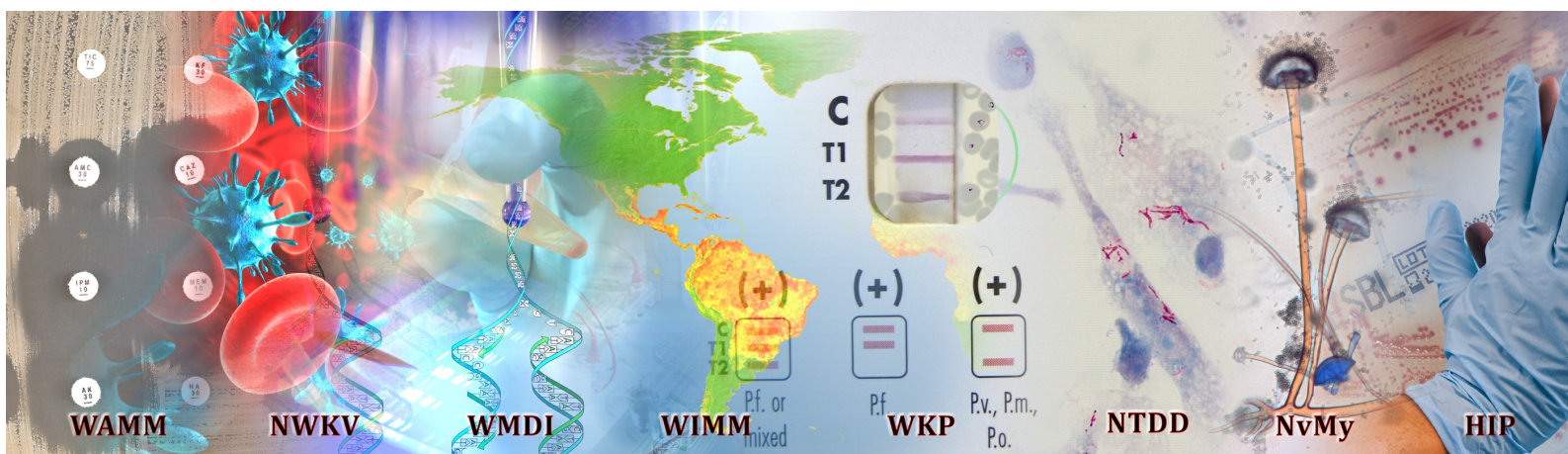


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema:

**Werkgroepen van de NVMM
inclusief NVAMM en WOGIZ**

Casuïstiek: malaria tropica

Oratie hoogleraar H.F.W. Wertheim

Inhoud

Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

Het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) informeert lezers over zowel fundamentele als klinische relevante ontwikkelingen binnen het vakgebied. Ook biedt het plaats voor promoties, symposium- en congresverslagen en cursusaankondigingen.

NVMM-secretariaat

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

Hoofredactie

Dr. Esther Heikens, dr. Bert Mulder

Redactie

Dr. Irma A.J.M. Bakker-Woudenberg, Jarne M. van Hattem, Nicolien M. Hanemaaijer, dr. Jaap J. van Hellemond, Mischa M. Jager, Jan A. Kaan, dr. Jayant S. Kalpoe, dr. Eva Kolwijck, dr. Bob Meek, dr. Janette C. Rahamat-Langendoen, dr. Michiel van Rijn, Aletta T.R. Tholen, dr. René te Witt

Redactiesecretariaat

Alphatekst, Marina Kapteyn
Tsarenhof 61
2402 DR Alphen aan den Rijn
tel. 06 12076835
marina@alphatekst.nl

Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden. Op deze uitgave is het redactiereglement van toepassing.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, 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 redactie. De redactie verklaart dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kan de redactie op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. De redactie aanvaardt 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.

| | |
|--|----|
| Editorial | |
| Onze werkgroepen en verenigingen: diversiteit en verbinding <i>Rolf Vreede</i> | 4 |
| De werkgroepen van de NVMM <i>Wendelien Dorigo</i> | 6 |
| Transmissieroute | |
| De wereld wil bedrogen worden? <i>Karola Waar</i> | 8 |
| Thema: werkgroepen van de NVMM | |
| De WAMM en zijn pionier Hoe is de Werkgroep Algemene Medisch Microbiologie (WAMM) ontstaan? <i>Christel van der Donk, Rolf Vreede</i> | 10 |
| De Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie <i>Gerard van Doornum en Ton van Helvoort</i> | 13 |
| De Werkgroep Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten <i>Lesla Bruijnesteijn van Coppenraet, Els Wessels, Petra Wollfs, Leo Smeets, Noortje van Maarseveen, Suzan Pas, Arjan de Jong</i> | 19 |
| De nieuwe missie van de Werkgroep Internationale Medische Microbiologie <i>Edmée Bowes, Bert Mulder, Maarten Scholing</i> | 23 |
| Medische microbiologie en openbare gezondheidszorg De Werkgroep Openbare Gezondheidszorg Infectieziekten <i>Daan Notermans, Maarten Scholing, Mischa Jager, Alewijn Ott, Alje van Dam, A. Jansz, Sylvia Debast</i> | 26 |
| De Werkgroep Klinische Parasitologie van de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie <i>Jaco J. Verweij, Foekje Stelma, Theo Mank</i> | 32 |
| Tienjarig jubileum Nederlandstalige Tuberculose Diagnostiek Dagen Verrijking van kennis en multidisciplinaire integratie <i>Rob van Hest, Bert Mulder, Edmée Bowes, Marleen Bakker, Arnold Herrewegh, Adri van der Zanden, Dick van Soelingen</i> | 34 |
| Medische mycologie in 2018 <i>Paul Verweij, Sybren de Hoog, Ferry Hagen, Wendy Laureijssen-van de Sande, Jacques Meis</i> | 37 |
| De Nederlandse Vereniging voor AIOS Medische Microbiologie <i>Maysa van Doorn-Schepens, Amelieke Cremers, Anne Dirks, Alieke van der Hoeven, Marije Hofstra, Maurits van Meer, Claudy Oliveira dos Santos</i> | 45 |
| De werkgroep HIP: nieuw bloed broodnodig! <i>Greet Vos, Hans Koeleman, Andreas Voss</i> | 48 |
| Casuïstiek | |
| Complicaties na artemisinine-gebaseerde (combinatie)therapie bij malaria tropica <i>Lisa Meekes, Els van Nood, Jean-Luc Murk, Foekje Stelma, Jaap van Hellemond, Guido Bastiaens</i> | 52 |
| Scholing aios | |
| Cursus fenotypische interpretatie van de gevoeligheidsbepaling <i>Pleun Joppe van Duijn</i> | 56 |

Inhoud

Oratie

Small Bugs, Big Data

Inaugural lecture for the Chair of Clinical Microbiology at Radboud University

17 January 2017 - Radboud University, Nijmegen

Heiman Wertheim

57

Promoties en oraties

Promoties

68

Onze werkgroepen en verenigingen: diversiteit en verbinding

Rolf Vreede

In dit themanummer vindt u een presentatie van diverse vakinhoudelijke werkgroepen en verenigingen die ons land rijk is.

WAMM

Dit themanummer is ontstaan vanuit het idee om de WAMM (Werkgroep Algemene Medische Microbiologie) via een bijdrage in ons lijfblad meer te profileren, met als voornaamste doel jonge collega's te trekken. Dit gebeurt in de vorm van een interview tussen het jongste lid van het WAMM-bestuur, Christel van der Donk, en de eerste voorzitter van de werkgroep, ondergetekende. Tijdens het brainstormen met redacteur Jan Kaan is het plan geboren om ook andere werkgroepen in het zonnetje te zetten. Uiteindelijk werd het een heel nummer gewijd aan vakinhoudelijke werkgroepen en verenigingen die op uiteenlopende terreinen van de medische microbiologie actief zijn.

NWKV

Zo geven Gerard van Doornum en Ton van Helvoort een gedegen overzicht van de ontwikkeling van de klinische virologie in Nederland en de rol van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (NWKV) daarin tot aan de millenniumwisseling. Onderwerpen als geschiedenis, maandstaten (later weekstaten), uitbreiding van de leden met aiossen, senior-analisten en medisch-moleculair biologen en vergaderingen samen met de Werkgroep Moleculaire Diagnostiek (WMDI) worden belicht.

WMDI

Onder leiding van de nieuwe voorzitter Lesla Bruijnesteijn laat het bestuur van de WMDI zien wat deze werkgroep heeft bereikt met haar netwerkfunctie, haar rol als discussieforum alsmede haar activiteiten op het terrein van kwaliteitsborging en voor het behoud van 'in-house'-testen.

WIMM

Behalve de WAMM kennen we ook de WIMM: de Werkgroep Internationale Medische Microbiologie. Leden van het bestuur propageren in een vlot geschreven bijdrage hun ambitie om internationale samenwerkingsverbanden uit te breiden en op te schalen. Het artikel is tevens het vertrekpunt voor een doorstart van de WIMM.

WOGIZ

Sinds de oprichting van de WAMM wordt jaarlijks een vergadering of minisymposium georganiseerd met de WOGIZ. De werkgroep Openbare Gezondheidszorg Infectieziekten bereikt op deze manier NVMM-leden en de WAMM kan het 'public health'-aspect van ons werk voor het voetlicht brengen. Daan Notermans en zijn collega's van de WOGIZ geven in hun artikel een uitgebreid overzicht van het onderdeel infectieziekten binnen de OGZ en de relatie met de medisch-microbiologische laboratoria. Een heroriëntering van de rol van de WOGIZ binnen dit netwerk van de OGZ is een belangrijk doel voor 2018.

WKP

De Werkgroep Klinische Parasitologie (WKP) is geen NVMM-gelieerde werkgroep maar een onderdeel van de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie. Jaco Verweij en zijn collega's uit het bestuur vertellen enthousiast over hun platform voor iedereen werkzaam in de klinische parasitologie - ook voor artsen-microbioloog - en de samenwerking met de WAMM.

NTDD

Het artikel over de Nederlandstalige Tuberculose

Dr. R. Vreede, gepensioneerd arts-microbioloog van het Reinier de Graaf Gasthuis te Delft, rolfvreede@hotmail.com.

Diagnostiek Dagen (afgekort NTDD) laat zien wat een kleine groep enthousiastelingen in tien jaar heeft bereikt, namelijk jaarlijks een symposium organiseren voor Nederland en België, om zo de kennis over tuberculose in beide landen op peil te houden.

NvMy

De vereniging voor Medische Mycologie (NvMy) is een zelfstandige vereniging met als doelgroep medische specialisten, onderzoekers en analisten die interesse hebben in de medische mycologie. In een uitgebreid artikel beschrijven Verweij *et al* de revolutie in taxonomie door de toepassing van moleculaire methoden. Tevens bespreken zij een aantal actuele problemen die ter sprake zullen komen in het mondiale ISHAH-congres, dat dit jaar in Nederland wordt gehouden.

NVAMM

Onze collega's van de toekomst presenteren zich met een overzichtsverhaal van de vele activiteiten die de leden van de NVAMM (Nederlandse Vereniging voor AIOS Medische Microbiologie) ontplooiën. Tevens ontvouwen zij hun toekomstplannen, zoals ondersteuning bij de individualisering van de opleiding en bij de invoering van de nieuwe onderwijsdoelen via Entrustable Professional Activities, de zogeheten EPA's.

HIP

De werkgroep HIP (Hygiëne & Infectiepreventie) doet een oproep voor verjonging van het dagelijks bestuur. In tegenstelling tot de eerdergenoemde werkgroepen en verenigingen is de werkgroep HIP niet ontstaan vanuit het veld, maar op initiatief van het NVMM-bestuur. Greet Vos en Hans Koeleman laten zien wat de werkgroep sinds 2007 heeft bereikt en presenteren hun voorstel voor een doorstart met een nieuw bestuur.

En verder in dit nummer: de Transmissieroute, casuïstiek over malaria tropica, een cursusreview en de oratie van Heiman Wertheim, uitgesproken bij zijn aanvaarding van het hoogleraarschap in Nijmegen.

Tot slot wil ik Jan Kaan heel hartelijk bedanken voor zijn uitnodiging om gastredacteur te mogen zijn voor dit nummer. Namens de redactie dank ik alle auteurs die op ons verzoek een bijdrage hebben geschreven voor dit nummer en Wendelien

Dorigo voor de inleiding namens het NVMM-bestuur. Ik wens de lezer veel leesplezier en spreek de hoop uit dat deze werkgroepen en verenigingen in de toekomst op nog meer belangstelling mogen rekenen.



Rolf Vreede, gastredacteur van deze thema-uitgave van NTMM

De werkgroepen van de NVMM

Wendelien Dorigo

Onze vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), kent commissies en werkgroepen. Het voor u liggende themanummer van het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie (NTMM) gaat over de werkgroepen.

Werkgroepen medische microbiologie bestonden eigenlijk al voordat zij officieel onderdeel werden van de NVMM: zo heeft de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie al een lange historie, van voor de oprichting van de NVMM. In 2001 werden werkgroepen officieel opgenomen in het huishoudelijk reglement van de Vereniging (artikel 10 HR NVMM). De werkgroepen hebben als doel: "kennisuitwisseling, vorming en toetsing van beleid ten aanzien van een deelgebied van de medische microbiologie".

Momenteel kent de NVMM zes werkgroepen: WAMM (voortgekomen uit werkgroep Oost en West), NWKV, WMDI, WOGIZ, Werkgroep HIP en Werkgroep Internationale Medische Microbiologie. Met de eerste vier werkgroepen heeft een paar jaar geleden een werkgroependag plaatsgevonden met enkele NVMM-bestuursleden, om kennis te nemen van elkaars activiteiten en om het onderlinge contact te bevorderen. De WAMM houdt regelmatig haar bijeenkomsten in samenwerking en afstemming met een van de andere werkgroepen. Op deze manier proberen we een interessant kennisplatform te zijn voor alle NVMM-leden, maar ook om op informele wijze collega's te ontmoeten en informatie uit te wisselen.

De werkgroepen zijn voor het bestuur van de NVMM belangrijk: hier vinden we namelijk de expertise van deelgebieden binnen de medische microbiologie waarop we een beroep kunnen doen als de NVMM vakinhoudelijke vragen krijgt. Binnen het NVMM-bestuur zijn de portefeuilles verdeeld¹ (zie *figuur 1*), zodat werkgroepen

weten wie er binnen het bestuur eerste aanspreekpunt is voor welke portefeuille.

Als bestuur zijn we blij met alle activiteiten die er door de werkgroepen worden ontplooid; werkgroepen leveren een belangrijke bijdrage aan de kwaliteit van zorg en aan het wetenschappelijk onderzoek binnen ons vakgebied. Daarnaast dragen de werkgroepen zeker bij aan een levendige, actieve NVMM.



Wendelien Dorigo, bestuurslid van de NVMM en portefeuillehouder van de WAMM.

Referenties

1. <https://www.nvmm.nl/vereniging/commissies-en-werkgroepen>

Dr. J.W. Dorigo-Zetsma, secretaris NVMM en portefeuillehouder voor WAMM, NWKV, WMDI, WOGIZ. Correspondentieadres: wdorigo@tergooi.nl.

Figuur 1. De bestuursleden van de NVMM en hun portefeuilles.



De bestuursleden van de NVMM, klokgewijs: Jan Kluijtmans, John Rossen, Andreas Voss, Thijs Tersmette, Ann Vossen, Heiman Wertheim, Frank van Tiel, Wendelien Dorigo. De verklaring van de afkortingen en een overzicht van de leden van alle werkgroepen vindt u op www.nvmm.nl > Vereniging > Commissies en werkgroepen.

De wereld wil bedrogen worden?

Karola Waar

Af en toe komt er weer een consumentenprogramma langs in de media waarin misstanden in de gezondheidszorg aan de kaak worden gesteld. Soms gaat het om artsen in de reguliere gezondheidszorg die het niet zo nauw nemen met de regels, vaak gaat het echter om zogeheten alternatieve genezers die met volle overtuiging behandelingen aanbieden waarvoor geen enkel bewijs is en die daar ook veel geld voor vragen. De onderwerpen zijn zeer divers, van bioresonantie tot ontgiftingsdiëten, of er wordt beweerd dat kanker een goed te behandelen bacteriële infectie is.

Lyme is een van de onderwerpen in het alternatieve circuit waar zeer veel zin en onzin over gesproken wordt. De inhoudelijke behandeling van dit onderwerp laat ik graag over aan collega's met meer verstand van de ziekte van Lyme. Wat ik echter ook erg boeiend vind is de vraag waarom mensen deze alternatieve genezers blijven bezoeken en of we deze informatie kunnen gebruiken om ook de reguliere zorg te verbeteren. Zo was er in oktober 2017 die uitzending van Zembla: *Undercover in de Duitse lymekliniek*. Volgens de meeste reguliere genezers werd hier een duidelijk bewijs geleverd dat de alternatieve diagnostiek van de ziekte van Lyme volstrekte onzin is. Er waren echter ook verontwaardigde

reacties, hoe de media het in hun hoofd haalden om deze geweldige dokters zo aan de schandpaal te nagelen! Enigszins pessimistisch vraag ik me dan ook af of dit soort uitzendingen een positieve of negatieve invloed hebben op de omzet van dit soort praktijken.

Waarom blijven mensen dan toch gaan ondanks deze berichtgeving? Blijkbaar geven deze alternatieve genezers iets wat de reguliere gezondheidszorg niet kan leveren. Hierin zouden beide elkaar dus mooi kunnen het aanvullen! Onderzoek naar de toegevoegde waarde van alternatieve geneeswijzen gebeurt ook wel, maar zeker in Nederland slechts mondjesmaat. Terug naar de vraag: waarom bezoekt dan toch jaarlijks ongeveer 1 op de 10 Nederlanders een alternatieve genezer? Een aantal veelgenoemde redenen zijn:

1. De reguliere geneeskunde heeft gefaald

Iedereen die ontevreden is of niet geholpen kan worden door de reguliere geneeskunde is wél een potentieel tevreden klant van de alternatieve genezer.

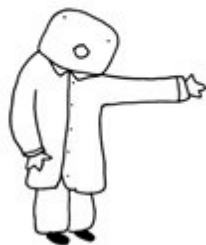
2. Aandacht en liefde doen een hoop

Het placebo-effect wordt in de reguliere geneeskunde enorm onderschat. De extra aandacht en moeite in de alternatieve geneeskunde zouden we regulier ook moeten kunnen bieden.

3. Bewijs dat het helpt vanuit anekdotes

We horen wel eindeloos anekdotes van patiënten die wonderbaarlijk genazen na een alternatieve behandeling. Over de duizenden patiënten die door de reguliere geneeskunde genezen van hun pneumonie, blindedarmontsteking, *erythema*

MAIL-ORDER ALTERNATIVE MEDICINE



Skip the herbs...
skip the needles...
simply write us a
check and pretend
it worked!

(Deze cartoon is met toestemming van de tekenaar overgenomen van toothpastefordinner.com.)

Izore, centrum infectieziekten Friesland, Leeuwarden, dr. K. Waar, arts-microbioloog, k.waar@izore.nl.

migrans of ander malheur horen we echter weinig. Is het tijd voor betere marketing?

Het zou mooi zijn als we ons deze punten bewust zijn als er weer een patiënt langs komt met een vage uitslag van lyme-onderzoek in een ver (Duits)land. Mogelijk kunnen we voorkomen dat deze patiënt verder in de handen van dure privéklinieken valt. Het opzetten van verschillen lymepoli's kan daarbij ook helpen. Door met verschillende specialismen de patiënt te beoordelen worden regelmatig wel diagnoses gesteld, maar ook het placebo effect van deze aandacht moeten we niet onderschatten.

Als laatste wil ik toch nog een paar woorden vuil maken aan de arts achter zijn microscoop die de gezonde journalist in de uitzending een plaatje van de *Borrelia* in zijn bloed laat zien. De Latijnse uitspraak van Petronius: "De wereld wil bedrogen worden, dus bedrieg haar," is nooit een vrijbrief om kwetsbare mensen de juiste zorg te onthouden. Het is en blijft daarom de taak van artsen om dergelijke misstanden aan de kaak te stellen en indien nodig een stevig gesprek aan te gaan met de patiënt of zorgverlener.

De WAMM en zijn pionier

Hoe is de Werkgroep Algemene Medisch Microbiologie (WAMM) ontstaan?

Christel van der Donk, Rolf Vreede

De WAMM heeft dit jaar afscheid moeten nemen van haar voorzitter van het eerste uur, Rolf Vreede. De grote kartrekker van de WAMM was eerst nog even toevoerder, maar nu is hij toch echt lid af, want hij is met pensioen.

Historie

De WAMM is een samenvoeging van de toenmalige werkgroepen Oost en West. Deze werkgroepen begonnen waarschijnlijk ergens in de jaren 70 en hebben jarenlang naast elkaar bestaan met als doel: vakinhoudelijke afstemming tussen praktiserende artsen-microbioloog. Werkgroep Oost voor collega's uit Noord-, Oost- en Zuidoost-Nederland en werkgroep West voor collega's uit het westen des lands. Beide werkgroepen, die aanvankelijk elke maand en later vier tot vijf keer per jaar bij elkaar kwamen, zijn in de loop der tijd steeds meer op elkaar gaan lijken. In de vergaderingen kwamen vooral casuïstiek aan bod, een of twee sprekers op uitnodiging over zeer uiteenlopende onderwerpen met de nadruk op bruikbaarheid voor de praktijk, en als spel: bespreking van kwaliteitsrondzendingen door een lid van de toenmalige SKMM (nu SKML). Af en toe werd ook een gezamenlijke bijdrage geleverd aan de voorjaarsvergadering met een sessie over een specifiek thema. De structuur van de werkgroepen was los: geen reglement, geen contributie. Officiële registratie als onderdeel van de NVMM heeft nooit plaatsgevonden.

Rond 2005 hebben de toenmalige voorzitters Eliane Thewessen (werkgroep West) en Jan Kaan, (werkgroep Oost) het initiatief genomen voor samenvoeging. Dit idee is verder uitgewerkt door hun opvolgers, Leo Smeets en Rolf Vreede (werkgroep West) en Tanja Schölin (werkgroep Oost). Vanaf 2006 werd tweemaal per jaar gezamenlijk een bijeenkomst georganiseerd en

tweemaal per jaar een bijeenkomst gescheiden. Omdat de opkomst bij de aparte bijeenkomsten geleidelijk afnam werd in 2010 een geïntegreerde Werkgroep Algemene Medische Microbiologie in het leven geroepen met als voorzitter Rolf Vreede. Ditmaal werd wel de officiële status van NVMM-werkgroep gerealiseerd. De WAMM was een feit. De afzonderlijke werkgroepen hebben nog enige tijd gefunctioneerd, maar zijn beide met een mooie slotbijeenkomst in 2012 opgeheven.

Vanaf 2014 vergadert de WAMM viermaal per jaar. Hiertoe werd besloten naar aanleiding van een overleg van een aantal werkgroepen met het NVMM-bestuur, om de samenwerking tussen werkgroepen te stimuleren. Door vier keer per jaar bijeen te komen ontstond de mogelijkheid om sneller in te spelen op de actualiteit.

De WAMM had al een samenwerking met de WOGIZ (Werkgroep Openbare Gezondheidszorg en Infectieziekten), daar kwamen nu ook de NWKV (Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie) en WMDI (Werkgroep Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten) bij. Ook zijn twee keer bijeenkomsten georganiseerd met de commissie Kwaliteitsbevordering.

Tevens heeft de WAMM een functie gekregen voor het bestuur van de NVMM, namelijk een gremium waar zij terecht kan met (vakinhoudelijke) vragen op het terrein van de bacteriologie, vergelijkbaar met de NWKV voor de virologie.

CWZ, Nijmegen, C. van der Donk, R. Vreede, gepensioneerd arts-microbioloog.

Correspondentieadres: C. van der Donk (christelvanderdonk@gmail.com).



Figuur 1. Het huidige WAMM-bestuur. Van links naar rechts: Saskia Kuipers, Harold Thiesbrummel, Man-Chi Wong, Christel van der Donk, Dewi van der Vegt en Karola Waar. De foto is genomen tijdens de laatste WAMM-bijeenkomst op 5 februari in het St. Antonius ziekenhuis in Nieuwegein. Bestuurslid Saskia Nijssen was bij deze bijeenkomst niet aanwezig.

Vanaf 2011 is het programma van de bijeenkomsten uitgebreid met een buffet na de middagvergadering, gevolgd door een minisymposium. Een format dat al bestond bij de werkgroep Oost, daar bekend als microsymposium, waar diverse presentaties rond één thema werden gehouden.

Een minisymposium is vergelijkbaar met een sessie in de voorjaarsvergadering. Door dit vaker per jaar te organiseren kunnen in een jaar meer onderwerpen aan bod komen dan alleen in april, en men hoeft niet te wachten tot het voorjaar.

Het WAMM-bestuur bestaat uit zeven leden, die werken bij laboratoria verspreid over het land, perifeer en academisch, jonge klaren, iets minder jonge klaren en aios. Deze laatste categorie pas sinds 2016, om het draagvlak onder aiossen te verbeteren. Het voorzittersstokje is eind 2016 overgegaan van Rolf Vreede naar Karola Waar.

Interview met Rolf Vreede

De scheidende voorzitter, Rolf Vreede, is bij zijn laatste vergadering spontaan uitgeroepen tot "Mister WAMM". Rond die tijd is hij geïnterviewd door het jongste lid van de WAMM: Christel van der Donk, die toen werkte als aios in Rotterdam.

Rolf, wat is er de afgelopen jaren bereikt?

Het huidige WAMM-bestuur bestaat uit:

- Karola Waar, Izore, Leeuwarden (voorzitter)
- Saskia Nijssen, VieCuri ziekenhuis, Venlo
- Saskia Kuipers, UMC St Radboud, Nijmegen
- Man-Chi Wong, MC Haaglanden, Den Haag
- Harold Thiesbrummel, OLVG, Amsterdam
- Dewi van der Vegt, Stichting PAMM, Veldhoven
- Christel van der Donk, CWZ, Nijmegen

"De WAMM heeft echt zijn plek gevonden in de beroepsgroep. Onderwerpen worden niet meer uitsluitend aangedragen door bestuursleden maar ook actief door de leden zelf. Ook verbeterpunten die bij de verschillende sessies naar voren komen en zaken waarbij opvolging nodig is, worden actief opgepakt."

