.A. Leverstein-van Hall

Samenvatting

Sinds 2008 worden gegevens, aanwezig in de laboratoriuminformatiesystemen betreffende klinisch relevante micro-organismen waarvan de ontwikkeling en verspreiding van antibioticaresistentie een bedreiging vormen voor de volksgezondheid, verzameld in ISIS-AR (*Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie*), het door het Cib-RIVM ontwikkelde nationale surveillancesysteem voor antibioticumresistentie. Via de interactieve website ISISweb zijn deze gegevens op verschillende niveaus in te zien door het publiek, de professional en de deelnemende laboratoria. ISISweb is een gezamenlijk initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en het Cib-RIVM en is eigendom van de NVMM. Eind 2010 zullen naar verwachting 27 medisch-microbiologische laboratoria zijn aangesloten op ISIS-AR. ISISweb publiek geeft overzichten van antibioticaresistentie van 11 micro-organismen, die zijn te specificeren naar periode, leeftijd, geslacht, materiaal, instellingstype en afdeling. Laboratoria die deelnemen aan ISIS-AR hebben toegang tot het besloten deel van de website en kunnen hier hun data in meer detail bekijken en anoniem spiegelen met de overige deelnemers. In de afgelopen jaren hebben ISIS-AR en ISISweb zich ontwikkeld tot een belangrijke surveillancesysteem en portaal voor de situatie van antibioticaresistentie in Nederland. Hierbij waren de betrokkenheid en intensieve samenwerking met de deelnemende laboratoria en de beroepsgroep van cruciaal belang. De intensieve samenwerking tussen het Cib-RIVM en de NVMM heeft ervoor gezorgd dat ISIS-AR en ISISweb elkaar hebben verstrekt, wat verdere verbetering- en uitbreidingsmogelijkheden biedt voor de toekomst.

Trefwoorden: ISIS-AR, ISISweb, surveillance, antibioticumresistentie

Inleiding

Sinds 2008 worden gegevens aanwezig in de laboratoriuminformatiesystemen betreffende klinisch relevante micro-

organismen waarvan de ontwikkeling en verspreiding van antibioticaresistentie een bedreiging vormen voor de volksgezondheid, verzameld in ISIS-AR (*Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie*), het door het Cib-RIVM ontwikkelde nationale surveillancesysteem voor antibioticumresistentie. Via de interactieve website ISISweb zijn deze gegevens op verschillende niveaus inzichtelijk voor het publiek, de professional en de deelnemende laboratoria. ISISweb is een gezamenlijk initiatief van de NVMM en het Cib-RIVM en is eigendom van de NVMM. Voor de ontwikkeling van ISISweb heeft de NVMM een werkgroep opgesteld. Dit artikel geeft een overzicht van de mogelijkheden van ISISweb, de achterliggende methodologie van ISIS-AR en een vooruitblik op de toekomst.

ISIS-AR

Vanuit de taak 'de preventie en bestrijding van infectieziekten optimaliseren' heeft het Centrum Infectieziektebestrijding (Cib) van het RIVM een nationaal surveillancesysteem voor antibioticaresistentie, ISIS-AR ontwikkeld. De belangrijkste doelstellingen van ISIS-AR in het kader van de openbare gezondheidszorg zijn het online monitoren van resistentietrends in Nederland en het tijdig kunnen detecteren van multi-institutionele verheffingen (endemisch en epidemisch) van pathogenen en/of resistentiepatronen. Op basis van de ISIS-AR-database kunnen regionale en nationale overzichten worden gegenereerd van de resistentieproblematiek in

S. Thijsen, afdeling Medische Microbiologie, Diaconessenhuis, Utrecht, M.A. Leverstein-van Hall, afdeling Epidemiologie en Surveillance, Centrum Infectieziektebestrijding (EPI-Cib), Rijksinstituut Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven, Afdeling Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU), Utrecht.
Correspondentieadres: N. van de Sande-Bruinsma, afdeling Epidemiologie en Surveillance, Centrum Infectieziektebestrijding (EPI-Cib), Rijksinstituut Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven, e-mail: nienke.van.de.sande@rivm.nl.

ziekenhuizen, verpleeghuizen en huisartspraktijken. Maandelijks krijgen deelnemende laboratoria een terugrapportage met daarin genoemd de exceptionele fenotypen en andere bijzondere waarnemingen waarover per e-mail en mondeling feedback plaatsvindt. Hiermee wordt de kwaliteit van de database gewaarborgd en wordt een bijdrage geleverd aan de kwaliteit van de rapportages van de deelnemende laboratoria. Daarnaast vormt ISIS-AR een waardevolle bron van gegevens voor wetenschappelijk onderzoek. Tot nog toe zijn in 2010 twaalf dataverzoeken gehonoreerd door de registratiecommissie. Meer achtergrondinformatie over ISIS-AR is te vinden op www.isis-web.nl. De precieze toestandkoming van ISIS-AR staat beschreven in een artikel van Leverstein-van Hall et al.¹

Deelnemende laboratoria

Eind 2010 zullen naar verwachting 27 medisch-microbiologische laboratoria zijn aangesloten op ISIS-AR (<http://www.isis-web.nl/actueel/deelnemers/>) waarvan de data vanaf 1 januari 2008 in de ISIS-AR-database zullen zijn opgenomen. Sinds de start van ISIS-AR in juni 2007 is het aansluiten van laboratoria een continu proces geweest. Deelnemers van ISIS-AR hebben een samenwerkingsovereenkomst met gebruiksreglement getekend met het CIB en de NVMM. Belangrijk punt hierbij is dat de data niet herleidbaar zijn tot patiënten, ziekenhuizen en laboratoria, gerelateerd aan de *Wet Openbaar Bestuur* (WOB) en de *Wet Bescherming Persoonsgegevens* (WBP). De wijze waarop de minister van VWS, als formeel verantwoordelijke, de uitzonderingsgronden uit de WOB toepast bij een verzoek om verstrekking van wetenschappelijke gegevens van het RIVM/CIB is vastgelegd in een document.² Tevens is een stuurgroep geformeerd waarin op voordracht van de NVMM één van haar bestuursleden en een vertegenwoordiger van de in ISIS-AR deelnemende MML's zitting hebben. Het RIVM heeft tevens twee vertegenwoordigers in de stuurgroep, waaronder de projectleider ISIS-AR. De Stuurgroep adviseert de MML's en de directeur van het RIVM/CIB en beslist over wijzigingen in de *Handleiding ISIS-AR*, nadat de deelnemers zijn gehoord.

Methodologie van gegevensverzameling

Isolaten

Alle positieve kweken met een antibiogram worden verzameld. Voor analysedoeleinden wordt standaard uitgegaan van het eerste isolaat per patiënt per jaar, maar alle opeenvolgende kweken van dezelfde patiënt zijn in de ISIS-AR-database opgenomen. Hierdoor gaat geen kostbare informatie verloren en kan een patiënt worden gevolgd in de tijd. Het materiaal en de herkomst van het isolaat zijn volgens de semantische standaard opgeslagen. Aangezien alle positieve kweken worden opgenomen in de ISIS-AR-database dient er onderscheid te worden gemaakt tussen klinische en screeningsisolaten. De reden is inclusie

van screeningsisolaten, die vaak worden gekweekt op selectief medium, dat kan leiden tot een overschatting van het percentage antibioticaresistentie. Helaas hebben laboratoria in hun LIMS-systeem vaak geen apart veld waarin wordt aangegeven of het screening, inventarisatie of klinische kweek is. Via het materiaal (van bijvoorbeeld keel, neus of perineum) en de geregistreerde vraagstelling kan deze onderverdeling echter wel vaak tot op een bepaalde hoogte worden gemaakt.

Antimicrobiële gevoeligheidsbepalingen

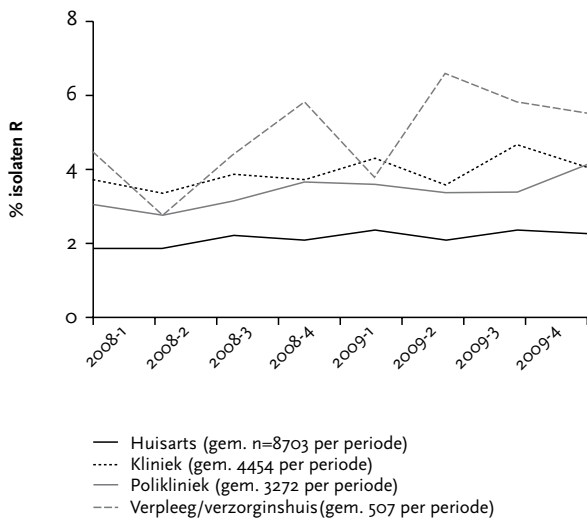
Bij elk micro-organisme is een lijst van relevante antimicrobiële middelen opgesteld waarvan de S-, I- en R-interpretatie wordt verzameld. Bij de presentaties van resistentiepercentages in bijvoorbeeld *Nethmap* wordt uitgegaan van de interpretatie van het laboratorium, als verantwoordelijkheid van de specialist. Door het gebruik van verschillende richtlijnen en jaargangen kan deze interpretatie verschillen. In de ISIS-AR-database worden ook de ruwe MIC-waarden en E-test-resultaten verzameld, die voor onderzoeksdoeleinden via de registratiecommissie kunnen worden opgevraagd.

Patiëntkarakteristieken

Informatie over de patiënt die beschikbaar is in het LIMS van het laboratorium is tevens opgenomen in de ISIS-AR-database. Volgens de WPB zijn alleen jaar en maand van geboorte en de eerste vier cijfers van de postcode opgenomen, zodat herleidbaarheid van gegevens wordt uitgesloten. Als in de toekomst het burgerservicenummer op nationaal niveau is geïmplementeerd in de gezondheidszorg, is de ISIS-AR-database erop voorbereid om deze nummers (versleuteld) op te nemen. Ook het type instelling waar de patiënt zich bevond tijdens monsterafname is geregistreerd (*figuur 1*). Bij het vergelijken van data tussen verschillende instellingstypen als huisartsenpraktijken, ziekenhuizen of verpleeghuizen dient men rekening te houden met de invloed op de resistentiepercentages ten gevolge van 'selectief insturen'. Bij huisartsen en verpleeghuizen worden vaak pas kweken ingestuurd voor gevoeligheidsbepaling na (herhaald) falen van de therapie, wat tot een overschatting van het percentage resistentie kan leiden.

Bij de ziekenhuispatiënten kan nog een verdere opsplitsing naar het soort afdeling worden gemaakt (zoals intensivere-afdelingen, *figuur 2B*). Tussen de instellingstypen is ook sprake van verschillende patiëntpopulaties, zoals in verpleeghuizen waar voornamelijk ouderen (> 65 jaar) worden verpleegd (*figuur 2A*). Binnen een instellingstype kunnen er ook grote verschillen in patiëntpopulaties zijn. Binnen ziekenhuizen is dit vaak afhankelijk van de aanwezige specialisaties, de grootte van het ziekenhuis en ic-afdelingen en de locatie van het ziekenhuis.

Figuur 1. Percentage cefalosporineresistente *E. coli* per kwartaal per instellingstype
Bron: www.ISIS-web.nl, 1-11-2010.



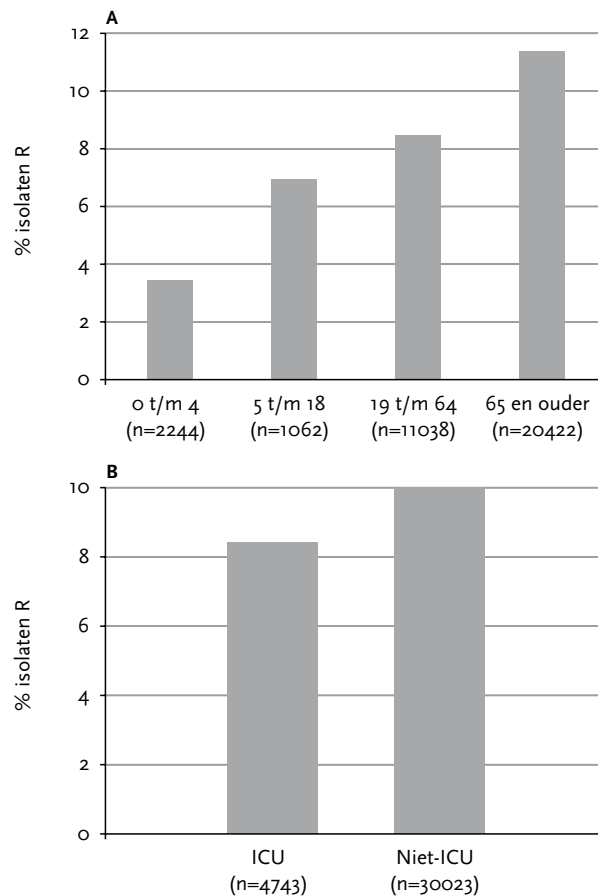
Toelichting figuur 1. Binnen alle instellingstypen wordt een lichte toename van het percentage cefalosporineresistentie bij klinische *E. coli*-isolaten over de tijd waargenomen. Het percentage lag eind 2009 het hoogst bij *E. coli*-isolaten afkomstig van verpleeg- en verzorgingshuizen (5,5%) en was het laagst bij huisartsen (2,3%).

Dataverwerking en standaardisatie

Deelnemende laboratoria sturen maandelijks vanuit hun laboratoriuminformatiesysteem (LIS) de anonieme patiënt- en isolaatgegevens in een standaard formaat naar het RIVM. Dit bestand wordt geproduceerd met behulp van een lokaal geïnstalleerd programma dat elke maand (automatisch) wordt gedraaid. Via een veilige FTP (*File Transfer Protocol*) worden de bestanden volledig gestandaardiseerd naar het RIVM gestuurd. Zodra de data worden ingelezen in de ISIS-AR-database vindt er een vertaalslag plaats om alle data op uniforme wijze aan de nationale databank toe te voegen.

Het ISIS-AR-team is nauw betrokken bij het project *Eenheid van Taal* van NICTIZ, zodat ISIS-AR is voorbereid op de toekomstige overgang naar de internationale codestelsels SNOMED (*Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms*) en LOINC (*Logical Observation Identifiers Names and Codes*). NICTIZ is het landelijke expertisecentrum dat ontwikkeling van ICT in de zorg faciliteert. Laboratoriuminformatie komt in toenemende mate elektronisch beschikbaar. Laboratoria worden elektronisch ontsloten en informatie wordt steeds meer gedeeld. Om informatie goed te kunnen delen, dient deze informatie door alle partijen ook eenduidig te kunnen worden geïnterpreteerd. Gebruik van de codestelsels LOINC en SNOMED CT is hiervoor vereist. Het project *e-Lab Eenheid van Taal* realiseert de LOINC/SNOMED CT-standaard voor klinisch chemische en medisch-

Figuur 2. A. Percentage ciprofloxacineresistente *E. coli* per leeftijdsgroep en B. afdelingstype in 2009
Bron: www.ISIS-web.nl, 1-11-2010.



Toelichting figuur 2. A. Het percentage ciprofloxacineresistentie bij klinische *E. coli* is bij ouderen van 65 jaar of ouder al meer dan 10%. B. Het percentage ciprofloxacineresistentie is op de ICU lager dan op de andere afdelingen. Dit zou verklaard kunnen worden doordat de gemiddelde leeftijd van IC-patiënten lager is dan die van de patiënten op de overige afdelingen.

microbiologische laboratoriuminformatie in Nederland. Deze standaard wordt gerealiseerd met inzet van een aantal partijen. Daartoe is op 28 september 2010 is het convenant '*e-Lab Eenheid van Taal*' bij NICTIZ in Den Haag ondertekend door het NVKC, NVMM, SKML, NHG, IHE, RIVM en NICTIZ.

Naast de standaardisatie van de codes is standaardisatie van de MIC-bepalingen en breekpunten in de laboratoria van minstens zo groot belang. Vanuit ISIS-AR is dan ook actief meegewerkt om de EUCAST-richtlijnen de NVMM-standaard te laten worden hetgeen in de NVMM-najaarsvergadering 2009 een feit is geworden. Tot voor kort gebruikte het merendeel van de Nederlandse laboratoria in wisselende combinaties de CLSI- en CRG-richtlijnen en een deel is nu bezig de transitie naar EUCAST te maken. Een algemene transitie naar de EUCAST-richtlijnen zal de vergelijkbaarheid van gegevens aanzienlijk verbeteren. Binnen ISIS-AR is de discussie

gaande of invoering van de EUCAST-richtlijnen een vereiste zal zijn voor participatie aan de ISIS-AR.

Kwaliteitscontrole

Voor alle surveillancesystemen geldt dat de kwaliteit van het systeem afhankelijk is van de kwaliteit van de gegevens die binnenkomen. Tijdens het inlezen van de data voert het surveillancesysteem een aantal automatische kwaliteitscontroles uit, die afwijkingen in aantallen, missende waarden en interpretatieregels (op basis van EUCAST-criteria) controleert. Naast deze technische controle vindt bij de verwerking van de gegevens in de ISIS-AR-database ook een inhoudelijke controle op de data plaats. Laboratoria ontvangen van elke maandelijkse inzending een terugrapportage voor verschillende doeleinden: 1) controle van de ingestuurde data door de datamanager en indien nodig de arts-microbioloog van het deelnemend laboratorium; voordat de terugrapportage naar een laboratorium wordt gestuurd, wordt deze eerst

gecontroleerd door de epidemioloog en in gedefinieerde situaties door de arts-microbioloog van het ISIS-AR-team. Eventuele bijzonderheden worden vermeld bij het versturen van de terugrapportage; 2) daarnaast worden onbekende waarden (bijv. een nieuwe afdeling) aangegeven op de terugrapportage, zodat deze kunnen worden gecorrigeerd dan wel worden opgenomen in de database; 3) belangrijk onderdeel is ook de tabel met bijzondere resistentie die ter confirmatie wordt voorgelegd aan de arts-microbioloog van het insturende laboratorium (tabel 1). Soms blijkt dat er bijvoorbeeld nog geen confirmatie van het bijzondere resistentiepatroon heeft plaatsgevonden, en dat na confirmatie de stam toch gevoelig blijkt te zijn. Dit kan dan worden gecorrigeerd in de ISIS-AR-database en worden de juiste gegevens zichtbaar op ISISweb.

ISISweb (www.isis-web.nl)

In 2008 is gestart met de bouw van ISISweb met als doel de ISIS-AR-database te ontsluiten voor zowel participerende

Tabel 1. Bijzonder resistente micro-organismen (HRMO), gerapporteerd aan ISIS-AR in 2009
Bron: Nethmap 2010.

	HRMO (N)	HRMO (% GETEST)	HRMO/100.000 PATIËNTDAGEN
<i>E. coli</i> 3 ^e -generatiecefalosporineresistent	713	4,97	24,13
<i>Klebsiella</i> spp. 3 ^e -generatiecefalosporineresistent	222	5,78	7,51
Andere <i>Enterobacteriaceae</i> ESBL-positief	115		3,89
• <i>Citrobacter</i> spp. ESBL-positief	(26)		(0,88)
• <i>Enterobacter cloacae</i> ESBL-positief	(76)		(2,57)
<i>E. coli</i> fluoroquinolonen- en aminoglycosideresistent	577	4,03	19,53
<i>Klebsiella</i> spp. fluoroquinolonen- en aminoglycosideresistent	96	2,53	3,25
Andere <i>Enterobacteriaceae</i> resistent voor fluoroquinolonen, aminoglycosiden en co-trimoxazol*	113	1,97	3,82
<i>E. coli</i> carbapenemresistent	0	0,00	0,00
<i>Klebsiella</i> spp. carbapenemresistent	1	0,03	0,03
Andere <i>Enterobacteriaceae</i> (excl. <i>proteus</i>) carbapenemresistent	2	0,06	0,07
<i>P. mirabilis</i> meropenemresistent	0	0,00	0,00
<i>Acinobacter</i> spp. carbapenemresistent	24	6,35	0,81
<i>Acinobacter</i> spp. resistent voor fluoroquinolonen, ceftazidime/aminoglycosiden*	1	1,35	0,03
<i>S. maltophilia</i> cotrimoxazolresistent	31	5,30	1,05
Andere niet-fermenters (<i>P. aeruginosa</i>) resistent voor fluoroquinolonen, ceftazidime, aminoglycosiden, carbapenems, piperacilline**	142	4,16	4,81
<i>P. aeruginosa</i> resistent voor colistine	45	1,82	1,52
<i>S. pneumoniae</i> penicillineresistent	22	1,40	0,74
<i>S. pneumoniae</i> vancomycineresistent	0	0,00	0,00
<i>Enterococcus faecium</i> penicilline- en vancomycineresistent	6	0,44	0,20
Andere <i>Enterococcus</i> spp. penicilline- en vancomycineresistent	3	0,07	0,10
Totaal	2113		71,49

* ten minste resistent voor twee van de indicatorantibiotica(groepen)

** ten minste resistent voor drie van de indicatorantibiotica(groepen)

Toelichting tabel 1. In totaal 2.113 BRMO's van de bijna 50.000 isolaten (4%) zijn gerapporteerd aan ISIS-AR in 2009. Dit komt neer op een schatting van 71 BRMO per 100.000 patiëntdagen in Nederland. Het merendeel van de BRMO (n=2.113) bestond uit klinische *E. coli*-isolaten resistent voor 3^e-generatiecefalosporines (34%), gecombineerd resistent voor fluoroquinolonen en aminoglycosiden (27%), en *Klebsiella* spp. resistent voor 3^e-generatiecefalosporines (11%). De helft van de BRMO was ESBL-positief. De impact die BRMO hebben op de behandeling van patiënten en de algemene volksgezondheid is duidelijk; beperkte werkzame antibiotica zijn beschikbaar en intensieve preventieve maatregelen zijn nodig om verdere verspreiding te voorkomen.

laboratoria, zorgprofessionals en het publiek. ISISweb is een gezamenlijk initiatief van de NVMM en het Clb-RIVM en is eigendom van de NVMM. Voor de ontwikkeling van ISISweb heeft de NVMM een werkgroep ingesteld waarin een aantal artsen-microbioloog, ICT-experts en leden van het ISIS-AR-team zitting hebben. Via de interactieve website ISISweb zijn de gegevens van ISIS-AR op verschillende niveaus inzichtelijk voor het publiek, de professional en de deelnemende laboratoria. Er zijn twee varianten van ISISweb: ISISweb publiek en ISISweb besloten.

ISISweb publiek

Het publieke deel van de website is vrij toegankelijk voor iedereen die interesse heeft in de ontwikkeling van antibiotica-resistentie in Nederland (beleidsmakers, professionals) (figuur 3). ISISweb publiek geeft overzichten van antibioticaresistentie van 11 micro-organismen, die zijn te specificeren naar periode, leeftijd, geslacht, materiaal, instellingstype en afdeling (tabel 2, figuur 4). Hierdoor zijn gegevens te vergelijken tussen verschillende categorieën en in de tijd. ISISweb publiek bevat alleen gegevens over klinische isolaten en deze zijn geaggregeerd op nationaal niveau. Voor weergave van de gegevens is een minimum aantal isolaten van 100 nodig.

Figuur 3. Voorbeeld van het interactieve publieke deel van ISISweb (www.ISIS-web.nl)

The screenshot shows the ISISweb public interface with the following sections:

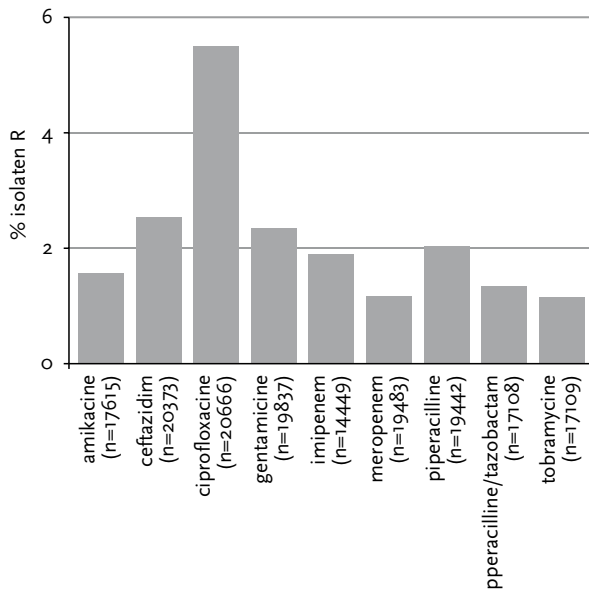
- Patiënt:**
 - Leeftijdsgroep van: 0 t/m 4 tot en met: 65 en ouder
 - Geslacht: Man Vrouw Onbekend
 - Monster afname van: 1-1-2009 tot en met: 31-7-2010
- Lab aanvraag:**
 - Materiaal: Alle
- Instelling:**
 - Instellingstype: Alle
 - Afdelingstype: Alle
- Micro-organisme:**
 - Micro-organisme: Maak een keuze
- Antibioticum:**
 - Soort: Maak een keuze
- Uitvoer:**
 - Type: Resistentie-overzicht - grafiek antibioticum
- Uitvoeropties:**
 - Ongestackt Gestackt
 - Gevoeligheid: S I R

Buttons: Genereren, Reset Selectie, Zoek, Afdrukken.

Tabel 2. Het totaal aantal eerste isolaten per patiënt per micro-organisme in 2009 beschikbaar op ISISweb publiek
Bron: www.isis-web.nl, 1-11-2010.

	HUISARTS	KLINIEK	POLIKLINIEK	VERPLEEG-/VERZORGINGSHUIS
Coagulase-negatieve stafylokokken	1571	4758	2227	77
<i>Enterobacter cloacae</i> -groep	1218	2045	1115	119
<i>Enterococcus faecalis</i>	3445	3236	2526	368
<i>Enterococcus faecium</i>	78	1581	289	42
<i>Escherichia coli</i>	35254	17279	12688	2186
<i>Haemophilus influenzae</i>	758	2659	2544	139
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3606	3296	2227	452
<i>Proteus mirabilis</i>	3975	3143	2188	897
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2766	3857	3179	443
<i>Staphylococcus aureus</i>	5793	7885	10671	654
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	332	1791	1550	31

Figuur 4. Percentage resistente klinische *P. aeruginosa*-isolaten voor de relevante antibiotica in 2009
Bron: www.ISIS-web.nl, 1-11-2010.



Toelichting figuur 4. Het hoogste percentage resistentie van *P. aeruginosa* voor de relevante antibiotica werd gerapporteerd voor ciprofloxacin (5,2%). Ceftazidime, gentamicine en piperacilline resistente lag net boven de 2%. Het resistentiepercentage van de overige gerapporteerde antibiotica lag tussen de 1 en 2%.

ISISweb besloten

Laboratoria die deelnemen aan ISIS-AR hebben toegang tot het besloten deel van de website, en kunnen hier hun data in meer detail bekijken en anoniem spiegelen met de overige deelnemers. De deelnemende laboratoria kunnen op drie niveaus data bekijken: 1) als individueel laboratorium, 2) in samenwerkingsverband (na toestemming van betreffende laboratoria) en 3) op nationaal niveau. Op individueel en samenwerkingsverbandsniveau kan een laboratorium op isoalaatniveau de achterliggende database van een gekozen selectie exporteren. Op deze manier kan een lab zijn eigen labnummers uitdraaien van bijvoorbeeld ESBL-bloedkweken en controleren om welke patiënten het gaat. Tevens kan een lab op deze niveaus het percentage resistentie per instelling bekijken. Op die manier kan ISISweb goed worden gebruikt worden voor de resistentieoverzichten die de ziekenhuizen per kwartaal moeten uitdraaien (op voorspraak van de inspectie).

Op de website, www.isis-web.nl, vindt u allerlei achtergrondinformatie over ISIS-AR en ISISweb. Er is een handleiding beschikbaar om de mogelijkheden van ISISweb toe te lichten en er is een leeswijzer die de interpretatie van de data vergemakkelijkt. Tevens zijn er filmpjes via de website beschikbaar waar – aan de hand van een voorbeeld – wordt uitgelegd hoe het interactieve gedeelte van de website werkt.

Toekomst ISIS-AR en ISISweb

ISIS-AR korte termijn

De opzet van ISIS-AR is onderverdeeld in korte- en lange-termijnafspraken. De doelstellingen van ISIS-AR korte termijn (opgesteld in juli 2007) zijn gerealiseerd en zijn hieronder weergegeven:

1. Het verzamelen en analyseren van resistentiedata van klinische relevante pathogenen voor het monitoren van trends (EARSS, *Nethmap*):
 - ISIS-AR levert data aan EARS-net en *Nethmap* en via ISISweb zijn resistentiedata vrij beschikbaar online.
2. Produceren van spiegelgegevens:
 - Voor deelnemende laboratoria zijn op detailniveau resistentiedata beschikbaar ten behoeve van de patiëntenzorg;
 - Via ISISweb kunnen laboratoria hun data spiegelen;
 - De terugrapportages inclusief een overzicht van BRMO kunnen bijdragen aan de kwaliteit van de rapportages.
3. Tijdig detecteren van multi-institutionele epidemische verheffingen (interventie mogelijk):
 - Detectie is succesvol gebleken uit de detectie van de toenemende prevalentie van ESBL en de opkomst van *carbapenemase*-organismen.
4. Actief reageren op nieuwe resistentieproblematiek:
 - Snelle reactie heeft geleid tot de ontwikkeling van ESBL- en concept-carbapenemase-detectierichtlijnen³ en ondersteuning van infectiecontrole;⁴
 - Opzet van de nationale ESBL-studie met als doel inzicht te verkrijgen in de (moleculaire) epidemiologie van ESBL-genen en plasmiden.

ISIS-AR lange termijn

De commissie 'ISIS-AR lange termijn' heeft op 12 maart 2008 een rapport uitgebracht met daarbij een lijst aanbevelingen voor ISIS-AR op de lange termijn (www.isis-web.nl). De cursieve punten zijn al gerealiseerd in ISIS-AR.

Aanbevelingen ISIS-AR lange termijn betroffen:

- A. *Alle labs moeten kunnen aansluiten als zij dat willen.*
- B. *Uitbreiden van micro-organismen.*
- C. *Feedback aan deelnemers inclusief terugkoppeling van ongewone bevindingen.*
- D. *Terugkoppelen van teller- en noemergegevens aan deelnemers.*
- E. *Automatische terugkoppeling van nader te definiëren overzichten, evenals een interactieve website waar deelnemers zelf hun zoekopdrachten op een gebruiksvriendelijke manier kunnen opstellen (ISIS-web).*
- F. *Web-based vraagbaak waarbij professionals/deskundigen antwoord kunnen geven op gestelde vragen.*
- G. *Standaardisatie van data aan de hand van de semantische standaard.*
- H. *Afscherming van zowel patiënt- als ziekenhuisgegevens en de consequenties van de Wet Openbaarheid Bestuur (WOB).*

- I. Koppelingen met diverse andere databasebestanden en met bijvoorbeeld EPD's.
- J. Toekomstige koppelingsmogelijkheden van alle surveillancesystemen (binnen Clb en OGZ, zoals bijv. Osiris) door dezelfde versleutelde identificatie te gebruiken.
- K. *Afspraken aanvraagafhandelingen door de Registratie-commissie.*
- L. *Oprichting van een algemeen ISIS-bestuur (Stuurgroep ISIS-AR).*

ISIS-AR-deelnemersdag

Minstens één keer per jaar vindt er een ISIS-AR-deelnemersdag plaats. Op 23 september j.l. was de deelnemersdag wederom drukbezocht door de artsen-microbioloog van de deelnemende laboratoria. Op de agenda stond onder meer de planning voor 2011. Naast bovengenoemde aanbevelingen werd ook het belang van medisch-microbiologische kennis binnen het ISIS-AR-team sterk benadrukt. Vervolgens werd er een presentatie gegeven over de kwaliteit van de gegevens en het verder optimaliseren hiervan. Tevens werden de vragenformulieren gepresenteerd die in november zullen worden uitgestuurd voor het verzamelen van noemergegevens en achtergrondinformatie van de laboratoria en daaraan gelieerde ziekenhuizen.

Toekomst ISIS-AR en ISISweb

ISIS-AR en ISISweb zijn in hoge mate met elkaar verbonden, wat een goede samenwerking tussen het Clb en de NVMM vereist. De NVMM-werkgroep ISISweb en het ISIS-AR-team van het Clb werken dan ook al een aantal jaar intensief samen. In 2011 zal er een gezamenlijke nieuwe release zijn van ISIS-AR en ISISweb. Een aantal aanbevelingen vanuit de werkgroep ISIS-AR lange termijn zal worden opgepakt en de functionaliteit van ISISweb zal worden uitgebreid. Hieronder staan puntsgewijs de verschillende ontwikkelpunten die eind 2011 zullen worden gerealiseerd:

1. Medio 2011 zal het technisch mogelijk zijn om ook micro-organismen op te nemen in de ISIS-AR-database zonder antibiogram. Steeds vaker wordt alleen een PCR gedaan voor identificatie van micro-organismen, waarna niet in alle gevallen een antibiogram wordt bepaald. Om geen noemergegevens te verliezen, is het daarom van belang dat ook deze isolaten worden opgenomen. Voor elk nieuw micro-organisme dat wordt toegevoegd aan ISIS-AR is het daarbij van cruciaal belang dat de gegevens op gestandaardiseerde wijze kunnen worden aangeleverd.
2. Noemergegevens en achtergrondinformatie van de dataleverancier zijn noodzakelijk voor ieder surveillancesysteem om de betekenis van de data goed te kunnen interpreteren. ISIS-AR kan momenteel percentages resistentie berekenen per micro-organisme (noemer) en het aantal patiënten met een positieve kweek kunnen worden geteld. Via een

jaarlijkse vragenlijst zal ook de volgende informatie worden verzameld: 1) ziekenhuisinformatie (type ziekenhuis, aantal patiëntdagen, dekkingsgraad); met deze informatie zal het mogelijk zijn om specifiek naar resistentiedata van bijv. academische ziekenhuizen te kijken. Deelnemende laboratoria kunnen hun eigen data vergelijken met hetzelfde type ziekenhuizen, en incidenties kunnen worden berekend; MRSA per 100.000 inwoners, BRMO's per 100.000 patiëntdagen; 2) het totaal aantal kweken (van een beperkt aantal materialen), om eventueel te kunnen corrigeren voor 'kweekgedrag' bij het bepalen van resistentiepercentages. Ziekenhuizen en/of medisch specialisten verschillen immers in kweekbeleid. In het ene ziekenhuis wordt bijvoorbeeld standaard een sputum afgenomen bij een ic-opname, terwijl in een ander ziekenhuis dit alleen op indicatie gebeurt; 3) in 2011 zal de functionaliteit van ISISweb onder meer worden uitgebreid met de mogelijkheid isolaten te selecteren op basis van hun gevoeligheid voor meerdere antibiotica. Ook zal naar gelang de behoefte de mogelijkheid worden ontwikkeld standaardrapportages ten behoeve van jaarverslagen te genereren. Nadat de noemergegevens zoals hierboven besproken, zijn verzameld en ingevoerd in de database, zal het ook mogelijk worden om via ISISweb ziekenhuizen met elkaar te vergelijken op basis van de zorgclassificatie (bijv. academische ziekenhuizen).

Conclusie

In de afgelopen jaren hebben ISIS-AR en ISISweb zich ontwikkeld tot een belangrijk resistentiesurveillancesysteem en portaal voor de situatie van antibiotica-resistentie in Nederland. Hierbij waren de betrokkenheid en intensieve samenwerking met de deelnemende laboratoria en de beroepsgroep van cruciaal belang. De intensieve samenwerking tussen het Clb-RIVM en de NVMM heeft ervoor gezorgd dat ISIS-AR en ISISweb elkaar hebben verstrekt, wat verdere verbetering- en uitbreidingsmogelijkheden biedt voor de toekomst.