Kun je hiervan een voorbeeld noemen?

"De bijeenkomst over schaalvergroting heeft, denk ik, wel bijgedragen aan de bewustwording van het belang om als vakgroepen en laboratoria meer te gaan samenwerken. De sessie over VRE heeft geleid tot landelijk onderzoek en een meer coherente aanpak. Het minisymposium over ESBL heeft wel duidelijk gemaakt hoe verschillend er wordt gedacht over hoe om te gaan met AmpC- β -lactamasen. Hopelijk zal dit leiden tot een nieuwe richtlijn."



"Als je een bijeenkomst samen organiseert, kun je de inhoud naar een hoger plan tillen"

Kun je enkele hoogtepunten noemen? Waar ben je het meest trots op?

“De vergadering met de WMDI en de commissie Kwaliteitsbevordering in juni 2016: daarbij was de opkomst groot. Dit laat zien dat als je een bijeenkomst samen organiseert, je de inhoud naar een hoger plan kunt tillen. Door de verbindingen met andere werkgroepen krijg je ook input van collega's uit andere deelgebieden van de microbiologie. Zo worden de discussies beter, bereik je meer collega's en neemt de impact toe.”

Hoe is de huidige samenwerking met andere commissies?

“Viermaal per jaar is er een bijeenkomst, waarbij drie maal een minisymposium wordt georganiseerd. Jaarlijks is er een gezamenlijke vergadering met de NVP (Nederlandse Vereniging van de Parasitologie) en een met de WOGIZ, en om het jaar een vergadering met de NWKV en met de WMDI.

De interactieve sessie “Clinical Cases” op de NVMM-voorjaarsvergadering in samenwerking met de NWKV, NVP, NVMY (Nederlandse Vereniging voor Medische Mycologie) en alle opleidingscentra is gestart in 2014. Een mooie kroon op ons werk is dat deze sessie sinds 2016 een vast onderdeel van het programma is geworden.”

Wat zou je nog graag zien dat de WAMM bereikt?

“Nog meer input vanuit het veld met onderwerpen voor discussie, niet alleen onderwerpen gekozen door het WAMM-bestuur, zodat het draagvlak nog groter wordt. Een voorbeeld hiervan is een recent minisymposium georganiseerd met en naar aanleiding van een voorstel van Annemarie van 't Veen over samenwerking met de eerstelijnsaanvragers.”

De Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie

Gerard van Doornum en Ton van Helvoort

De aandacht in dit themanummer voor de werkgroepen die binnen de NVMM werkzaam zijn, is lovenswaardig. De eer voor het initiatief om werkgroepen onder de mantel van de NVMM te brengen komt toe aan de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (NWKV). Pas in 2001 werd in het huishoudelijk reglement van de NVMM de bepaling opgenomen dat binnen de vereniging ook werkgroepen worden erkend waarvan het doel was de *kennisuitwisseling, vorming en toetsing van beleid ten aanzien van een deelgebied van de medische microbiologie, waarbij in het bijzonder aandacht wordt besteed aan de aspecten van laboratoriumdiagnostiek, kwaliteitscontrole en (therapeutisch) beleid*. Het voorstel hiertoe werd gedaan vanuit de NWKV.

De klinische virologie is een jonge loot aan de wetenschapsboom en kwam pas in de tweede helft van de twintigste eeuw tot ontwikkeling. Virologisch diagnostisch onderzoek was slechts in een beperkt aantal bacteriologische laboratoria beschikbaar. De technische expertise was te gespecialiseerd om breed te kunnen worden toegepast. Tot halverwege de twintigste eeuw was de beperkte mogelijkheid van virusisolatie in proefdieren of bebroede kippen- of eendenieren een bottleneck; en immunologische testen waren beperkt beschikbaar. Virologisch onderzoek werd vooral uitgevoerd in het kader van wetenschappelijk onderzoek. In 1953 schreef prof. dr. F. Dekking in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* een artikel over de beperkte mogelijkheden voor virologisch onderzoek in Nederland. Het hoofdzakelijk serologisch laboratoriumonderzoek dat werd aangeboden in 1953 betrof de diagnostiek van pokken, poliomyelitis en sommige andere enterovirusinfecties, influenza, bof en gele koorts. De door Enders c.s. beschreven celweekechniek werd in de verschillende diagnostische laboratoria tussen 1950 en 1960 ingevoerd.

Voorloper

In 1964 nam M.F. Polak, epidemioloog bij het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid (RIV, later het RIVM), het initiatief om maandelijkse bijeenkomsten te Bilthoven te organiseren (Kapsenberg, persoonlijke mededeling; Stenfert Kroese, 1999). Op de agenda stonden vaste punten: bespreking van epidemiologische gegevens in de vorm van door Polak bewerkte 'virologische maandstaten', technische problemen, beschikbaarheid van reagentia en casuïstiek. Volgens Cootje Kapsenberg, internationaal erkend senior stafid bij het toenmalige RIV, turfde Polak de uitkomsten en gaf hij deze wat onhandig weer; de virussen werden horizontaal en de laboratoria verticaal getoond, bijzonderheden kwamen in voetnoten.¹ Polak kreeg gegevens over virologisch onderzoek van de vijf deelnemende laboratoria, vertegenwoordigd door R. Gispen, J.G. Kapsenberg, M.F. Polak (Laboratorium voor de Virologie, RIV), J.D. Verlinde (Nederlands Instituut voor Preventieve Geneeskunde, Universiteit Leiden), F. Dekking en later K.W. Slaterus (Laboratorium voor Gezondheidsleer van de Universiteit van Amsterdam/afdeling Medische Microbiologie), G.J.P. Schaap (Streeklaboratorium van de Gemeentelijke Geneeskundige Dienst te Rotterdam) en J. van der Veen (Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid/St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg/afdeling Medische Microbiologie Nijmegen). N. Masurel en J.B. Wilterdink, beiden in Leiden opgeleid en vervolgens daar ook werkzaam, waren mogelijk ook als vervanger voor Verlinde bij de vergaderingen aanwezig. In ieder geval kwamen zij na hun benoeming tot

Dr. G.J.J. van Doornum, klinisch viroloog in ruste, Amsterdam. Dr. A.A.F.J. van Helvoort, zelfstandig wetenschapshistoricus, Elsloo.

Correspondentieadres: dr. G.J.J. van Doornum (g.vandoornum@erasmusmc.nl).

lector/hoogleraar, respectievelijk in Rotterdam (1967) en Groningen (1970) als vertegenwoordiger van hun eigen laboratorium. Ook waren vertegenwoordigers van de Veterinaire Faculteit van de Universiteit te Utrecht welkom. Het is echter niet duidelijk of dit vanaf het begin het geval was of pas na de benoeming in 1971 van Marian Horzinek als hoogleraar in de virologie.

Deze regelmatige bijeenkomsten maakten een snelle communicatie op het persoonlijke vlak mogelijk en zo nodig konden ook maatregelen op het gebied van de openbare gezondheidszorg worden besproken vanuit de individuele expertise en internationale contacten van de leden.

Wie was die initiatiefnemer, Frans Polak, wiens naam weinigen bekend in de oren zal klinken? Een bron van informatie is het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, waarin onder de rubriek *Personalia*, ook de destijds zo genoemde *Levensberichten* werden gepubliceerd bij het overlijden van markante personen. Polak studeerde geneeskunde in Amsterdam, waar hij in december 1940 afstudeerde.² In het Instituut voor Tropische Hygiëne bewerkte hij onder leiding van prof. dr. E.P. Sniijders het proefschrift 'Vraagstukken der gele koorts. Epidemiologie en vaccinatie'. Het is gedrukt bij de N.V. Noord-Hollandsche Uitgevers Maatschappij te Amsterdam in 1944. Dat is opvallend, want er was papierschaarste en de universiteit was gesloten; er vonden geen promoties plaats. Op de titelpagina is dan ook later een etiket ingeplakt waarop de gebruikelijke formule is gedrukt dat het proefschrift op gezag van de rector magnificus dr. J.J. van Loghem, hoogleraar in de Faculteit der Geneeskunde, "in het openbaar verdedigd zal worden op woensdag 15 augustus 1945".

Stenfert Kroese schrijft eufemistisch dat Polak, na het voltooien van het proefschrift en in afwachting van het einde van de oorlog, een plaats als 'waarnemer' vond op de afdeling Pathologische Anatomie van het St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg. Het was een omgeving waar hij tijdens zijn werkzaamheden niet door patiënten herkend zou kunnen worden. Na zijn promotie in 1945 vertrok Polak als militair arts naar Nederlands-Indië, waar hij na de militaire dienst bleef en werkte op het Instituut Pasteur in Bandung. Enige jaren later terug in Nederland werd hij de rechterhand

van prof. dr. A.Ch. Ruys in het Laboratorium voor de Gezondheidsleer te Amsterdam, waar hij zich onder meer bezighield met de statistische verwerking van gegevens over infectieziekten. Na een korte tussenstop bij de Algemene Inspectie Volksgezondheid trad hij in 1960 in dienst als epidemioloog bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid, waar de pokkenvaccinatie zijn bijzondere aandacht had. In deze functie heeft hij een begin gemaakt met de registratie van door laboratoriumonderzoek bevestigde virusinfecties in Nederland.

Maandstaten

Het verzamelen van epidemiologische gegevens via de uitslagen van klinisch-virologische laboratoria was in het Verenigd Koninkrijk (Engeland en Wales) al een gangbaar systeem dat binnen de Public Health Laboratory Service (PHLS) werd toegepast.^{3,4} In die tijd was de hoeveelheid aangeboden gegevens zodanig dat de verwerking ervan nog handmatig uitvoerbaar was. Trouwens, tabuleermachines waren de enige mogelijkheid tot administratieve automatisering.

De WHO was reeds in 1947 gestart met melding van influenza via Nationale Referentie Laboratoria voor influenzaonderzoek. Vanaf 1963 werd een dergelijk systeem voorgesteld voor overige respiratoire en andere virusinfecties. In 1973 waren er wereldwijd 95 laboratoria die rapporteerden vanuit 34 landen.^{5,6} De omvang en kwaliteit van de doorgestuurde gegevens was wisselend. De meeste laboratoria verstrekten informatie louter op basis van hun eigen verrichtingen; vanuit slechts zes landen werden gegevens doorgestuurd die waren verzameld en bewerkt door een centraal openbaar gezondheidslaboratorium.

Volgens Cootje Kapsenberg kreeg het RIV in 1979 het verzoek om maandelijks de virologische uitslagen met gedetailleerde gegevens onder codes voor onder andere virusnaam, detectiewijze, ziektebeeld, en leeftijd en geslacht van elke patiënt aan de WHO door te geven. Op het RIV is toen veel werk verzet om zoveel mogelijk laboratoria met een virologische afdeling te stimuleren om mee te werken.¹ Men trachtte de analyse van de gegevens ook aan anderen te presenteren om zo de kennis over de betekenis van virusinfecties bij medici te verbeteren.¹ Discussie over de maandstaten zou een regelmatig terugkerend

agendapunt blijken te zijn.

Ontwikkelingen 1964 tot 1980

Naast de bovengenoemde medici en de veterinairs waren in de jaren zeventig ook stafleden met een andere academische opleiding welkom bij de vergaderingen. Bovendien steeg het aantal medisch-microbiologische laboratoria waar ook virologisch onderzoek werd uitgevoerd, dankzij de snelle technische ontwikkelingen. Na de introductie van de celkweek in de jaren 50 maakten in de jaren 60 immunofluorescentie-technieken het mogelijk om specifieke antistoffen of virussen direct aan te tonen. Met radio-immunotechnieken kon de aanwezigheid van virusantigeen of antistoffen in serum nauwkeurig worden getest. Na 1970 deden de enzyme-linked immunosorbent assays (EIA of ELISA) hun intrede, waarmee specifieke IgG- en IgM-antistoffen of virusantigeen zonder toepassing van radioactiviteit kon worden aangetoond. Geleidelijk werd zo het arsenaal van de beschikbare virologische testen uitgebreid maar het was uiteraard aanvankelijk nog vooral handwerk.

De snelle virusdiagnostiek startte met de immunofluorescentietechniek. Voor het uitvoeren van de testen ontstond naast de apparatuur ook behoefte aan laboranten en staf met kennis van de fluorescentiemicroscopie. Voor het aantonen van virusantigeen of specifieke antistoffen waren reagentia nodig die veelal in het eigen laboratorium werden gemaakt of werden verkregen door het uitruilen met vakgenoten. Veel zorg moest worden besteed aan de kwaliteit van reagentia. Binnen de werkgroep kregen deze zaken veel aandacht, en er was contact met andere onderzoekers in Europa via de in 1975 opgerichte European Group for Rapid Viral Diagnosis (EGRVD), waarvan Philip Gardner (aanvankelijk professor of Clinical Virology, Royal Victoria Infirmary and University of Newcastle upon Tyne, en daarna director Microbiological Reagents and Quality Control, Central Public Health Laboratory, Colindale, London) een belangrijke stimulator was. In 1977 vond het eerste congres van de EGRVD plaats in Amsterdam. J. van der Veen (Nijmegen/Tilburg) was een van de organisatoren.

Ontwikkelingen 1980 tot 1990

Binnen de werkgroep werd uitvoerig overlegd over de voor- en nadelen van technieken en interpretatie van de uitslagen. De behoefte hiertoe nam ook toe in de algemene ziekenhuizen, van waaruit nu ook vertegenwoordigers welkom waren. Begin jaren 80 werden de vergaderingen ook opengesteld voor assistenten in opleiding. Na veel discussie in 1988 en 1989 mochten ook senior laboratoriummedewerkers deelnemen aan de vergaderingen, weliswaar alleen na melding vooraf aan het bestuur. Na 1985 en de ontdekking van de PCR-techniek waren biochemici en moleculair biologen nieuwe gezichten rond de vergadertafel. Het bovenstaande beeld wekt de indruk van een scherp toegangsbeleid en het opereren vanuit een primaat voor de medisch opgeleide virologen. In de praktijk waren juist de vakinhoudelijke bijdragen en aanwezigheid van niet-medische academici altijd zeer welkom. Zonder namen te noemen willen wij erop wijzen dat de inbreng en kennis van chemici en moleculair biologen binnen de werkgroep niet alleen hoog werd gewaardeerd, maar een noodzakelijke toevoeging betekenden voor de kwaliteit in het klinisch-virologisch laboratorium. De nieuwe gezichten representeerden de 'molecularisering' van de virologie.

Uiteindelijk waren in 2011 de leden van de werkgroep afkomstig uit alle acht medisch universitaire centra, het Rijks Instituut voor Volksgezondheid en het Milieu (RIVM) waarin het RIV per 01-01-1984 was opgenomen en 14 algemene ziekenhuizen of samenwerkingsverbanden van laboratoria. Bovendien werden de assistenten in opleiding tot arts-microbioloog aangemoedigd om de vergaderingen bij te wonen.

Formalisering van de werkgroep

In 1989 werd de status van de werkgroep geformaliseerd met het invoeren van een huishoudelijk reglement, opgesteld door Marcel F. Peeters in samenwerking met een bevriend notaris. Na uitvoerige bespreking en enige aanpassingen werd het reglement goedgekeurd door de vergadering. An M. Dingemans-Dumas, medisch microbioloog en hoofd van het Laboratorium voor Virologie van de GGD Rotterdam, die al fungeerde als voorzitter van de informele werkgroep, werd nu officieel benoemd als eerste voorzitter van Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie.

Volgens het reglement is het doel van de werkgroep *het bevorderen van de diagnostiek en de studie van virusinfecties bij mensen, inclusief de antivirale therapie, epidemiologie en immunologie*. Het reglement werd in 2001 aangepast om de werkgroep te kunnen integreren binnen de NVMM. Omgekeerd werd het huishoudelijk reglement van de NVMM gewijzigd omdat de NVMM tot dan toe geen werkgroepen kende. Het staat open of 1964 of 1989 als oprichtingsdatum moet worden aangehouden. Vanwege de geleidelijke en vrijwel natuurlijke overgang van de informele naar de meer juridisch-formeel georganiseerde werkgroep gaat onze voorkeur uit naar 1964. Dat was een 'paradigmatische' scheidingslijn; een exacte datum in 1964 ontbreekt echter.

Plaats van samenkomst en agenda van de bijeenkomsten

Tegen 1980 werden de vergaderingen drie keer per jaar georganiseerd door het bestuur. Een in onderling overleg afgesproken roterend schema bepaalde de plaats van vergadering. Het voordeel was dat men bij elkaars laboratorium over de vloer kwam en de last van lange reistijden verdeeld werd. De vergaderruimte en bijkomende voorzieningen werden door het ontvangende laboratorium gastvrij ter beschikking gesteld. Terugblikkend blijken de afspraken over plaats van samenkomst en de hieronder beschreven agendering van de vergadering een lange houdbaarheidsduur te hebben. Routinezaken die voor alle laboratoria van belang waren, waaronder administratieve kwesties passeerden de revue. Een vast punt betrof de mededelingen vanuit het RIVM en die vanuit de internationale verenigingen, zoals toen de European Group for Rapid Virus Diagnosis (EGVD) en de European Society against Viral Diseases (ESVD). Later, vanaf 1997, werden deze opgevolgd door de European Society for Clinical Virology (ESCV). De resultaten van de externe kwaliteitsronzendingen, toen nog verzorgd door SKMM en later door de SKML en de QMCD, werden besproken. Een ander vast programmapunt was een voordracht over lopend of gepland onderzoek dat werd uitgevoerd op het laboratorium dat als gastheer optrad.

Het middagprogramma varieerde van thematisch gebonden voordrachten over specifieke laboratoriumbepalingen tot recente technische

ontwikkelingen. Meldingen over epidemiologische ontwikkelingen werden afgewisseld met ervaringen met commerciële testen of casuïstiek. Met de introductie van de snelle virusdiagnostiek, om het even of het de immunofluorescentie (1970), de versnelde kweek (1980) of PCR-testen (1990) betrof, werden ervaringen uitgewisseld over de technische problemen en de klinische betekenis van een uitslag positief of negatief. In de programmering werd ruime tijd vrijgehouden voor discussie. De onderwerpen die werden besproken, betreffen de afname van klinische materialen, eisen aan transportomstandigheden, voorkeur voor testen bij specifieke klinische vraagstellingen, interpretatie van testen, confirmatie van testuitslagen en advies voor eventueel vervolgonderzoek om tot een zekere diagnose te komen. Niet alleen nieuwe technieken kwamen aan de orde, ook de al lang daarvoor ingevoerde complementbindingsreactie werd in de jaren 80 weer uitvoerig besproken. Vragen over standaardisering van nieuwe methoden kregen de aandacht. De vraag of een vuistregel als de interpretatie van viervoudige titerverhogingen bij de complementbindingsreactie kon worden toegepast bij de beoordeling van uitslagen van nieuwere (IF of ELISA) bepalingmethoden, werd amper overwogen zonder ook maar een definitief antwoord te krijgen.

Vanaf begin jaren 80 passeerde de snelle diagnostiek van cytomegalovirus- en respiratoire infecties regelmatig de revue; met behulp van de zogeheten versnelde kweek kon de aanwezigheid van virussen al binnen enkele dagen worden aangetoond. Met de opkomst van de moleculairbiologische methoden is deze techniek op haar beurt geleidelijk aan in de meeste laboratoria weer vervangen. Bij de introductie van beide bepalingmethoden kwamen telkens weer dezelfde vragen aan de orde over de praktische uitvoering, de keuze naar welke virussen onderzoek moest worden gedaan, de betrouwbaarheid van de testen en de klinische betekenis van de testresultaten. De vergaderingen van de werkgroep waren en zijn uitermate geschikt om valkuilen van en problemen met testen te bespreken.

Ontwikkelingen 1990 tot 2000

Vanaf 1985 nemen nieuw opkomende virusinfecties zoals die met het humane immunodeficiëntievirus (hiv) een ruime plaats in op de agenda; het waren hectische jaren omdat er veel onbekend was en de diagnose hiv-infectie aanvankelijk een doodvonnis betekende.

Niet alleen de diagnostiek maar ook de na 1990 langzamerhand ruimere beschikbaarheid van antivirale middelen kwam regelmatig gericht ter sprake. Mede uit het oogpunt van nascholing werd in de klinisch-virologische sessies van de gezamenlijke voorjaarsvergadering van de NVMM en NVvM aan deze ontwikkelingen ruim aandacht geschonken. Met de opkomst van behandelingsmogelijkheden voor hiv-geïnfekteerde personen, en daarna ook van de behandelingen voor hepatitis B en tegenwoordig ook hepatitis C, werd het monitoren van het behandelingseffect een nieuw onderdeel van de klinische virologie, waarvoor specifieke kennis noodzakelijk was. Het moet gezegd worden dat tijdens de opleiding in de medische microbiologie aan deze onderwerpen, uitzonderingen daargelaten, aanvankelijk weinig aandacht werd besteed. Het bestuur heeft in die tijd getracht door de agendering van deze onderwerpen in deze leerste enigszins te voorzien.

Regelmatig werden ook de zogenaamde 'virologische maandstaten' besproken. Het bleek in de praktijk dat het aanleveren van de door de WHO gevraagde gecoëdeerde gegevens een tijdrovende arbeid was. Wegens het vaak ontbreken van veel klinische gegevens was het ook nog eens onmogelijk deze alsnog te achterhalen. Het RIVM deed een poging om het invullen van de gevraagde gegevens te faciliteren door een geautomatiseerd programma beschikbaar te stellen, geschreven door J.M. Ossewaarde, stafid bij het virologisch laboratorium van het RIVM. Dit was voor die tijd vooruitstrevend, maar bleek een stap te vroeg te zijn. In 1989 werd op initiatief van A.M. van Loon, het toenmalige hoofd van het Laboratorium voor Virologie van het RIVM, de beslissing genomen om over te gaan op een wekelijkse rapportage van positieve virologische bevindingen zonder toevoeging van klinische gegevens. De handmatig ingevulde wekrapporten werden aanvankelijk per fax vanuit de laboratoria naar het RIVM verstuurd. Met de komst van

internet zorgde P.M. Schrijnemakers, senior laboratoriummedewerker van het virologisch laboratorium, voor een digitale versie voor de in te vullen rapporten; verzending gebeurde per internet en de verzamelde gegevens waren toegankelijk voor zowel de meewerkende laboratoria als ook voor artsen werkzaam in de infectieziektebestrijding. Al kleven aan deze verzameling van louter laboratoriumgegevens allerlei epidemiologische bezwaren, zoals het ontbreken van controlegroepen, het grote voordeel is de snelheid van het verzamelen. De geaggregeerde gegevens zijn bovendien een uitstekende indicator voor optredende epidemieën. Op indicatie kan dan nader epidemiologisch onderzoek worden gedaan.

Tijdens de polio-epidemie in Nederland van 1992 tot 1993 verleenden leden van de werkgroep medewerking bij de uitvoering van diagnostiek. Na deze epidemie werd op initiatief van minister E. Borst-Eilers, de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding (LCI) opgericht. Het LCI vond in de loop der jaren onderdak bij respectievelijk de Geneeskundige Inspectie, de Landelijke Vereniging van Gemeentelijke Gezondheidsdiensten en werd uiteindelijk ingebed bij het RIVM. Het orgaan had geen formeel juridisch gezag, maar verwierf snel inhoudelijk gezag, onder andere door het opstellen van protocollen voor de bestrijding van infectieziekten. Een aantal leden van de werkgroep heeft zich ingespannen om concepten voor deze richtlijnen deels te schrijven en/of te becommentariëren.

De laatste decade van de twintigste eeuw werd de klinische virologie gekenmerkt door de opmars van de in 1984 ontdekte polymerase chain reaction (PCR) en alle daarvan afgeleide nucleïnezuuramplificatietechnieken, die al snel toepassing vonden in de virologie. Voor diagnostiek en behandeling van personen met hiv-, HBV-, HCV-infecties waren deze technieken essentieel. Ook klinisch belangrijke bacteriën konden met de PCR worden aangetoond in klinische materialen die met traditionele kweken negatief waren.

Weer een nieuwe loot aan de stam

Mede vanuit de NWKV richtten A.M. van Loon en R. Schuurman uit Utrecht, H.G.M. Niesters uit Rotterdam, en Gerda T. Noordhoek uit Leeuwarden de Werkgroep Moleculaire Diagnostiek Infectieziekten (WMDI) op in 1997.

Het doel was de toepassing van moleculaire technieken in het bredere veld van de medische microbiologie: namelijk de bacteriologie, mycologie, parasitologie en virologie. Veel leden zijn actief in beide werkgroepen en er worden jaarlijks gecombineerde vergaderingen belegd.

Dit overzicht van het ontstaan en verdere geschiedenis van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie beperkt zich tot aan de millenniumwisseling. Het is aan anderen om een overzicht van de periode daarna te geven.

Een uitvoeriger discussie over de medische virologie in Nederland volgt in het eind 2018 te publiceren boek 'Leeuwenhoek's Legatees and Beijerinck's Beneficiaries: A Short History of Medical Virology in the Netherlands', auteurs: Gerard van Doornum, Ton van Helvoort, en Neeraja Sankaran. Uitgever: Amsterdam University Press.

Referenties

1. Kapsenberg J.G. Brief aan Werkgroep Klinische Virologie, 2002.

2. Stenfert Kroese H.E. In memoriam mr. dr. M.F. Polak. Ned Tijdschr Geneesk. 1999;143:756.
3. Bradstreet CMP, Pereira MS, Andrews BE. The development of a national virological diagnostic service. Prog Med Virol. 1964;6:149-74.
4. Bradstreet CMP, Pereira MS, Pollock TM. The organization of a national virological diagnostic service. Progr Med Virol., 1973;16:241-68.
5. Cockburn WCh. The Programme of the World Health Organization in Medical Virology. Progr Med Virol., 1964;6:175-92.
6. Cockburn WCh. The Programme of the World Health Organization in Medical Virology. Virus Diseases Unit, World Health Organization, Geneva. Progr Med Virol., 1973;15:159-204.
7. Dekking F. Aetiologie en diagnostiek van virusziekten. Ned Tijdschr Geneesk. 1953;97:1857-61.
8. Kapsenberg JG. Wetenschappelijke achtergronden in de ontwikkeling van de medische virologische diagnostiek. Ned Tijdschr Geneesk. 1975;119:1946-51.