Abstract

Since 2008, data present in the laboratory information systems on clinically relevant micro-organisms that threaten public health due to the development and spread

Leden ISIS-AR-team 2009-2010

NAAM	FUNCTIE
Maurine Leverstein-van Hall	Projectleider
Nienke van de Sande-Bruinsma	Projectcoördinator
Jan Muilwijk Ineke Roede	Epidemioloog
Jos Monen Jeroen Alblas	Datamanagement

Overzicht van laboratoria die deelnemen aan ISIS-AR

PLAATS	ORGANISATIE	DATA IN ISISWEB
Amsterdam	Academisch Medisch Centrum	2011
Amsterdam	Onze Lieve Vrouwe Gasthuis	2010
Amsterdam	Streeklaboratorium GGD Amsterdam	2011
Amsterdam	VUmc	2011
Alkmaar	Medisch Centrum Alkmaar	Ja
Apeldoorn	Gelreziekenhuizen	Ja
Arnhem	Alysis Zorggroep	Ja
Bergen op Zoom	Lievensberg Ziekenhuis	Ja
Breda	Amphia ziekenhuis,	Ja
Delft	Diagnostisch Centrum SSDZ	Ja
Den Bosch	Jeroen Bosch Ziekenhuis, locatie Groot Ziekengasthuis	Ja
Den Haag	Medisch Centrum Haaglanden	2011
Den Haag	HagaZiekenhuis	2010
Deventer	Deventer Ziekenhuis	Ja
Dordrecht	RLM Dordrecht / Gorinchem	2011
Enschede	Streeklaboratorium voor Medische Microbiologie	2011
Goes	Admiraal De Ruyter Ziekenhuis	Ja
Groningen	Laboratorium voor Infectieziekten	Ja
Groningen	UMC Groningen	2011
Haarlem	Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid	Ja
Heerlen	Atrium Medisch Centrum Parkstad	Ja
Hilversum	Centraal Bacteriologisch en Serologisch Laboratorium	Ja
Leeuwarden	Izore, Centrum Infectieziekten Friesland	Ja
Leiden	LUMC Leiden	Ja
Maastricht	MUMC, Maastricht	2011
Nieuwegein	St. Antonius Ziekenhuis	2011
Nijmegen	Canisius Wilhelmina Ziekenhuis	2010
Nijmegen	UMC St Radboud	Ja
Roosendaal	St. Franciscus Ziekenhuis	Ja
Rotterdam	Erasmus MC	2011
Rotterdam	Maasstad Ziekenhuis	2011
Schiedam	Vlietland Ziekenhuis	2011
Terneuzen	St. Streeklaboratorium Zeeland, locatie Terneuzen	Ja
Tilburg	Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid	Ja
Utrecht	Diakonessenhuis Utrecht	Ja
Utrecht	SALTRO	Ja
Utrecht	UMC Utrecht	Ja
Veldhoven	Stichting PAMM	Ja
Woerden	Zuwe Hofpoort Ziekenhuis	2011
Zaandam	Zaans Medisch Centrum	2011
Zwolle	ISALA-klinieken	Ja

of antibiotic resistance are collected in ISIS-AR (Infectious diseases Surveillance Information System – Antibiotic Resistance) developed Cib-RIVM. Through the interactive website ISISweb these data can be viewed at different levels for the public, professional, and the participating laboratories. ISISweb is a joint initiative of the NVMM and Cib-RIVM and is owned by the NVMM. Currently, 25 medical microbiology laboratories are connected to ISIS-AR and ISISweb. The public part of ISISweb gives overviews of antibiotic resistance of 11 micro-organisms, which can be specified by period, age, sex, material, type of institution and department. Laboratories participating in ISIS-AR have access to the private section of the website, where they can find their data in more detail and can anonymously mirror with the other participants. In past years, ISIS-AR and ISISweb have developed into a major portal and surveillance system for antibiotic resistance in the Netherlands. The commitment and intensive collaboration between the participating laboratories, Cib-RIVM and NVMM have been crucial and provides a good basis for further improvement and expansion opportunities of ISIS-AR and ISISweb in the future.

Dankbetuiging

Met dank aan de laboratoria die deelnemen aan ISIS-AR: dr. J.H. Sloos, Medisch Centrum Alkmaar; prof. dr. C. M. J. E. Vandenbroucke-Grauls, VU-MC, Amsterdam; dr. M.L. van Ogtrop, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam; mw. B.C. van Hees, Gelreziekenhuizen, Apeldoorn; dr. A. van Griethuysen, Alysis Zorggroep, Arnhem; drs. R.G.F. Wintermans, Lievensberg Ziekenhuis, Bergen op Zoom; P.H.J. van Keulen, dr. J.A.J.W. Kluytmans, Amphia ziekenhuis, Breda; dr. R. W. Vreede, Diagnostisch Centrum SSDZ, Delft; dr. P.M. Schneeberger, dr. N.H.M. Renders, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch; dr. C.L. Jansen, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag; dr. R. Brimicombe, HagaZiekenhuis, Den Haag; drs. F.W. Sebens, Deventer Ziekenhuis; dr. J. Keijman, Regionaal Laboratorium Medische Microbiologie, Dordrecht; dr. B. Mulder, Streeklaboratorium voor Medische

Microbiologie, Enschede; dr. L.J.M. Sabbe, Admiraal De Ruyter Ziekenhuis, Goes; dr. J.F.P. Schellekens, Laboratorium voor Infectieziekten, Groningen; drs. J.P. Arends, Universitair Medisch Centrum Groningen; dr. B. Diederer, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem; dr. J.H.T. Wagenvoort, dr. F.S. Stals, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen; mw. dr. J.W. Dorigo-Zetsma, Centraal Bacteriologisch en Serologisch Laboratorium Hilversum/Almere; dr. J.H. van Zeijl, Izore, Centrum Infectieziekten Friesland, Leeuwarden; mw. dr. A.T. Bernards, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden; dr. B.M. de Jongh, dr. B.J.M. Vlamincx, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein; dr. A.M. Horrevorts, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen; dr. P. Sturm, UMC St Radboud, Nijmegen; drs. R.G.F. Wintermans, Franciscusziekenhuis, Rosendaal; dr. W.H.F. Goessens, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; dr. B. Moffie, Vlietland Ziekenhuis, Schiedam; dr. B.G.A. Hendrickx, Ziekenhuis ZorgSaam Zeeuws-Vlaanderen, Terneuzen; dr. J.H. Marcelis, dr. A.G.M. Buiting, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Tilburg; dr. C.H.E. Boel, UMC Utrecht; dr. S.F.T. Thijsen, Diaconessenhuis, Utrecht; mw. L. Verhoef, SALTRO, Utrecht; dr. H.T. Tjhie, Stichting PAMM, Veldhoven; dr. G.J.H.M. Ruijs, Isala Klinieken, Zwolle.

Literatuur

1. Leverstein-van Hall MA, Van de Sande-Bruinsma N. ISIS-AR: een nieuw nationaal resistentiesurveillancesysteem. NTMM. 2008;3:10-6.
2. Haringhuizen GB. Handleiding van het RIVM Centrum infectieziektebestrijding, dienstonderdeel van het ministerie van VWS, bij verzoeken op grond van de Wet openbaarheid van bestuur om resultaten of brongegevens van wetenschappelijk onderzoek openbaar te maken. 3 juni 2009; http://www.rivm.nl/cib/binaries/Handleiding%20Wob_tcm92-65651.pdf
3. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, et al. The European NDM-1 Survey Participants. New Delhi metallo-lactamase-1 (NDM-1)-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. *Eurosurveillance* 2010, in press.
4. Leverstein-Van Hall MA, Cohen Stuart JW, Voets GM, et al. Global spread of New Delhi metallo-lactamase 1. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):830-1.
5. Leverstein-van Hall MA, Cohen Stuart JW, Voets GM, et al. Carbapenem resistente Klebsiella pneumoniae na verblijf in het buitenland, *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A2013.

Geschiedenis van de microbiologie

T. Herremans

4 juli 1885, Meissengott, Elzas, Frankrijk

“Dat durf je vast niet nog eens!”

Het hart van de negenjarige Joseph klopte in zijn keel, maar hij grijsde door zijn angst heen naar zijn beste vriend. Luc grijsde terug. Joseph verstevigde de grip op de stok in zijn hand, en gaf de hond aan zijn voeten nog een por. “Zijn jullie helemaal gek geworden”, schreeuwde de plaatselijke kruidenier terwijl hij zijn mand met waren op de grond liet vallen. De waarschuwing kwam te laat. Deze keer was de por in de flank van het door de met de duivel bezeten dier voldoende voor een laatste angstaanjagende woeste aanval richting zijn belager. Zonder aarzeling en met gevaar voor eigen leven sprong de kruidenier boven op de hond en gaf een aantal flinke klappen met zijn houten klompen op de kop van het dier. Bebloed en met veertien beten over zijn hele lichaam werd Joseph onder het dode dier vandaan getrokken.

Luc staarde geschokt en in stilte naar Joseph. In de hele menselijke geschiedenis had nog nooit iemand de beet van een bezeten hond overleefd.....

In de handen van God

Waarom worden honden gek en waarom gaan mensen dood als zij door hen worden gebeten? In de tijd van Joseph hadden de mensen geen enkele notie waarom mensen dood gaan door ziekten. Het was een wereld beheerst door bijgeloof en de meeste verstandige mensen geloofden dat dolle honden en wolven door de duivel waren bezeten. Hun leven lag simpel weg in Gods handen. Het onheil kon elke dag toeslaan...



In de greep van micro-organismen

Pasteur was ervan overtuigd dat de micro-organismen die hij urenlang onder zijn microscoop bestudeerde de oorzaak waren van ziekten bij mens en dier. Hij is een van de eerste pioniers geweest in de jacht op microben die de mensheid voortdurend teisterden en met de dood bedreigden. Het echt bewijzen van zijn theorie kwam echter pas met het werk van zijn grote concurrent Robert Koch, maar belangrijker nog dan het aantonen van deze relatie was het voor Pasteur een manier te vinden om te voorkomen dat mensen ziek worden en doodgaan door deze kleine organismen.

De laatste grote ontdekking van Pasteur

Pasteur was absoluut geen bescheiden man. Hij liet nooit een kans liggen zijn successen in te wrijven bij de elite die zijn werk niet altijd meteen accepteerde. En successen waren er vele, bedenk maar eens hoeveel levens hij heeft beïnvloed door zijn advies aan chirurgen om hun instrumenten eerst uit te koken en door een vlam te halen voor gebruik. Of het eenvoudige truckje dat we allemaal kennen onder de naam pasteurisatie, waarmee door het kort verhitten van melk niet alleen het zuur worden werd voorkomen, maar waarmee ook melk als bron van tuberculose en buiktyfus werd uitgeschakeld. Louis Pasteur is ook de man achter het voorkomen van het verzuren van de Franse wijn, redder van de zijde-industrie, en het voorkomen dat schapen met kuddes tegelijk omkwamen door antrax, of wat te denken van zijn eerste vaccin tegen kippencholera.

Pasteur's laatste grote ontdekking en nalatenschap aan de wereld was het rabiësvaccin in 1885. Waarom hij juist koos voor dit pathogeen blijft een mysterie. Rabiës is namelijk nooit een veelvoorkomende ziekte geweest, maar misschien wel een van de meest angstaanjagende. Hondsdolheid heeft door de eeuwen heen de mensheid altijd gefascineerd. Zo beschreef Shakespeare jaloezie als *poison more deadly than a mad dog's tooth*, maar de fascinatie met rabiës gaat terug naar het jaar 2000 voor

Correspondentieadres: mw. T. Herremans, RIVM/CIB/LIS,
Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, e-mail: tineke.herremans@rivm.nl.

Louis Pasteur (1822-1895)



Christus waar in Mesopotamië al fatale hondenbeten worden beschreven. En ook in de eeuwen daarna worden slachtoffers van dulle wolven- en hondenbeten beschreven door Aristoteles en vele anderen. Het rabiësvirus was te klein om te vangen met zijn microscoop maar dat weerhield Pasteur er niet van jarenlang te experimenteren in zijn lab met door rabiës geïnfecteerde honden en konijnen. Er was geen verdunning van dit dodelijk materiaal te vinden die niet leiden tot een afschuwelijke dood onder deze dieren. Uiteindelijk door ruggenmerg van konijnen, gestorven door hondsdolheid, 14 dagen te laten drogen en in te spuiten bij honden lukte het om deze dieren te beschermen tegen een dodelijke dosis.

Joseph Meister (1876-1940), als negenjarige jongen en later in zijn functie als conciërge van het Louis Pasteur Instituut in Parijs



De ontmoeting van Joseph en Louis

Twee dagen na de rampzalige dag in de Elzas klopte mevrouw Meister samen met haar zoon wanhopig aan bij het laboratorium van Pasteur in Parijs en smeekte hem om Joseph te behandelen. Het moet ongetwijfeld een enorm dilemma voor Pasteur zijn geweest om zijn nog experimentele vaccin op jonge kinderen uit te proberen. Zeker gezien eerdere grote mislukte vaccinatie-experimenten bij schapen met zijn antraxvaccin nog vers in zijn geheugen. Hij vroeg de vrouw die avond om vijf uur terug te komen met Joseph. Pasteur spoedde zich naar Vulpain en Grancher, twee bevriende artsen en bracht ze bij de jongen. Het was overduidelijk dat de jongen zonder ingrijpen zeker ten dode zou zijn opgeschreven en Pasteur besloot de jongen te behandelen met het vaccin dat hij al diverse malen succesvol had toegepast op zijn honden.

Een levenslange relatie

Die avond op 6 juli 1885 werd de eerste vaccinatie gegeven met de verzwakte rabiësorganismen. De volgende dag, en elke daaropvolgende dag kreeg de jongen in totaal 14 injecties met ruggenmergmateriaal van konijnen die waren bezweken aan rabiës. De jongen overleefde de behandeling en toen Joseph na drie maanden nog steeds in een goede gezondheid verkeerde, wist Pasteur dat hij het vaccin tegen rabiës had gevonden. Daarmee was geschiedenis een feit. Joseph Meister werd de eerste persoon die werd gevaccineerd tegen rabiës door Louis Pasteur en daarmee de eerste persoon die succesvol werd behandeld tegen deze dodelijke infectie. Joseph Meister werd later de conciërge en levend ornament van het Pasteur-instituut tot zijn dood in 1940 op 64-jarige leeftijd. Het nieuws van Pasteur's rabiësvaccin verspreidde zich als een lopend vuurtje en vanuit alle uithoeken van de wereld kwamen noodkreten om hulp. Pasteur was de eerste wetenschapper die de mensheid hoop gaf dat met de tijd alle ziekten zouden worden overwonnen. Pasteur wist dat zijn vaccin effectief was, maar geen mens in de wereld wist nog hoe het werkte!

Behoefteraming buitenlandstage onder AIOS medische microbiologie in Nederland

M. Scholing, I. Huijskens

Samenvatting

Een buitenlandstage kan bijdragen aan het (her)kennen en diagnosticeren van infectieziekten, het opdoen van specifieke expertise en ervaring en het aanleggen van een netwerk van contacten met buitenlandse collega's. Om een inschatting te kunnen maken welk percentage van de AIOS medische microbiologie tijdens hun opleiding graag een stage in het buitenland wil doen, hielden wij in aansluiting op de jaarlijkse voortgangstoets 2010 een enquête onder alle AIOS medische microbiologie (AIOS MMB). De resultaten van deze enquête laten een grote discrepantie zien tussen het aantal AIOS MMB dat reeds een buitenlandstage in de opleiding heeft ingepast (15%) en het aantal AIOS MMB dat aangeeft graag een stage in het buitenland te willen doen (75%). De redenen die aan deze discrepantie ten grondslag liggen, zouden verder moeten worden onderzocht.

Trefwoorden: behoefte, AIOS medische microbiologie, buitenland

Inleiding

“Geef artsen in opleiding tot medisch specialist (AIOS) medische microbiologie (MMB) de mogelijkheid ervaring op te doen in het buitenland, als zij dat graag willen”. Met deze stevige *take-home message* wilde ik (corresponderend auteur) graag mijn presentatie afsluiten toen ik werd uitgenodigd te verhalen over de ervaringen en resultaten van mijn wetenschappelijke stage in Malawi tijdens de sessie van de Werkgroep Internationale Medische Microbiologie (WIMM) van de voorjaarsvergadering 2010. Omdat ik mij bewust was dat deze boodschap voortkomt uit mijn toenmalige eigen behoefte kwam direct de vervolgvraag bij mij op of er überhaupt belangstelling is onder AIOS MMB naar een opleidingsstage in het buitenland.

Samen met Inge Huijskens, afgevaardigde AIOS voor de toetscommissie, hebben we met een enquête tijdens de jaarlijkse voortgangstoets voor AIOS MMB een antwoord proberen te krijgen op die vraag. De voorlopige resultaten van deze enquête presenteerden wij al tijdens diezelfde voorjaarsvergadering. In dit artikel presenteren wij de

definitieve uitkomsten van de behoefteraming voor een buitenlandstage onder AIOS MMB.

Materiaal en methoden

In aansluiting op de jaarlijkse voortgangstoets werd aan alle AIOS MMB (totaal 70) gevraagd een enquête in te vullen. In deze anonieme enquête werd gevraagd naar leeftijd, geslacht, jaar van de opleiding en het opleidingsinstituut. Na twee vragen over de bekendheid met en het belang van de WIMM kon worden ingevuld of de AIOS reeds een stage in het buitenland had gelopen (land en stageduur) of dat al een buitenlandstage in de planning stond (continent en stageduur). Vervolgens werd gevraagd naar de behoefte een stage in het buitenland te doen (continent en stageduur) en de bereidheid zelf een project te starten dan wel te participeren in een bestaand project. Afsluitend kon worden aangegeven of de aspecten van internationale microbiologie voldoende aan bod komen in de opleiding tot arts-microbioloog en eventuele opmerkingen naar aanleiding van de enquête konden worden gemaakt.