De Werkgroep Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten

Lesla Bruijnesteijn van Coppenraet, Els Wessels, Petra Wollfs, Leo Smeets, Noortje van Maarseveen, Suzan Pas, Arjan de Jong

Summary

The working group for molecular diagnostics in infectious diseases unites all professionals working in molecular microbiological diagnostics. The members actively share technical and clinical information to enable innovation and the maintenance of a high standard of qualitative molecular diagnostics in all Dutch microbiological laboratories. Its members participate in many ways to facilitate the common objectives: they contribute to the development of proficiency testing, participate in guideline development and in quality assurance. The working group encourages cooperation and innovation while providing a platform for information sharing. In order to enable these common goals, the working group hosts at least three meetings a year.

Introductie moleculaire diagnostiek

Er is geen ontkomen meer aan: met real-time PCR, moleculaire typeringen en resistentiebepalingen is de moleculaire diagnostiek niet meer weg te denken uit het microbiologisch laboratorium. De laboratoria kunnen nu grote aantallen materialen en bepalingen verwerken door de implementatie van 'high throughput'-apparaten. Zo kunnen vele fecesmonsters met behulp van een nucleïnezuurextractor in hoog tempo worden opgewerkt, waarna zowel viraal, bacterieel als parasitair DNA en/of RNA in het materiaal kan worden aangetoond met eenzelfde techniek.

Vancomycineresistentie, ESBL- en carbapenemasegenen kunnen worden gedetecteerd met behulp van moleculaire technieken en indien gewenst kan met next generation sequencing (NGS) een heel genomisch resistentieprofiel worden gegenereerd.

Als het vermoeden op een virusinfectie bestaat, maar geen bekend virus wordt gevonden, is het

tegenwoordig mogelijk om direct uit klinisch materiaal een heel nieuw virus te identificeren met behulp van NGS.

De technische innovaties op het gebied van moleculaire technieken hebben de laatste drie decennia geleid tot een snelle vernieuwing en verbetering van de medisch-microbiologische diagnostiek en dit proces lijkt de komende jaren onverminderd door te gaan.

Geschiedenis

In 1997 kwamen enkele collega's voor het eerst bij elkaar met de doelstelling kennis en ervaringen uit te wisselen op het gebied van PCR. Ze vormden met elkaar de Werkgroep Moleculaire Diagnostiek in de Virologie. Al vrij snel daarna volgde de behoefte om te verbreden naar het geheel van Infectieziekten. Het leek logisch om met de NVMM te gaan bespreken of dit misschien een werkgroep van de vereniging moest gaan worden en daarmee werd de WMDI een feit.

Anton van Loon, een van de grondleggers van de WMDI:

“De commerciële bedrijven hadden in de 90-er jaren een sterke positie met hun patenten, zo had bijvoorbeeld Roche een patent op real-time PCR en wilde incasseren. Met enkele collega's

Huidig bestuur WMDI: Isala Zwolle, dr. L. Bruijnesteijn van Coppenraet, voorzitter. LUMC, Leiden, dr. E. Wessels, secretaris. MUM, Maastricht, dr. P. Wollfs. Reinier de Graaf Gasthuis, Delft, dr. L. Smeets. Rijnstate, Velp, dr. N. van Maarseveen. Microvida (locatie Bravis Roosendaal, Amphia Breda en Zorgsaam Terneuzen), dr. S. Pas. Radboudumc, Nijmegen, dr. A. de Jong. Correspondentieadres: dr. L. Bruijnesteijn van Coppenraet (e.s.bruijnesteijn@isala.nl).

zagen we meer gezamenlijke belangen: Met een werkgroep konden we zowel kennis uitwisselen voor de opzet en toepassing van moleculaire diagnostiek als ook gezamenlijk optreden naar de industrie.”

Doel en omschrijving WMDI

Sinds de oprichting van de werkgroep Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten in 1997 is het ledenaantal gegroeid naar 144 leden in 2017. Deze groei hangt samen met het groeiende aantal laboratoria dat moleculaire diagnostiek implementeert en het aantal professionals dat werkzaam is in de moleculaire diagnostiek of speciale interesse heeft in dit onderwerp.

De WMDI heeft als doel:

- De bevordering van de studie van ontwikkeling en toepassing van moleculaire methoden ten behoeve van de diagnostiek en behandeling van infectieziekten bij de mens. Daarbij is er bijzondere aandacht voor kwaliteitscontrole.
- De verspreiding van kennis over de ontwikkeling en toepassing van moleculaire methoden ten behoeve van de diagnostiek en behandeling van infectieziekten bij de mens.

Om deze doelstellingen te bereiken vormt de WMDI een platform voor kennisuitwisseling, en stimuleert ze de vakinhoudelijke samenwerking en het presenteren van vernieuwingen. Daarnaast faciliteert de WMDI een discussieforum, onderhoudt ze een database voor de beschikbare diagnostische bepalingen per aangesloten instituut, participeert ze actief in het vormen van (inter)nationale regelgeving en onderhoudt ze internationale contacten binnen het vakgebied.

Bijeenkomsten

De bijeenkomsten van de WMDI hebben jaren geleden de fundering gelegd voor de huidige vooraanstaande positie van de Nederlandse moleculaire microbiologie. De Nederlandse in-house assay-ontwikkeling (oftewel: Lab Developed Tests) is geregeld de basis voor commerciële CE-IVD testen en, zoals ook door de industrie wordt erkend, is de Nederlandse markt daardoor een geheel eigen categorie voor verkoopstrategie. Uiteraard hangt dit samen met de uitwisseling van kennis op het gebied van assay-ontwerp en het delen van informatie en materialen.

Dat het platform dat de WMDI biedt, gewaardeerd wordt, blijkt wel uit de opkomst. Elke bijeenkomst wordt door 35 tot 80 (gemiddeld 53) leden bezocht, zoals blijkt uit de presentielijsten vanaf 2010. Na jaren in het Descartes gebouw in Utrecht te hebben vergaderd, is sinds enkele jaren vergadercentrum Vredenburg *the place to be*.

Gijs Ruijs, voorzitter NVMM 2004-2009:

“Niet iedereen weet dat, maar de medische microbiologie in Nederland bevindt zich, mondiaal gezien, op een zeer hoog niveau. Dat zeer hoge niveau is onder andere te danken aan de korte lijnen en de goede onderlinge verhoudingen waardoor samenwerking en kennisuitwisseling gemakkelijk tot stand komen. Een fantastisch voorbeeld daarvan is de WMDI, een werkelijk uniek samenwerkingsverband met z'n openheid en kennisdeling, waar de medische microbiologie, en daarmee de zorg in Nederland, enorm veel baat bij heeft.”

Themabijeenkomsten

Jaarlijks organiseert de WMDI 3 of 4 bijeenkomsten die bestaan uit een vergadering en een themamiddag waarin relevante onderwerpen zoals innovaties binnen het vakgebied aan de leden gepresenteerd worden. Een van die themamiddagen wordt jaarlijks gezamenlijk ingevuld met een van de andere NVMM werkgroepen. De thema's zijn zeer uiteenlopend. Zowel specifieke vakgebieden worden behandeld als algemene thema's zoals kwaliteit, uiteraard allen bruikbaar als nascholing.

Netwerken

Ontwikkelingen vereisen soms razendsnelle actie. Samenwerkingen komen sneller en makkelijker op gang als de lijnen kort zijn en men elkaar goed kent.

De netwerkfunctie is daarom van wezenlijk belang binnen de WMDI. Moleculair (micro)biologen, artsen-microbioloog en andere professionals met speciale aandacht voor moleculaire diagnostiek leren elkaar via de WMDI kennen en weten elkaar direct te vinden zodra er technische problemen zijn op het eigen laboratorium of als er ondersteuning in de vorm van protocollen of

materialen nodig is. Wie voert welke diagnostiek uit, wie heeft speciale expertise op een bepaald gebied? Deze synergie is heel vruchtbaar gebleken.

Naast de sterke netwerkfunctie die tijdens de meetings wordt ontplooid, is er het discussieforum. Via dit medium weet men elkaar te vinden indien bijvoorbeeld zeldzame materialen worden gezocht. Indien problemen met commerciële reagentia worden ondervonden is het discussieforum uitermate geschikt om te inventariseren of collega-laboratoria deze problemen herkennen.

Als men iets langer kan wachten en data zou willen tonen, kan dit tijdens de ochtendbijeenkomsten op de WMDI-meetings. Daar is het standaard agendapunt 'laboratoriumgebonden ontwikkelingen' bedoeld om technische feedback te vragen aan de andere leden, een korte validatie toe te lichten, of om bijvoorbeeld een kwaliteitsronzending met elkaar te bediscussieren. Kortom, alles wat met behulp van een tot drie powerpointslides kan worden besproken.

Lesla Bruijnesteijn, voorzitter WMDI:

"Het hebben van korte lijnen, de bereidheid om elkaar te helpen met materiaal en protocollen, en de aanwezige moleculaire kennis stelden ook regionale laboratoria in staat om binnen enkele weken een (Lab developed) test voor Mexicaanse griep te valideren en implementeren."

Kwaliteit

Met het groeiend aantal laboratoria dat moleculaire diagnostiek uitvoert in Nederland, is ook de behoefte aan kwaliteitsborging en standaardisering toegenomen. De ISO15189-norm voorziet hierin voor een deel, maar bevat geen professionele standaard voor de inrichting en uitvoering van moleculaire diagnostiek. Zo ligt het bij het uitvoeren van een verificatie/validatie bij implementatie van een nieuwe test niet vast waar die validatie dan uit moet bestaan. Hoeveel positieve en negatieve materialen moet je testen? Is het - in het kader van monitoren op contaminatie - noodzakelijk maandelijks veegtesten uit te voeren? Hoe komen we tot geschikte alternatieven voor

een kwaliteitsronzending voor moleculaire diagnostiek naar zeldzame pathogenen? Het discussiëren bij de WMDI-bijeenkomsten, de samenwerking met QCMD en SKML, de participatie in het schrijven van een moleculair-diagnostische richtlijn en nevenactiviteiten als RvA-vakdeskundigen zijn alle voorbeelden van bijdragen aan standaardisering en kwaliteitsverbetering door WMDI-(bestuurs)leden.

Els Wessels, secretaris WMDI:

"Bij de WMDI-bijeenkomst over kwaliteit heb ik nuttige tips gekregen om lastige normelementen voor de ISO15189-transitie aan te pakken."

In 2013 leek de nieuwe Europese verordening voor medische hulpmiddelen en *in vitro diagnostica* een blokkade te gaan opwerpen voor lab developed tests (LDT). Het veranderlijke karakter van micro-organismen vereist echter de vrijheid om snel en adequaat testen aan te passen aan opkomende varianten. Dit is niet mogelijk of veel moeilijker als ook het CE-IVD-markeringstraject moet worden doorlopen. Daarnaast kunnen specifieke patiëntpopulaties soms andere eisen stellen aan een test dan een CE-IVD gemarkeerde kit kan bieden. Kits die in een andere setting met een andere prevalentie of resistentieproblematiek zijn gevalideerd, zijn niet altijd één op één toe te passen in de Nederlandse of een lokale ziekenhuissituatie. Wat betreft de expertise die we in Nederland hebben, zijn de fabrikanten van IVD en wijzelf het met elkaar eens: deze moeten we zien te behouden en toe passen om de innovatie niet te belemmeren.

Mede door de inbreng van de WMDI en de commissie Kwaliteitsbevordering is het standpunt van de overheid in de discussie over deze verordening op Europees niveau beïnvloed, en heeft ons advies uiteindelijk geleid tot aanpassing van de verordening. Deze aanpassingen bieden de mogelijkheid voor laboratoria om (onder voorwaarden) LDT te blijven uitvoeren. De komende jaren zal de verordening op nationaal niveau worden geïmplementeerd waarbij nationale regelgeving wordt ontwikkeld. Ook bij dit proces zal de WMDI betrokken blijven, om de mogelijkheid van kwalitatief hoogstaande LDT te blijven waarborgen, waarbij onderlinge en (inter-)nationale

afstemming essentieel is.

Leo Smeets, bestuurslid WMDI:

“De WMDI is cruciaal geweest voor de ontwikkeling van de moleculaire diagnostiek in Nederland. Het uitwisselen van kennis en ontwikkelen van in-house protocollen maakte moleculaire diagnostiek goedkoper en vooral flexibeler inzetbaar dan in landen zonder een vergelijkbaar kennisnetwerk.”

Gedragscode

Om de synergie te blijven waarborgen, hecht de WMDI veel waarde aan een actieve deelname van de leden. Van de leden wordt verwacht dat ze allen informatie ‘brengen’ en niet alleen ‘halen’. Om een effectieve kennisuitwisseling mogelijk te maken moet de discussie open en laagdrempelig zijn. Bij de bijeenkomsten hoeft niemand zich geremd te voelen om iets in te brengen. Hiertoe is er reglementaire afwezigheid van vertegenwoordiging vanuit de industrie, en wordt gestreefd naar regelmatige aanwezigheid van de leden.

Pieter Smit, MMM i.o.:

“Het laagdrempelige karakter van de discussies tijdens de WMDI-meetings nodigt uit om alledaagse technische problemen aan te kaarten. Bijvoorbeeld: ‘mijn mastermix doet niet wat het hoort te doen, herkent iemand dit?’; of tijdens een presentatie waarin wordt verteld dat er positieve swabtesten zijn aangetroffen in real-time PCR-cyclers, wordt gevraagd of het waardevol zou zijn deze controle ook in eigen lab uit te voeren. Door deze inhoudelijke technische discussie kun je ineens beschikken over de kennis en kunde van veel collega’s in hetzelfde werkveld. Je leert van de ervaring van anderen en krijgt zelf misschien nuttige tips.”

Toekomstperspectief

De huidige ontwikkelingen binnen de moleculaire microbiologie bieden de komende jaren volop uitdaging. De mogelijkheden, implementatie en kwaliteitsborging van NGS voor de routinediagnostiek, de robotisering van moleculaire stromen, decentrale toepassing van moleculaire testen (Point Of Care Testing) en de microfluidics zijn daar voorbeelden van. Voor deze en toekomstige ontwikkelingen wil de WMDI een centrale rol blijven vervullen als platform voor kennisuitwisseling, zodat de vooraanstaande positie van de Nederlandse moleculaire microbiologie blijft behouden.

De nieuwe missie van de Werkgroep Internationale Medische Microbiologie

Edmée Bowles, Bert Mulder, Maarten Scholing

Versillende Nederlandse ziekenhuizen hebben samenwerkingsverbanden met ziekenhuizen op andere continenten, maar er bestaat geen overzicht van wie wat waar doet, terwijl iedereen dezelfde soort obstakels tegenkomt. Veel NVMM-leden hebben samenwerkingsverbanden met verschillende partners op andere continenten, waar we onderling vaak geen weet van hebben.

Wat is de WIMM?

WIMM staat voor Werkgroep Internationale Medische Microbiologie. Deze werkgroep is rond 2008 ontstaan tijdens een onderwijsbijeenkomst voor aiossen medische microbiologie in Nieuwegein. Al pratend over dromen en drijfveren ontstond het idee om een werkgroep te vormen voor mensen in microbiologisch Nederland die samenwerken, of dat willen gaan doen, met laboratoria en ziekenhuizen in lage-inkomenslanden.

Wat is de doelstelling?

De WIMM biedt een platform aan artsen-microbioloog en aiossen microbiologie die in het buitenland actief willen zijn in hun vak. Dat kan gaan om:

- elkaar informeren over activiteiten per centrum;
- verbindingen leggen tussen activiteiten in dezelfde landen of regio's;
- kennis delen, zowel medisch-wetenschappelijk als logistiek;
- bij elkaar 'in de keuken kijken';
- onderzoek doen;
- activiteiten stroomlijnen, doublures voorkomen;
- uitwisseling van analisten of staf;
- het organiseren van stages.

Voorbeelden van WIMM-activiteiten

Al voordat de WIMM officieel als werkgroep was geïnstalleerd, was 50 procent van het WIMM-bestuur al in Ghana om onderwijs te geven aan Ghanese analisten.

- Via de WIMM namen NVMM-leden deel aan een Europees uitwisselingsprogramma van de ESCMID, waarin een aios werd gekoppeld aan een Nederlandse arts-microbioloog, die samen een laboratorium in een ander Europees land bezochten.
- Op de NVMM-najaarsvergadering in 2009 en de voorjaarsvergaderingen in 2010 en 2011 werden sessies georganiseerd over internationale medische microbiologie met als sprekers NVMM-leden die zich in het buitenland bezighielden met microbiologische projecten. Sprekers waren onder andere Hubert Endtz, Menno de Jong en Heiman Wertheim, Lisette van Lieshout, Roel Coutinho, Gijs Ruijs, Welmoed Silvis en Bert Mulder.
- Een behoefteteraming buitenlandstage onder aiossen medische microbiologie in Nederland waarover terugkoppeling in het *NTMM*.¹
- Aan NVMM-leden die internationaal actief waren, werd gevraagd een column te schrijven in het *NTMM*, liefst al tijdens hun verblijf in het buitenland.
- Een avondsymposium WAMM-WIMM in november 2017 over internationaal samenwerken; sprekers waren Jacques Meis, Harold Thiesbrummel en Ron Hendrix.

Antibioticumresistentie

In de afgelopen decennia is de problematiek rond antibioticumresistentie steeds duidelijker geworden en inmiddels is dit ook internationaal

Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn, drs. E. Bowles, arts-microbioloog. Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, dr. B. Mulder, arts-microbioloog. Onze Lieve Vrouwen Gasthuis, Medisch-Microbiologisch Laboratorium, Amsterdam, drs. M. Scholing, arts-microbioloog. Correspondentieadres: drs. E. Bowles (e.bowles@gelre.nl).

gedefinieerd als een van de belangrijke bedreigingen van de volksgezondheid.

Er is nog ruimte voor verbetering, maar in Nederland zijn we met de A-teams en de toegenomen aandacht voor infectiepreventie op de goede weg. Met veel geld en energie zijn we bezig de muren rondom onze instellingen hoger te maken, om de resistentiedreiging buiten te houden. Volgens het principe van Pareto vraagt de laatste 20 procent van de verbetering echter 80 procent van de kosten en inspanningen. De vraag doet zich voor of we met de middelen en energie die we inzetten om onze zorg te perfectioneren, niet een grotere impact zouden hebben als we die buiten onze landgrenzen zouden inzetten.

Patiënten uit buitenlandse ziekenhuizen zijn een belangrijke bron van resistente micro-organismen hier in Nederland. Het is dan ook een logische

stap voor Nederlandse microbiologen om een handje te helpen het probleem bij die bron aan te pakken.

Ziekenhuis als bron van selectie en verspreiding van resistente micro-organismen

In midden- en lage-inkomenslanden kleuren de landkaarten met resistentiepercentages donkerrood. Een ziekenhuisopname in het zuidoosten van Europa of Azië staat bijna garant voor de import van een akelig multiresistent souvenir. Recent Nederlands onderzoek heeft laten zien dat een ziekenhuisopname daarvoor niet eens noodzakelijk is. Aanwezigheid ter plekke als reiziger geeft al een sterk verhoogd risico op BRMO-dragerschap.²

Een combinatie van factoren maakt dat instellingen voor gezondheidszorg in veel plaatsen de

WIMM-avondsymposium: het belang van internationale samenwerking

Op dinsdag 7 november organiseerde de WIMM een avondsymposium over het belang van internationale samenwerking in de medische microbiologie. Er was een goede opkomst van ongeveer 35 mensen.

De algemene inhoud van de voordrachten betrof de wereldwijde problematiek van antibioticumresistentie (ABR). Onze voorgaande minister van VWS noemde Nederland een 'gidsland' in het tegengaan van ABR. Moeten wij als Nederlandse microbiologen iets doen in de aanpak van dit mondiale probleem en zo ja, wat?

Tijdens deze bijeenkomst werden allereerst drie internationale projecten besproken:

Jacques Meis beschreef hoe *Candida auris* op zijn weg kwam door een Indiase microbioloog die via het ESCMID-uitwisselingsprogramma een stage in Nijmegen deed.

Harold Thiesbrummel vertelde over het medisch-microbiologisch curriculum voor medisch studenten van de universiteit van Beira in Mozambique, dat volledig door Nederlandse microbiologen en een Nederlandse analist wordt verzorgd.

Ron Hendrix beschreef de situatie in Noordwest-Duitsland, waar de microbiologische diagnostiek 15 jaar geleden vanuit de ziekenhuizen naar de grote laboratoria verdween en daarmee degradeerde tot een economische entiteit zonder veel klinische consequenties. Het resultaat: 'geen infectiepreventie en antibiotica als snoepjes'. Vanuit het UMCG brengt Ron nu de trias klinische microbiologie, antibiotic stewardship en infectiepreventie terug in de kliniek.

Na deze drie voordrachten was er een discussie aan de hand van een aantal stellingen. Enkele conclusies:

- De NVMM / de Nederlandse arts-microbioloog kan zeker een rol spelen in het terugdringen van antibioticaresistentie in de wereld.
- Het is van belang om van elkaars projecten te leren en elkaars onderwijsprogramma's te delen.
- Er moeten kant-en-klare pakketten worden samengesteld die volgens een vast stramien kunnen worden uitgerold, voor:
 - basale laboratoriumdiagnostiek
 - antibiotic stewardship
 - infectiepreventie
- Vanuit surveillancedata en public healthlaboratoria kan in de ziekenhuizen de noodzaak voor microbiologische diagnostiek en antibiotic stewardship duidelijk worden gemaakt.
- Samenwerking heeft alleen zin als er een langdurige relatie is die is gebaseerd op wederzijds vertrouwen en respect.
- Gepensioneerde artsen-microbioloog zijn geschikte kandidaten om langdurig hun kennis en kunde te delen in het buitenland.

bron zijn van zowel het ontstaan als de verspreiding van resistente micro-organismen. Deze factoren zijn:

- Het nationale budget voor gezondheidszorg is te klein.
- Laboratoriumfaciliteiten zijn beperkt of afwezig. Interpretatie en communicatie van laboratoriumresultaten is vaak summier, inadequaat of te laat.
- Er is geen lokaal antibioticabeleid geformuleerd.
- De beschikbaarheid van antibiotica is onvoorspelbaar.
- In winkels en op de markt zijn antibiotica vrij verkrijgbaar: pillen in vrolijke kleuren met een onbekende concentratie werkzame stof.
- Beperkte beschikbaarheid van stromend water en handalcohol waardoor infectiepreventie wordt bedreigd.
- Ondercapaciteit van het ziekenhuis waardoor patiënten bedden delen.
- Een gebrek aan kennis en onderwijs over microbiologie, antibiotica, resistentieontwikkeling en infectiepreventie.

Volgens velen, zowel nationaal als internationaal, is Nederland een gidsland op het gebied van antibioticabeleid, infectiepreventie en medische microbiologie. In ieder geval is hier een hoop kennis en ervaring beschikbaar. Zie ook de afscheidsrede van Christina Vandenbroucke-Grauls over dit onderwerp; deze wordt geplaatst in *NTMM* 2 (juni) 2018.

Ook zijn veel Nederlandse artsen-microbioloog, aiossen, medisch-moleculair microbiologen, analisten en deskundigen infectiepreventie geïnteresseerd internationale samenwerking. Er bestaan al veel internationale samenwerkingsverbanden, zowel tussen ziekenhuizen als tussen laboratoria. Het is de ambitie van de WIMM om samenwerkingsverbanden uit te breiden en op te schalen, om zo meer impact te hebben.

Hoe wil de WIMM haar ambitie bereiken?

Via de WIMM-website en -bijeenkomsten worden bestaande samenwerkingsverbanden geïnventariseerd:

- * welke microbioloog heeft welke samenwerking?
- * welk ziekenhuis heeft welke samenwerking/adoptie?
- * welke ervaring hebben andere vakverenigingen met internationale samenwerking? (bijvoorbeeld chirurgen, kinderartsen)
- * wat werkt goed en wat gaat moeizaam?

Vervolgens kunnen mogelijkheden worden gezocht om de doelmatigheid uit te breiden, bijvoorbeeld:

- bilaterale uitwisseling van analisten, artsen, aiossen, MMM-en en microbiologen;
- het opleiden van buitenlandse artsen-microbioloog in Nederland;
- langdurige beschikbaarheid van Nederlandse professionals ter plekke;
- kennis overdragen door middel van 'teach the teacher', 'Massive Open Online Courses' (MOOCs);
- het opstellen van lokale antibioticarichtlijnen op basis van resistentiecijfers;
- het samenstellen van een 'bundel basismicrobiologie' voor laboratoria, het onderwijzen en implementeren daarvan;
- het onderwijzen van infectiepreventie en het lokaal implementeren en auditeren daarvan.

Een nieuwe missie voor de WIMM

Kortom, de WIMM komt uit haar winterslaap en bruist van ambitie.

Referenties

1. Ned Tijdschr Med Microbiol. 2010;18:4;21-4.
2. Arcilla et al, Lancet Infect Dis. 2017;17:78-85.

Medische microbiologie en openbare gezondheidszorg

De Werkgroep Openbare Gezondheidszorg Infectieziekten

Daan Notermans, Maarten Scholing, Mischa Jager, Alewijn Ott, Alje van Dam, A. Jansz, Sylvia Debast

Samenvatting

De medische microbiologie heeft een belangrijke rol bij de openbare gezondheidszorg (OGZ). Relevante thema's in de OGZ zijn meldingsplichtige infectieziekten, het rijksvaccinatieprogramma, zoönosen en voedsel- en wateroverdraagbare infecties, signalering en uitbraakbestrijding en surveillance. Ook antimicrobiële resistentie wordt in toenemende mate beschouwd als van belang in de OGZ. Bij de NVMM houdt de Werkgroep Openbare Gezondheidszorg Infectieziekten (WOGIZ) zich specifiek met OGZ bezig, onder andere door het organiseren van symposia en lezingen, en door de vertegenwoordiging van de medische microbiologie in het Landelijk Overleg Infectieziekten (LOI).

Summary

Medical microbiology has a significant role in public health. Important themes are reportable infections, the national vaccination program, zoonoses and food- and water borne infections and early warning and outbreak control and surveillance. Antimicrobial resistance is increasingly considered of importance for public health. Within the Dutch Society for Medical Microbiology (NVMM), the Working group for public health infectious diseases (WOGIZ) is specifically interested in public health, by organizing symposia and lectures and by representing the medical microbiology at the National Council Infectious Diseases (LOI).

De medische microbiologie heeft van oudsher een rol bij zowel de curatieve als de openbare gezondheidszorg (OGZ). OGZ wordt daarom benoemd in het beroepsprofiel van de arts-microbioloog en is vast onderdeel van de opleiding, met een verplichte cursus en stage en de mogelijkheid tot verdere verdieping.¹ Binnen de

NVMM houdt de Werkgroep Openbare Gezondheidszorg Infectieziekten (WOGIZ) zich specifiek met OGZ bezig, onder andere door het organiseren van symposia en lezingen, bijvoorbeeld in samenwerking met de Werkgroep Algemene Medische Microbiologie (WAMM) en/of op de NVMM-voorjaarsvergadering, en door vertegenwoordiging van de medische microbiologie in het Landelijk Overleg Infectieziekten (LOI).²

De openbare gezondheidszorg (OGZ), ook wel volksgezondheid of publieke gezondheidszorg genoemd, of in het Engels 'public health', richt zich op gezondheidszorg voor groepen mensen, met preventie als belangrijk onderdeel. Belangrijke thema's daarbij zijn: het voorkómen van ziekten, voorkómen van verdere verspreiding van een ziekte en voorkóming van ernstige gevolgen door ziekte. Het kan gezien worden als een aanvulling op, of een tegenhanger van de curatieve gezondheidszorg, die zich primair richt op individuele zorg. In praktijk, en zeker wat infectieziekten betreft, zijn OGZ en curatieve zorg onlosmakelijk met elkaar verbonden en is het onderscheid tussen beide vormen van zorg niet altijd zo scherp te maken.^{3,4}

Er worden verschillende definities van OGZ gehanteerd. In de wet Publieke Gezondheid van 2008 wordt het omschreven als 'de

RIVM-CIb-IDS, Bilthoven, D.W. Notermans. Onze Lieve Vrouwegasthuis, Amsterdam, M. Scholing. Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam, M.M. Jager. CERTE, Groningen, A. Ott. Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, A.P. van Dam. Stichting PAMM, Veldhoven, A. Jansz. Isala, Zwolle, S.B. Debast. Correspondentieadres: D.W. Notermans (daan.notermans@rivm.nl).

gezondheidsbeschermende en gezondheidsbevorderende maatregelen voor de bevolking of specifieke groepen daaruit, waaronder begrepen het voorkómen en het vroegtijdig opsporen van ziekten'.⁵ Definities, kenmerken, werkveld en taken van de OGZ zijn verder uitgewerkt in bijvoorbeeld het rapport 'Samenwerken aan openbare gezondheidszorg 'van de Raad voor de Volksgezondheid'³ en het artikel van Jambroes et al.⁴

Belangrijke thema's in de OGZ zijn onder meer meldingsplichtige ziekten, vaccinaties (in het bijzonder het Rijksvaccinatieprogramma (RVP)), uitbraak-preparedness, signalering en respons, zoönosen en voedsel- en wateroverdraagbare infecties. De laatste jaren is er daarnaast toenemend aandacht voor de OGZ-aspecten van antimicrobiële resistentie.

Meldingsplichtige ziekten

De meldingsplicht is een belangrijke pijler van de OGZ. Deze is in Nederland ingevoerd in 1865, met het wettelijk kader destijds geregeld in de Epidemiewet van 1872. Na meerdere veranderingen en opeenvolgende wetten in de loop der jaren ligt het nu vast in de Wet publieke gezondheid van 2008.^{6,7} De meldingsplicht is van belang voor bron- en contactonderzoek en uitbraakdetectie en -bestrijding door de GGD. Tevens biedt het de mogelijkheid voor regionale en landelijke surveillance. Momenteel zijn er 44 specifieke ziekten meldingsplichtig, samen met voedselinfecties voor zover vastgesteld bij twee of meer patiënten met een onderlinge relatie wijzend op voedsel als bron. Daarnaast zijn twee ziekten alleen voor Caribisch Nederland meldingsplichtig: Chikungunya en dengue.

Meldingsplichtige infectieziekten zijn onderverdeeld in de groepen A, B1, B2 en C, gebaseerd op de mate waarin dwingende maatregelen kunnen worden opgelegd om de bevolking te beschermen.⁸ De exacte meldcriteria zijn vermeld in de afzonderlijke LCI-richtlijnen per ziekte.⁹ Verder zijn er de zogenaamde 'artikel 26 meldingen': bij een ongewoon aantal zieken met maag- en darmaandoeningen, geelzucht of huid-aandoeningen, of een andere ernstige aandoening van vermoedelijk infectieuze aard in een instelling.¹⁰ Instellingen die vallen onder de Kwaliteitswet, zoals

ziekenhuizen en verpleeghuizen, worden geacht als onderdeel van het leveren van verantwoorde zorg, zelf in staat te zijn een adequaat infectiepreventiebeleid te voeren. Binnen deze instellingen zal de GGD dan ook slechts een beperkte of geen (ziekenhuizen) rol bij de directe bestrijding hebben. Samenwerking met de GGD is in die gevallen echter wel van belang, omdat uitbraken binnen een instelling soms ook implicaties kunnen hebben voor de OGZ. Een aanzienlijk deel van de infectiepreventie in ziekenhuizen is gericht op kolonisatie met resistente micro-organismen, ongeacht of er ziekte heeft plaatsgevonden en valt daarmee niet onder artikel 26.

Vaccinaties en het Rijksvaccinatieprogramma (RVP)

Vaccinaties zijn een van de belangrijkste instrumenten in infectieziektepreventie en een van de meest succesvolle gezondheidszorginterventies. Voor de OGZ is een groot deel programmatisch georganiseerd in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP), voor zuigelingen en kinderen en de griepvaccinatie voor ouderen.¹¹ Het RVP is in 1957 van start gegaan met vaccins tegen difterie, kinkhoest, tetanus en polio. In de loop der jaren is het programma verder uitgebreid en verfijnd. Momenteel beschermt het RVP tegen 12 ziekten voor meisjes met acht inentingsmomenten tussen 2 maanden en 12 jaar en 11 ziektes voor jongens met zeven momenten tot 9 jaar.

Daarnaast zijn er vaccinaties buiten het RVP beschikbaar in Nederland, bijvoorbeeld voor speciale risicogroepen, zoals reizigers, specifieke beroepsrisico's of medische risico's zoals bij asplenie.¹² Ook is er de mogelijkheid van postexpositievaccinatie, eventueel passieve immunisatie met immuunglobulines, zoals tegen rabiës.

Een bedreiging voor het succes van het RVP is een algemeen groeiende kritische houding jegens vaccinaties; niet alleen bij ouders, maar ook bij vaccinaties buiten het RVP, zoals de jaarlijkse griepvaccinatie van risicogroepen en zorgpersoneel. Twijfel over vaccinatie van kinderen kan het rijksvaccinatieprogramma ondermijnen. Zo wordt bijvoorbeeld jaarlijks een afname gezien in de vaccinatiegraad tegen mazelen. Een trend die zich ook buiten Nederland voordoet. Een dalende vaccinatiegraad vergroot het risico op een toekomstige mazelenuitbraak, zoals momenteel

speelt in meerdere Europese landen waar de vaccinatie dekking lager is geworden. Ook in Nederland wordt sinds kort de door de WHO gestelde norm om eliminatie van mazelen te bereiken (vaccinatiegraad 95 procent) niet meer gehaald.¹³ Om deze zorgwekkende ontwikkeling te keren, is vanuit het RIVM in 2017 een onderzoek gestart om beter zicht te krijgen op de oorzaken van de daling in de vaccinatiegraad. Daarbij wordt vooral gekeken naar om mogelijke oorzaken op sociaal-maatschappelijk terrein. Er wordt daarnaast door het RIVM meer aandacht besteed aan informatievoorziening en scholing aan professionals over vaccinaties.

Uitbraak-preparedness, signalering en respons

Bestrijding van uitbraken en de voorbereiding daarop kan zich op lokaal, regionaal, landelijk en/of internationaal niveau afspelen, waarbij voor de verschillende niveaus verschillende spelers betrokken en verantwoordelijk zijn. Landelijk ligt de taak bij het Centrum Infectieziektebestrijding (Clb) van het RIVM.

Vorbereiding heeft meerdere facetten, zoals signalering, beschikbaar hebben van diagnostiek, richtlijnen voor bestrijding, voorlichting en communicatie. Voor signalering van potentiële bedreigingen wordt bij het Clb wekelijks het signaleringsoverleg gehouden. Mogelijke signalen uit bijvoorbeeld surveillance, meldplicht, consultatie, of ingebracht door bijvoorbeeld GGD's of microbiologen worden besproken en verwerkt tot berichten die wekelijks per e-mail worden verstuurd aan relevante professionals.^{14,15}

Richtlijnen over OGZ-relevante infecties, zoals de meldingsplichtige infecties, worden opgesteld bij het Clb door de landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI). De richtlijnen zijn primair bedoelt voor GGD's, maar worden ook geraadpleegd door andere zorgprofessionals. De diagnostiekparagrafen in deze richtlijnen worden apart opgesteld in samenwerking met de NVMM en na beoordeling van de NVMM-leden.

Adequate diagnostiek is van belang voor meldingsplicht, waar specifieke diagnostische criteria zijn opgenomen en voor het tijdig herkennen en bestrijden van uitbraken. Microbiologische diagnostiek, ook in het belang van de OGZ, wordt

grotendeels uitgevoerd door de medisch microbiologische laboratoria, die de diagnostiek voor de curatieve patiëntenzorg uitvoeren. Een deel van OGZ-relevante diagnostiek wordt bij het Clb uitgevoerd door het Centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en Screening (IDS) of bij specifieke (referentie)laboratoria buiten het RIVM. Soms betreft het confirmatie of aanvullende bepalingen voor bijvoorbeeld specifieke virulentiefactoren of typering voor transmissieonderzoek. Een overzicht van beschikbare bepalingen is te vinden in het nationale diagnostisch vademecum infectieziekten op de website van het RIVM.¹⁶ Een deel van de diagnostiek kan op rijkskosten worden uitgevoerd en GGD's beschikken over een budget voor het laten uitvoeren van relevante diagnostiek die de individuele zorg overstijgt. Dit wordt bijvoorbeeld gebruikt voor diagnostiek bij bron- en contactonderzoek. Omdat microbiologische diagnostiek niet alleen van belang is voor de individuele patiënt met een infectie, maar ook voor bron- en contactonderzoek bij het bestrijden van een epidemie, hebben MML's in Nederland werkafspraken gemaakt met de GGD('s) in hun werkgebied/regio. Deze werkafspraken zijn vastgelegd in een convenant. In dit convenant worden onder meer afspraken gemaakt over het doen van diagnostiek voor OGZ, meldingen, regulier overleg, het verlenen van consultatieve werkzaamheden en het leveren van een bijdrage aan de opleiding van artsen-infectieziekten. In 2018 zal het convenant worden herzien.

Zoönosen en voedsel- en wateroverdraagbare infecties

Een aanzienlijk deel van nieuwe en opkomende infectieziekten zijn zoönosen. Met toenemende globalisering, toenemende internationale stromen van voedingsmiddelen en reizigersverkeer en wereldwijde betreding van natuurgebieden voor bos-, land- en mijnbouw neemt de kans op zoönosen verder toe. De samenhang tussen humane en veterinaire gezondheid en het milieu wordt ook wel aangeduid met 'one health'.¹⁷ Bij de bestrijding van zoönosen en voedsel- en wateroverdraagbare infecties zijn veterinaire instanties zoals de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) van belang. Zo is er eigen wet- en regelgeving, zijn verschillende ministeries verantwoordelijk voor de humane en veterinaire gezondheidszorg en betreft de meldingsplicht voor

dierziekten niet altijd dezelfde ziekten die humaan meldingsplichtig zijn. Om de humane en veterinaire infectieziektebestrijding beter op elkaar af te stemmen is in 2011 het SO zoönosen gestart. Voorbeelden van daar besproken signalen zijn de opkomst van tularemie in Nederland, humane infecties met *Chlamydia caviae* en autochtone infecties met het tick-borne encephalitisvirus en Seoul hantavirus in Nederland.¹⁸

Antimicrobiële resistentie

Antimicrobiële resistentie en zorggerelateerde infecties (AMR & ZI) zijn lang beschouwd als een onderwerp dat vooral voor de curatieve gezondheidszorg van belang was. De scheiding tussen verschillende gezondheidszorginstellingen en de wereld daarbuiten wordt echter steeds minder sterk. Door de steeds kortere opname-duur in ziekenhuizen verschuift een groter deel van de (specialistische) zorg naar buiten het ziekenhuis: dat kan zowel naar de thuissituatie zijn (wijkverpleging, thuiszorg) als een revalidatie/verzorgings- of verpleeghuis. Tevens is de scheiding aan het vervagen tussen verpleeghuizen, met de specialist ouderenzorg als centrale verantwoordelijk geneeskundige en verzorgingshuizen met medische zorg door diverse huisartsen. Hiermee is er toenemende behoefte aan nationale en internationale samenwerking, coördinatie en financiering voor bestrijding. Tevens worden regionale partijen als ziekenhuizen, medisch-microbiologische laboratoria (MML's), GGD's en ouderenzorg dichter bij elkaar gebracht met de regionale zorgnetwerken.¹⁹

Voor zorggerelateerde infecties en antimicrobiële resistentie is een eigen signaleringsoverleg, het SO-ZI/AMR in samenwerking tussen RIVM-CIb en NVMM om zicht te hebben op uitbraken in ziekenhuizen en verpleeghuizen.²⁰ Er zijn meerdere landelijke surveillanceprogramma's met betrekking tot AMR & ZI (zie *tabel 1*).

Nationale surveillance

Op landelijk niveau worden gegevens en materialen verzameld om zicht te hebben op trends en ontwikkelingen, transmissieroutes, vroegsignalering van uitbraken, sturing van bestrijdingsprogramma's, mogelijk vaccinfalen, bron- en contactonderzoek en beleidsadvisering en -ontwikkeling. Deze programma's worden georganiseerd door het RIVM en maken vaak gebruik van gegevens en/of materialen van de MML's.

Een voorbeeld van de gegevensverzameling is het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie (ISIS-AR), waarbij door MML geproduceerde resistentiegegevens landelijk worden verzameld, geanalyseerd en gerapporteerd.²¹ Andere voorbeelden zijn de virologische weekstaten en de meldingen, waar maandelijks overzichten van gerapporteerd worden in het Infectieziekten Bulletin.²² Via huisartsenpeilstations registreert het NIVEL het aantal consulten voor influenza-achtige ziekte, worden de virale verwekkers gekweekt en influenzavirussen getypeerd.²³

Van meerdere infectieziekten worden door MML's gekweekte stammen of ontvangen materialen centraal verzameld, veelal naast klinische en/of epidemiologische gegevens. Inzenders voor deze surveillanceprogramma's kunnen geselecteerd zijn voor een representatieve steekproef en veel programma's zijn zo volledig mogelijk landelijk dekkend. Micro-organismen worden getypeerd en/of anderszins gekarakteriseerd. Vaak ligt de uitvoering bij het RIVM, soms bij een specifiek referentielab. Uitslagen worden veelal ook individueel teruggekoppeld, zodat ze tevens kunnen worden gebruikt voor lokale en regionale bestrijding, naast de primaire nationale OGZ-doelstellingen.

Tabel 1. Overzicht van nationale surveillanceprogramma's waarbij stammen en/of materialen worden ingestuurd door MML's voor verdere karakterisering.

| Micro-organisme | In te zenden materiaal | Inzenders | Uitvoerend lab | Doel |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------|--------------------|--|
| Bacteriële meningitisverwekkers | Stam | Alle MML's | NRBM – AMC | Bewaking RVP |
| Bof-mazelen-rubella | RNA of klinisch materiaal | Alle MML's | Clb-IDS | Bewaking RVP |
| <i>Bordetella pertussis</i> | Stam | Geselecteerde MML's | Clb-IDS | Bewaking RVP |
| <i>Chlamydia psittaci</i> | DNA | Alle MML's | Zuyderland ZH | Ondersteunen bronopsporing |
| <i>Clostridium difficile</i> | Stam of feces | Geselecteerde MML's | LUMC | Uitbraakdetectie |
| CPE | Stam | Alle MML's | Clb-IDS | Uitbraakdetectie, transmissieroutes |
| Enterovirus | Klinisch materiaal of RNA | Alle MML's | Geselecteerde labs | Bewaking RVP (polio) |
| Hepatitis A-virus | RNA | Alle MML's | Clb-IDS | Ondersteunen bronopsporing |
| Hepatitis B-virus | Serum van acute infecties | Alle MML's | Clb-IDS | Bewaking RVP |
| Influenzavirus | Klinisch materiaal of RNA | Alle MML's | Erasmus MC | Vaccinsamenstelling |
| <i>Legionella pneumophila</i> | Stam | Alle MML's | Streeklab Haarlem | Ondersteunen bronopsporing |
| MRSA | Stam | Alle MML's | Clb-IDS | Uitbraakdetectie, transmissieroutes |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Stam | Alle MML's | Clb-IDS | Transmissieroutes |
| Norovirus | Feces | Alle MML's | Clb-IDS | Uitbraakdetectie |
| Rotavirus | Feces | Alle MML's | Clb-IDS | Uitbraakdetectie, voorbereiding bewaking RVP |
| <i>Salmonella</i> spp. | Stam | Geselecteerde MML's | Clb-IDS | Uitbraakdetectie |
| STEC | Stam | Alle MML's | Clb-IDS | Uitbraakdetectie, ondersteunen bronopsporing |

Afkortingen: Clb-IDS: Centrum Infectieziektebestrijding – Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en Surveillance; LUMC: Leids Universitair Medisch Centrum; NRBM: Nationaal Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis; AMC: Academisch Medisch Centrum; MRSA: methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*; CPE: carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae*; STEC: shigatoxine-producerende *Escherichia coli*.

Discussie en conclusie

Nog steeds zijn infectieziekten een belangrijk onderdeel in de OGZ en veel zaken raken het werk van de MML's, zoals de bovengenoemde voorbeelden. De formele beschrijving van het doel van de WOGIZ is: 'de bevordering van de studie en de kennis op het vakgebied van de medische microbiologie in directe relatie tot de openbare gezondheidszorg en het coördineren van de activiteiten van de leden op dit gebied.'²⁴ De WOGIZ

bestaat uit een aantal artsen-microbioloog met bijzondere interesse voor of werkzaamheden in de OGZ. De WOGIZ werkt daarbij nauw samen met de consultants OGZ medische microbiologie (COM), artsen-microbioloog parttime aangesteld bij het Clb. Voorbeelden van de activiteiten van de WOGIZ zijn de jaarlijkse samenwerking met de WAMM om een middag of avondprogramma te verzorgen over uiteenlopende onderwerpen met een OGZ-inslag, zoals het RVP of moleculaire

gastro-enteritis diagnostiek, een symposium-cyclus over de surveillance programma's en sessies op de NVMM Voorjaarsvergadering over Lyme borreliose en BRMO buiten het ziekenhuis.

Het veld van de OGZ veranderde met de vorming van het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) in 2005, toen landelijke expertise in diagnostiek, bestrijding, surveillance, richtlijnontwikkeling en epidemiologisch onderzoek bij infectieziekten in de OGZ binnen het RIVM werd geconcentreerd. Ook verzorgt het CIb de landelijke advisering bij crisissituaties, onder meer door het Outbreak Management Team (OMT) en de landelijke implementatie van de adviezen. Om de samenwerking met het medisch-microbiologische veld te versterken zijn COM'ers aangesteld. De COM'ers zorgen tevens voor de samenwerking tussen de MML's en de GGD's, die met ook zijn vertegenwoordigd bij het CIb via de regionale arts-consulenten (RAC).²⁵

In een veranderende wereld waarin OGZ en curatieve zorg steeds meer verweven raken en daarnaast toenevend aandacht is voor regionale en landelijke samenwerking op het gebied surveillance en preventie (van antimicrobiële resistentie) in de OGZ, zijn expertise, kennisdeling en samenwerking van de MML's, de artsen-microbioloog en beroepsvereniging in het netwerk van de OGZ van infectieziekten, onontbeerlijk. De rol die de WOGIZ kan spelen om deze samenhang te bevorderen en professionals en de leden van de beroepsvereniging te kunnen ondersteunen, vergt een heroriëntering van de werkgroep. Samen met de NVMM deze uitdaging vormgeven is een belangrijk doel waar de werkgroep in 2018 voor staat en gaat.

Referenties

1. Concilium Microbiologicum Medicum. Herziening opleiding Medische microbiologie (HOMM). 2010. www.nvmm.nl/media/1434/2010_homm.pdf.
2. Website over het Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding. www.rivm.nl/Onderwerpen//Infectieziekte_informatie_voor_professionals/Landelijk_Overleg_Infectieziektebestrijding_LOI.
3. Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Samenwerken aan openbare gezondheidszorg. Advies uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. April 1999. www.raadrvs.nl/uploads/docs/Samenwerken_aan_openbare_gezondheidszorg.pdf.
4. Jambroes M, Essink-Bot ML, Plochg T, et al. De Nederlandse publieke gezondheidszorg: 10 kerntaken en een nieuwe definitie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2013;157:A6195.
5. Wet Publieke Gezondheid 2008. www.rivm.nl/Onderwerpen/W/Wet_publieke_gezondheid.
6. van Vliet JA. Geschiedenis van de meldingsplicht. *Tijdschr Infect.* 2009;4:51-60.
7. van Vliet JA, Haringhuizen GB, Timen A, Bijkerk P. Veranderingen in de meldingsplicht voor infectieziekten door de Wet Publieke Gezondheid. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:B79.
8. Website over meldingsplicht. www.rivm.nl/Onderwerpen/MMeldingsplicht_infectieziekten.
9. Website LCI-richtlijnen. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen>.
10. <https://lci.rivm.nl/draaiboeken/artikel-26-meldingen-wpg-instellingen>.
11. Website over het Rijksvaccinatieprogramma. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/professionals>.
12. Website over het vaccinaties buiten het Rijksvaccinatieprogramma. www.rivm.nl/Onderwerpen/V/vaccinaties_op_maat.
13. Schurink-van 't Klooster TM, De Melker HE. The National Immunisation Programme in the Netherlands Surveillance and developments in 2015-2016. *RIVM Report 2016-0141*. Bilthoven: RIVM; 2016.
14. Website over de signalering. <https://signalen.rivm.nl/>.
15. Rahamat-Langendoen JC, van Vliet JA, Suijkerbuijk AW. Signalering van bedreigingen door infectieziekten in Nederland in 2002 en 2003 door het wekelijkse signaleringsoverleg. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149:2238-42.
16. Nationaal diagnostisch vademecum infectieziekten www.rivm.nl/diagnostischvademecum.
17. Webportal one health. <http://onehealth.nl/>.
18. Fanoy E, Swaan C, Kramer T, et al. Het Signaleringsoverleg-Zoönosen viert haar vijfjarig jubileum. *Infect Bull.* 2016;27:193-96.
19. Website GGDGHOR Nederland. www.ggdghorkennisnet.nl/thema/antibioticaresistentie/nieuws/8176-factsheet-regionale-zorgnetwerken-antibioticaresistentie.
20. van der Bij AK, Kardamanidis K, Frakking FNJ, Bonten MJM en Signaleringsoverleg Ziekenhuisinfecties en Antimicrobiële Resistentie. Ziekenhuisuitbraken en resistente micro-organismen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2015;159:A8585.
21. Altorf-van der Kuil W, Schoffelen AF, de Greeff SC, et al. The National AMR Surveillance Study Group. National laboratory-based surveillance system for antimicrobial resistance: a successful tool to support the control of antimicrobial resistance in the Netherlands. *Euro Surveill.* 2017;22.
22. www.rivm.nl/Onderwerpen//Infectieziekten_Bulletin.
23. Website NIVEL. www.nivel.nl/nl/nzr/wekelijkse-surveillance-gezondheidsproblemen.
24. Pagina van de WOGIZ op de website van de NVMM. www.nvmm.nl/vereniging/commissies-en-werkgroepen/werkgroep-openbare-gezondheidszorg-en-infectieziekten/.
25. www.rivm.nl/Onderwerpen/R/Regionale_infectieziektebestrijding.

De Werkgroep Klinische Parasitologie van de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie

Jaco J. Verweij, Foekje Stelma, Theo Mank

Al tientallen jaren komen parasitologen, artsen-microbioloog en analisten die geïnteresseerd zijn in de kliniek en diagnostiek van parasitaire infecties in een wisselende samenstelling en frequentie bij elkaar. De aanvankelijk losstaande werkgroepen West en Oost zijn in 2005 samengegaan.

In 2010 werd een nieuwe boost gegeven aan de Werkgroep Klinische Parasitologie (WKP) door deze op te nemen in een vernieuwde werkgroepenstructuur binnen de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie (NVP). De WKP van de NVP biedt een laagdrempelig interactief platform voor iedereen die werkzaam is op het terrein van de klinische parasitologie. De werkgroep wil onder andere actuele ontwikkelingen rond onderwijs, diagnostiek en kliniek van parasitaire infecties uitwisselen. De werkgroep is een aanspreekpunt voor het bestuur van de NVP en geeft input aan de congrescommissie over actuele ontwikkelingen in de klinische parasitologie.

De werkgroep heeft één persoon aangewezen die het contact onderhoudt met het NVP-bestuur en de algemene ledenvergadering. Tevens neemt één persoon uit de WKP zitting in de NVP-congrescommissie, die in het voorjaar een symposium organiseert waarbij het accent meer ligt op fundamenteel onderzoek en in het najaar een symposium dat meer klinisch is georiënteerd.