Resultaten

Alle 66 AIOS MMB die deelnamen aan de voortgangstoets hebben de enquête ingevuld; vier van de 70 AIOS waren afwezig. Het betrof 41 (62%) vrouwelijke en 23 (35%) mannelijke AIOS (van twee AIOS was het geslacht onbekend) met een gemiddelde leeftijd van 33 jaar (26-45). De demografische gegevens, de verdeling van deelnemende AIOS over de opleidingsjaren en verschillende opleidingsinstituten zijn weergegeven in *tabel 1*. Achtentwintig (42%) AIOS hadden al eens eerder van de WIMM gehoord en 86% ziet een toegevoegde waarde van de werkgroep. Vijf respondenten (8%) hadden eerder een stage in het buitenland gelopen (AMC één, EMC één,

I. Huijskens, AIOS medische microbiologie, Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg.
Correspondentieadres: M. Scholing, arts-microbioloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Postbus 95500 1090 HN Amsterdam,
e-mail: m.scholing@olvg.nl

Tabel 1. Demografische gegevens van deelnemende AIOS

SEKSE	AANTAL AIOS (%)
Man	23 (35)
Vrouw	41 (62)
Onbekend	2 (3)
LEEFTIJD (JAAR)	
<30	12 (18)
30-35	45 (68)
36-40	4 (6)
>40	5 (8)
OPLEIDINGSJAAR	
Eerste jaar	14 (21)
Tweede jaar	18 (27)
Derde jaar	14 (21)
Vierde jaar	13 (20)
Vijfde jaar	7 (11)
OPLEIDINGSINSTITUUT	
Academisch Medisch Centrum (AMC)	6 (9)
Erasmus Medisch Centrum (EMC)	8 (12)
Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)	7 (11)
Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC)	4 (6)
Sint Elisabeth Ziekenhuis Tilburg	4 (6)
Universitair Medisch Centrum St Radboud (UMCN)	10 (15)
Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)	7 (11)
Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU)	12 (18)
Vrije Universiteit medisch centrum (VUmc)	8 (12)

LUMC twee, UMCN één). Bezochte landen waren India, Groot-Brittannië, Mexico, Duitsland en de Verenigde Staten. De maximale stageduur bedroeg twee maanden. Zeven respondenten (11%), van wie drie vrouwelijke AIOS, had ten tijde van de toets al een buitenlandstage gepland (AMC twee, EMC één, LUMC één, UMCN één, VUmc twee); details van één van de stages zijn onbekend. De komende tijd kan Afrika op drie AIOS rekenen, Azië op twee en één respondent gaat naar Oceanië. Drie van deze stages hebben een duur van maximaal één maand, drie anderen hebben een duur van zes tot 12 maanden (waaronder twee stages van een vrouwelijke AIOS). Van de AIOS gaf 75% aan behoefte te hebben een opleidingsstage in het buitenland te doen. Acht van de 16 AIOS die geen stage in het buitenland ambieerden, gaven wel

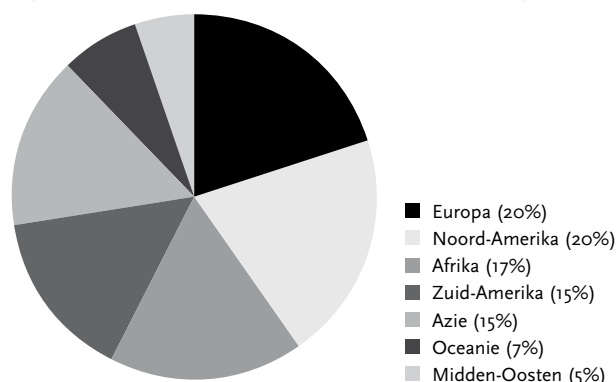
aan samen te willen werken met een buitenlands instituut of zelfs vanuit Nederland een project op te willen zetten. Twee AIOS hadden nog geen ideeën over wel of geen buitenlandstage. Iets minder dan de helft van de AIOS (44%) gaf aan ook zelf een project te willen opstarten, terwijl 56% alleen wilden participeren in bestaande projecten.

Continenten van voorkeur zijn weergegeven in *figuur 1*. De gewenste stageduur was in 51% van de gevallen maximaal drie maanden. Twaalf procent van de AIOS gaf voorkeur aan een duur van maximaal één maand, 26% aan maximaal drie tot zes maanden en 9% een maximale duur van 12 maanden. Voor één respondent is zelfs 12 maanden te kort.

Met het verstrijken van de opleiding was de kans groter dat een AIOS al een buitenlandstage had gelopen en werd de behoefte daaraan kleiner. Oudere AIOS blijken significant vaker zelf een project te willen opzetten dan jongere AIOS. Er zijn echter geen significante verschillen te vinden tussen mannelijke en vrouwelijke AIOS, AIOS van de verschillende opleidingsinstellingen en AIOS met een verschillende opleidingsduur.

Volgens 67% van de AIOS worden de internationale kanten van de medische microbiologie onvoldoende in de opleiding belicht. Informatie over de mogelijkheden tot het volgen van een buitenlandstage is niet voorhanden. Respondenten willen graag naar het buitenland voor verbreding/verdieping van kennis van met name tropische infectieziekten, om inzicht te verkrijgen in de internationale gezondheidszorg en in de functie van medische microbiologie in het buitenland.

Figuur 1. Continenten van voorkeur voor een buitenlandstage



Discussie

De resultaten van deze enquête laten een grote discrepantie zien tussen het aantal AIOS MMB dat reeds een buitenlandstage in de opleiding heeft gelopen (15%) en het aantal AIOS MMB dat aangeeft graag een stage in het buitenland te willen doen (75%). Oudere AIOS die een

buitenlandstage ambiëren, geven vaker dan jongere AIOS aan deze zelf te willen organiseren.

Gezien de verre gaande mondialisering is het onmogelijk onbekend te blijven met infectieziekteproblematiek in het buitenland. De ontwikkelingen op het gebied van vervoer en telecommunicatie maakt de mogelijkheden en noodzaak tot internationale samenwerking steeds groter, maar ook steeds gemakkelijker. Een buitenlandstage kan bijdragen aan het (her)kennen en diagnosticeren van infectieziekten, het opdoen van specifieke expertise en ervaring en het aanleggen van een netwerk van contacten met buitenlandse collega's. Vanuit dit oogpunt is het belangrijk AIOS MMB te stimuleren in hun wens naar een buitenlandstage.

Naast het leerproces van een buitenlandstage is er in grote delen van de wereld ook veel kennis en ervaring uit te dragen. Bij het opstellen van uniforme opleidingseisen in Europa is dankbaar gebruikgemaakt van de opleidingsdocumenten die reeds in Nederland beschikbaar waren.¹ En hoewel AIOS MMB nog niet de bevoegdheden en ervaring van een arts-microbioloog hebben, is het niveau van de opleiding in Nederland dermate hoog dat een waardevolle bijdrage kan worden geleverd in wetenschappelijk onderzoek, diagnostiek, onderwijs en *capacity building*. Het is noodzakelijk en verstandig voor aanvang van de stage het takenpakket en de verantwoordelijkheden met de AIOS te bespreken en vast te leggen.

Indien opleidingsinstituten bereid zijn de voorwaarden en mogelijkheden voor een buitenlandstage te creëren, kan het betekenen dat zowel het aantal zelf opgezette projecten als het aantal AIOS dat deelneemt aan lopende projecten, een vlucht neemt. Afhankelijk van de doelstellingen van de AIOS zou een buitenlandstage kunnen worden ingevuld binnen de bestaande stages voor wetenschappelijk onderzoek, infectieziekten, *public health* of als vrije keuzestage. Als de doelstellingen primair wetenschappelijk zijn, waarbij gezocht wordt naar een bepaalde expertise, materiaal en methoden, of zelfs patiëntengroepen die in Nederland niet voorhanden zijn, ligt een stage tussen drie en zes maanden voor de hand of een project waarbij AIOS elkaar opvolgen. Dit soort stages kan als (deel van een) wetenschappelijke stage worden opgenomen in de opleiding. Als de doelstelling is om infecties die elders meer voorkomen, te diagnosticeren en/of te behandelen, zou dat binnen een klinische stage passen, met een minimale duur van één maand. De nieuwe *public health*-stage in de opleiding tot arts-microbioloog biedt ook ruimte, aangezien nog moet worden bezien hoe deze stage voor alle AIOS MMB bij Nederlandse GGD-en wordt ingepast.

In deze behoefteeraming voor AIOS MMB zijn de opleidingsinstituten MMB in Nederland niet geënquêteerd over hun visie op stages in het buitenland. Gezien de grote wens van AIOS MMB is een inventarisatie hiervan een logisch gevolg. Het is onze inschatting dat medewerking verlenen aan of het stimuleren van AIOS MMB af zal hangen van de eerdere ervaring en opleidingsstructuur van de instellingen. Indien het een onderzoekstage betreft met een gereede kans op wetenschappelijke output zal een initiatief sneller worden gesteund door opleiders. Voor overige stages zal duidelijk invulling moeten worden gegeven aan borging van de praktische aspecten van de opleiding zoals korte praktijkbeoordelingen.

In ditzelfde nummer van NTMM zet Mischa Jager, AIOS MMB aan het VUmc, uiteen hoe een officiële buitenlandstage tijdens de opleiding kan worden geregeld met behoud van salaris. Er bestaan verschillende mogelijkheden voor het (ver)werven van fondsen en beurzen om een buitenlandstage te financieren; zeker als die in het kader van wetenschap plaatsvindt. In overleg zou ook een deel van de opleidingsvergoeding als *bench fee* kunnen dienen.

De typische AIOS die reeds een buitenlandstage heeft geregeld, heeft een leeftijd tussen 30 en 35 jaar en zit in zijn tweede of derde opleidingsjaar. En wie het vooroordeel heeft dat vrouwelijke AIOS minder graag of minder lang in het buitenland stage zouden willen lopen, komt bedrogen uit. In de enquête is niet gevraagd naar de grootte van de wens naar een buitenlandstage, of wat AIOS MMB op dit moment weerhoudt hun wens te verwezenlijken.

Conclusie

De resultaten van deze enquête laten een grote discrepantie zien tussen het aantal AIOS MMB dat reeds een buitenlandstage in de opleiding heeft ingepast (15%) en het aantal AIOS MMB dat aangeeft graag een stage in het buitenland te willen doen (75%). De redenen die aan deze discrepantie ten grondslag liggen, zouden verder moeten worden onderzocht om AIOS te helpen zich internationaal te ontwikkelen.

Wij danken dr. A. P. van Dam voor zijn waardevolle commentaar op dit manuscript.

Literatuur

1. Degener JE. De opleiding voor het specialisme medische microbiologie. Ned Tijdschr Med Microbiol. 2003;3:70-4.

Stage in het buitenland tijdens de opleiding tot arts-microbioloog: een *roadmap*

M. Jager

Stages in het buitenland zijn om verschillende redenen in ieder vakgebied populair. In de wereld van de arts-microbioloog zijn eigenlijk alle infecties, of het nou multiresistente bacteriën, virussen of exotische infecties zijn als dengue, malaria, tyfus, cholera, vooral te vinden in het buitenland. Zowel op infectiologisch als op klinisch-microbiologisch en researchgebied kan een buitenlandstage voor een arts-microbioloog in opleiding een zeer nuttige investering zijn. Het is daarom te verwachten dat ook in de opleiding tot arts-microbioloog, steeds meer arts-assistenten de mogelijkheid zullen aangrijpen voor een stage in het buitenland. Vooral de tijd in de opleidingschema voor de wetenschappelijke stage kan voor dit doel uitstekend worden gebruikt. Een degelijke organisatie en planning van zo'n stage is essentieel voor het succes ervan.

Wanneer je ermee moet beginnen, is sterk afhankelijk van het land waar je naartoe zou willen gaan, het onderwerp van je stage, de tijd die je te besteden hebt en hoe je privéleven in Nederland er uitziet. Ik ben in mijn derde jaar van de opleiding aan de VU en als onderdeel van de opleiding op dit moment in Sydney werkzaam. In dit artikel wil ik mijn ervaringen delen, vooral met betrekking tot hoe je als AIOS een (wetenschappelijke) stage in het buitenland officieel, met behoud van je arts-assistentensalaris, zou kunnen regelen. Dit stuk beoogt een *roadmap* te zijn voor de organisatie van een buitenlandstage als AIOS medische microbiologie.

Stap 1: bespreken en een tijdsplan maken met de opleider

In mijn geval heb ik drie jaar voordat mijn wetenschapstage begon, bij mijn opleider aangegeven dat ik graag mijn wetenschappelijke stage in Sydney zou willen doen. Sydney was een plek waar mijn partner tevens een baan zou kunnen krijgen. Zo zouden wij allebei aan onze carrière kunnen bouwen zonder dat onze relatie zou hoeven lijden onder de lange afstand. Ik wilde graag mijn onderzoekstage aan een virologisch onderwerp besteden en had van tevoren uitgezocht dat er interessant klinisch virologisch onderzoek werd gedaan in Sydney. Hiervoor ben ik vooral afgegaan op publicaties op dit gebied van onderzoeksgroepen uit Sydney. Ik had nog geen concrete plannen voor mijn stage, mede omdat ik graag de

VU in de plannen wilde betrekken. Verder wilde ik al vanaf mijn tienerjaren graag in Australië wonen en dit zou het ideale moment zijn om de inhoud van het vak met mijn wens om in Australië te wonen, te combineren.

Stap 2: contacten leggen

Om te beginnen moet je curriculum vitae (CV) en je motivatiebrief er goed uit zien: kort, bondig en toch volledig. Vervolgens ben ik professoren gaan aanschrijven die ik via internet had opgespoord (via congressen, artikelen, ziekenhuizen, universiteiten e.d.) met mijn motivatiebrief en CV en een beschrijving van mijn doel, mijn achtergrond en interesse. Het was lastiger dan dat ik tevoren had gedacht om via de e-mail ergens tussen te komen. Het tijdsverschil maakt het niet gemakkelijk om de telefoon te pakken. Tegelijkertijd had ik tevens bijna alle virologen in Nederland benaderd of ze contacten hadden in Sydney, maar tevergeefs. Ook heb ik gekeken of mensen binnen de VU contacten hadden in Sydney. Uiteindelijk heb ik via onze hoogleraar Moleculaire Microbiologie een naam gekregen van iemand die weer via via een hoogleraar kende in Sydney. Het balletje is toen langzaam gaan rollen doordat er een positieve reactie kwam van deze hoogleraar op een e-mail die ik samen met onze hoogleraar had gestuurd. Volharding en enthousiasme is een voorwaarde.

Stap 3: overleggen in welk gebied je onderzoek kan doen

Met mijn basisplan op zak ben ik zowel bij mijn opleider als bij de contactpersoon in Sydney gaan inventariseren welke mogelijkheden er zijn voor onderzoek en wat tevens nuttig is voor de afdeling in Amsterdam. Na heel wat e-mailcontact kwam er een richting tot stand en heb ik een *conference call* georganiseerd om kennis te maken (met tevens een aantal leden van onze staf erbij). Deze kennismaking bleek gelukkig motiverend te werken voor alle partijen.

Correspondentieadres: M. Jager, AIOS afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, VUmc, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

Stap 4: Concilium en MSRC

Om een stage officieel te regelen, moet er een onderzoeksplan worden geschreven (doel, plan en referenties van artikelen door de groep waar je gaat werken), begeleid met een uitnodigingsbrief van het instituut waar je gaat werken. Het geheel moet worden voorgelegd aan het Concilium. Het is naar mijn mening goed om te benadrukken wat de meerwaarde van het onderzoek is, waarom je dat niet in Nederland kunt doen en wat later de meerwaarde zal zijn als je terugkomt met deze kennis. Indien het Concilium deze stage goedkeurt, moet je een officiële goedkeuringsbrief van het Concilium sturen naar de MSRC. Deze brief moet voor 1 oktober van het jaar erop bij de MSRC binnen zijn. Ze zijn hierin echt heel streng, dus je moet echt ruim van tevoren een aantal zaken concreet hebben gemaakt. Als het Concilium je plan heeft goedgekeurd, neemt de MSRC dit advies over. Zorg er wel voor dat de MSRC deze stage meerekent in je opleidingstijd.

Stap 5: voorbereiden werk buitenland

Mijn wetenschappelijk stage stond in mijn geval laat in mijn opleidingsprogramma gepland. In eerste instantie vond ik dat niet erg prettig, maar uiteindelijk had ik dit nooit kunnen regelen als ik snel met mijn wetenschappelijke stage zou beginnen. Mijn virologiestage stond gepland voordat ik naar Sydney zou gaan en zo had ik ook de tijd om mijn werk daar inhoudelijk voor te bereiden. Je wordt een stuk serieuzer genomen als je al wat weet (voor hen ook een stuk prettiger) van het onderwerp en voor jezelf is de stage meer de moeite waard als je energie kunt steken in verdieping van een onderwerp en niet alleen in basale kennis. Ik heb onder meer een aantal dagen kunnen meekijken bij de GGD met het kweken van verschillende virussen, het CPE-effect van verschillende virussen op verschillende cellijnen en de beoordeling van immuunfluorescentietesten. Ik heb met het protocol dat het laboratorium in Sydney gebruikt, de PCR geoefend, om mutaties in bepaalde genen van CMV aan te tonen die verantwoordelijk kunnen zijn voor resistentie. Het sequencen en de analyse van het product heb ik tevens een aantal keren geoefend. Ik denk achteraf dat mijn voorbereiding zeer nuttig is geweest; er komen toch al zoveel nieuwe dingen op je af.

Stap 6: ondertussen praktische zaken regelen

Een tijdelijk werkvisum (*Occupational Trainee Visa*) regelen voor Australië is – denk ik – bijna net zo lastig als een emigratievisum regelen. Het was een veel papierwerk en geregeld en je hebt echt iemand nodig vanuit je nieuwe werkplek die je daarbij helpt en steunt. Zij moeten namelijk ook bepaalde papieren opsturen en zijn voor een deel verantwoordelijk voor jou. Informeer dus tijdig naar de vereisten voor een werkvisum en andere aan emigratie

gerelateerde zaken. Het regelen van het visum heeft mij heel veel tijd gekost (ongeveer 1,5 jaar). Tevens werd vanuit de nieuwe werkplek ook veel vereist, zoals een wettelijke aansprakelijkheidsverzekering (voor de werkvloer dus niet de privé-aansprakelijkheidsverzekering). De hoogleraar in Sydney had in zijn welkomstbrief, die nodig was voor de goedkeuring van het Concilium, aangegeven dat de VU voor ongevallen op de werkvloer garant zou moeten staan. Het bleek onmogelijk dat te regelen. Ik heb hiervoor veel contact gehad met juristen en advocaten van de VU, maar ook met juristen van de VVAA en andere organisaties, maar het was een *mission impossible*. Uiteindelijk had ik via een collega uit Utrecht, die ook naar Australië zou gaan, gehoord dat er een organisatie bestaat die gratis een aansprakelijkheidsverzekering aanbiedt voor Europese artsen die in Australië gaan werken. Hierover heb ik een aantal keren e-mailcontact gehad met de secretaresse van de professor in Sydney. De verzekering was nog niet rond toen ik in Sydney aankwam. Na een aantal dagen in Sydney te hebben gewerkt, hadden ze besloten dat die verzekering toch niet zo noodzakelijk was omdat ik toch niet direct met patiënten ging werken.