De NVP ondersteunt ook andere activiteiten. Zo wordt jaarlijks een SKML-deelnemersdag georganiseerd, waarop specifiek de kwaliteit van diagnostiek aan bod komt. Dit is belangrijk omdat de kwaliteit van de parasitologische diagnostiek onder druk staat door de marktwerking in de zorg. Daarnaast neemt het belang van moleculaire diagnostiek toe en verdwijnen parasitologische microscopie en expertise steeds meer; voor beide is deelname aan een extern

kwaliteitsbeoordelingsprogramma van essentieel belang. De NVP werkt nauw samen met de SKML om een adequate en juiste parasitologische diagnostiek te borgen.

Bijeenkomsten

De WKP komt de derde dinsdag van januari en de derde dinsdag van september een middag bij elkaar. Het programma omvat klinische parasitologie in brede zin. Er worden dan laboratoriumtechnische zaken besproken, maar ook casuïstiek uit de eerste, tweede en derde lijn. Het betreft een landelijke samenwerking tussen alle centra die aan parasitologie doen, waardoor er altijd interessante casuïstiek is. Om de interactie met arts-microbioloog te vergroten wordt sinds 2015 de bijeenkomst in september georganiseerd in samenwerking met de WAMM.

In september 2017 hadden de WAMM en de WKP een gezamenlijke vergadering met een zeer divers programma. Een mooi thema was bijvoorbeeld de toenemende incidentie van *Acanthamoeba keratitis* in 2017. Deze infectie is vrij zeldzaam en het is moeilijk vast te stellen of hier werkelijk sprake is van een verheffing of niet. Hiervoor had de GGD Gelderland Zuid in samenwerking met het RIVM en het Radboudumc een enquête uitgezet bij patiënten en andere diagnostische centra. De conclusie was dat deze infectie de laatste tijd vaker te zien was, maar ook dat de

Stichting Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem, dr. T.G. Mank. Radboudumc, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie, dr. F. Stelma. Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg, laboratorium Medische Microbiologie en Immunologie, laboratorium Klinische Pathologie, dr. Jaco J. Verweij, medisch moleculair microbioloog/parasitoloog. Correspondentieadres: j.verweij@etz.nl.

aanleiding of oorzaak moeilijk was vast te stellen. Alleen door landelijke samenwerking is hier mogelijk een beter beeld van te krijgen.

Conclusie

De Werkgroep Klinische Parasitologie is een laagdrempelige, kleine maar zeer actieve werkgroep, waarin landelijke samenwerking voorop staat. Het doel is het werkveld scherp te houden zodat het opsporen van zeldzame en soms exotische parasitologische infecties mogelijk blijft in Nederland.

Tienjarig jubileum Nederlandstalige Tuberculose Diagnostiek Dagen

Verrijking van kennis en multidisciplinaire integratie

Rob van Hest, Bert Mulder, Edmée Bowles, Marleen Bakker, Arnold Herrewegh, Adri van der Zanden, Dick van Soolingen

Samenvatting

De Nederlandstalige Tuberculose Diagnostiek Dagen (NTDD) zijn een jaarlijks terugkerend evenement dat de afgelopen negen jaar tussen de 125 en 175 deelnemers per jaar trok uit alle disciplines die zich met diagnostiek van en zorg voor tuberculosepatiënten bezighouden. In 2018 wordt de tiende cursus gehouden, een jubileumeditie.

Het begin

In 2009 ontstond bij vijf (medisch) microbiologen die elkaar regelmatig ontmoetten bij het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu (RIVM) het idee om een cursus te organiseren op het gebied van de diagnostiek van tuberculose, non-tuberculeuze mycobacteriën en bioveiligheid van de medewerkers tijdens de uitvoering van hun werk. In die tijd waren er voor tuberculoseprofessionals in Nederland, behalve buitenlandse congressen, weinig mogelijkheden voor bij- en nascholing op het gebied van tuberculose. De inleiding van het eerste programma vermeldde:

“De incidentie van tuberculose in Nederland is in het laatste decennium afgenomen. Hierdoor dreigt de expertise van en ervaring met de diagnostiek en behandeling van tuberculose af te nemen. Tegelijkertijd moet rekening worden gehouden met toenemende migratie en reizen van en naar hoog-incidentielanden, het probleem van meervoudige (MDR) en extensief-resistente (XDR) tuberculose en het toenemend gebruik van immuunmodulerende middelen, zoals TNF-alfablokkers.”

Naast accreditatie door de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), werd accreditatie door andere relevante

beroepsverenigingen nagestreefd, zoals de Nederlandse Vereniging voor Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en de Vereniging van Artsen werkzaam in de Tuberculosebestrijding (VvAwT). Dit vereiste dat ook een longarts en een tuberculose-arts zouden deelnemen in de organisatie, en zo werd de organisatie uitgebreid naar de huidige zeven personen (zie de auteurslijst). Dit had tot gevolg dat het spectrum van de onderwerpen werd verbreed van (moleculair-) microbiologische diagnostiek naar klinische diagnostiek, behandeling en public health-aspecten van tuberculose. Naast diagnostiek stricto sensu moet hierbij worden gedacht aan het bespreken van onder andere nieuwe richtlijnen, infectiepreventie, arbozaken, epidemiologie, contactonderzoek en internationale aspecten van de tuberculosebespreking. De doelgroep voor deze multidisciplinaire cursus bestaat daarom uit professionals die zich bezighouden met de zorg voor

GGD Groningen, Groningen; GGD Fryslân, Leeuwarden, dr. R. van Hest, arts tuberculosebestrijding / epidemioloog. Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, dr. B. Mulder, arts-microbioloog. Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn, drs. E. Bowles, arts-microbioloog. Erasmus MC, Rotterdam, dr. M. Bakker, longarts. Erasmus MC, Rotterdam, dr. A. Herrewegh, microbioloog. Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek, Hengelo, dr. A. van der Zanden, medisch-moleculair microbioloog. RIVM, Bilthoven, prof. dr. D. van Soolingen, microbioloog, hoofd Nationaal Referentie Laboratorium voor Mycobacteriën. Radboud UMC, Nijmegen, prof. dr. D. van Soolingen, hoogleraar Translationele Mycobacteriologie.
Correspondentieadres: dr. R. van Hest
(rob.van.hest@ggd.groningen.nl).

tuberculosepatiënten in de breedste zins des woords, zoals longartsen, artsen-microbioloog, medisch-moleculair microbiologen, internist-infectiologen, tuberculose-artsen, sociaal-verpleegkundigen, analisten en doktersassistenten. Maar ook werkers op een hoger abstractieniveau, met name binnen de volksgezondheid en managers, dienen hierbij niet onvermeld te blijven. Om de interactie tussen deze groepen professionals van diverse plimage te stimuleren was een borrel en diner (barbecue of buffet) bij de prijs van de cursus inbegrepen. Omdat het de intentie van de organisatoren was om ook onze Vlaamse collega's hierbij te betrekken werd de (tweedaagse) cursus de Nederlandstalige Tuberculose Diagnostiek Dagen (NTDD) genoemd.

Dat de NTDD een 'gat in de markt' vulde bleek al snel uit het aantal inschrijvingen, dat meestal (afhankelijk van de maximumcapaciteit van de zaal) tussen de 125 en 175 deelnemers schommelde. Wat ook bijdroeg aan de populariteit was de intentie van de organisatoren om de cursus ook toegankelijk te maken voor tuberculoseprofessionals die veelal minder gemakkelijk een cursus kunnen vinden voor bijscholing, zoals sociaal-verpleegkundigen, analisten en doktersassistenten. Dit alles werd mogelijk gemaakt door sponsoring van enkele bedrijven die producten leveren voor de diagnostiek van tuberculose en van het RIVM, onbezoldigde inzet van de organisatie, sprekers die bereid bleken zonder vergoeding hun steentje bij te dragen, en het regelmatig kunnen gebruiken van (relatief) goedkope locaties.

Het streven was ook om sprekers uit alle disciplines aan te trekken, en niet alleen de 'usual suspects', hoewel sommige sprekers (die op de zorgvuldig bijgehouden evaluatie steeds zeer goed uit de bus kwamen) al drie maal hebben 'opgetreden'. Door deze belangeloze inzet bleef het mogelijk de cursus aan te bieden voor slechts 50 tot 65 euro per dag. In het begin waren de financiën van de scholingsdagen 'ondergebracht' bij instituten waar leden van de organisatie werkzaam waren. Door het succes van de scholingsdagen en de steeds strenger wordende 'huisregels' van deze instituten konden de financiën daar niet langer worden geparkeerd. Daarom werd in januari 2015 de organisatie van de NTDD ondergebracht in een stichting, de Stichting Tuberculose Educatie.

In de afgelopen negen jaar werd een breed scala aan onderwerpen gepresenteerd door sprekers uit Nederland en Vlaanderen (zie *figuur 1*).

De NTDD's vonden de eerste twee keer plaats op het RIVM in Bilthoven, daarna tweemaal in Antwerpen, in Rotterdam, op het voormalige sanatorium Zonnestraat in Hilversum, op de tertiaire behandelcentra voor tuberculose (en voormalige sanatoria) Dekkerswald te Groesbeek en Beatrixoord in Haren (Gr). In 2018 wordt de tiende cursus - en jubileumeditie- opnieuw op een voor tuberculose toepasselijke plaats gehouden, namelijk in het voormalige sanatorium (1920–1993) Ehzerwold te Almen. Ook ditmaal zijn weer gerenommeerde sprekers aangetrokken. Het arrangement omvat een inschrijving voor twee dagen met hotelovernachting op locatie, inclusief een feest om het jubileum op gepaste wijze te vieren.

14 en 15 juni 2018

De organisatoren van de NTDD hopen ook op 14 en 15 juni 2018 weer veel nieuwe en bekende collega's te ontmoeten: deze bijscholing dient tenslotte niet alleen voor de verrijking van kennis, maar ook voor de multidisciplinaire integratie van de gehele beroepsgroep.



Abstract

In 2009 the idea was born to organise a course addressing the laboratory diagnosis of tuberculosis (TB) and non-tuberculous mycobacteria, the care for TB patients, infection prevention, occupational health biosafety, public health and epidemiology of TB, as well as international aspects of TB control: the Netherlands TB Diagnosis Days (NTDD). The NTDD soon proved to fill a gap in the need for education of TB diagnosis and TB care for a wide spectrum of TB professionals. It became an annual event, which attracts between 125 and 175 participants each year, also because of the moderate registration fees. Every year renowned Dutch, Flemish, and some international speakers presented a broad spectrum of subjects related to TB. In 2018 the tenth

Figuur 1. Onderwerpen die in de afgelopen negen jaar zijn gepresenteerd tijdens de Nederlandstalige Tuberculose Diagnostiek Dagen.

Laboratoriumdiagnostiek

- De elementaire laboratoriumdiagnostiek van tuberculose, zoals materiaalafname, transport, microscopie, decontaminatie en kweek.
- Bioveiligheid, laboratoriumdiagnostiekrichtlijnen van de NVMM en actualiseringen, BSL-3-laboratorium- en WIP-richtlijnen, en kwaliteitsborging voor laboratoriumdiagnostiek van tuberculose.
- De rol van het nationaal referentielaboratorium voor mycobacteriologie.
- Moleculaire diagnostiek van tuberculose en resistentie.
- Moleculaire epidemiologie en DNA-fingerprinting, in Nederland en Vlaanderen, en het belang van DNA-fingerprinting voor de verpleegkundige praktijk, infectiepreventie en laboratoriumcontaminatie.
- Whole Genome Sequencing (WGS).
- Ontwikkelingen op het gebied van Next Generation Sequencing (NGS), inclusief een praktische workshop.
- Diagnostiek en klinische relevantie van non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM), zoals *Mycobacterium mageritense*, *Mycobacterium chimaera*.
- Innovatieve laboratoriumtechnieken voor tuberculose, zoals de malditof voor tuberculose en NTM-diagnostiek.
- Nieuwe testen voor latente tuberculose-infectie: de interferongamma-release assays (IGRA's), alsmede de controversen.
- Innovatieve diagnostiek van tuberculose, zoals GeneXpert, biomarkers en e-nose.

Klinische diagnostiek en behandeling

- De rol van de longarts-tuberculosecoördinator.
- Het belang van een tertiair behandelcentrum voor tuberculose (modern sanatorium) in Nederland en de geschiedenis van Dekkerswald en Beatrixoord.
- De klinische diagnostiek van tuberculose en casuïstiek in Nederland en Vlaanderen.
- Klinische besliskunde en algoritmen, zoals bij sputumnegatieve of kweeknegatieve tuberculose.
- Klinische aspecten van MDR-/XDR-tuberculose en casuïstiek, in Nederland en Vlaanderen.
- Tuberculose en hiv.
- Tuberculose bij kinderen, in Nederland en Vlaanderen.
- De immunologie van tuberculose.
- Farmacologie / farmacokinetiek van tuberculostatica, zowel voor gevoelige als resistente tuberculosestammen en therapeutic drug monitoring (TDM).
- Innovatie in klinische diagnostiek en behandeling van tuberculose, zoals IGRA-huidtesten, computer assisted diagnosis op longfoto's (CAD4TB), verhoogde dosis rifampicine en inhalatie-antibiotica.
- De samenwerking tussen kliniek en laboratorium.
- Workshop beoordelen van thoraxfoto's.

Public health en organisatie

- Epidemiologie van tuberculose, inclusief resistentie, binnen Nederland, België, de Europese Unie en wereldwijd.
- De organisatie van tuberculosebestrijding gezien vanuit de public health en vanuit het laboratorium.
- (Pre-)eliminatie van tuberculose in laagincidente settings, en Nationaal Plan Tuberculosebestrijding 2015 tot 2020.
- De samenwerking tussen GGD en laboratorium (contactonderzoek, screening).
- Grootstedelijke tuberculosebestrijding en 'cross-border' tuberculose in de Europese Unie.
- Internationale tuberculosebestrijding, zoals capacity-building, quality assessment, laboratory-strengthening, TB Challenge, 'Bangla Desh regime', innovation).

edition of the NTDD will be organised in a fitting venue, the former sanatorium (1920-1993) Ehzerwold in Almen.

Medische mycologie in 2018

Paul Verweij, Sybren de Hoog, Ferry Hagen, Wendy Laureijssen-van de Sande, Jacques Meis

Samenvatting

De medische mycologie is een dynamisch veld met vele ontwikkelingen. De taxonomie van schimmels ondergaat een revolutie door de toepassing van moleculaire methoden. Taxonomische revisies leiden tot meer diversiteit, zoals bijvoorbeeld bij *Aspergillus fumigatus*, terwijl bij andere soorten weinig diversiteit wordt gevonden zoals bij *Rhizopus*-species. Revisie van het genus *Cryptococcus* heeft ertoe geleid dat het aantal soorten sterk is gereduceerd naar zeven soorten die humaan pathogeen zijn. Met behulp van Malditof en moleculaire technieken kunnen cryptokokken van elkaar worden onderscheiden. Moleculaire technieken dragen ook bij tot een beter inzicht in de verwekkers van Madura-voet, een ziekte die verantwoordelijk is voor een significante ziektelast in (sub)tropische regio's. Voor de behandeling wordt vooruitgang geboekt met het uitproberen van bestaande en nieuwe middelen. *Candida auris* is een recent ontdekte, fluconazol-resistente gist die invasieve infecties kan veroorzaken. De gist is geassocieerd met uitbraken, reden waarom stringente hygiënemaatregelen noodzakelijk zijn. Resistentie speelt ook een steeds grotere rol bij *A. fumigatus*-infecties, en de SWAB heeft recent de richtlijn aangepast en vastgelegd dat combinatietherapie een grote rol speelt bij de primaire behandeling van invasieve aspergillose. In juli 2018 wordt het mondiale ISHAM-congres gehouden in Amsterdam, waar bovengenoemde en vele andere schimmelproblemen zullen worden besproken.

Summary

Medical mycology is a dynamic field with many new developments. The use of molecular techniques has revolutionized the taxonomy, sometimes showing higher diversity than expected, for instance in *Aspergillus fumigatus*, and sometimes lower diversity like in *Rhizopus* species. Revision of the taxonomy of *Cryptococcus* has resulted in an important reduction of the number of species,

to seven that are involved in human disease. Malditof and molecular methods enable reliable differentiation of the various species. Molecular methods also contribute to a better understanding of Madura-foot, a condition that causes significant morbidity in (sub)tropical regions. Drug discovery programs have been developed aimed at evaluating existing and new antifungal compounds in order to improve treatment. *Candida auris* is a recently described, fluconazole-resistant yeast that may cause invasive candidiasis. The yeast is associated with outbreaks and therefore stringent hygiene measures are warranted when identified. Resistance also plays an increasing role in infections caused by *A. fumigatus*, and the Dutch guideline was recently revised now recommending combination therapy as primary treatment option in patients with invasive aspergillosis. In July 2018 the global ISHAM conference will be held in Amsterdam where abovementioned and many other fungal disease issues will be discussed.

Inleiding

Er zijn in Nederland verschillende instellingen en onderzoeksgroepen die zich richten op schimmels en schimmelinfecties.

De medische mycologie is een dynamisch veld met vele ontwikkelingen zowel in Nederland als wereldwijd, met aspergillose en gistinfecties als

Radboudumc, afdeling Medische Microbiologie, Nijmegen, P.E. Verweij. Expertisecentrum Schimmelinfecties Radboudumc/CWZ, Nijmegen, P.E. Verweij, Sybren de Hoog, J.F. Meis. Westerdijk Fungal Biodiversity Institute, Utrecht, F. Hagen, S. de Hoog. Erasmus Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam, W.W.J. Laureijssen-van de Sande. Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Nijmegen, J.F. Meis. Correspondentieadres: P.E. Verweij (paul.verweij@radboudumc.nl).

belangrijkste probleemgebieden; de laatste tijd zien we ook veel infecties door *Fusarium*-species en door Mucorales. Mondiaal gezien zijn vooral cryptokokkose, chromoblastomycose, sporotrichose, systemische fungi en madura-voet actueel.

Schimmelinfecties worden al bestudeerd sinds 1840, en op dit moment zijn ongeveer 625 soorten bekend.¹ Dat lijkt veel, maar het is slechts een fractie van het aantal bestaande schimmels, dat op enkele miljoenen wordt geschat. Pathogene en opportunistische schimmels moeten heel bijzondere eigenschappen hebben, want het veroorzaken van een infectie, zelfs bij een ernstig zieke patiënt, is helemaal niet zo makkelijk.

Taxonomie

De taxonomie van schimmels ondergaat momenteel een revolutie door de toepassing van moleculaire methoden, die de morfologie, die 150 jaar lang zo betrouwbaar leek, in rap tempo aan het vervangen zijn. Schimmels die er hetzelfde uitzien kunnen tot heel andere soorten behoren, en microscopisch compleet verschillende structuren kunnen vormen zijn van eenzelfde soort. We moeten met de taxonomie van medische schimmels grotendeels opnieuw beginnen. Een probleem daarbij is de inherente instabiliteit van de methodiek. Indelingen zijn nu een reflectie van moleculaire stambomen, dus afstanden van species ten opzichte van elkaar. Conclusies kunnen dus verschillen al naar gelang de soorten die worden vergeleken. Ook kennen we de richting van de stamboom niet, we weten bijna nooit welke soorten we als primitief moeten beschouwen en welke als hoger geëvolueerd. Dit leidt ertoe dat haast elk taxonomisch artikel naamsveranderingen voorstelt: sommige soorten zijn het laatste decennium vijfmaal van naam veranderd en het einde is nog niet in zicht. Een voorbeeld van onverwachte fylogenetische verbanden vinden we in *Fusarium*, waar een deel van de soorten nauw verwant blijkt te zijn met de fraaie ascomyceten in *Neocosmospora* (zie figuur 1). Of we een overbekende soort als *Fusarium solani* voortaan *Neocosmospora solani* moeten noemen is een punt van discussie.

Moleculaire methoden zijn spectaculair nauwkeuriger dan morfologie. Overbekende soorten als *A. fumigatus* bleken meerdere soorten te omvatten. *A. lentulus* werd vroeger doorgaans behandeld

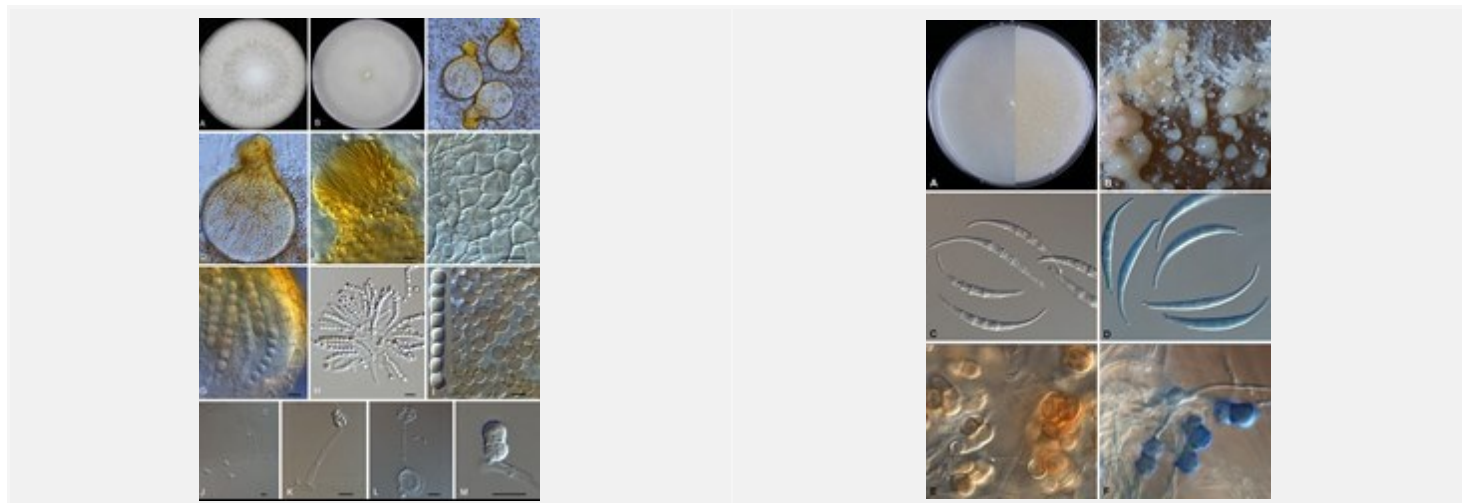
als een gedegenereerde *A. fumigatus*, maar onderscheid tussen soorten is van praktisch belang vanwege verschillen in thermotolerantie en antifungale gevoeligheid. Een eeuw lang werd gedacht dat sporotrichose werd veroorzaakt door één enkele soort, *Sporothrix schenckii*, maar deze blijkt uit vier nauw verwante maar duidelijk verschillende soorten te bestaan, die verschillen in virulentie en resistentie voor antimycotica. Heel bijzonder is dat ze ook verschillen in hun transmissieroutes: *Sporothrix globosa* komt voor op rottend plantenmateriaal, maar *S. brasiliensis* wordt verspreid via de nagels van straatkatten.

Het komt ook voor dat de diversiteit juist kleiner is dan gedacht. Er blijken maar een paar *Rhizopus*-species te bestaan; veel vroegere namen, vaak van soorten die worden gebruikt voor de bereiding van voedingsmiddelen, zijn nu synoniemen van algemeen voorkomende soorten als *Rhizopus microsporus* en *R. arrhizus* – waarmee klinische en voedselgerelateerde stammen tot dezelfde soort behoren. Een apart geval is *Fusarium*, die we steeds vaker tegenkomen in de kliniek, zowel in oppervlakkige als in systemische infecties.² De moleculaire diversiteit van deze groep is enorm en er wordt nog gediscussieerd of het zinvol is elke moleculaire variant als een aparte soort te beschrijven.