Als eenmaal toegang tot het land, inclusief de juiste werkvergunningen en verzekeringen, zijn geregeld, is er ook nog een verblijfplaats nodig. Het is handig als je een verblijfplaats hebt voor de eerste paar dagen om daarna zelf op zoek te gaan naar woonruimte (bijv. via *share accomodation*-websites). De hoogleraar in Sydney had in geval van nood een slaapplek aangeboden, maar ik wist dat hij heel ver weg woonde en het voor hem best gecompliceerd zou worden als hij ook nog rekening zou moeten houden met mijn werkschema. De collega's uit Sydney hadden meermalen aangegeven dat het vinden van woonruimte in Sydney erg lastig kan zijn. De huurwoningen in Sydney zijn heel duur en onbetaalbaar met je AIOS-salaris, maar voor een budget van 800 euro per maand (ze betalen hier per week) kan je wel een kamer bij iemand huren. Ik ken een aantal mensen in Sydney, maar Sydney is zo groot dat je niet zonder auto bij iedereen een paar nachten kan logeren, omdat het praktisch niet haalbaar is. Openbaar vervoer is trouwens ook niet goedkoop en kost je ook al snel een paar honderd euro per maand. Uiteindelijk heb ik, nu ik in Sydney ben, binnen twee dagen een uitstekende kamer gevonden dicht bij mijn werk, dichtbij het strand en uitzicht op zee! Dit via een advertentie bij een *coffeeshop* in de wijk waar ik zou willen wonen. Het boeken van een ticket heb ik tot het laatste moment uitgesteld; ik heb me wel ruim van tevoren georiënteerd op de prijzen en mogelijkheden. Je moet namelijk wachten op het visum voordat je definitief kan boeken en mijn visum was pas een aantal weken voor mijn vertrek rond. Je zou wel makkelijk op een toeristenvisum kunnen binnenkomen, maar dat zou mogelijk het officiële visum in de weg zitten.

Stap 7: financieel plan

Er hang natuurlijk een prijskaart aan zo'n stage in het buitenland. Het is niet goedkoop om alles te regelen; denk aan de kosten voor visum en de verzekeringen etc. Daarnaast kan het ook zo zijn dat vaste kosten in Nederland, zoals een eventuele hypotheek, gewoon doorgaan. Een complicerende factor in mijn situatie was dat ik een partner en een zoon heb die ook in het plan moeten worden meegenomen. Daar komen dan zaken als kinderopvang en school bij.

Normaal gesproken zou je een *bench fee* moeten betalen als je onderzoek in een buitenlands laboratorium gaat doen. Dit werd door de mensen in Sydney wel twee keer in hun e-mail genoemd, maar in eerste instantie ben ik er niet op ingegaan omdat ik eerst andere zaken rond wilde krijgen voor er over een *bench fee* kon worden gesproken. Later is de *bench fee* nooit meer ter sprake gekomen, en dat heb ik ook maar zo gelaten.

Contact houden met Nederland en beoordeling

Ik heb afgesproken om mijn opleider zo goed mogelijk op de hoogte te houden van de ontwikkelingen in Sydney. Ik e-mail elke keer de notulen en mijn labjournaal en hoop haar gedurende mijn verblijf regelmatig per telefoon te spreken. Het driemaandelijke beoordelingsformulier heb ik vertaald om in Sydney iedere drie maanden te kunnen worden beoordeeld. Dat is in principe niet nodig in deze fase van de opleiding, maar wellicht is een dergelijke officiële terugkoppeling van je werkgever ook nuttig voor jezelf om te horen wat ze van je vinden en hoe je bepaalde dingen zou kunnen verbeteren.

Al met al is het allemaal veel regelwerk en kost het veel geld, maar nu ik in Sydney ben, geniet ik volop! Het is een waanzinnig leuke en mooie stad, ik heb fantastische collega's en kan mijn vak combineren met een ervaring die ik nooit zal vergeten.

Bijsluiter

Bijsluiter

Vaccin tegen hiv: mogelijk of is het een droom?

T. van Rossum, C. van Nieuwkoop, S. Simonian

Het aantal mensen dat besmet raakt met hiv neemt nog steeds toe. In 2008 werden er wereldwijd 2,7 miljoen mensen met hiv geïnfecteerd, en in totaal waren er 33,4 miljoen geïnfecteerden.¹ Het virus wordt op verschillende manieren (seksueel rectaal/genitaal, intraveneus of oraal zoals bij borstvoeding) overgedragen. Voorkómen dat iemand geïnfecteerd raakt met hiv is de sleutel tot het terugdringen van de epidemie. Vaccinatie kan hier een prima mogelijkheid bieden naast de bestaande maatregelen al dan niet van individuele, klinische of volksgezondheid aard.

Al meer dan 15 jaar is men bezig om een hiv-vaccin te ontwikkelen. Hoe komt het dat dit zo lastig is en wat zouden wij als registratie autoriteit willen zien als het zo ver is. Daar gaat deze column over.

Trefwoorden: hiv-vaccin

Een aantal eigenschappen van hiv-registratie zelf maken het lastig een goed vaccin te ontwikkelen. Zo infecteert het virus in een zeer kort tijdsbeloop essentiële cellen van het immuunsysteem: de CD₄-T-cellen aanwezig in het bloed, lymfoïde organen en darmen. Het integreert irreversibel in het menselijk genoom en replicateert snel, met een hoge mutatiefrequentie. Het virus kan aan de celgemedieerde immuunrespons ontsnappen, terwijl neutraliserende antilichamen die het lichaam kan maken tegen het virus, op den duur onvoldoende blijken te zijn om het virus, in het bijzonder de resistente stammen, te neutraliseren. In het virus blijven nog een aantal belangrijke epitopen waaraan neutraliserende antilichamen zouden kunnen binden, onbereikbaar door structurele maskering van deze epitopen. Andere belemmerende aspecten bij de vaccinontwikkeling zijn onder meer het ontbreken van een adequaat diermodel, een effectieve antigenensamenstelling en toedieningsroute en de noodzaak van grote langdurige studies om de werkzaamheid van het vaccin aan te tonen.

Een ideaal vaccin zou een sterke immuunrespons bestaande uit celgemedieerde alsook een breed scala van neutrali-

serende antilichamen moeten kunnen opwekken tegen alle stammen (inclusief resistente) van het virus. Ook als een vaccin niet in staat is infectie met hiv te voorkomen, kan vaccinatie nuttig zijn. Een vaccin dat bijvoorbeeld een cytotoxische T-celgemedieerde immuunrespons opwekt, kan waardevol zijn. Een dergelijk vaccin zou bij een ondanks vaccinatie geïnfecteerd individu, verlaging van de virale load (hoeveelheid virus) kunnen teweegbrengen waardoor vertraging van de progressie van de ziekte optreedt en waardoor een verminderde infectiviteit ontstaat en daarmee secundaire verspreiding van het virus wordt tegengaan.

Verskillende typen vaccins zijn en worden onderzocht. Deze omvatten onder meer de subunit of *virus like particle*-vaccins (VLP) die hiv-eiwitten (antigenen) bevatten. Dit soort vaccins wekt een humorale (antistof) respons op, terwijl bij de recombinante vectorvaccins wordt gebruikgemaakt van niet-infectieuze vectorvirussen die hiv-genen in de humane cellen brengen. In de humane cellen worden dan niet infectieuze hiv-deeltjes gemaakt die zowel een antistof als een celgemedieerde immuunrespons kunnen opwekken. Er zijn ook zogenaamde DNA-vaccins waarbij stukjes hiv-DNA worden toegediend die vervolgens kunnen worden opgenomen in humane cellen en vervolgens de productie van hiv-eiwitten bewerkstelligen waartegen antistoffen kunnen worden gemaakt.

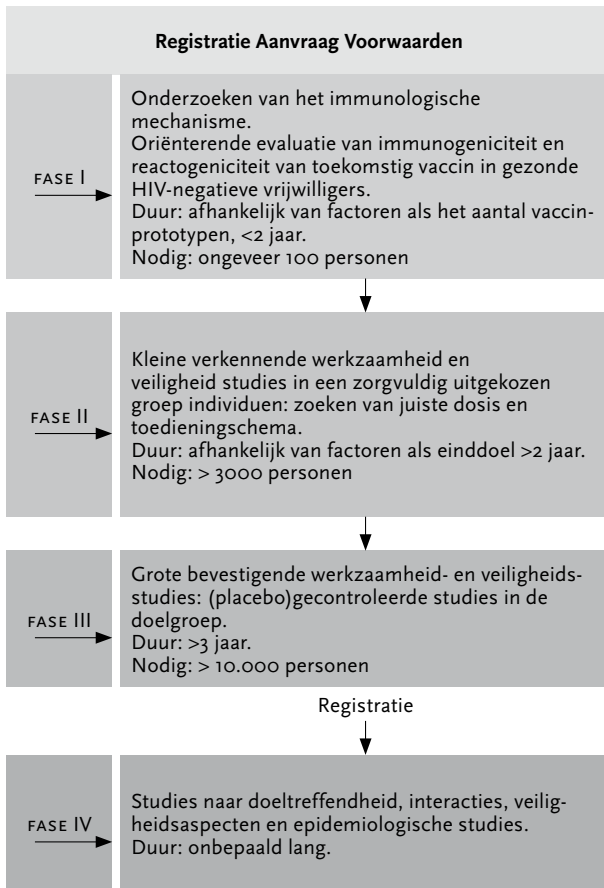
Het is van belang gebleken om verschillende vaccinatiestrategieën te onderzoeken met verschillende soorten vaccins voor *priming* en *boosting*.

Voor registratie van nieuwe vaccins is een *European Medicines Agency Guideline*¹ (EMA) waarin handvatten worden gegeven aan vaccinontwikkelaars (figuur 1). Deze richtlijn is echter niet toegespitst op hiv-vaccins. Voor de registratie van een hiv-vaccin is er ten minste één groot,

T. van Rossum, C. van Nieuwkoop, S. Simonian, infectieziekten-beoordelaars 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.

¹ unaided

Figuur 1. De registratiefases bij de ontwikkeling van hiv-vaccins



fase-III-, dubbelblind, (placebo-)gecontroleerd onderzoek nodig waarin overtuigend wordt aangetoond dat het vaccin voldoende in staat is een hiv-infectie te voorkomen. Er zal ook worden gekeken naar opgewekte humorale en celgedieerde immuniteit, maar het belangrijkste eindpunt zal zijn preventie van hiv-infectie. Een groot aantal personen (>10.000) en langdurige observatie (gewoonlijk meer dan drie jaar) zijn nodig om de werkzaamheid en duur van bescherming voldoende in kaart te brengen. Eventueel na registratie zou de toepasbaarheid van het vaccin in delen van de wereld waar hiv minder vaak voorkomt, verder kunnen worden geëvalueerd. Communicatie over en weer tussen de ontwikkelaars en de registratieautoriteiten zijn daarbij van groot belang om de ontwikkelingsstrategieën kritisch te begeleiden.

Tot slot, ondanks alle tegenslagen en gedeeltelijke successen² tot op heden zijn de mogelijkheden voor de ontwikkeling van een goed hiv-vaccin nog niet uitgeput. Onderzoek in de basale wetenschap op dat gebied en verschillende combinaties van vaccins en toedieningsstrategieën zijn nog steeds gaande.

Literatuur

1. Guideline on clinical evaluation of vaccines EMEA/CHMP/VWP/164653/2005 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003870.pdf
2. Rerks-Ngarm S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med.* 2009;361:2209-20.

VERENIGINGSNIEUWS

Kwaliteitsprijs

De Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Microbiologie (SKMM) heeft in 2010 een Kwaliteitsprijs ingesteld, die om de twee jaar wordt uitgereikt ter stimulering van een onderzoeksproject en ter verbetering van medisch-microbiologische diagnostiek. De prijs kan ook worden uitgelooft voor een belangrijke bijdrage aan de kwaliteitsbevordering van de medisch-microbiologische diagnostiek in ruime zin. De prijs bestaat uit een oorkonde en een geldbedrag van 10.000 Euro. De voordracht voor een onderzoeksaanvraag kan geschieden door ieder lid van de NVMM. De voordracht voor de prijs voor een belangrijke bijdrage kan worden gedaan door ieder lid van de NVMM, dat is ingeschreven in het medisch specialistenregister voor de medische microbiologie met onder-

steuning van twee andere leden. Een genomineerde kan voor deze persoonlijke prijs zichzelf niet voordragen.

Voor verdere gegevens en aanmelding kunt u inlichtingen inwinnen bij het secretariaat van de NVMM en op de website van de NVMM (www.nvmm.nl).

De aanvragen moeten voor 15 januari 2011 worden ingediend bij de secretaris van het bestuur van de SKMM via het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), p/a Izore, centrum infectieziekten Friesland, Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden.

Abstracts Najaarsvergadering NVMM/VIZ/BVIKM

Op 18 en 19 november 2010 vond in het Koninklijk Instituut van de Tropen te Amsterdam de gecombineerde Najaarsvergadering plaats van de NVMM, de VIZ en de BVIKM. Het thema van dit jaar was *Resistance and zoonoses*. Naast plenaire sessies waren er diverse parallele presentaties. Van de presentaties op basis van ingezonden abstracts leest u hierna een samenvatting.

Q-fever outbreak in the province of Utrecht in the Netherlands in 2009

A.J.M. Brandsen-Schreijer¹, B.O. Rump¹, B. Schimmer², C.P.G.E. Cox¹, J.P.A.M. van den Bergh³, F. Hulshof⁴, K. Hulshof³, W. van der Hoek², F. Woonink¹

Correspondentieadres: abrandsen@ggdmn.nl

¹The Municipal Health Service Midden Nederland, Zeist, ²Centre for Infectious Disease Control, RIVM Bilthoven, ³Food and Consumer Product Safety Authority, The Hague, ⁴The Municipal Health Service Utrecht

In 2009, there was a large sudden increase in human Q fever cases in the province of Utrecht in the Netherlands, with more than 120 notifications that seemed clustered in time and place. This article describes the characteristics of these cases as well as source tracing of the Q-fever outbreak. For this purpose we analysed patient data of 124 cases of Q-fever that were reported to The Municipal Health Services of the province of Utrecht in 2009. Subsequently, possible veterinary sources were identified by taking animal and dust samples on farms where goats and sheep were kept and also by analysis of attack rates of human Q-fever around these farms.

A relatively large number of patients (34%) was hospitalized: women were more often hospitalized than men (53% vs 27%). Based on the residential postal code of the cases, a high attack rate was found near a large dairy goat farm: attack rate in the zone 0-5 km: 56/100.000, relative risk as compared to the attack rate in the zone 5-10km: 6.4 (95%CI: 4.2-9.9). The attack rates showed a continuous decline when the distance from the farm increased. Several smaller sheep farms also showed higher attack rates within their 5 km zones, but without a clear decrease in attack rate.

We conclude that there are some differences in hospitalization rate, differences in sex ratio and potential sources between the Q-fever outbreak in the province of

Utrecht and the outbreak in the rest of the Netherlands in 2009. Although a large farm with dairy goats seems the major source of Q-fever, we were not able to exclude a contribution of smaller farms to this outbreak.

Comparison of the performance of CFA, IFA and ELISA assays for the serodiagnosis of Q fever by quality assessment

T. Herremans¹, B. Hogema², J. Galama³, M. Peeters⁴, C. Nijhuis¹, D. Notermans¹, M. Nabuurs^{3,5}, P. Schneeberger⁶, M. Wegdam⁷, A. Horrevorts⁵, I. van Loo⁸, B. Vlamincx⁹, H. Zaaier², M. Koopmans¹, H. Berkhout¹⁰, H. Bijlmer¹

¹RIVM, Bilthoven, ²Sanquin, Amsterdam, ³UMC St Radboud, Nijmegen, ⁴St Elisabeth, Tilburg, ⁵Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, ⁶Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch, ⁷PAMM, Veldhoven, ⁸MUMC Maastricht, ⁹St Antonius-ziekenhuis, Nieuwegein, ¹⁰Viecurie Medisch Centrum Noord Limburg, Venlo

A quality assessment for various Q-fever tests was performed by comparing IFA, CFA and ELISA. A total of 25 serum samples from negative controls, acute Q-fever patients, and a serial diluted high positive patient were included. Nine laboratories, all in the Q-fever endemic area, participated. Six labs performed CFA, 6 performed IFA and 5 performed ELISA. IFA, ELISA and CFA values between laboratories using the same methods were within close range and all three methods correctly identified the Q fever patients. All tests were reasonably specific (92-100%), however the sensitivity showed more variation.

The IFA being the most sensitive test for both phase 1 and 2, 100% if IgG and IgM responses were combined. For phase 2 antibodies the CFA performed well (100%) but the sensitivity for phase 1 was only 61%. The phase 1 IgG ELISA was more sensitive (67%) than phase 1 CFA, while phase 2 IgG and IgM ELISAs were less sensitive than CFA (using manufacturer's instructions). If cut-off levels were adjusted, the sensitivity of the ELISA could be increased to 93-100% without loss of specificity.

The higher sensitivity of the IFA was supported in the serial dilution, however these observations were based on limited numbers and should be refined using a larger set of sera. The IFA is the method of choice if high sensitivity is required (e.g. early phase of illness). ELISAs can be an alternative or for screening of large sample numbers.