Cryptokokkose

Cryptokokkose is de verzamelnaam voor infecties die worden veroorzaakt door basidiomycete gisten die tot de *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii*-soortcomplexen behoren. Begin tachtiger jaren steeg wereldwijd het aantal *Cryptococcus*-infecties sterk door de hiv-pandemie, maar de introductie in 1995 van de highly active anti-retroviral therapy zorgde voor een afname van cryptokokkenmeningitis.^{3,4} Een recente studie becijferde dat er wereldwijd jaarlijks circa 220.000 nieuwe gevallen van hiv-geassocieerde cryptokokkenmeningitis worden gediagnosticeerd, circa driekwart van deze patiënten leeft in zuidelijk Afrika.³ Dezelfde studie berekende dat jaarlijks ongeveer 181.000 individuen overlijden aan een cryptokokkenmeningitis, wereldwijd is cryptokokkose daarmee verantwoordelijk voor 15 procent van de aidsgerelateerde doodsoorzaken.³ Hoewel cryptokokken veelal worden gezien als opportunistische ziekteverwekkers blijkt dat er

Figuur 1. Macroscopische en microscopische morfologie van *Neocosmospora* (links) en *Fusarium* (rechts).



in toenemende mate infecties worden vastgesteld bij ogenschijnlijk immunocompetente individuen, dit kwam ook naar voren bij een retrospectieve Nederlandse epidemiologische studie uitgevoerd over de periode 1977 tot 2007.⁴ *C. gattii sensu lato* wordt veelal gerelateerd aan tropische en subtropische klimaatzones, maar naast diverse reisgerelateerde infecties zijn er ook enkele Nederlandse autochtone casussen bekend.⁴

Voor de diagnostiek van cryptokokkeninfecties zijn naast de conventionele methoden van kweek, serologie en Indische inktpreparaat ook nieuwere methoden beschikbaar, zoals de laterale flow assay en Malditof. Daarnaast zijn er (commerciële) moleculair diagnostische tests beschikbaar, veelal aangeboden in een 'syndrome panel' voor het detecteren van meningitisveroorzakende ziekteverwekkers. Met behulp van Malditof en moleculaire technieken kunnen de verschillende soorten cryptokokken van elkaar worden onderscheiden, hoewel hiervoor bij gebruik van de Malditof er een geactualiseerde versie van de identificatieprogrammaatuur nodig is om tot een betrouwbare uitslag te komen voor met name de soorten in het *C. gattii*-soortencomplex.^{5,6}

De opkomst van moleculaire typeringstechnieken heeft bijgedragen aan verfijning van de taxonomie van het genus *Cryptococcus*, een recente taxonomische revisie heeft ertoe geleid dat het aantal soorten sterk is gereduceerd van ruim honderd naar slechts tien soorten waarvan er zeven humaan pathogeen zijn.⁶ De afgelopen

decennia zijn gegevens verzameld om een taxonomische revisie van de *C. neoformans/C. gattii*-soortcomplexen te ondersteunen, met name vanuit een klinisch oogpunt. Gecombineerd met fenotypische, ecologische, geografische en epidemiologische karakteristieken zijn de *C. neoformans* variëteiten *grubii* en *neoformans* verheven tot de soorten *C. neoformans* (serotype A) en *C. deneoformans* (serotype D), terwijl *C. gattii* is opgesplitst in vijf soorten op basis van de bekende genotypen: *C. gattii sensu stricto* (serotype B; wereldwijd), *C. bacillisporus* (serotype B/C; hiv-geassocieerd; met name Noord- en Zuid-Amerika), *C. deuterogattii* (serotype B; wereldwijd voorkomen, diverse uitbraken), *C. tetragattii* (serotype C; hiv-geassocieerd; Afrika en India) en *C. decagattii* (serotype B; hiv-geassocieerd; Centraal-Amerika).⁶

Hoewel er voor de kliniek potentieel relevante verschillen waarneembaar zijn tussen de verschillende soorten, zoals *in vitro*-antifungale gevoeligheid en gastheereigenschappen, vinden sommige klinici en onderzoekers dat deze herziene naamgeving te vroeg is uitgevoerd en zij houden daarom vast aan de term soortcomplexen.⁷ Maar juist het gebruik van de herziene naamgeving zal voortschrijdend inzicht verschaffen in de voor de patiënt relevante eigenschappen van deze soorten.⁸

Mycetoominfecties

Mycetoom is een subcutane infectieziekte, die gekenmerkt wordt door grote tumorachtige gezwellen met name op de voet (zie *figuur 2*). Deze

infectieziekte kan worden veroorzaakt door verschillende micro-organismen, zowel door bacteriën (actinomyetoma) als door schimmels (eumycetoma). Deze infectieziekte komt met name voor in tropische en subtropische regionen en werd pas in 2016 als zogenaamde *neglected tropical disease (NTD)* erkend door de Wereldgezondheidsorganisatie. Hoewel mycetoom dus met name in de tropen voorkomt, zijn er ook mycetoompatiënten in Frankrijk, Engeland en zelfs Nederland beschreven, met name bij immigranten.⁹

Omdat mycetoom eerder niet als NTD was erkend, is er een gebrek aan goede diagnostische testen en behandeling. Mycetoom kan worden veroorzaakt door 70 verschillende micro-organismen en de identificatie is gebaseerd op kweek. De meeste fungale veroorzakers laten echter geen enkele vorm van sporulatie zien waardoor misidentificaties vaak voorkomen, niet alleen in de endemische gebieden. Recentelijk bleek na moleculaire identificatie dat 78 procent van de isolaten afkomstig van Britse en Franse referentiecollecties fout waren geïdentificeerd.¹⁰ Tevens bleek dat de taxonomie van de veroorzakers van mycetoom niet juist was, hetgeen recentelijk door het Westerdijkinstituut is gecorrigeerd.^{11,12} Ook in de endemische gebieden zelf blijken misidentificaties veel voor te komen. Daarom wordt op dit moment in een klinische studie in Soedan vastgesteld of species-specifieke PCR's een betere en snellere diagnostiek opleveren bij mycetoma.¹³

Correcte identificatie van het veroorzakende micro-organisme is van belang voor de behandeling van mycetoma. Actinomycetoma wordt behandeld met antibiotica, meestal een combinatie van trimethoprim-sulfamethoxazole en amikacinesulfaat toegediend in cycli van vijf weken. Deze therapie leidt bij 90 procent van de patiënten tot

genezing. Eumycetoom wordt behandeld gedurende zes maanden met itraconazol, gevolgd door het chirurgisch weghalen van de laesie en een additionele therapie van zes maanden itraconazol. Helaas leidt dit bij 25 tot 50 procent van de gevallen tot het terugkomen van de infectie en bij 2,8 tot 25 procent van de patiënten uiteindelijk tot amputatie van het aangedane ledemaat. Daarom is het Erasmus MC sinds 1999 bezig om betere geneesmiddelen voor mycetoom te vinden. Dit begon met het ontwikkelen van een *in vitro*-gevoeligheidstest waarbij hyfen als startpunt worden gebruikt. De azolen leken de beste *in vitro*-activiteit te hebben voor de meeste veroorzakers, alleen *Madurella fahalli* en *Medicopsis romeroi* bleken niet gevoelig te zijn voor itraconazol.^{12,14} Met behulp van deze test hebben we ook aangetoond dat het azool ravuconazole de beste *in vitro*-activiteit had tegen *Madurella mycetomatis*, de meest voorkomende verwekker. Deze bevinding heeft geleid tot de eerste klinische studie naar de behandeling van mycetoom waarbij de effectiviteit van fosravuconazol (een prodrug van ravuconazol) wordt vergeleken met itraconazol. Daarnaast hebben we een Mycetoma Open Source (MycetOS) drugdiscoveryprogramma opgezet, met als doel het identificeren van nieuwe klassen mycetomaremmers. In dit licht zijn 800 middelen *in vitro* gescreend en werden 215 potentiële nieuwe middelen ontdekt. *In vivo* is verder gekeken of deze middelen ook enige activiteit vertoonden in een invertebraat mycetoommodel. In dit model worden larven van de wasmot *Galleria mellonella* geïnfecteerd en vormen zich binnen vier uur al korrels.¹⁵ Eerst zijn de gebruikelijke antifungale middelen getest en het bleek dat in tegenstelling tot de *in vitro*-gevoeligheden juist amfotericine B en terbinafine een betere overleving gaven dan de azolen. Dit werd naderhand bevestigd in een muismodel. Ook werden uit de nieuw geïdentificeerde moleculen nieuwe

Figuur 2. Mycetoom van de voet, gekenmerkt door grote tumorachtige gezwellen.



Ned Tijdschr Med Microbiol 2018;26:nr1

stoffen geïdentificeerd, die op dit moment verder worden onderzocht.

Candida auris

Candida auris is een pas minder dan 10 jaar geleden beschreven gist die is geassocieerd met invasieve infecties in ziekenhuizen en verpleeghuizen. Deze fluconazol-resistente gist werd het eerst gesignaleerd in Azië, Zuid-Afrika en Latijns-Amerika maar recent zijn er ook ziekenhuisuitbraken gerapporteerd in Europa en de VS.¹⁶ Deze uitbraken bleken heel moeilijk onder controle te krijgen ondanks implementatie van zeer strikte infectiepreventie. In tegenstelling tot andere *Candida*-soorten lijkt *C. auris* bijzonder gemakkelijk van patiënt op patiënt overdraagbaar te zijn, waarschijnlijk door omgevingscontaminatie en kolonisatie van patiënten en ziekenhuispersoneel.¹⁷ Veel fenotypische commerciële identificatiemethoden die in microbiologische laboratoria worden gehanteerd, zijn ongeschikt om *C. auris* correct te identificeren.

Het is een goed gebruik om *Candida*-soorten, geïsoleerd bij invasieve infecties, tot op speciesniveau te identificeren. *C. auris* is kiembuisnegatief, net zoals de meeste non-albicanssoorten, de koloniekleur is bleekpaars tot roze op CHROMagar *Candida* medium en de gisten kunnen beter bij hogere temperaturen groeien dan de meeste *Candida*-soorten. *C. auris* wordt meestal goed geïdentificeerd met MaldiTOF, mits de databank actueel is. DNA-sequentiëring van D1/D2 is ook een goede methode. Identificatie van *C. auris* met vier biochemische testen liet zien dat alle *C. auris*-isolaten fout werden geïdentificeerd; namelijk als *Rhodotorula glutinis* of *C. haemulonii* met API-20C AUX, als *C. haemulonii* met Phoenix en met Vitek-2, en als *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, of *C. parapsilosis* door MicroScan (Beckman-Coulter). Het is dan zaak om MaldiTOF of DNA-sequentiëring toe te passen. Als *Candida*-isolaten ook worden getest voor in vitro gevoeligheid dan is fluconazol-resistentie een karakteristiek kenmerk dat een aanleiding moet zijn om een correcte identificatie uit te voeren.¹⁸

Samenvattend, er moet aan *C. auris* worden gedacht bij de volgende bevindingen:

1. moeilijk te behandelen infectie zonder reactie op fluconazol;

1. meerdere gevallen van gistinfectie op een afdeling of unit;
2. fluconazol-resistente non-albicansisolaten bij urine- en bloedkweken.

Goede standaardhygiëne en infectiepreventie, voldoende isolatiekamers en goede terminale desinfectie van kamers zijn noodzakelijk om uitbraken met *C. auris* in ziekenhuizen en verpleeghuizen te voorkomen. Toename van invasieve infecties door non-albicanssoorten die fluconazol-resistent zijn en patiënten overgeplaatst uit ziekenhuizen (vooral Azië en Midden-Oosten) met *C. auris*-uitbraken zijn verdacht. *C. auris* gedraagt zich als BRMO's (denk aan VRE) en *C. auris*-patiënten moeten worden geïsoleerd voor de gehele duur van de opname, zeker ook omdat effectieve dekolonisatie met bijvoorbeeld chloorhexidine twijfelachtig effect heeft.

Het aantonen van slechts een enkele casus is aanleiding voor een ringonderzoek (medepatiënten inclusief mogelijk omgevingskweken). Bij twee of meer patiënten dient het onderzoek te worden uitgebreid over de hele afdeling (denk mogelijk ook aan afdelingen waar veel patiënten mee worden gedeeld). Omdat het niet mogelijk is om medewerkers te dekoloniseren is het niet zinvol hen te onderzoeken op dragerschap, tenzij ze huid- of nagelinfecties hebben die kunnen passen bij *Candida*-infecties.

Ofschoon de meest adequate kweekplaatsen niet bekend zijn lijkt het erop dat surveillancekweken het beste worden afgenomen van plaatsen waar andere BRMO ook worden gezocht: neus/keel, lies, oksel, rectum/periaanaal, insteekopeningen van intravasculaire lijnen en klinisch materiaal zoals urine, feces, luchtwegmateriaal en wondkweken.

Het is belangrijk om alle artsen-microbioloog en internisten-infectioloog ervan te doordringen dat *C. auris* ook, op korte of lange termijn, in Nederland zal opduiken. De vraag is of alle microbiologische laboratoria betrouwbaar *C. auris* kunnen identificeren. Het is dus zaak om goed voorbereid te zijn en bedacht te zijn op epidemische verspreiding in ziekenhuizen. Het Expertisecentrum Schimmelinfecties Radboudumc/CWZ heeft in overleg met het CiB/RIVM recent referentiematerialen naar Nederlandse laboratoria gestuurd om te waarborgen dat ze *C. auris* kunnen

herkennen. Dit kan ertoe leiden dat er stammen worden aangetroffen in opgeslagen collecties in Nederlandse laboratoria. In zowel Nijmegen (Radboudumc/CWZ) als Groningen zijn *C. auris*-isolaten gevonden in *Candida*-collecties tot 2000. Een enkele isolatie van *C. auris* uit klinisch materiaal zal een aanleiding moeten zijn tot isolatie van de betrokken patiënt en het verrichten van ringonderzoek op de afdeling. Het Expertise Centrum Schimmelinfecties Radboudumc/CWZ kan assisteren bij identificatie, gevoeligheidsbepaling en zal desgevraagd adviseren bij brononderzoek. Tot slot verdient het aanbeveling om bewezen *C. auris*-infecties/kolonisaties voorlopig centraal, bij voorkeur CiB/RIVM, te melden.

Invasieve aspergillose en resistentie

Aspergillose is een verzameling van ziekten veroorzaakt door *Aspergillus*-species. In Nederland worden de meeste infecties veroorzaakt door *A. fumigatus*, maar andere species worden soms gekweekt bij specifieke patiëntengroepen of uit bepaalde materialen. Zo wordt *A. nidulans* vaak gevonden bij invasieve infecties bij patiënten met chronisch granulomateuze ziekte (CGD) en *A. niger* bij patiënten met chronische otitis of een radicaalholte. Invasieve aspergillose (IA) en chronische pulmonale aspergillose (CPA) worden vaak veroorzaakt door *A. fumigatus*, een saprofytaire schimmel die graag groeit op dood plantaardig materiaal (compost). De schimmel is thermotolerant en kan temperaturen tot 50° C weerstaan. Hoewel IA voorkomt bij klassieke risicopatiënten zoals patiënten met hematologische maligniteiten (acute myeloïde leukemie, acute lymfoblastische leukemie, allogene stamceltransplantatie) en orgaantransplantatie, worden in toenemende mate invasieve infecties gezien bij patiënten opgenomen op de intensive care (IC). Recent onderzoek toont aan niet alleen patiënten met COPD en andere chronische longziekten maar ook patiënten met ernstige influenza een hoog risico hebben op IA. Een onderzoek bij IC-patiënten in de acht Nederlandse universitaire medische centra (umc's) in het griepseizoen 2015/2016 toonde een prevalentie van 16 procent,¹⁹ terwijl een tweede onderzoek over meerdere griepseizoenen in zeven Nederlandse en Belgische ziekenhuizen een prevalentie van 19 procent liet zien.²⁰ Opvallend hierbij is dat ook patiënten die voorheen gezond waren, dus zonder bekende risicofactoren, IA

ontwikkelde.^{19,20} Ook werd vaak een aspergillus-tracheobronchitis gevonden, die een andere klinische en radiologische presentatie heeft dan de infectie van het longparenchym.¹⁹

Naast nieuwe patiëntengroepen speelt azoolresistentie een steeds grotere rol bij infecties door *A. fumigatus*. Surveillanceonderzoek in vijf umc's toont een resistentiefrequentie van 12,9 procent bij ongeselecteerde klinische *A. fumigatus*-isolaten.²¹ Hogere resistentiefrequenties werden gevonden bij specifieke patiëntengroepen zoals IC-patiënten met IA.²² Antimicrobiële resistentie, tot recent vooral gelijkgesteld aan antibacteriële resistentie, omvat ook antifungale resistentie. Een 'one health'-oplossing voor *Aspergillus*-resistentie moet vooral ook gezocht worden in het milieu.²³ Azoolresistentie wordt gedomineerd door mutaties die zich ontwikkelen door blootstelling aan azoofungiciden die worden gebruikt in het milieu. *A. fumigatus* is daarbij niet het doelorganisme maar sommige fungiciden hebben anti-aspergillusactiviteit waaraan de schimmel wordt blootgesteld wanneer zich residuen bevinden in organisch afval, zogenaamde 'hotspots'. Deze hotspots zijn mogelijk een bron voor resistente infectie bij de mens, maar nader onderzoek is nodig om deze relatie te bevestigen en de effectiviteit van maatregelen te onderzoeken.²⁴

Klinische consequenties van azoolresistentie is dat elke patiënt die wordt verdacht van IA een resistente infectie kan hebben. Recent onderzoek toonde een absolute letaliteittoename door azoolresistentie van 31 procent bij hematologische patiënten en van 20 procent bij een ziekenhuisbrede patiëntenpopulatie.²⁵ Ook werd duidelijk dat patiënten met een voriconazol-resistente IA die initiële behandeling ontvingen met voriconazol en vervolgens werden behandeld met een effectief middel, toch een hogere sterfte hadden dan patiënten die meteen adequate behandeling ontvingen. Deze inzichten hebben ertoe geleid dat de SWAB-richtlijn voor IA is aangepast, waarbij resistentie wordt meebehandeld bij patiënten verdacht voor IA.²⁶ Dit betekent combinatietherapie van voriconazol of isavuconazol met een echinocandine of liposomaal amfotericine B. Alleen bij weinig ernstige infecties waarbij resultaten van resistentieonderzoek snel bekend zijn, kan met

voriconazol- of isavuconazol-monotherapie worden begonnen. De detectie van resistentie is moeilijk vanwege de lage opbrengst van de kweek. Resistentie-PCR in BAL is mogelijk, waarbij de aanwezigheid van twee resistentiemutaties direct kan worden aangetoond, maar de gevoeligheid van deze test is ook beperkt.²⁷

Congres van de ISHAM

In Nederland is de medische mycologie georganiseerd in een vereniging, de Vereniging voor Medische Mycologie (NvMy). De vereniging verwelkomt leden die interesse hebben in de medische mycologie zoals medisch specialisten, onderzoekers en analisten. Ze organiseert bijeenkomsten en cursussen op het gebied van de medische mycologie en is vertegenwoordigd in verschillende internationale mycologieverenigingen, zoals de European Confederation for Medical Mycology (ECMM) en de International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM).



In 2018 mag de NvMy als gastheer optreden voor het congres van de ISHAM dat plaatsvindt in Amsterdam van 30 juni tot en met 4 juli. Er worden meer dan 1000 deelnemers verwacht vanuit alle windstreken. Het congres zal ruimte bieden aan de humane en veterinaire mycologie in de volle breedte, van fundamenteel tot translationeel en klinisch. Een mooie gelegenheid om de mycologie in Nederland te etaleren, maar ook interessant voor degenen die zich niet dagelijks bezighouden met schimmelproblematiek.

Referenties

1. Atlas of Clinical Fungi (<http://www.westerdijkinstituut.nl/News/Category/Atlas>).
2. Al-Hatmi AM, Meis JF, de Hoog GS. Fusarium: Molecular diversity and intrinsic drug resistance. *PLoS Pathog.* 2016;12:e1005464.
3. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:873-81.
4. Hagen F, Illnait-Zaragozí MT, Meis JF, et al. Extensive genetic diversity within the Dutch clinical *Cryptococcus neoformans* population. *J Clin Microbiol.* 2012;50:1918-26.
5. Kolecka A, Boekhout T. Identificatie van klinisch relevante gistten met behulp van MaldiToF MS. *Ned T Med Microbiol.* 2016;24:21-7.
6. Hagen F, Khayhan K, Theelen B, et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal Genet Biol.* 2015;78:16-48.
7. Kwon-Chung KJ, Bennett JE, Wickes BL, et al. The case for adopting the "species complex" nomenclature for the etiologic agents of cryptococcosis. *mSphere.* 2017;2. pii: e00357-16.
8. Hagen F, Lumbsch HT, Arsic Arsenijevic V, et al. Importance of resolving fungal nomenclature: the case of multiple pathogenic species in the *Cryptococcus* genus. *mSphere.* 2017;2. pii: e00238-17.
9. Meis JF, Schouten RA, Verweij PE, Dolmans W, Wetzels JF. Atypical presentation of *Madurella mycetomatis* mycetoma in a renal transplant patient. *Transpl Infect Dis.* 2000;2:96-8.
10. Borman AM, Desnos-Ollivier M, Campbell CK, et al. Novel taxa associated with human fungal black-grain mycetomas: *Emarellia grisea* gen. nov., sp. nov., and *Emarellia paragrisea* sp. nov. *J Clin Microbiol.* 2016;54:1738-45.
11. Ahmed SA, Van de Sande WWJ, Stevens DA, et al. Revision of agents of black-grain eumycetoma in the order Pleosporales. *Persoonia* 2014;33:141-54.
12. de Hoog GS, van Diepeningen AD, Mahgoub el S, van de Sande WW. New species of *Madurella*, causative agents of black-grain mycetoma. *J Clin Microbiol.* 2012;50:988-94.
13. Ahmed AO, Mukhtar MM, Kools-Sijmons M, et al. Development of a species-specific PCR-restriction fragment length polymorphism analysis procedure for identification of *Madurella mycetomatis*. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3175-8.
14. Ahmed SA, de Hoog GS, Stevens DA, Fahal AH, van de Sande WW. In vitro antifungal susceptibility of coelomycete agents of black grain eumycetoma to eight antifungals. *Med Mycol.* 2015;53:295-301.
15. Kloezen W, Parel F, Bruggemann R, et al. Amphotericin B and terbinafine but not the azoles prolong survival in *Galleria mellonella* larvae infected with *Madurella mycetomatis*. *Med Mycol.* 2017.
16. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog.* 2017;13:e1006290.
17. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: new kid on the block in hospital associated infections? *J Hosp Infect.* 2016;94:209-12.
18. Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, et al. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009-17) in India: role of ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2018;doi 10.1093/jac/dkx480.

19. van de Veerdonk FL, Kolwijck E, Lestrade PPA, et al. Influenza-associated aspergillosis in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med*. 2017;196:524-7.
20. Schauwvlieghe AFAD, et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating influenza pneumonia in the ICU: a multicentre observational case-control study *Trends in Medical Mycology*, Belgrade 2017, abstract S08.4.
21. *Aspergillus fumigatus*. In: Nethmap 2017. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2016. Chapter 4.6.7 page 149-51. (<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=c539181f-aedb-44ac-89db-1956d04e922b&type=pdf&disposition=inline>).
22. van Paassen J, Russcher A, in 't Veld-van Wingerden AW, Verweij PE, Kuijper EJ. Emerging aspergillosis by azole-resistant *Aspergillus fumigatus* at an intensive care unit in the Netherlands, 2010 to 2013. *Euro Surveill*. 2016;21:30.
23. Chowdhary A, Meis JF. Emergence of azole resistant *Aspergillus fumigatus* and One Health: Time to implement environmental stewardship. *Environ Microbiol*. 2018; Feb 2. doi: 10.1111/1462-2920.14055. [Epub ahead of print].
24. www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/rapporten/2017/12/07/rapport-azole-resistance-selection-in-aspergillus-fumigatus-final-report/Rapport+Azole+resistance+selection+in+aspergillus+fumigatus+final+report.pdf.
25. SWAB Guidelines for the Management of Invasive Fungal Infections. Revised version; released: 14 December 2017. [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56-CE879587BC12581F80061297F/\\$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycosen%202017%20\(final\).pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56-CE879587BC12581F80061297F/$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycosen%202017%20(final).pdf).
26. Chong GM, van der Beek MT, von dem Borne PA, et al. PCR-based detection of *Aspergillus fumigatus* Cyp51A mutations on bronchoalveolar lavage: a multicentre validation of the AsperGenius assay® in 201 patients with haematological disease suspected for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:3528-35.
27. Buil JB, Zoll J, Verweij PE, Melchers WJG. Molecular detection of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in clinical samples. *Front Microbiol* 2018;9:515. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00515>.

De Nederlandse Vereniging voor AIOS Medische Microbiologie

Maysa van Doorn-Schepens, Amelieke Cremers, Anne Dirks, Alieke van der Hoeven, Marije Hofstra, Maurits van Meer, Claudy Oliveira dos Santos

Samenvatting

De Nederlandse Vereniging voor AIOS Medische Microbiologie (NVAMM) is een juniorvereniging van en voor arts-assistenten medische microbiologie. De missie is het behartigen van de belangen van aiossen en het verhogen van de kwaliteit van de opleiding en de zichtbaarheid van de aios. Er zijn drie commissies (de website-, wetenschaps- en opleidingscommissie) die elk hun eigen belangrijke taken hebben om de missie te verwezenlijken. Daarnaast zijn NVAMM-leden ook op andere plekken binnen de NVMM vertegenwoordigd, onder andere in diverse werkgroepen en richtlijnencommissies. Tweemaal per jaar vindt er een algemene ledenvergadering met aansluitend onderwijs plaats voor alle arts-assistenten medische microbiologie in Nederland.

Summary

The NVAMM (Dutch Association of Residents Medical Microbiology) is an organization of clinical microbiologists in training that aims to represent the interests of residents, and to increase the quality of the training and the visibility of the residents. There are three committees (website committee, science committee and training committee), that have their own important tasks to help in realizing the mission of the association.

NVAMM

De Nederlandse Vereniging voor AIOS Medische Microbiologie (NVAMM) is in 1989 opgericht door Cornelis P. Timmerman, Hannie Schreuder en Anna M.W. van Elsacker-Niele. De missie van de NVAMM is het behartigen van de belangen van de aiossen en het verhogen van de kwaliteit van de opleiding en de zichtbaarheid van de aios. Als vereniging willen we dit uitdragen door de aiossen optimaal voor te bereiden op hun toekomstige positie als arts-microbioloog. Hierbij willen we aiossen stimuleren om intra- en interdisciplinaire

relaties te versterken, in relevante gremia te participeren, het vak van de arts-microbioloog te bevorderen, en tegelijkertijd ook hun individuele potentie te vervullen. De vereniging bestaat uit 95 aiossen medische microbiologie. 13 procent van de leden van de NVMM bestaat uit aiossen met een dubbeldidmaatschap NVMM/NVAMM. Het bestuur van de NVAMM bestaat uit zeven aiossen, ieder uit een ander opleidingscentrum, waarbij getracht wordt de negen opleidingscentra in Nederland door de jaren heen zoveel mogelijk te vertegenwoordigen. De NVAMM zelf heeft drie commissies: de opleidingscommissie, de wetenschapscommissie en de websitecommissie.

Tijdens de jaarlijkse heidag is het afgelopen jaar geëvalueerd en zijn de speerpunten voor het komende jaar vastgesteld. Het komende jaar willen we ons verder richten op het vergroten van de zichtbaarheid van de NVAMM door leden meer te motiveren voor activiteiten zoals onze algemene

Bestuur van de NVAMM: VU medisch centrum, afdeling Medische Microbiologie & Infectiepreventie, Amsterdam, M.L.M. van Doorn-Schepens, voorzitter. Radboudumc, afdeling Medische Microbiologie, Nijmegen, Commissie Wetenschap & Innovatie, A.J.H. Cremers. Maastricht UMC, afdeling Medische Microbiologie, Maastricht, Concilium Microbiologicum Medicum, A. Dirks. Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie, Leiden, PR & communicatie en De Jonge Specialist, A. van der Hoeven. Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, Utrecht, M. Hofstra, penningmeester. Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten, Rotterdam, Beroepsbelangencommissie artsen-microbioloog, M.P.A. van Meer. Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Medische Microbiologie, Groningen, C. Oliveira dos Santos, secretaris. Correspondentieadres: C. Oliveira dos Santos (secretaris@nvamm.nl).

ledenvergadering, het vernieuwen van de NVAMM-website en het uitbrengen van een halfjaarlijkse nieuwsbrief. Als artsen-microbioloog van de toekomst vinden we het belangrijk dat aiossen al tijdens hun opleiding invloed kunnen uitoefenen op de toekomst van ons vakgebied en onze rol daarin. Op dit moment nemen aiossen deel aan het merendeel van de commissies en werkgroepen van de NVMM, maar wij streven ernaar om in de nabije toekomst aiossen in alle commissies en werkgroepen te laten participeren. In het kader van individualisering van de opleiding zullen we de komende tijd focussen op het ondersteunen van de implementatie van de Entrustable Professional Activities (EPA's) en het in kaart brengen van de mogelijkheden tot aanpassing van de huidige bedrijfsvoering aan de geïndividualiseerde opleidingen van de aios. Daarnaast zouden wij graag zien dat aiossen een actieve rol spelen in resistentievraagstukken, en dat zij in de toekomst de bijeenkomsten over antimicrobiële resistentie (AMR) in de verschillende regio's bijwonen. Via de website en de nieuwsbrief houden we alle aiossen van het laatste nieuws rondom deze bijeenkomsten op de hoogte.

Commissies van de NVAMM

Op dit moment bestaan er binnen de vereniging drie permanente commissies die een belangrijke rol vervullen bij het verwezenlijken van onze missie: de opleidingscommissie, de wetenschapscommissie en de websitecommissie.

De opleidingscommissie is de thermometer van de vereniging. De landelijke vertegenwoordigers in deze commissie (standaard één aios per opleidingscentrum) signaleren problemen en praktijkvoorbeelden die leven onder de arts-assistenten, om goed gedragen voorstellen ter verbetering van onze opleiding tot arts-microbioloog te kunnen doen. Deze commissie maakt het bijvoorbeeld makkelijker om alternatieven te vinden indien er in een opleidingscentrum zaken stroef verlopen. Er kan dan snel overlegd worden hoe het bij collega's in een ander opleidingscentrum geregeld is. De onderwijsmiddag die plaatsvindt na de jaarlijkse kennistoets wordt tevens georganiseerd door de opleidingscommissie.

De wetenschapscommissie verzorgt het jaarlijkse NVAMM-symposium. Deze educatieve aanvulling op de opleiding, is tevens een gelegenheid voor

iedereen met interesse voor de medische microbiologie om zich te mengen onder toekomstige collega's. Op 9 februari 2018 wordt in Den Bosch het 26^e symposium georganiseerd, met dit jaar als thema: "Onderbuikgevoelens: een symposium over voedselgerelateerde infecties".

De websitecommissie heeft afgelopen maand de vernieuwde website gelanceerd (www.nvamm.nl), wat ervoor zorgt dat de wereld makkelijker kennis kan maken met onze vereniging en ons mooie vak van arts-microbioloog in spe. Sinds afgelopen december hebben we voor meer uniformiteit met de NVMM gekozen, zoals te zien is aan dezelfde lay-out. Op de website is informatie te vinden over de NVAMM, haar commissies, de opleiding, de opleidingscentra, het jaarlijkse symposium en eerdere edities, relevante congressen en verplichte en facultatieve cursussen. Ook wanneer gezocht wordt naar aios-participatie, dan kan via deze website een oproep worden gedaan.

Commissies en werkgroepen van de NVMM waarin aiossen zitting hebben

Naast onze eigen commissies hebben leden van de NVAMM zitting in de volgende organen: De Jonge Specialist (DJS) en de Trainee Association of ESCMID (TAE), de Europese belangenvereniging voor artsen-microbioloog en internist-infectiologen in opleiding of die hun opleiding de afgelopen drie jaar hebben afgerond ('jonge klaren'). Binnen de NVMM proberen wij ons zo goed mogelijk te vertegenwoordigen. Onze voorzitter is toebehoort bij het NVMM-bestuur, de secretaris van het NVAMM-bestuur participeert in de EPA-werkgroep en een NVAMM-bestuurslid vertegenwoordigt de aiossen in het Concilium Microbiologicum Medicum. Daarnaast zijn op dit moment aiossen actief binnen de volgende NVMM-commissies: de beroepsbelangencommissie artsen-microbioloog (BBC-AM); de commissie kwaliteitsbevordering (CK); de communicatiecommissie (CC); de commissie wetenschap en innovatie (CWI) en de toetscommissie. Ten slotte nemen aiossen actief deel in het vormgeven van het digitaal opleidingsportfolio, de redactie van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* en het opstellen van richtlijnen gerelateerd aan de medische microbiologie. Op deze manier blijven we op de hoogte van

Figuur 1. De ALV van 1 december 2017 in het UMCU was een speciale editie, met workshops georganiseerd door het NVAMM-bestuur.



ontwikkelingen in het veld en kunnen aiossen met ieder hun eigen specifieke interesse actief meebouwen aan de toekomst van de medische microbiologie.

ALV, landelijk onderwijs en 1^e Galamydia

Twee keer per jaar hebben de leden van de NVAMM een Algemene Ledenvergadering (ALV). De ALV vindt telkens plaats in een ander opleidingscentrum, zodat tijdens een vijfjarige opleiding ieder opleidingscentrum aan de beurt is geweest om haar expertise te laten zien. Het onderwijs dat plaatsvindt ná de ALV wordt dan ook verzorgd door het organiserende centrum. Gebruikelijk is dat de onderwerpen van expertise aan bod komen. Na het onderwijs krijgen de aiossen een rondleiding op het lab, zodat men tijdens de volledige opleiding de laboratoria van alle opleidingscentra te zien krijgt. De ALV van 1 december 2017 in het UMCU was een speciale editie, met workshops georganiseerd door het NVAMM-bestuur. De workshops stonden in het teken van de individualisering van de opleiding. Anne Wensing, opleider en klinisch viroloog in het UMCU, opende de onderwijssessie met een toelichting op het gebruik van het Individueel Opleidingsplan (IOP). Marieke Bolk en Maike Ouwerkerk, beiden onderwijsdeskundigen, hebben informatieve en interactieve sessies gegeven over het individueel opleidingsplan (IOP) en de EPA's, waarna meteen het startsein klonk van een zes maanden durende pilot voor het werken met EPA's in de

opleiding.

Na afloop van de onderwijsmiddag hebben we deze keer in samenwerking met het UMC Utrecht het eerste galadiner en feest, 'Galamydia 2017', voor alle NVAMM-leden en jonge klaren georganiseerd. Het was een zeer geslaagde avond. Ruim 50 aiossen en een aantal jonge artsen-microbioloog waren aanwezig in hotel-restaurant de Rechtbank in het centrum van Utrecht. Het was een mooie gelegenheid om in contact te komen met collega artsen-microbioloog in spe en hen beter te leren kennen voor een optimale samenwerking in de toekomst. We zijn van plan om elke vijf jaar zo'n spetterend feest te geven!

De werkgroep HIP: nieuw bloed broodnodig!

Greet Vos, Hans Koeleman, Andreas Voss

De werkgroep Hygiëne en Infectie Preventie (HIP) bestaat 10 jaar. Deze werkgroep is op verzoek van het NVMM-bestuur opgericht als forum voor de leden dat zich bezighoudt met alle aspecten van de infectiepreventie. Infectiepreventie is een integraal onderdeel van de opleiding tot arts-microbioloog en ook in het functieprofiel van de arts-microbioloog opgenomen. Het toenmalige doel van deze werkgroep was niet het 'overdoen' van werk dat al werd gedaan, zoals het ontwikkelen van richtlijnen door de WIP, of het gezamenlijk uitvoeren van onderzoek. De werkgroep moest standpunten formuleren over hygiëne en infectiepreventie vanuit de NVMM ter presentatie aan de andere gremia. Daarnaast werd deze werkgroep een klankbord voor artsen-microbioloog die een specifieke belangstelling hadden voor infectiepreventie. Zij wisselden ervaringen uit en bepaalden standpunten over de uitvoering en organisatie van infectiepreventie binnen de verpleeg- en ziekenhuizen.

Met de toename van de (verspreiding van) antibiotica-resistentie, in combinatie met het intensiever infectiepreventietoezicht van de IGZ is hygiëne en infectiepreventie binnen de intramurale zorg belangrijker geworden in het werk van de arts-microbioloog. Hij is tegenwoordig genooddacht om een aanzienlijk deel van zijn arbeidstijd hieraan te besteden. Met de recente ontwikkelingen in de gezondheidszorg (zoals minimaal invasieve technieken, immuunonderdrukkende medicatie, zorgverschuiving naar de eerste lijn) zal dit aandeel waarschijnlijk alleen maar toenemen. Alle reden dus om binnen de NVMM een werkgroep te hebben waarin artsen-microbioloog infectiepreventie in de breedste zin kunnen bediscussiëren, om zo standpunten en mogelijke oplossingen voor praktische problemen te formuleren.

Historie van de HIP

De HIP is in november 2007 opgericht door Greet Vos (voorzitter), Hans Koeleman (secretaris) en

Andreas Voss. Vanaf die tijd kwam de werkgroep jaarlijks gemiddeld vier keer bijeen. De werkgroep was vrij toegankelijk voor alle leden van de NVMM, maar richtte zich conform het huishoudelijk reglement op de artsen-microbioloog met als aandachtsgebied infectiepreventie. Zij waren als NVMM-lid tevens lid van de HIP waarbij de werkgroep in de praktijk gevormd werd door een harde kern van ongeveer 15 artsen-microbioloog,

De oorspronkelijke opzet van de werkgroep was om infectiepreventieonderwerpen binnen de NVMM en het werkerrein van de arts-microbioloog te agenderen en te bediscussiëren in de items standpuntinname, contactorgaan, informatie-uitwisseling en beleidsvorming (zie *tabel 1*). Mede door externe oorzaken is de werkgroep er niet in geslaagd om NVMM-standpunten te formuleren en op te treden als contactorgaan op het terrein van de intramurale hygiëne en infectiepreventie. Daarom heeft de HIP-werkgroep in de periode 2008 tot 2015 vooral gefungeerd als klankbord voor vragen, informatie-uitwisseling en -voorziening. Gedurende deze jaren is er dan ook een scala aan infectiepreventieonderwerpen langsgeslagen. Daarnaast werden concept-WIP-richtlijnen beoordeeld en becommentarieerd.

Een aantal jaar na de oprichting van de HIP heeft het bestuur van de NVMM aan de HIP gevraagd zich open te stellen voor alle NVMM-leden en leden van de Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG), om hiermee in de behoefte van het veld te voorzien,

Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten (MMIZ), prof. dr. M.C. Vos. Franciscus Gasthuis & Vlietland, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, dr. J.G.M. Koeleman. Radboud UMC en Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie (C70), prof. dr. A. Voss. Correspondentieadres: prof. dr. M.C. Vos (m.vos@erasmusmc.nl).

Tabel 1. Onderwerpen binnen de NVMM-werkgroep Hygiëne en Infectiepreventie (HIP).

Standpuntinname

Onderwerpen waarover aan de NVMM een uitspraak wordt gevraagd:

- visitatie
- prestatie indicatoren opleiding/training
- kwaliteit

Contactorgaan

Voor VHIG, WIP, RVM, Cib, IJZ, zorgregio's etc., waar het bestuur van de NVMM dat noodzakelijk acht

Informatie-uitwisseling

Over infectiepreventie in de vorm van presentaties van onderwerpen door leden dan wel genodigden (o.a. lucht- en waterbehandeling, verbouwingen in en rond het ziekenhuis, processen van desinfectie en sterilisatie (DSMH), surveillance van ziekenhuisinfecties, VRE, MRSA, BRMO, SARS en andere nieuwe respiratoire virussen, RVM, TypeNed, PREZIES)

Beleidsvorming

1. beoordeling conceptrichtlijnen: bespreken en verzamelen van commentaar op richtlijnen die ter beoordeling worden aangeboden (bijvoorbeeld WIP-richtlijnen)
2. behoefte nieuwe richtlijnen melden bij de WIP
3. beoordeling laboratoriumrichtlijnen; eventueel richtlijnen ontwikkelen voor infectiepreventieonderwerpen
4. norm voor formatie

te weten meer informatie en kennis verkrijgen over infectiepreventie. Het ging dus om versterking van waar de HIP al goed in was, namelijk informatie-uitwisseling. Dit betekende dat de HIP geen ledenlijst meer kon hanteren, want die was nu gelijk aan de samengevoegde lijsten van de NVMM en de VHIG. Het nadeel was dat er geen communicatie meer mogelijk was tussen het dagelijks bestuur van de HIP en de HIP-leden en bijvoorbeeld meningsvorming en stemming niet mogelijk was. Een voordeel was dat iedereen de HIP-vergaderingen kon bijwonen. Zo werd een klankbordgroep van professionals gevormd waarbinnen informatie werd uitgewisseld, maar waarin geen standpunten konden worden ingenomen over ontwikkelingen en beleid in het veld. De HIP was daarmee een werkgroep waarin alleen de actualiteit werd besproken. In die hoedanigheid heeft de HIP een aantal jaren gefunctioneerd.

De HIP nieuwe stijl (HIP 2.0)

In 2015 nam het dagelijks bestuur van de HIP het initiatief om de functie en het doel van de HIP te veranderen. Hiertoe is het bestuur van de HIP bij het NVMM-bestuur op bezoek geweest. De vraag van het dagelijks bestuur van de HIP kwam precies overeen met de wens van het NVMM-bestuur, namelijk dat de HIP zich meer zou gaan profileren en minder breed zou opstellen, met andere woorden, geen werkgroep meer zijn waar iedereen elke vergadering kan bijwonen. De HIP moet meer de artsen-microbioloog

vertegenwoordigen die werkzaam zijn in de infectiepreventie, en een klankbord zijn van en naar het NVMM-bestuur en onderling. Het bestuur van de NVMM kan met deze HIP-nieuwe stijl het veld bereiken en afspraken maken over nieuw beleid en onvoorziene situaties. Ook nationale uitbraken behoren tot het werkerrein van de HIP; die kunnen via en door de HIP worden gemeld worden vanuit de HIP-deelname aan eventuele werkgroepen. De HIP kan daarmee haar standpunten inbrengen bij het NVMM-bestuur. De linking pin met het NVMM-bestuur is het bestuurslid NVMM met aandachtsgebied infectiepreventie die uit hoofde van die functie tevens lid is van het dagelijks bestuur van de HIP. Van het NVMM-bestuur wordt gevraagd om de HIP ook daadwerkelijk te betrekken bij actuele (beleids)problematiek van infectiepreventie, zodat de HIP niet weer 'afglijdt' naar het niveau van een klankbordgroep. In de HIP nieuwe stijl zullen de leden bestaan uit kernleden die met elkaar de zorginstellingen in Nederland vertegenwoordigen. Van de kernleden wordt verwacht dat zij een actieve participatie en inbreng zullen hebben. Om deze kernleden te identificeren is in september 2015 een vragenlijst over de organisatie van infectiepreventie verstuurd naar alle artsen-microbioloog. Hierbij is ook gestart met een inventarisatie van de formatie/bezetting van de ziekenhuizen door artsen-microbioloog en deskundigen infectiepreventie (DIP). Daarnaast werd gevraagd welke arts-microbioloog vertegenwoordiger kan zijn voor de

instelling en als zodanig kernlid kan zijn in de nieuwe vormen HIP 2.0.

Met deze kernleden wil de HIP een volledig en duidelijk overzicht creëren van artsen-microbioloog verantwoordelijk voor infectiepreventie in ziekenhuizen en daarmee een vertegenwoordiging vormen voor vragen vanuit het veld en ook reflecteren op nieuwe of nog te ontwikkelen richtlijnen, actuele uitbraken, en niet in de laatste plaats de recent gevormde zorgregio's.

Deze vragenlijst is door 36 van de 83 ziekenhuizen (43 procent) ingevuld. Mogelijk kan één arts-microbioloog meerdere zorginstellingen vertegenwoordigen; dat is helaas niet bekend. In deze enquête is ook gevraagd naar de beschikbare FTE voor de infectiepreventie. Helaas was ook een van de conclusies dat de formatie artsen-microbioloog in de meeste ziekenhuizen niet op peil is. Bovendien zijn de normen gedateerd en het werk op het gebied van infectiepreventie is in omvang en belang sterk toegenomen.

De resultaten van deze inventarisatie zijn gepubliceerd in het themanummer Infectiepreventie van het NTMM in 2016: 'Infectiepreventie in Nederland op maat?'¹

Formatie

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IG, voorheen IGZ) toetst de Nederlandse zorginstellingen aan de hand van SENIC-normen en de door NVMM en VHIG gemaakte richtlijnen, die nooit officieel door NVU en NVZ zijn erkend, hoewel NVZ een van de opdrachtgevers was. Omdat SENIC ('

de

studie') bedoeld was om het effect van de aanwezigheid van een afdeling Infectiepreventie aan te tonen en omdat de studie inmiddels 40 jaar oud is, zijn de gegevens niet alleen minder van toepassing, maar ook obsoleet. Het is niet juist dat instellingen in 2017 toch de SENIC-norm van 1,0 FTE deskundige infectiepreventie (DIP) per 250 bedden en 1,0 FTE arts-microbioloog per 1000 bedden willen hanteren. De NVMM/VHIG-normen van 1 FTE DIP en 1 arts-microbioloog met aandachtsveld infectiepreventie per 5.000 respectievelijk 25.000 opnames zijn, hoewel nooit officieel erkend, inmiddels ook verouderd. Zoals hierboven al vermeld spelen de artsen-microbioloog in de instellingen al een duidelijke

en prominente rol. Deze rol zal in de niet-ziekenhuiszorginstellingen, in de samenleving en ook in de zorgregio's, die momenteel nog in een proefperiode zijn, in welke vorm dan ook toenemen. De positie van de arts-microbioloog in dit proces kan goed in de nieuwe HIP 2.0 geadresseerd worden.

Het aantal bedden en de gemiddelde opnameduur van patiënten gaan bij voortdurende omlaag, terwijl het aantal patiënten in dagbehandeling en de complexiteit van diagnostiek en therapie alleen maar toenemen. De noodzaak van nieuwe normen mag duidelijk zijn en dan gaat het er niet (of niet alleen) om 'meer' te vragen. Een nieuwe standaard moet ook rekening houden met de veranderingen van maatregelen rond infectiepreventie en de nodige taakdifferentiatie. NVMM-HIP zou in samenwerking met het bestuur en de VHIG het voortouw moeten nemen in dit project, waarbij in eerste instantie naar wegen moet worden gezocht om NFU en NVZ hiervoor te interesseren.

De HIP in de nabije toekomst

De belangrijkste wijziging is dat de HIP-nieuwe stijl een beperkt aantal actieve kernleden heeft die bij voorkeur alle zorginstellingen vertegenwoordigen waar infectiepreventie actief wordt uitgevoerd door artsen-microbioloog. Er is een nieuw reglement opgesteld, dat is goedgekeurd in de Algemene Ledenvergadering in het voorjaar van 2016. Deze goedkeuring betekent dat we van start kunnen gaan met een vernieuwde stijl. Hiermee hopen we dat de HIP kan uitgroeien tot een vertegenwoordiging van artsen-microbioloog uit alle Nederlandse zorginstellingen. Zo ontstaat een duidelijk en goed overzicht over wat het veld doet, kan en ervaart (er in de praktijk gebeurt en wordt ervaren?) op het terrein van de infectiepreventie. Met het nieuwe model zullen kernleden de vaste leden zijn en met wat langere intervallen zal de HIP een breder publiek uitnodigen naast deze kernleden.

Hiermee hopen we dat de HIP kan doorgroeien vanuit haar rol als informatie- en kennisdeler naar commentator van de conceptrichtlijnen van de WIP, tot vertegenwoordiger van de artsen-microbioloog uit de zorginstellingen, waardoor duidelijk wordt wat het veld doet, kan en ervaart.

Het dagelijks bestuur van de HIP is van mening

dat met deze nieuwe structuur de HIP een goede brug kan vormen tussen het NVMM-bestuur en het veld. Het huidige dagelijkse bestuur van de HIP is echter al 10 jaar aan zet. Daarom is het nu hoog tijd om het stokje over te geven aan 'nieuw bloed'. Om die reden willen wij – het huidige dagelijks bestuur - een nieuw dagelijks bestuur van de HIP samenstellen, dat het contact met het bestuur van de NVMM onderhoudt en een brug vormt tussen het veld en het NVMM-bestuur.

We staan aan het begin van een nieuw tijdperk, waarin het van eminent belang is dat artsen-microbioloog het voortouw nemen en houden op het terrein van de infectiepreventie in ziekenhuizen, in de niet-ziekenhuiszorginstellingen en in de samenleving, samen met de op te richten zorgregio's. VWS, RMM, GGD, zorginstellingen en microbiologische laboratoria spelen in deze zorgregio's een cruciale rol. De positie van de arts-microbioloog met aandachtsgebied infectiepreventie kan daarom in de nieuwe HIP 2.0 goed gestalte krijgen.

Conclusie

In deze onstuimige, door resistentie gedreven tijdsperiode is het extreem belangrijk dat de artsen-microbioloog in actie zijn en blijven. Op dit gebied bestaat zeker competitie met andere beroepsgroepen: het zullen onze toekomstige samenwerkingspartners moeten zijn en niet onze tegenstanders. De kennis van infectiepreventie in samenhang met de antimicrobiële resistentie ligt bij de arts-microbioloog!

De NVMM kan een voortrekkersrol spelen bij de belangenbehartiging van de arts-microbioloog voor infectiepreventie. Hiervoor blijft het ons inziens noodzakelijk dat artsen-microbioloog met aandachtsgebied infectiepreventie elkaar in de NVMM weten te vinden in de werkgroep HIP. De HIP heeft een belangrijke taak om onder andere een nieuwe formatienorm te ontwikkelen voor zowel deskundigen infectiepreventie als artsen-microbioloog. Bovendien hebben NVMM-HIP-leden ook een unieke rol in de zorgnetwerken. In de komende tijd moet een aantal taken worden opgepakt. Tijd om het nieuwe model in actie te laten komen.

**Met goed vertrouwen in de toekomst
gaat de nieuwe HIP met u wederom van start!**

**Een oproep aan onze collega's:
wie pakt deze uitdaging aan?**

Referenties

1. Van der Bij AK, Koeleman JGM, Voss A, Vos MC. Infectiepreventie in Nederland op maat? Ned Tijdschr Med Microbiol. 2016;24:3;135-41.

Complicaties na artemisinine-gebaseerde (combinatie)therapie bij malaria tropica

Lisa Meekes, Els van Nood, Jean-Luc Murk, Foekje Stelma, Jaap van Hellemond, Guido Bastiaens

Samenvatting

Wij bespreken drie casus waarbij complicaties optreden na eerstekeuzetherapie voor malaria tropica: klinisch recidief (recrudescentie) na artemether-lumefantrine-therapie en postartesunaat-hemolyse. Recrudescentie na artemether-lumefantrine-therapie is relatief vaak beschreven bij non-immune, volwassen mannen met een gewicht van meer dan 70 kilogram. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door de combinatie van te lage lumefantrine-doseringen en dus inadequate plasmaspiegels en het ontbreken van malaria-immuniteit. Postartesunaat-hemolyse treedt op als gevolg van de verkorte levensduur van eerder geïnfecteerde erythrocyten. Vanwege het optreden van deze complicaties wordt geadviseerd om patiënten circa één en twee weken na behandeling met artemisinine-gebaseerde (combinatie)therapie terug te zien voor zowel het uitsluiten van anemie als het tijdig opsporen van recrudescentie.

Abstract

Three cases are discussed in which various complications occur after first-line treatment of falciparum malaria: a repeated attack of malaria (recrudescence) after artemether-lumefantrine treatment and post-artesunate delayed haemolysis. Recrudescence after artemether-lumefantrine treatment has been described in adult, non-immune males weighing over 70 kilograms. This could be due to inadequate dosing regimens of lumefantrine and therefore inadequate plasma levels in combination with the absence of malaria-immunity. Post-artesunate delayed haemolysis occurs due to a reduced lifespan of previously infected erythrocytes. Because of the occurrence of these complications, it is recommended to schedule a follow-up visit approximately 1 and 2 weeks after treatment with artemisinin-based (combination) therapy to rule out anaemia and

exclude recrudescence.

Inleiding

Jaarlijks keren ongeveer twee- tot driehonderd reizigers uit de tropen met malaria terug naar Nederland. Gemiddeld heeft circa 70 procent van deze patiënten malaria tropica, veroorzaakt door *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*).¹ De WHO-richtlijn onderscheidt met behulp van klinische en laboratoriumparameters ongecompliceerde van ernstige malaria tropica.² De Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) adviseert artemether-lumefantrine als middel van eerste keuze voor ongecompliceerde malaria tropica.³ Indien sprake is van ernstige malaria tropica is intraveneus artesunaat het middel van eerste keuze.³ Wij bespreken drie casus met een gecompliceerd beloop na behandeling met een artemisinine-derivaat voor malaria tropica.