Chronic Q-fever related dual pathogen endocarditis: case reports of three patients

L.M. Kampschreur¹, C.A. de Vries Feyens⁵, N.H.M. Renders³, M.H.A. Hermans⁴, J.J. Oosterheert¹, P.J. Lestrade², P. Elsman⁵, P.C. Wever³

¹Division of Medicine, Dept. of Internal Medicine and Infectious Diseases, University Medical Center Utrecht, Utrecht, ²Dept. of Internal Medicine, Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch, ³Dept. of Medical Microbiology and Infection Control, Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch, ⁴Molecular Diagnostics, Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch, ⁵Dept. of Cardiology, Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch

Since 2007, almost 4000 patients have been diagnosed with acute Q-fever in the Netherlands. Although the acute Q-fever epidemic seems to have dampened, a rising number of chronic Q-fever patients has been identified. Following acute infection with *Coxiella burnetii*, 1-5% of patients progress to chronic infection, which can develop years after primary infection. Endocarditis, vascular aneurysm and prosthesis infection are the most common manifestations. Rarely, so-called 'dual pathogen endocarditis' caused by concomitant infection with *C. burnetii* and another pathogen, has been reported. Here, we present three patients with suspected endocarditis, in whom chronic infection with *C. burnetii* was concomitant with other pathogens. Patient 1 presented with echographic proven native mitral valve endocarditis. Blood cultures grew *Streptococcus mitis*, in addition, serology was consistent with chronic Q-fever, and serum *C. burnetii* PCR was positive. Patient 2 was admitted with suspected endocarditis of an aortic valve prosthesis and a native mitral valve, two months after acute Q-fever infection. Blood cultures grew *Streptococcus salivarius*. Serology showed evidence of chronic Q-fever and positive PCR for *C. burnetii*. Patient 3 presented with suspected endocarditis of the native mitral valve. Blood cultures grew *Staphylococcus aureus*. She died of septic shock seven days after admission. Serology was suggestive for chronic Q-fever, PCR was negative. Concluding, we identified three patients with suspected chronic Q-fever related dual pathogen endocarditis. This condition requires long-term treatment and follow-up and might be underdiagnosed. It is, therefore, advisable to perform *C. burnetii* serology for patients with bacterial endocarditis in (previously) endemic areas of Q-fever.

Preliminary analysis of *E. coli* strains, plasmids and ESBL-genes in chicken meat and humans

J. Kluytmans², I. Overdeest², I. Willemsen², P. Savelkoul¹, M. Rijnsburger¹, A. Friedrich³, P. Hawkey⁴, C. Vandenbroucke-Grauls¹

¹VUmc, Amsterdam, ²Amphia Hospital, Breda, ³University of Munster (Germany) and ⁴Public Health laboratory Service, Birmingham (UK)

Chicken meat in Dutch supermarkets and butcheries is frequently contaminated with ESBL producing *Enterobacteriaceae* (~90%). This may be a source of the recent increase of ESBL in humans. The objective of this study was to determine the similarity of *Escherichia coli* strains, the presence of IncI1 plasmids and the resistance genes.

We performed a survey in retail meat and in hospitalized patients in Breda and Tilburg in the second half of 2009. A rectal swab was taken from all hospitalized patients in 4 hospitals. The meat and the rectal swabs were inoculated in a selective broth which was sub cultured on selective agar plates (ESBL-ID Biomerieux). Species identification and susceptibility was determined (VITEK 2) in all Enterobacteriaceae that grew on the selective plate. The presence of ESBL was determined according to the Dutch guideline using E-test. Subsets of *E. coli* strains with the ESBL phenotype were further analysed. Ribotyping of strains was performed using Diversilab (Biomerieux). IncI1 Plasmids were determined using a multiplex PCR and ESBL genes were determined using sequencing. Ribotyping of 25 *E. coli* from patients and 25 from chicken meat revealed that there were 7 clusters (21 strains) that had identical profiles from humans and from meat. In 19 out of 49 *E. coli* from patients the IncI1 plasmid was present and this was also found in 18 out of 51 *E. coli* from chicken meat. Finally, 49 patients had *E. coli* with the following ESBL genes: TEM52 (n=10), CTX-M1 (N=26), CTX-M15 (n=3), other (n=10). 101 *E. coli* from meat had the following ESBL genes: TEM52 (n=14), CTX-M1 (N=66), CTX-M15 (n=1), other (n=20). *E. coli* strains from humans and meat were identified that had the same ribotype, contained the IncI1 plasmid and had identical resistance genes (CTX-M1). In conclusion: patients in the Netherlands are frequently colonized with ESBL. The strains, plasmids and resistance genes are similar to those found in chicken meat. This makes chicken meat a likely cause of the recent increase of ESBL in humans.

Comparative genome analyses of MRSA ST398: virulence factors

S.R. Konstantinov, M.J. Schijffelen, J.A. van Strijp, and A.C. Fluit

Department of Medical Microbiology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, the Netherlands

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) sequence type (ST) 398 has been frequently isolated from animals and humans, suggesting transmission between the two. Several cases of invasive ST398-associated disease in humans have also been reported. The molecular basis of the ST398 host specificity and virulence remain elusive. A recent whole genome sequence analysis of a representative MRSA ST398

isolate (So385) from a patient with endocarditis revealed considerable differences with other *S. aureus* genomes. Here, we extended this previous study hypothesizing that a comparative genome analyses of animal- and human- ST398 strains is an approach to identify genetic traits underlining the success of this lineage. Whole genome sequence analysis was performed for three selected ST398 strains isolated from different geographical regions, hosts, and with distinct antibiotic profiles. Tagged GS-FLX Titanium sequence libraries were constructed for each sample, followed by one sequence run on the GS-FLX Titanium. All samples were assembled de novo using "Newbler" (454 run assembly software). Annotations were performed with Kodon software (Applied Maths) and by the RAST and JCVI servers and the new strains were mapped against the reference So385 genome. Relative to other sequenced *S. aureus* associated with human infection, allelic variation was high among virulence- and microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMMs)-associated genes involved in host colonization, toxin production, antibiotic and heavy metal resistance. Several enterotoxins and phage encoded toxins including Pantone-Valentine Leukocidin were absent in all ST398 strains. Intriguing, a number of well characterized *S. aureus* MSCRAMMs including clumping factor A exist as pseudogenes in the ST398 strains. Human-specific immune evasion molecules such as Chemotaxis Inhibitory Protein (CHIPS) and Staphylococcal Complement Inhibitor (SCIN) associated with immuno evasion cluster 1 (IEC-1) were absent. However, IEC-2, which encodes genes for formyl peptide receptor inhibitory protein, extracellular fibrinogen-binding protein, extracellular complement-binding protein, and a distinct homologue of the human SCIN, was identified in all four ST398 genomes. The endocarditis So385 strain harbors a pathogenicity island carrying a homologue of von Willebrand factor-binding protein, which is absent from some of the other ST398 isolates. The comparative genomic analyses revealed a set of distinct ST398 molecular determinants that we aim to examine in future functional studies and therapeutic strategies.

Dutch MRSA of unknown origin

W.S.N. Lekkerkerk^{1,2}, N. van de Sande-Bruinsma², A. Tjon-A-Tsien³, A. Groenheide¹, A. Haenen², A. Timen², P.J. van den Broek⁴, W. van Wamel¹, M. van der Sande^{2,5}, A. de Neeling², J.H. Richardus⁶, H.A. Verbrugh¹, M.C.Vos^{1*}
¹University Medical Center Rotterdam, Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus MC, Rotterdam; ²Dutch Center for Disease Control, RIVM, Bilthoven; ³Dutch Public Health Service, Rotterdam Rijnmond; ⁴Workgroup for Infection Prevention; ⁵Julius Centre, Utrecht Medical Centre, Utrecht; ⁶Municipal Public Health Service Rotterdam-Rijnmond, Rotterdam, The Netherlands; *corresponding author: e-mail: m.vos@erasmusmc.nl

Despite Search and Destroy and prudent use of antibiotics, we have seen an emergence of MRSA of Unknown Origin (MUO), i.e. MRSA in persons not belonging to the recognized national risk groups as defined by the Workgroup for Infection Prevention (WIP). To prevent them from hampering future control, we measured the magnitude of the problem and determined differences between MUO and MRSA of Known Origin (MKO). MKO are MRSA in persons belonging to the recognized national risk groups as described in the WIP guideline. We used the RIVM MRSA surveillance database 2008 – 2009. We counted 2681 MRSA events in 2008 and 2886 in 2009. As there was no time trend and no significant difference between the years, we pooled data to increase power and to compare MUO with MKO. We also looked at the geographical spread. SAS statistical software was used for descriptive analysis. There were 1235 (22%) MUO, 2644 (48%) MKO and 1688 (30%) carried no additional epidemiological data. Compared to MKO, MUO strains were significantly more often PVL positive, yet significantly less ST398 related. 60% of all community-onset MRSA (part of MUO) were PVL negative. MUO strains can be divided genetically in two groups: those with ST398 (26%) and those with non-ST398 strains (74%). ST398 within MUO was mostly seen in areas designated for intensive cattle farming. The 324 MUO that were ST398 (26%), were a significantly smaller proportion compared to the 1287 ST398 MKO (49%). Further research is needed to understand transmission route(s) of MUO.

Data presented before at the ISSSI 2010, Bath, United Kingdom. (abstract 44)

A parallel increase of Extended Spectrum beta-lactamase producing *E. coli* in the hospital and outpatient setting in the Haarlem region, the Netherlands

C. Malipaard¹, E.P. IJzerman², M. van der Aar², S.M. Euser², B.M.W. Diederens²

Department of Infection Control, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp, the Netherlands, Regional Public Health Laboratory of Haarlem, Haarlem, the Netherlands

Introduction: The main objective of this study was to determine the prevalence of ESBLs in the hospital setting and outpatient setting between 2005 and 2009 in the Haarlem region in the Netherlands.

Methods: The study included all routine clinical patient samples from three teaching hospitals (Haarlem, Hoofddorp and Beverwijk) with a total of 1691 beds, and an outpatient setting with an adherence of 750.000 inhabitants. Between 2005 and 2009 all microbiological results of *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates were examined. Resistance for third generation cephalosporins using MICs was determined and used as surrogate marker for ESBL positivity.

Results: A total of 40.616 *E. coli* and 6.084 *K. pneumoniae* isolates were included in the analysis. Data from the *E. coli* isolates showed a significant and parallel increase in the proportion of ESBL positive strains between 2005 and 2009 for both settings: for the outpatient setting, from 1.2% in 2005 to 3.2% in 2009 ($p < 0.001$); for the hospital setting, from 1.6% in 2005 to 4.5% in 2009 ($p < 0.001$). The prevalence of ESBL producing *E. coli* was highest in ICU, surgery, and urology department: 7.3%, 7.9% and 11.8% respectively. There were no significant differences in the proportion of ESBL positive strains between 2005 and 2009 for *K. pneumoniae* isolates.

Conclusion: Our data show a parallel emergence of ESBL producing *E. coli* in both the community and hospital setting in our region, suggesting a community based dissemination. This increase is probably due to the rapid and widespread presence of CTX-M-type beta-lactamases in the community. Hospitalised urology patients with serious infections already require carbapenems as the first choice for empirical treatment.

Screening to select patients carrying extended spectrum betalactamase producing Enterobacteriaceae for isolation in Flemish ICUs: A Swiss cheese strategy?

R. Naesens¹, R. Cartuyvels¹, I. Gyssens², L. Waumans¹, K. Magerman¹

¹Department of Medical Microbiology, ²Infectious Diseases Department, Jessa Hospital, Hasselt, Belgium

Literature about the methodology and impact of an active screening and subsequent isolation strategy for ESBL producing *Enterobacteriaceae* in the non-outbreak setting is lacking. Nevertheless, isolation of carriers in ICUs is recommended by the Belgian Infection Control Society and is widely applied in Flemish hospitals. In order to review our screening strategy, we developed a survey that was sent (February 2010) to the microbiologists of 33 out of 59 acute care Flemish hospitals, and retrospectively analysed the microbiological data of 1113 patient admissions at our ICU in 2009.

Survey results revealed that the gastro-intestinal tract was screened systematically in only 3 of 23 (13%) responding hospitals (2 ICUs, ours included, performed perineal swabs; 1 ICU used rectal swabs).

The retrospective analysis revealed that ESBL producing bacteria were detected in perineal swabs in 80% of all carriers (36/45). In 36% (16/45), the perineum was the only positive screening site, despite frequent culturing of urine (3x/week), respiratory tract (3x/week), and throat (1x/week). Since a suboptimal screening methodology was used in 2009 (ceftazidime disk instead of a combination of cephalosporins or cefpodoxime) the yield of ESBL producing *Enterobacteriaceae* in the gastro-intestinal tract might even

be higher. And probably rectal or faecal swabs might also lead to a higher sensitivity as compared to perineal swabs. If we extrapolate our results to other Flemish ICUs, approximately one third of ESBL-carriers remain undetected. Gastro-intestinal screening seems to be essential in an adequate screening and isolation policy. Accepted for publication in *Journal of Hospital Infection*.

High prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E) carriage in the general Dutch outpatient population

E.A. Reuland¹, N. AL Naiemi¹, J.S. Kalpoe^{1,2}, M.C. Rijnsburger¹, I. Ligtenberg-Burgman², C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls¹
¹Medical Microbiology, VU University Medical Center, Amsterdam, ²ATAL Medical Diagnostic Centre, Amsterdam

The aim of this study was to determine the prevalence of carriage of ESBL-E in the region of Amsterdam. Fecal samples (471) were obtained, between April 12 and May 19 2010, from patients (471) presenting to their GP with mild gastro-intestinal discomfort. The median age was 46 years (range: 0-92), 54% were females. Species identification and antibiotic susceptibility testing were performed in the Vitek-2 system (Biomérieux). ESBL production was confirmed according to the Dutch national guideline. ESBL genes were characterized by microarray (Check-Points), PCR and sequencing. Fifty (10.6%) samples yielded ESBL-producing organisms: 49 (98%) *Escherichia coli* and 1 (2%) *Shigella sonnei*. Of these isolates, 14/50 (28%) were resistant to gentamicin, 22/50 (44%) to ciprofloxacin, and 33/50 (66%) to co-trimoxazole; 12% (6/50) were multiresistant (to beta-lactams, gentamicin, ciprofloxacin and co-trimoxazole). The presence of genes encoding ESBLs was confirmed in 48 isolates; these comprised 3*bla*_{CTX-M-1}, 24*bla*_{CTX-M-15}, 1*bla*_{CTX-M-14}, 7*bla*_{CTX-M-14b}, 4*bla*_{CTX-M-27}, 7*bla*_{SHV-12}, 1*bla*_{SHV-2a}, 1*bla*_{TEM-52} genes. This high prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in outpatients in North-Holland was unexpected. We also noted a high percentage of co-resistance to ciprofloxacin, co-trimoxazole and gentamicin. These results highlight the need for strategies to prevent influx of ESBL-producing organisms from the community into hospitals.

Increasing primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons in Uganda, East Africa

N. Ndembu¹, R.L. Harmers^{2,3}, K.C.E. Sigaloff^{2,3}, C. Watera¹, B. Nanteza¹, F. Lyagoba¹, M. van Vugt^{2,3}, P. Kaleebu¹, T.F. Rinke de Wit^{2,3}, on behalf of the PharmAccess African Studies to Evaluate Resistance (PASER)

¹MRC/UVRI Uganda Research Unit on AIDS, P.O. Box 49, Entebbe, Uganda; ²PharmAccess Foundation, Amsterdam,

The Netherlands; ³Center for Poverty-related Communicable Diseases, Amsterdam Institute for Global Health and Development, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Initial evidence from resource-limited countries suggests that transmission of drug-resistance HIV strains is limited. However, as access to antiretroviral treatment is expanded, increased emergence of HIV drug resistance (HIVDR) is feared as a potential consequence. We have performed a survey of transmitted HIVDR among recently infected persons in Kampala, Uganda.

Following the WHO threshold survey methodology,¹ two centers in Kampala enrolled 70 newly-diagnosed, treatment-naïve, HIV-infected adults aged 18-25 years. Plasma virus from samples with >1,000 HIV RNA copies/ml (Roche Amplicor v1.5) was sequenced in the pol gene. Transmitted drug resistance-associated mutations (TDRM) were identified using the WHO 2009 Surveillance list.² Phylogenetic relationships were estimated by comparison with reference sequences from the Los Alamos database, using the ClustalW alignment program.

HIV-1 subtypes were predominantly D (55.7%), A (41.4%), and C (2.9%). Six sequences harbored a major TDRM; three were associated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), two with nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and one with protease inhibitors (PI). HIVDR point prevalence was 8.6% (95% confidence interval 3.2% to 17.7%). The identified TDRMs included V90I, K101E, G190A/S for N(N)RTIs and N88D for PIs.

In the capital city of Uganda, we found a rate of transmitted HIVDR of 8.6%, which, according to the WHO threshold survey method, classifies as moderate. This is a considerable increase compared to the rate of <5% estimated by a 2007 survey in Entebbe, Uganda.³ As HIV programs expand throughout Africa, incident infections should be monitored for the presence of HIVDR to guide treatment policies.

References

1. Bennett DE, Myatt M, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks CF. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antivir Ther.* 2008;13(Suppl 2):25-36.
2. Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS one.* 2009;4(3):e4724.
3. Ndemi N, Lyagoba F, Nanteza B, et al. Transmitted antiretroviral drug resistance surveillance among newly HIV type 1-diagnosed women attending an antenatal clinic in Entebbe, Uganda. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24(6):889-95.

Quality of antibiotic use for complicated urinary tract infections: large variation between 38 Dutch hospital departments

V. Spoorenberg^{1,2}, M.E.J.L. Hulscher², J.A. Schouten², T.M. de Reijke¹, R.B. Geskus¹, B.C. Opmeer¹, R.P.T.M. Grol², J.M. Prins¹ and S.E. Geerlings¹

¹Academic Medical Centre, Amsterdam, ²Scientific Institute for Quality of Healthcare, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen

The quality of antibiotic treatment in patients with complicated urinary tract infections (UTIs) can be evaluated using a valid set of nine quality indicators (*Clin Infect Dis.* 2008;46:703-11). The aim of the current study was to measure the performance of these indicators in the departments of Internal Medicine and Urology of 19 Dutch hospitals.

Included were in- and outpatients with complicated UTIs, who had been treated in 2007/2008 at Urology and Internal Medicine departments of 19 university and non-university Dutch hospitals of different sizes. Data were retrospectively extracted from the medical charts. A minimal number of 50 patients was included in each department, leading to a total study population of 1,964 patients. Performance regarding the quality indicators was calculated using previously constructed algorithms.

Overall, the quality of antibiotic treatment in patients with complicated UTIs showed a considerable room for improvement and a wide variation between departments. Median indicator performance varied between 26% and 77%, with the lowest median performance for the indicator "prescribe treatment for men in accordance with national guidelines" (26%, range between departments 5% - 51%), and the highest for the indicator "perform urine culture" (77%, range between departments 28-93%).

A large variation was demonstrated between 38 departments in the performance of the quality indicators. Analyses to identify determinants of this performance at the department and hospital level will follow. Insight in these determinants is needed to develop in a subsequent phase targeted interventions to improve the quality of antibiotic care for patients with complicated UTIs.

High prevalence of MRSA in slaughterhouse workers in contact with live pigs

B.A.G.L. van Cleef^{1,2}, E.M. Broens^{1,3}, A. Voss⁴, X.W. Huijsdens¹, L. Zuchner⁵, B.H.B. van Benthem¹, J.A.J.W. Kluytmans², M.N. Mulders¹, A.W. van de Giessen¹

¹Centre for Infectious Disease Control Netherlands, RIVM National Institute for Public Health and the Environment,

Bilthoven, the Netherlands, ²Department of Medical Microbiology, VU University medical centre, Amsterdam, the Netherlands, ³Quantitative Veterinary Epidemiology, WIAS, Wageningen University, Wageningen, the Netherlands, ⁴Department of Medical Microbiology and Infection Control, Canisius-Wilhelmina Hospital, Nijmegen, the Netherlands, ⁵Food and Consumer Product Safety Authority (VWA) Region East, Zutphen, The Netherlands

Livestock-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) has been found in persons working on pig and veal farms and in raw meat. The objective of this study was to determine the prevalence of LA-MRSA in pig slaughterhouse workers and in different sections of the slaughterhouse. Nasal swabs from employees of 3 pig slaughterhouses in The Netherlands were examined for the presence of MRSA. Environmental samples of surfaces in the slaughterhouse were collected at the beginning and end of the day. In total, 14/249 (5.6%) employees were MRSA-positive. MRSA was found exclusively in persons working with live pigs (14/93=15.1%). Working with live pigs is a significant risk factor for acquiring MRSA (OR 57.1, 95% CI 3.4-969.4, $p < 0.001$). Furthermore, MRSA was detected in 25% (30/118) of the environmental samples, at the beginning of the day only in the lairages and at the end of the day throughout the slaughterhouse. All MRSA strains belonged to the livestock-associated clone. In conclusion, LA-MRSA is found in pig slaughterhouse workers at high percentages, and working with live pigs is an important risk factor for acquiring MRSA. This corresponds with current national guidelines, which require persons in contact with live pigs to be screened for MRSA on admission to a hospital. MRSA is predominantly present on surfaces in the slaughterhouse where live pigs reside, but spreads throughout the slaughterhouse during the production process.

This study has been published in: van Cleef BAGL, Broens EM, Voss A, Huijsdens XW, Züchner L, van Benthem BHB, Kluytmans JAJW, Mulders MN, van de Giessen AW. High prevalence of nasal MRSA carriage in slaughterhouse workers in contact with live pigs in The Netherlands. *Epidemiol Infect.* 2010;138(5):756-63.

Prospective surveillance of azole resistance in clinical *Aspergillus* isolates in University Medical Centers in the Netherlands

J.W.M. van der Linden¹, E. Snelders¹, G.A. Kampinga², B. Rijnders³, E. Mattsson⁴, Y. Debets⁵, E. Kuijper⁶, F.H. van Tiel⁷, W.J.G. Melchers¹, P.E. Verweij¹

¹Department of Medical Microbiology and Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i), Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, the

Netherlands, ²University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands, ³Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands, ⁴University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

⁵VU-medical center, Amsterdam, the Netherlands, ⁶Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands, ⁷University Medical Center Maastricht, Maastricht, the Netherlands

We performed a prospective multicenter surveillance study to determine the prevalence of azole-resistance in *Aspergillus* (*Asp.*) sp. in the Netherlands.

Between June 2007 and January 2009 clinical microbiology laboratories of seven Dutch University Medical Centers screened all *Asp.* isolates for resistance to itraconazole using Sabouraud agar slants supplemented with 4 mg/l of itraconazole. Patient and isolate characteristics were collected. Phenotypic susceptibility profile and the mechanism of resistance were determined for resistant isolates.

In total 2,062 *Asp.* isolates from 1,192 patients were included. Eighty-seven per cent of isolates were identified as *A.f.* 11% as other *Asp.* sp. The overall prevalence of itraconazole-resistance in *A.f.* in our patient-cohort was 5.3%. The prevalence per center ranged between 0.8 and 9.5%. Eighty-two itraconazole-resistant *A.f.* isolates were identified from 63 patients. Most isolates also showed elevated inhibitory concentrations for voriconazole and posaconazole. Patients with a hemato-oncologic disease were more likely to harbor an azole-resistant isolate ($p = 0.02$). The majority (64%) of patients in whom a resistant isolate was recovered were azole-naïve and in 92% of itraconazole-resistant *A.f.* isolates a L98H substitution with a 34 bp tandem repeat was found, suggesting an environmental origin of azole-resistance. The outcome of patients with azole-resistant invasive aspergillosis was dismal with a mortality-rate of 86%.

Multi-azole-resistance in *A.f.* is wide-spread in the Netherlands and has significant impact on the outcome of invasive aspergillosis.

ISIS-AR and ISISweb: antibiotic resistance surveillance of the future

N. van de Sande-Bruinsma¹, S. Thijssen², E. Boel³, G. Ruijs⁴, M. Leverstein-van Hall^{1,3}, and ISIS-AR participants

¹Epidemiologie en surveillance (EPI)CIb-RIVM, Bilthoven,

²Afdeling Medische microbiologie, Diakonessenhuis, Utrecht, ³Afdeling Medische microbiologie, UMCU, Utrecht,

⁴Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten, ISALA Klinieken, Zwolle

With the increasing antimicrobial resistance rates, surveillance is an essential tool to monitor trends, to rapidly detect and actively react to new resistance elevations,

evaluate policies and compare laboratory results for quality improvement. For this purpose, the Dutch Infectious Diseases Surveillance Information System on Antibiotic Resistance (ISIS-AR) and the interactive database ISISweb were developed.

ISIS-AR connects to a central database 20 medical microbiology laboratories (MML), which upload AST and epidemiological data from 40 bacterial species cultured in the routine laboratory (800.000 isolates). All these data undergo thorough quality control. Participating laboratories are able to compare their own results with peer laboratories via a query interface through ISISweb, a joint venture of the NVMM and RIVM.

The goals that were set for ISIS-AR in June 2007 have all been met. i) Via ISISweb a.o. resistance trends can be monitored for use in clinical patient care. ii) ISISweb also enables laboratories to compare their results to those of their peers. iii) Rapid detection of new resistance trends have proven very successful by detection of the increasing prevalence of ESBL and the rise of KPC resistance. iv) Also national ESBL and KPC guidelines have been developed for detection in the laboratory and for infection control purposes, and national typing studies have been set up. v) Feedback of the data, including unusual results, has improved the quality of the participating MMLs. vi) National Dutch antimicrobial resistance data are freely accessible online for all interested parties.

In the 2 years existence, ISIS-AR has already proven successful, which was largely due to the joined efforts of RIVM, NVMM and all participating laboratories. This national framework can be extended to include other pathogens and infectious diseases.

Reductie van kosten van antibioticagebruik door klinische consulten infectieziekten

M. Wagelaar, A. Alzubaidy, J.H. Sloos

Laboratorium voor Medische Microbiologie, Medisch Centrum Alkmaar

Restrictief antibioticumgebruik wordt beschouwd als belangrijkste factor in het voorkomen van resistentie tegen antibiotica in ziekenhuizen. Eerder rapporteerden wij over uniformering en afname van antibioticagebruik in het MCA Alkmaar door uitvoering van klinische consulten infectieziekten op de afdelingen interne geneeskunde, geriatrie en cardiologie.¹

In de periode 2006-2008 zijn 2008 consulten uitgevoerd. Bij de helft van de consulten werd geadviseerd om iets aan het beleid te veranderen, namelijk om een ander antibioticum in te zetten (538 keer), een andere toedie-

ningswijze, duur of dosering toe te passen (212 keer) dan wel om de antibiotica te staken (324 keer). Bij de 16 meest voorkomende diagnoses zijn de kosten van een standaard kuurduur van het initieel gestarte antibioticum vergeleken met de kosten van het antibioticum dat na consult is gegeven. De consulten infectieziekten in het MCA leidden tot een afname van de gemiddelde kosten per patiënt met 13 procent. Daarnaast werd bij 11 procent van de patiënten de antibiotica gestaakt na consult.

Referentie

1. Alzubaidy AK et al, NVMM abstract, 2008.

De SWAB in 2011

J.M. Prins¹

¹ Voorzitter SWAB

De belangrijkste activiteiten van de SWAB zijn richtlijnontwikkeling, deskundigheidsbevordering, de coördinatie van de structurele surveillance van antibioticaresistentie (samen met CIB) en antibioticacumulatie, en (samen met CIB) activiteiten rond de jaarlijkse Europese *Antibiotic Awareness Day* op 18 november.

Voor 2011 zijn de met betrekking tot de richtlijnen de volgende activiteiten voorzien. Een aantal SWAB-richtlijnen zijn inmiddels ouder dan vijf jaar. Het gaat om de SWAB-richtlijnen Peri-operatieve profylaxe (2000), Selectieve decontaminatie (2001), Infectieuze endocarditis (2003) en Thuis opgelopen pneumonie (2005). Deze richtlijnen zijn in 2010 herzien, de definitieve teksten worden naar verwachting in 2011 vastgesteld. In 2011 zal worden begonnen met een richtlijn 'Infecties van botten en gewrichten'. In de commissie die de richtlijntekst gaat opstellen, zullen ook vertegenwoordigers van de beroepsverenigingen van orthopeden en reumatologen worden uitgenodigd. Tevens zal er een update komen van de SWAB-richtlijnen Gecomplieerde urineweginfecties en Acute infectieuze diarree uit 2006.

Sinds juni 2006 is SWAB-ID, het nationale, elektronische antibioticaboekje van de SWAB, via de SWAB-website toegankelijk (www.swab.nl, doorklikken op "antibiotica-boekje"), en via deze website ook kosteloos te downloaden op PDA/pocketPC. Eind 2010 zijn 22 ziekenhuis(clusters) voor hun antibioticabeleid overgegaan op SWAB-ID. De technologie van Custom-ID, het huidige platform, blijkt aan vervanging toe. Het huidige systeem is ongeveer 10 jaar oud, en huidige technologieën bieden veel meer mogelijkheden, met name meer flexibiliteit voor de lokale gebruiker. In 2011 wordt overgestapt op een nieuw IT-platform als basis voor het nationale antibioticaboekje en de lokale versies daarvan.

Daarnaast is de SWAB momenteel samen met de WIP (Werkgroep InfectiePreventie) en het Clb in overleg om de gehele coördinatie van het thema Antibioticaresistentie in een nieuwe structuur te gieten. Het thema Antibioticaresistentie is de laatste jaren, ook in Europees verband, steeds actueler geworden. Een aantal ontwikkelingen (ESBL, KPC, azolresistente *Aspergillus*) hebben

tot professionele en maatschappelijke onrust geleid, en vragen om een adequate respons. Bij het vaststellen van een nieuwe structuur moeten de verantwoordelijkheden die van overheidswege bij het Clb zijn gelegd, de professionele zelfstandigheid en expertise van de beroepsbeoefenaars, en de wens om snel op actuele ontwikkelingen in te kunnen spelen, alle goed worden geborgd.

Bijsluiter
180x130

Reactie op 'Wits but no genes'

M. L'Herminez

In het artikel *Wits but no genes* in het *Nederlands Tijdschrift Medische Microbiologie* nr. 3, pagina 7 2010 haalt de auteur de ZonMw-procedure aan. De auteur geeft in kort bestek een voorbeeld van een aanvraag voor een onderzoek naar Q-koorts. Door de lengte van de procedure en het moeten conformeren aan regels zouden volgens de auteur enkele kansen in het onderzoek naar Q-koorts zijn gemist. Het uitgangspunt van ZonMw is dat een aanvraag- en beoordelingsprocedure zo kort en efficiënt mogelijk verloopt. De duur van de procedure kan per programma variëren. Waar nodig en mogelijk wordt een verkorte procedure gehanteerd. Binnen het programma Infectieziektebestrijding is dit, vanwege de urgentie van de onderwerpen, vaak het geval. Voorbeelden van urgent onderzoek waar een verkorte procedure is toegepast, zijn Nieuwe Influenza- en HPV-vaccinatie. In 2007 is een versnelde procedure ingezet voor uitbraakonderzoek

naar Q-koorts. Ook het door de auteur genoemde Q-koortsonderzoek is versneld behandeld. Dat indieners graag snel met het onderzoek willen beginnen in plaats van bijvoorbeeld eerst een begroting te maken, valt zeer goed te begrijpen. Het gaat echter om wetenschappelijk onderzoek en hierbij gaat ZonMw altijd voor kwaliteit, het beste resultaat en een verantwoorde inzet van publieke gelden. Ook bij acute situaties houdt ZonMw bij de beoordeling van onderzoek daarom vast aan relevantie- en kwaliteitscriteria en voorschriften die zijn vermeld in de subsidievoorwaarden. Maar zoals al gesteld, kan dat zo nodig in een versnelde procedure.

Correspondentieadres: M. L'Herminez, arts MPH, Programma-secretaris ZonMw, Postbus 93245, 2509 AE Den Haag, e-mail: lherminez@zonmw.nl.

Waarom geen gevoeligheidsindex gebruiken?

L. Sabbe

Toen we jaren geleden de VITEK in huis haalden, vermeldden we vol trots op onze uitslagen naast de klassieke S-, I- en R-uitslagen inzake gevoeligheid, ook de gevonden MIC-waarden. Ondanks de begeleidende S-, I- en R-vermelding werden we toch overrompeld door telefoontjes wat men daarmee aan moest.

Het is inderdaad zo dat resistent resistent is, en daar moet men geen cijfer bij hebben. De cijferinformatie naast een I heeft weinig meerwaarde. Alleen in het gevoelige gebied is het kennen van een MIC-cijfer interessant, omdat het weergeeft in welke mate een bacterie gevoelig is. Zonder grenswaarde heeft men daaraan echter ook niets. Niet de helft van de ondervraagde artsen kan aangeven dat een pneumokok met een MIC voor penicilline van 0,24 mg/l in het intermediaire gebied ligt. Zeker niet als je ze net hebt verteld dat een *Escherichia coli* met een MIC van 4 mg/l voor Augmentin[®] nog gevoelig is.

Daarom kan het nuttig zijn in de plaats van een MIC-waarde, een 'gevoeligheidsindex' te introduceren. Dat kan heel simpel door de afkapwaarde tussen S en I te delen door de gevonden MIC-waarde. Deze waarde kan dan naast het symbool S worden gebruikt. De R en I zijn op zich voldoende relevant. Een *E. coli* met een MIC voor Augmentin[®] van 8 heeft dan

een gevoeligheidsindex van $8/8=1$ en is nog net gevoelig. Bij een MIC van 1 en dus een gevoeligheidsindex (GI) van $8/1=8$ moet je je dan minder zorgen maken over de dosering, of kan je zo nodig lager doseren.

Bij VITEK-uitslagen zal je dan zelden een hoog cijfer hebben maar bijvoorbeeld >4 moeten uitslaan, maar wanneer een echte MIC wordt bepaald, bijvoorbeeld met een E-test is een cijfer van 64 te bereiken en erg geruststellend. Bij dergelijk cijfer kan je zeker de dosis aanpassen, ook als de patiënt farmacokinetisch slecht scoort.

Dit idee is niet echt nieuw. Het is ook al in 2009 gelanceerd door Tim Walsh uit Cardiff. In zijn tekst heeft hij het over de BHQ of het *Breakpoint-MIC Quotient*. Helaas is daarop uit de microbiologische wereld weinig reactie gekomen, zoals dat vaak gebeurt met goede ideeën. Het heeft ook jaren geduurd voordat de E-test is doorgebroken! Misschien kan microbiologisch Nederland hierin weer het voortouw nemen. Veel klinici zullen ons er dankbaar voor zijn.

Correspondentieadres: Dr. L.J.M.Sabbe, Admiraal De Ruyter Ziekenhuis, Lab voor Medische Microbiologie en Immunologie, Postbus 36, 4460 AA Goes, e-mail: luc.sabbe@adrz.nl.

De humane antilichaamrespons tegen *Staphylococcus aureus* tijdens kolonisatie en infectie

N.J. Verkaik, W.J.B. van Wamel, A. van Belkum

Inleiding

Op 7 oktober 2010 promoveerde mw. drs. N.J. Verkaik aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op het proefschrift getiteld 'The human antibody response to *Staphylococcus aureus* in colonization and infection'. Het onderzoek is verricht op de afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten van het Erasmus MC. Promotor was Prof. dr. dr. A. van Belkum; copromotor was dr. W.J.B. van Wamel. Dit artikel geeft een samenvatting van de hoofdstukken uit het proefschrift waarin de antilichaamrespons tegen *S. aureus* wordt beschreven.

Trefwoorden: *Staphylococcus aureus*, antilichamen, vaccins, kolonisatie, infectie, Luminex

Onderzoek

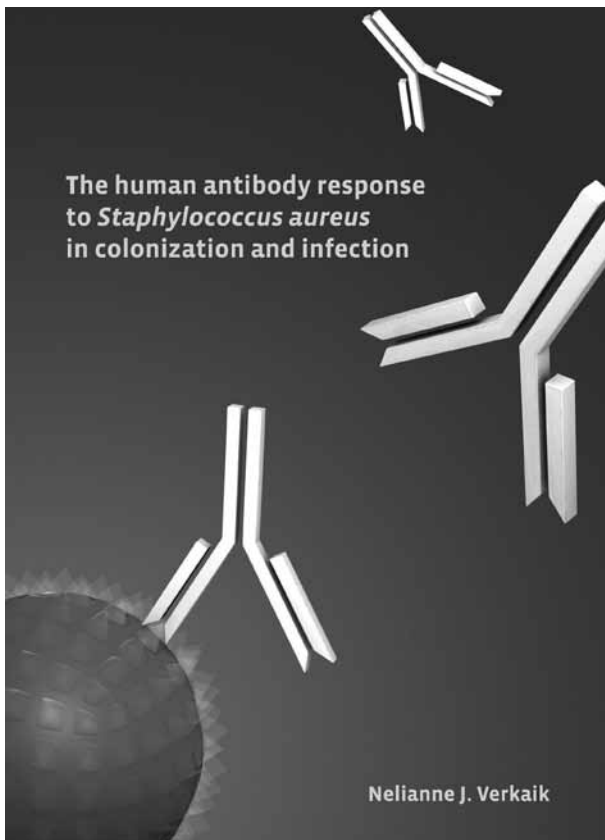
Staphylococcus aureus koloniseert de neus van ongeveer 30% van de gezonde volwassenen permanent.¹ Ongeveer 70% van de gezonde volwassenen is intermitterend drager of niet-drager. Kolonisatie is een risicofactor voor het ontwikkelen van *S. aureus*-infecties, zoals bacteriëmie en endocarditis.^{1,2} *S. aureus* is gedurende de laatste decennia in toenemende mate resistent geworden tegen diverse antibiotica, waaronder vancomycine. Daarom worden ook andere therapeutische en preventieve maatregelen tegen *S. aureus* onderzocht.³ Eén daarvan is vaccinatie. Een aantal virulentiefactoren van *S. aureus* zijn getest als mogelijke kandidaten voor inclusie in een vaccin, waaronder *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules* (MSCRAMMs; eiwitten van *S. aureus* die binden aan specifieke componenten van de extracellulaire matrix), capsulaire polysacchariden (CPs) en toxines. Inderdaad liet (passieve) vaccinatie met (antilichamen tegen) de MSCRAMMs iron-responsive surface determinant (Isd) A en B, clumping factor (Clf) A en B en serine-aspartate repeat protein (Sdr) D en E, CP5 en CP8 en α -toxin, bescherming zien tegen kolonisatie of infectie in diermodellen.⁴⁻⁹ Tot nu toe is er echter nog niet één vaccin succesvol gebleken in een humane klinische trial. Meer kennis over hoe de mens reageert op *S. aureus* tijdens

kolonisatie en infectie lijkt dus noodzakelijk voor verdere vaccinontwikkeling. Door middel van het onderzoek dat is beschreven in dit proefschrift hebben we de kennis, in het specifiek de kennis over de humane antilichaamrespons tegen *S. aureus*, vergroot.

Eerst hebben we een immunoassay ontwikkeld op basis van flowcytometrie (xMAP Technology, Luminex Corporation) waarmee in één serummonster tegelijkertijd de antilichamen gericht tegen meerdere *S. aureus*-eiwitten kunnen worden gemeten.¹⁰ Deze methode bespaart, ten opzichte van conventionele methoden als ELISA, zowel tijd als serum. Met behulp van de immunoassay zijn de antilichamniveaus tegen belangrijke *S. aureus*-virulentiefactoren als celwandgeassocieerde eiwitten [ClfA, ClfB, IsdA, IsdH, SdrD, SdrE, fibronectin-binding protein (Fnbp) A en B, *S. aureus* surface protein G (SasG)], immuunmodulatoire eiwitten [chemotaxis inhibitory protein of *S. aureus* (CHIPS), stafylokinase (SAK), staphylococcal complement inhibitor (SCIN), extracellulaire fibrinogeen-binding protein (Efb)] en toxines [exfoliatieve toxin (ET), leukocidines (Luk), Panton-Valentine leukocidin (PVL), staphylococcal enterotoxin (SE), toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)] gemeten in serum van gezonde volwassenen, kinderen en met *S. aureus* geïnfecteerde patiënten.

We tonen aan dat er grote interindividuele verschillen bestaan in de antilichaamrespons gericht tegen *S. aureus*. Over het algemeen zijn de antilichamniveaus hoger bij personen die vaker aan *S. aureus* zijn blootgesteld. Persisterende *S. aureus*-dragers hebben significant hogere IgG-niveaus tegen TSST-1 en significant hogere IgA-niveaus tegen TSST-1, SEA en ClfA dan intermitterend dragers of niet-dragers.^{11,12} Uit neutralisatiestudies

Correspondentieadres: N. J. Verkaik, Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, 's Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, e-mail: n.j.verkaik@erasmusmc.nl



blijkt dat antilichamen tegen TSST-1 neutraliserend zijn. Bovendien zijn antilichaamniveaus bij gezonde volwassenen stabiel over de periode van een half jaar.¹² Gekoloniseerde kinderen hebben op de leeftijd van twee jaar significant hogere IgG-niveaus tegen CHIPS, Efb en IsdH dan niet-gekoloniseerde kinderen. Ook zijn de IgA-niveaus tegen CHIPS, IsdA en IsdH significant hoger.¹³ Patiënten met een *S. aureus*-infectie (huidinfectie, bacteriëmie, botinfectie of respiratoire infectie) hebben significant hogere IgG-niveaus tegen de toxines ETA, ETB, γ -hemolysin B, LukD, LukE, LukS, SEA, SEE, SEH, SEI en SEM dan patiënten zonder een *S. aureus*-infectie. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de recente infectie; binnen de *S. aureus*-patiëntengroep waren de IgG-niveaus tegen bepaalde eiwitten hoger wanneer de genen coderend voor deze eiwitten aanwezig waren in de homologe *S. aureus*-stam.¹⁴ Bij patiënten met een *S. aureus*-bacteriëmie tonen we met longitudinale serologische bepalingen aan dat er een grote diversiteit bestaat in de ontwikkeling van de antilichaamrespons tegen *S. aureus*. Toch stijgt bij 92% van de volwassen patiënten het antilichaamniveau tegen IsdA. IsdA lijkt dus *in vivo* tot expressie te komen tijdens *S. aureus*-bacteriëmie.¹⁵

Toch vinden, ondanks de aanwezigheid van antilichamen gericht tegen *S. aureus*, infecties bij persisterend dragers en patiënten, regelmatig plaats. Ook kan kolonisatie bij pasgeborenen niet worden voorkomen, ondanks de hoge IgG-niveaus die zij via placenta-overdracht via de moeder hebben verkregen.¹³ Het lijkt er dus op dat het toedienen van antilichamen (passieve immunisatie) om *S. aureus*-infecties te voorkomen of te behandelen, niet zo veel zin zal hebben. Bovendien moeten de antigenen waartegen de passieve immunisatie is gericht, *in vivo* tot expressie komen. De grote diversiteit aan antilichaamresponsen bij bacteriëmiepatiënten suggereert echter dat tijdens bacteriëmie de expressie van virulentiefactoren zeer divers is. Bijvoorbeeld, het gen coderend voor het eiwit ClfA was aanwezig in alle stammen gekweekt uit bloed van bacteriëmiepatiënten, maar een antilichaamrespons was slechts waarneembaar in 62% van de gevallen.¹⁵ Als dit wordt veroorzaakt doordat ClfA niet tot expressie komt, kan een monospecifieke therapie gebaseerd op antilichamen tegen ClfA, nooit werken. Dit kan tegelijkertijd ook de verklaring zijn waarom Veronate, een passief vaccin deels gebaseerd op ClfA-antilichamen, recentelijk faalde in een fase-III klinische trial.¹⁶ Een rol voor profylactische of zelfs therapeutische passieve immunisatie bij premature kinderen en ernstig immuungecompromiteerde patiënten valt echter niet uit te sluiten.^{3,17} Ook zouden niet-dragers met een lage antilichaamtiter baat kunnen hebben bij anti-TSST-1-antilichamen, omdat het bekend is dat mensen met een hoge titer tegen TSST-1 geen toxisch shocksyndroom ontwikkelen.¹⁸ Bovendien zijn de antilichaamniveaus slechts tegen een beperkt aantal *S. aureus*-antigenen bestudeerd; antilichamen gericht tegen andere antigenen, in het bijzonder antigenen die uniform *in vivo* tot expressie komen, zouden mogelijk wel beschermend kunnen zijn. Toekomstig onderzoek zou gericht moeten zijn op de haalbaarheid van het ontwikkelen van een effectief (actief) vaccin, zeker wanneer de vele mechanismen van *S. aureus* om het immuunsysteem te ontwijken in aanmerking worden genomen.¹⁹⁻²¹ Mocht een vaccin haalbaar zijn, dan lijkt IsdA, dat aanwezig is in het overgrote deel van de *S. aureus*-stammen en dat wordt geproduceerd tijdens kolonisatie en infectie, een interessant eiwit voor inclusie. Ook andere potentiële vaccinkandidaten, zoals *S. aureus*-antigenen die uniform *in vivo* tot expressie komen tijdens kolonisatie en/of infectie, zouden nader moeten worden bestudeerd. Tevens zou de cellulaire immunrespons en de rol hiervan in de bescherming tegen *S. aureus*-infecties, in kaart moeten worden gebracht.

Literatuur

De literatuurlijst bij dit artikel is opvraagbaar bij de uitgever, Van Zuiden Communications B.V.. U kunt een e-mail sturen aan de redactie: kapteyn@zuidencom.nl.

AGENDA

Diverse data in 2011

Regionaal Infectiemenu, een diner met lezingen

Regio Noord, Midden en Zuid

Informatie: www.infectiemenu.nl

13 -15 januari 2011

Wintermeeting ESCV

Bloomsbury, Londen

Informatie: www.escvconferences.eu;

www.nibsc.ac.uk/spotlight/sogat.aspx

24 januari-4 februari 2011

The future of vaccinology

Boerhaave, Oegstgeest

Informatie: boerhaavenet@lumc.nl;

<http://www.boerhaavenet.nl>

31 januari 2011

Werkgroep Algemene Medische Microbiologie (voorheen wgr. Oost & West)

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Aanvang 14.00 uur

Informatie: T. Schulin, tel: 024-3614356; R.W. Vreede,

tel: 015-2604305

4-7 februari 2011

International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2011)

Wenen, Oostenrijk

Informatie: <http://imed.isid.org/>

7 maart 2011

328^e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur

Informatie: T. Schulin

8-10 maart 2011

Cursus klinische anaerobe bacteriologie, Medische Microbiologie

Universiteit Medisch Centrum Groningen

Informatie: m.bronsema@mmb.umcg.nl

9 maart 2011

Bijeenkomst van de Werkgroep West, medische microbiologie

Aanvang 14.00 uur

Informatie: R.W. Vreede, tel: 015-2604305

10-12 maart 2011

Nascholing Infectieziekten

Noordwijkerhout

Informatie: <http://www.infectieziekten.org/mededelingen/>

[mededelingen/boerhaave-cursus-](http://www.infectieziekten.org/mededelingen/boerhaave-cursus-nascholing-infectieziekten)

[nascholing-infectieziekten](http://www.infectieziekten.org/mededelingen/boerhaave-cursus-nascholing-infectieziekten)

13-18 maart 2011

Klinische epidemiologie op Schiermonnikoog

Boerhaave-LUMC

Informatie: www.lumc.nl/con/4060/83013/86162

18 maart 2011

Dutch Annual Virology Symposium (DAVS)

KNAW, Trippenhuis, Amsterdam

Informatie: R.J. de Groot, P.J.M. Rottier, tel: 030-2532485.

E-mail: virology@vet.uu.nl;

www.uu.nl/vet/davs

1-2 april 2011

ESCMID Conference on the Impact of Vaccines on Public Health

Praag, Tsjechie

Informatie: <http://www.escmid.org/index.php?id=829>

18-20 april 2011

Voorjaarsvergadering Nederlandse Vereniging voor Microbiologie

Papendal

Informatie.: B.M.J. Vlaminckx, tel: 030-6093696,

b.vlaminckx@antoniusziekenhuis.nl

7-10 mei 2011

21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Milaan, Italië. AKM Congress Service, P.O. Box, CH-4005

Basel, Zwitserland

Informatie: <http://www.eccmid-icc.org/>;

<http://www.eccmid-icc2011.org/>

6 juni 2011

329^e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur

Informatie: T. Schulin

7-11 juni 2011

29th Annual Meeting European Society for Paediatric Infectious Diseases, ESPID

Den Haag

Informatie: Espid@kenes.com;

www.kenes.com/espид; www.espid.org

5 september 2011

Werkgroep Algemene Medische Microbiologie (voorheen wgr. Oost & West)

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Aanvang 14.00 uur

Informatie: T. Schulin, tel: 024-3614356; R.W. Vreede,

tel: 015-2604305

21-24 september 2011

European Society for Clinical Virology (ESCV)

Funchal, Madeira, Portugal

Informatie: ggomes.funchal@abreu.pt

2-5 oktober 2011

5th Trends in Medical Mycology

Valencia, Spanje

Informatie: www.TIMM2011.ORG; www.CongressCare.com

3-6 oktober 2011

7th European Congress on Tropical Medicine and International Health

Barcelona, Spanje

Informatie: <http://www.festmihbarcelona2011.org/>

HomeWeb.aspx

30 november 2011

Bijeenkomst van de Werkgroep West, medische microbiologie

Gouda. Aanvang 14.00 uur

Informatie: R.W. Vreede, tel: 015-2604305

12 december 2011

330^e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur

Informatie: T. Schulin

PERSONALIA

Adreswijzigingen

- G. Andriess, Scheperziekenhuis, Afd. Medische Microbiologie, Boermarkeweg 60, 7824 AA Emmen
- F. Franken, Amalia van Solmslaan 17, 3708 CL Zeist
- Dr. T.J.W. van de Laar, VU Medisch Centrum, Afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, De Boelelaan 1118, 1081 HV Amsterdam

Bijsluiter

PROMOTIES

30 juni 2010 - M.G. van Veen

Proefschrift: *HIV and STI epidemiology in 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. 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. Copromotoren: dr. S.A.J. Zaat en dr. A.A. te Velde. AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

1 september 2010 - Z. Islam

Proefschrift: *Campylobacter Infection and Guillain-Barré Syndrome in Bangladesh: Clinical epidemiology and comparative microbial genomics*
Promotoren: prof. dr. H.Ph. Endtz en prof. dr. A. van Belkum. Copromotor: dr. B.C. Jacobs Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten

8 september 2010 - M.C. Brouwer

Proefschrift: *Bacterial meningitis in adults: clinical characteristics, risk factors and adjunctive treatment*
Promotor: prof. dr. M. Vermeulen. Copromotor: dr. D. van de Beek. AMC Amsterdam, afd. Neurologie

10 september 2010 - P.J.E.J. van de Berg

Proefschrift: *Consequences of all- and CMV-specific T cell responses in kidney transplant recipients*
Promotoren: prof. dr. R.J.M. ten Berge en prof. dr. R.A.W. van Lier, AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde en afd. Experimentele Immunologie

14 september 2010 - C.E. Zeh

Proefschrift: *Genetic diversity of HIV: implications for diagnosis, therapy and prevention of mother-to-child transmission*
Promotor: prof. dr. J.M.A. Lange. Copromotoren: dr. J. Nkengasong (CDC Atlanta) en dr. P.L.A. Ondo. AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde

17 september 2010 - D. Eggink

Proefschrift: *Resistance to HIV-1 fusion inhibitors*
Promotor: prof. dr. B. Berkhout. Copromotor: dr. R.W. Sanders, AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie

22 september 2010 - L.E. Willemsen

Proefschrift: *Improving antimicrobial use and control of resistant micro-organisms in the hospital*
Promotoren: prof. dr. J.A.J.W. Kluytmans en prof. dr. P.H.M. Savelkoul, VUmc Amsterdam, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

24 september 2010 - A.H.W. Bruns

Proefschrift: *Individualized treatment strategies in community-acquired pneumonia: from initial inflammatory response to long-term prognosis*
Promotor: prof. dr. I.M. Hoepelman. Copromotor: Dr. J.J. Oosterheert, UMC Utrecht, afd. Interne Geneeskunde

24 september 2010 - S.C. de Greeff

Proefschrift: *Epidemiology of pertussis in the Netherlands and implications for future vaccination strategies*
Promotoren: prof. dr. R.A. Coutinho en prof. dr. F.R. Mooi. Copromotor: dr. H.E. de Melker. AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde en RIVM Bilthoven, Centrum Infectieziektebestrijding. UMC Utrecht, afd. Medische Microbiologie en RIVM, Laboratorium voor Infectieziekten Onderzoek

29 september 2010 - P.P. van Thiel

Proefschrift: *Cutaneous leishmaniasis in Dutch military*
Promotor: prof. dr. P.A. Kager. Copromotor: prof. dr. W.R. Faber, AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde

29 september 2010 - M.C. Verweij

Proefschrift: *Unmasking the masters of evasion: TAP inhibition by varicellovirus UL49.5 proteins*
Promotoren: prof. dr. A.C.M. Kroes en prof. dr. E.J.H.J. Wiertz. Copromotoren: dr. M.E. Rensing en dr. Th. Van Hall. LUMC Leiden, afd. Medische Microbiologie, UMC Utrecht, afd. Medische Microbiologie

1 oktober 2010 - M.J. Stax

Proefschrift: *Characterization of DC-SIGN binding glycoproteins and the role in HIV-1 infection*
Promotor: prof. dr. B. Berkhout. Copromotor: dr. W.A. Paxton, AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie

15 oktober 2010 - E.J. Heeregrave

Proefschrift: *Influence of CD4+ cell types on HIV-1 infection*
Promotor: prof. dr. B. Berkhout. Copromotor: dr. W.A. Paxton, AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie

29 oktober 2010 - J.J. Hoogerwerf

Proefschrift: *Immunotolerance during bacterial pneumonia and sepsis*
Promotor: prof. dr. T. van der Poll. Copromotoren: dr. A.F. Vos en dr. C. van 't Veer, AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde

25 november 2010 - J.E. Arends

Proefschrift: *Immunological and virological changes during treatment for hepatitis C virus infections*
Promotor: prof. dr. I.M. Hoepelman. Copromotor: dr. D. van Baarle, UMC Utrecht, afd. Interne Geneeskunde

17 december 2010 - M. Melchers

Proefschrift: *Improving HIV-1 envelope glycoprotein vaccines*
Promotor: prof. dr. B. Berkhout. Copromotor: dr. R.W. Sanders, AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie

Advertentie Mycamine

Advertentie Ecalta