Casuïstiek

Casus 1 en 2

Een 43-jarige en 24-jarige man van respectievelijk 96 en 95 kilogram (kg), meldden zich apart van elkaar op twee verschillende spoedeisende-eerstehulpafdelingen in Nederland. Beide patiënten hadden eerder een reis gemaakt naar een malariagebied, waarna zij in Nederland werden behandeld met een volledige kuur

Erasmus MC / Havenpolikliniek, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam, L.M. Meekes, E. van Nood, J.J. van Hellemond. Laboratorium voor medische microbiologie en immunologie, St. Elisabeth Tweesteden ziekenhuis, Tilburg, J.L. Murk. Radboudumc, afdeling Medische Microbiologie, Nijmegen. F.F. Stelma, G.J.H. Bastiaens. Correspondentieadres: Dr. J.J. van Hellemond (j.vanhellemond@erasmusmc.nl)

Tabel 1. Klinische gegevens casus 1 en 2. Afwijkende laboratoriumwaarden zijn dikgedrukt.

| | Casus 1 | Casus 2 |
|---------------------------|---|---|
| Leeftijd, geslacht | Man, 43 jaar | Man, 24 jaar |
| Voorgeschiedenis | 16 dagen eerder opname vanwege malaria tropica | 18 dagen eerder opname vanwege malaria tropica |
| Reisanamnese | 1 maand geleden in Gabon | 1 maand geleden in Zuid-Afrika en Swaziland |
| Malariaprofylaxe | Geen | Geen |
| Klachten | Hoofdpijn, spierpijn, misselijkheid, koorts, koude rillingen, nachtzweeten | Acuut ontstane koorts en malaise |
| Temperatuur | 40,2 °C | 39,4 °C |
| Gewicht | 96 kg | 95 kg |
| Laboratorium | Hb 7,4 mmol/l , leukocyten $4,5 \times 10^9/l$, trombocyten $214 \times 10^9/l$, LDH 725 U/l , $116 \mu\text{mol/l}$, CRP 42 mg/l | Hb 9,7 mmol/l, leukocyten $7,6 \times 10^9/l$, trombocyten $223 \times 10^9/l$ CRP 32 mg/l |
| Dikke druppel | <i>P. falciparum</i> (1,12%) | <i>P. falciparum</i> (0,3%) |

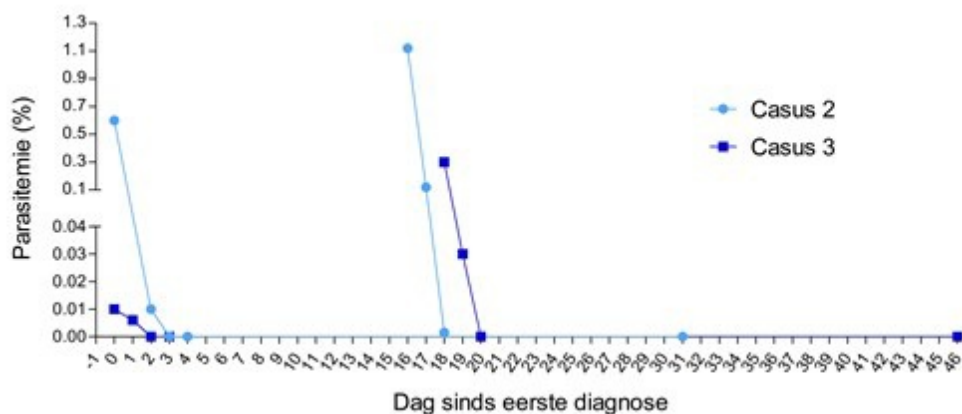
artemether-lumefantrine voor ongecompliceerde malaria tropica. Tijdens de behandeling was de dikke druppel na respectievelijk twee en drie dagen negatief. Bij presentatie op de spoedeisende hulp na 16 dan wel 18 dagen werd bij beide patiënten de dikke druppel wederom positief bevonden met een parasitemie van respectievelijk 1,12 en 0,3 procent (zie tabel 1 en figuur 1). Voor de werkdiagnose recrudescentie na artemether-lumefantrine werden beide patiënten behandeld met intraveneus artesunaat gevolgd door een volledige kuur atovaquone-proguanil.

Casus 3

Een 58-jarige man meldde zich op de polikliniek

voor controle na behandeling van een ernstige *P. falciparum*-infectie met een oorspronkelijke parasitemie van 16,1 procent. Hij was tweeënhalve week eerder behandeld met intraveneus artesunaat gevolgd door een volledige orale kuur atovaquone-proguanil. Hij was twee weken voor de controle ontslagen met een hemoglobine (Hb) van 7,2 mmol/l. Tijdens de poliklinische controle had hij klachten van hoofdpijn, vermoeidheid en nachtzweeten en was sprake van geringe icterus. Laboratoriumonderzoek sloot malaria uit, maar toonde een normocytair anemie met een Hb van 4,0 mmol/l. Echografisch was sprake van een vergrote milt van 16 à 17 cm. De hemolytische

Figuur 1. Bij presentatie op de spoedeisende hulp na 16 dan wel 18 dagen werd bij beide patiënten de dikke druppel wederom positief bevonden met een parasitemie van respectievelijk 1,12 en 0,3 procent.



anemie werd geïdentificeerd als vertraagde hemolyse na behandeling met artesunaat. Na transfusie van drie ‘packed cells’-erythrocyten was het Hb gestegen naar 5,1 mmol/l en werd de patiënt ontslagen. Bij controle drie weken na de erythrocytentransfusie was het Hb gestegen tot 7,3 mmol/l.

Beschouwing

Artemether-lumefantrine is momenteel het middel van eerste keuze bij ongecompliceerde malaria tropica, vanwege de snelle werking van dit orale middel.³ Bij casus 1 en 2 was sprake van recrudescentie na artemether-lumefantrine -behandeling. Een recrudescentie is een klinisch recidief nadat de parasitemie is gedaald tot onder het detectieniveau.⁴ Artemether-lumefantrine is oorspronkelijk geregistreerd op basis van studies bij semi-immune populaties, waarbij effectiviteitspercentages werden gevonden van 97 procent.⁵ Bij non-immune reizigers ligt de effectiviteit iets lager, rond de 95 procent.⁶⁻⁸ In een recente retrospectieve studie werd echter bij een subgroepanalyse bij non-immune mannelijke reizigers (> 70 kg) een effectiviteitspercentage gevonden van slechts 73,7%.⁶ Het is aannemelijk dat recrudescentie optrad bij casus 1 en 2 door een te lage dosering lumefantrine voor het lichaamsgewicht (respectievelijk 95 en 96 kg), wat leidde tot inadequate plasmaspiegels in combinatie met het ontbreken van malaria-immuniteit. De dosering artemether-lumefantrine is gelijk voor alle patiënten met een gewicht van meer dan 35 kg.² Daarnaast is berekend dat hogere lumefantrine-spiegels nodig zijn voor effectieve therapie indien immuniteit voor *P.*

falciparum laag is of ontbreekt.⁹ Ten slotte is inname van artemether-lumefantrine met vet voedsel van groot belang, aangezien dit zorgt voor betere opname van met name lumefantrine en hogere plasmaspiegels.^{10,11} Bij een doseringsschema waarbij de doses artemether-lumefantrine in afwijking van de bijsluiting over vijf dagen in plaats van over drie dagen verspreid worden gegeven, worden gedurende langere periode adequate lumefantrine-spiegels bereikt.^{10,11}

De plaats van de standaarddosering van artemether-lumefantrine als middel van eerste keuze voor de behandeling van ongecompliceerde malaria tropica dient in ieder geval bij non-immune reizigers met een gewicht van meer dan 70 kg te worden heroverwogen. Voor deze categorie malariapatiënten zou een vijfdaags doseringsschema artemether-lumefantrine¹² met extra aandacht voor inname in combinatie met vet voedsel, of atovaquone-proguanil, eventueel na een enkele gift intraveneus artesunaat, een alternatieve behandeling kunnen zijn.

Intraveneus artesunaat is het middel van eerste keuze bij ernstige malaria tropica.³ Artesunaat zorgt voor snelle doding van de erythrocytaire vormen van de malariaparasiët. In de milt worden de gedode parasieten vervolgens uit de erythrocyt gehaald. Dit gebeurt door middel van ‘pitting’; een proces waarbij in de milt macrofagen intracellulaire deeltjes uit de erythrocyt wegnemen inclusief een stuk van de celmembraan. De celmembraan wordt hierna hersteld en de ‘gepitte’ erythrocyten keren terug naar de circulatie. Deze

'gepitte' erythrocyten hebben een verkorte levensduur van gemiddeld 7,9 dagen in tegenstelling tot de 43 dagen van normale erythrocyten.^{4,13} Bij 20 tot 25 procent van de patiënten treedt na meer dan zeven dagen na behandeling met artesunaat hemolyse op (post-artesunate delayed haemolysis, PADH) met mogelijk ernstige anemie tot gevolg.^{4,13} Onduidelijk is of dit alleen optreedt ten gevolge van het toegenomen verval van 'gepitte' erythrocyten of dat een auto-immuunfenomeen meespeelt. De hoogte van de initiële parasitemie is een voorspellende factor voor het optreden van postartesunaat-hemolyse, waarschijnlijk vanwege een groter aandeel 'gepitte' erythrocyten in de circulatie.¹³

Conclusie

Verschillende complicaties kunnen optreden na eerste-keuzetherapie met artemisinine-derivaten voor malaria tropica. Vanwege het risico op deze complicaties wordt geadviseerd om patiënten na behandeling met artemisinine-gebaseerde (combinatie)therapie na circa één week en twee weken terug te zien op de polikliniek. Tijdens beide poliklinische controles wordt aanbevolen om zowel het hemoglobinegehalte te controleren vanwege het risico op postartestunaat-hemolyse als de malaria-diagnostiek te herhalen voor het tijdig opsporen van eventuele recrudescentie.

Referenties

1. NVP. Medische Parasitologie. Utrecht: Syntax Media; 2017. 316 p.
2. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Third ed April 2015.

3. SWAB. Malaria tropica (*P. falciparum*) Available from: www.swabid.nl/node/8957.
4. White NJ. Malaria parasite clearance. *Malar J.* 2017;16:88.
5. WWARN. The effect of dose on the antimalarial efficacy of artemether-lumefantrine: a systematic review and pooled analysis of individual patient data. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:692-702.
6. Sonden K, Wyss K, Jovel I, et al. High Rate of Treatment Failures in Nonimmune Travelers Treated With Artemether-Lumefantrine for Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in Sweden: Retrospective Comparative Analysis of Effectiveness and Case Series. *Clin Infect Dis.* 2017;64:199-206.
7. Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, et al. Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in nonimmune populations: a safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:241-7.
8. Grynberg S, Lachish T, Kopel E, et al. Artemether-lumefantrine compared to atovaquone-proguanil as a treatment for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in travelers. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92:13-7.
9. WWARN. Artemether-lumefantrine treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a systematic review and meta-analysis of day 7 lumefantrine concentrations and therapeutic response using individual patient data. *BMC Med.* 2015;13:227.
10. White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37:105-25.
11. Ezzet F, van Vugt M, Nosten F, Looareesuwan S, White NJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lumefantrine (benflumetol) in acute falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:697-704.
12. Visser LG, Berger P, den HJ, van Wout JW. Behandeling van malaria tropica met artemether-lumefantrine volgens een 5-daags schema: resultaten van onderzoek bij 21 patiënten en aanbevelingen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:2208-13.
13. Jaureguierry S, Ndour PA, Roussel C, et al. Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins. *Blood.* 2014;124:167-75.

Cursus fenotypische interpretatie van de gevoeligheidsbepaling

Pleun Joppe van Duijn

Inhoud van de cursus

Van 6 tot 8 december 2017 werd in het Erasmus Medisch Centrum de jaarlijkse cursus ‘Fenotypische interpretatie van de gevoeligheidsbepaling’ gegeven. Deze driedaagse cursus wordt georganiseerd door de Erasmus Postgraduate School of Molecular Medicine (MolMed). Oorspronkelijk geeft het MolMed-instituut onderwijs aan PhD-studenten en postdocs maar deze cursus wordt voornamelijk bezocht door aiossen en artsen-microbioloog. Het programma is gericht op micro-organismen en resistenties van de dagelijkse praktijk. In de ochtenden worden de soorten resistenties en achterliggende moleculaire mechanismen behandeld, in de middagen zijn er practica. Hier wordt het uitvoeren en aflezen van technieken als diskdiffusie, macrodilutie en de CIM-test opgefrist. Op dag 2 komt daar het interpreteren van patronen van antibiogrammen op basis van diskdiffusie bij. Gedurende de drie dagen wordt ook de techniek en toepassing van massaspectrometrie behandeld. Zowel de detectie van carbapenemase-enzymen met behulp van Malditof als de detectie van andere bètalactamase-enzymen met hogeresolutiemassaspectrometrie passeren de revue.

Review

Het programma heeft de juiste opbouw en de practica sluiten aan bij de theorie van de ochtend. Er is plek voor ongeveer 14 deelnemers, hetgeen genoeg ruimte en tijd geeft voor vragen en discussies. De cursus is geschikt voor aiossen die al ervaring hebben op het bacteriologisch laboratorium en hun eerste ervaring hebben met consulten. Maar ook voor de meer ervaren aios en geïnteresseerde beginnende arts-microbioloog is er nog veel te halen. Knagende vragen als “Hoe weet ik of mijn AmpC niet op een plasmide ligt, en moet ik daar dan wat mee?”, “Hoe detecteer ik een clavulaanzuurongevoelige

ESBL?”, “Is dit nou alleen een K1-hyperproducer of moet ik ook nog een ESBL-confirmatietest doen?” kunnen nu eindelijk worden besproken. Tijdens het avondprogramma kan uitgebreid de zin - en onzin - van de verschillen tussen centra worden bediscussieerd, wat weer tot veel nieuwe inzichten leidt.

Al met al een zeer relevante en efficiënt opgezette cursus, die met name leerzaam is voor aiossen in de tweede helft van hun opleiding en beginnende artsen-microbioloog. Een cursus die op hun wensenlijstje zeker niet zou mogen ontbreken.

UMCG, drs. J. van Duijn, aios medische microbiologie
(p.j.van.duijn@umcg.nl).

Small Bugs, Big Data

Inaugural lecture for the Chair of Clinical Microbiology at Radboud University

17 January 2017 - Radboud University, Nijmegen

Heiman Wertheim

Introductory remarks

Mijnheer de rector magnificus,

*leden van het college van bestuur van de Radboud
Universiteit,*

*leden van de raad van bestuur Radboudumc,
collega's, familie, vrienden en andere aanwezigen,
colleagues, collaborators and friends abroad watching
by live stream,*

It is a great honour to stand here and give my inaugural lecture for the Chair of Clinical Microbiology at Radboud University. It is also an honour to do this in the presence of the invisible 14 quadrillion microorganisms that you all collectively have brought into this room today; weighing about 700 kilograms in total. Each one of you has more microbial cells than you have human cells. And the genes of these microbes contribute more to the proper functioning of your body than your own genes.

Unravelling the human microbiota is one of the many scientific advances we are experiencing today. The exponential speed of innovations and subsequent changes will have a major impact on healthcare. We need to build a vision of how the newly-acquired knowledge and skills can be utilised in everyone's best interest – from healthcare workers to patients. During this lecture, I will provide a snapshot of what I think these advances in our digitising world mean for clinical microbiology and of my own interest in the global problem of antimicrobial resistance. These advances have one thing in common: they produce and analyse

lots of data on many small bugs.

Preparing for this lecture was a valuable experience as it encouraged me to reflect on my professional life. The experience of working and living with my family for nine years in Vietnam and transitioning to Radboudumc just over a year ago made me more conscious of the extreme differences we encounter in our world. From a country with a population of 95 million people, to the Netherlands, a country of 17 million people, where the number of clinical microbiologists in the province of Gelderland alone exceeds the total number of clinical microbiologists in Vietnam, a country with a higher infectious disease burden, widespread antimicrobial resistance, and a greater need for clinical microbiology.

Back in the Netherlands, I was struck by the high concentration of and access to expertise and skills and the multidisciplinary approach to health. This is unique and precious: it explains the success we have as a country in providing high-quality healthcare, in controlling infectious diseases and drug resistance, and in our world-class scientific pursuits. The Netherlands has a lot to offer in the struggle to control infectious diseases, starting from the early pioneers Antoni van Leeuwenhoek, who discovered bacteria, and Martinus Beijerinck (1851-1931), who discovered viruses, to the cutting edge research conducted

Radboudumc, afdeling Medische Microbiologie. H.F.L. Wertheim, arts-microbioloog. Correspondentieadres: heiman.wertheim@radboudumc.nl

today at our and other institutions.

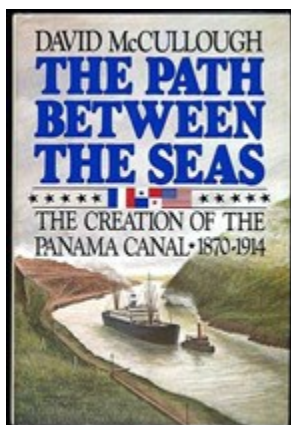
The Dutch love to explore; I experienced this myself as a child when my parents decided to move to Panama for several years. In retrospect, it has become clear to me that my family's move to Panama shaped me in such a profound way that clinical microbiology was destined to become my career choice.

Panama and infectious diseases

In Panama, the Bridge of the Americas spans the Panama Canal, connecting North America with South America. It was built over a hundred years ago. My teenage years in Panama were my first encounter with the tropics and the dangers of mysterious tropical diseases. Before our move to Panama, we had to consult a travel clinic, where we received our vaccinations against hepatitis and yellow fever, and were given maps showing the locations of infectious diseases like malaria. I found this very mysterious and exciting: a whole invisible natural world was out there with its own rules and with the potential to cause serious harm to humans. My curiosity was further fed by my mother, who was reading the historical book *The Path Between the Seas* about the creation of the Panama Canal (see figure 1).

Figure 1.

The path between the seas



She told me fascinating stories from that period. For instance, because so many canal workers became sick or died from yellow fever or malaria, completing the canal was considered almost impossible. The role of mosquitoes in transmitting these infections was being debated at the time. The scientists who suggested that mosquitoes were responsible and that large-scale vector

control programmes were needed for disease control were initially ridiculed. One small detail I remember clearly from her stories was about ants in a Canal Zone hospital. Thousands of ants were crawling all over the helpless patients in their beds. They decided pragmatically to put the bed legs into pans of water to prevent the ants from getting into the beds. As you can imagine, these pans with water were hardly ever refreshed, and the stagnant water became a breeding ground for mosquitoes. If you came to the hospital with a broken leg, you were likely to get a mosquito-borne disease on top of it.

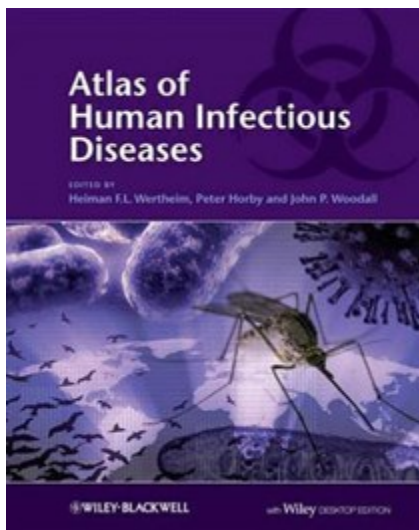
In the end, the good news was that the mosquito hypothesis was finally accepted, vector control programmes were started and the canal was completed. This interplay between human behaviour and the microbial environment intrigued me. When I learned about the work of clinical microbiologists after my medical degree, I knew instantly that this was going to be my speciality. It provided boundless potential to combine infectious disease diagnostics with clinical consultation, infection prevention, research, public health, policy development and a multidisciplinary approach, all within a global context.

Atlas of Human Infectious Diseases

During my residency in clinical microbiology in Rotterdam, I enjoyed studying infectious disease maps, wondering how these were made, why diseases are where they are, and where the map-makers got their data. The idea behind the Infectious Disease Atlas project was to create a single resource illustrating the distribution of infectious diseases across the globe (see figure 2).

Figure 2.

Atlas of Human Infectious Diseases (Wiley-Blackwell 2011)



To create the *Atlas of Human Infectious Diseases* we gathered data on communicable diseases from either existing datasets, or, if unavailable, we created our own databases by reviewing the literature and other sources. We included drivers of infectious diseases in our mapping exercises, explaining the distribution of infections, such as global connectivity and sanitation. We also combined disease maps with relevant climatic variables like rainfall, similar to the approach taken for Lassa fever and histoplasmosis.

This was a very rewarding project with support from over 120 experts around the world, connected through the world-wide web, like a crowdsourcing project. Our talented Vietnamese mapping team provided excellent capacity to process this massive and valuable data. Through this work, I realised how important it is to have access to high-quality data and the value of professionals who can process this data robustly. A few years after completing the Atlas, we realised how drastically the world of infectious diseases had

Figure 3. Alexander Fleming at work in his microbiology laboratory (www.digital.nls.uk).



changed. Many of the disease maps we made just a few years ago already required a thorough update. Clearly, we need a better understanding of the many infectious diseases out there and the conditions of transmission, to make better predictions about where diseases occur or may occur in the future. To diagnose an outbreak and to predict its progression requires good diagnostic data.

Clinical microbiology

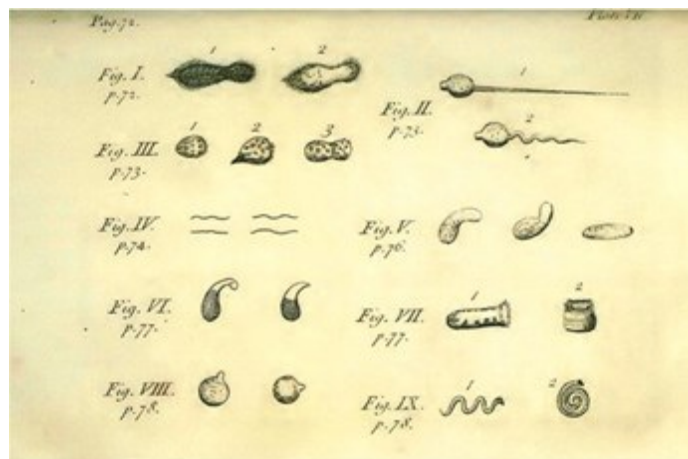
Good clinical microbiology facilitates direct patient care, feeds surveillance databases for public health purposes and is critical for investigating outbreaks.

Reliably detecting or excluding the microbiological cause of an infectious disease is central to clinical microbiology. For this purpose, several direct and indirect methods have been developed. Microscopy is a direct method used to visualise fungi, parasites like malaria, or bacteria. We have other techniques, such as culturing organisms in combination with mass spectrometry or detecting the pathogen's specific genes through polymerase chain reaction (better known as PCR) or detection using a sequencing approach. There are also indirect methods that can identify a specific host antibody response to the pathogen using serological techniques.

Because the epidemiology of infectious diseases are dynamic and outbreaks can occur suddenly, a clinical microbiologist needs to be flexible and must implement new diagnostic strategies if the circumstances demand so. Unfortunately, devastating epidemic diseases like Ebola and outbreaks of drug-resistant infections often originate in resource-limited settings with weak health systems, where laboratory diagnostics are scarce. This creates the perfect circumstances for infectious diseases to multiply and spread. In our highly-connected world, no country is an island – disease can potentially reach any country, rich or poor, nearby or far away. Controlling infectious diseases in low-resource settings directly contributes to controlling these diseases in high-income countries like the Netherlands.

Digitisation provides the means to scale up the transfer of knowledge and technologies used to diagnose and manage infectious diseases in

Figure 4. The first sketch (Fig. IV) of a bacterium by Antoni van Leeuwenhoek (Delft University of Technology).



these higher-risk, low-capacity settings. This is already happening with molecular and sequencing techniques, and also with the older microscopy and culturing techniques. The possibilities created by billions of people connected with access to strong computer processing power and to instant knowledge and skills are countless.

Smartphones are combined with microscopes to read and analyse blood slides for malaria without the need of a trained laboratory technician and can report the results to the attending healthcare worker. These self-reading microscopes are currently being evaluated in field trials. This is a beautiful example of how a 350-year old technique is being digitised and contribute to diagnosing malaria, tuberculosis, and other infectious diseases worldwide. The microscope was invented in the seventeenth century by Antoni van Leeuwenhoek, who lived in an age of important scientific discoveries.

I would like to briefly touch upon this piece of history and share with you an important message that is relevant to our times.

Antoni van Leeuwenhoek

When Antoni van Leeuwenhoek's first wife died, he started making microscopes. He was 38 years old at the time. He could experiment without financial worries as he remarried a woman from a wealthy family. He became very successful in making microscopes, which could magnify up to 260-fold. With his microscopes, he examined everything from pond water, wood, hair, and even the eyes of insects. Around 1676, in an effort to determine why peppers are so spicy, he started

to experiment with 'pepper water'.

In *figure 4* you can find the sketch he made from observing a sample from a bottle containing pepper water that turned cloudy. This drawing is believed to be the first sketch of bacteria. The birth of microbiology...

This revolutionary discovery cannot solely be ascribed to Van Leeuwenhoek's achievements, driven by his tireless work ethic, his exceptional lens making skills and his observational skills. He was also the right man at the right time in the right country. He was living at the start of the Enlightenment, a time of paradigm shifts and important scientific discoveries that shaped the world by people like Newton, Spinoza, Descartes and others. Like Antoni van Leeuwenhoek, we now also live in an age of transformative scientific achievements. And we have a new lens, the genome sequencer, which allows us to observe and study natural life like never before, such as the human microbiota.

The human microbiota

The human body is colonised by a vast number of microbes. Collectively referred to as the human microbiota, it has a mutualistic relationship with the human host. The human microbiota has been jokingly called the organ system for infectious disease specialists or clinical microbiologists, just like the neurologist has the nervous system and the ophthalmologist the eye. In addition to their role in digesting food, these microbes *can shape your immune system, keep potential pathogens at bay, play a role in how you feel and many other things.*

The human microbiota is dynamic and changes with age, disease states, diet and other factors. And we are continuously sharing these microbes when we interact with each other, for example through a simple handshake. Inside of us, these microbes also interact with each other: communicating and sharing genes.

Dysbiosis of the human microbiota has been linked to many health issues, ranging from asthma to intestinal disorders like irritable bowel syndrome – not the usual areas of work for clinical microbiologists. Well-known pathogens are also among our microbiota, which do not usually cause us harm as the peer pressure of the other bacteria requires them to behave. However, a change in the microbiota can result in these opportunistic pathogens causing diseases. *Clostridium difficile*, which leads to severe diarrhoea, is a well-known example of this.

We do not yet understand how microbiome data can be used to improve patient management or to prevent disease; however, several studies have shown that, for instance, faecal transplantation with a diverse microbiome can improve health. Most clinical microbiologists are not used to analysing communities of microbes like the microbiota, an area in which environmental microbiologists feel more at home. This is a pivotal moment as medical microbiology and environmental microbiology are getting ever closer to each other. I advise residents in clinical microbiology and others to seize this opportunity and to follow the pioneering spirit of Antoni van Leeuwenhoek. Instead of using an optical lens, you will wield the powerful sequencing lens to study microbial life in relation to disease.

The power of digitisation

To process the ever-increasing volume of information, including big sequence data sets combined with patient characteristics from electronic patient files, we need more and more computer power, which will soon reach the capacity of the human brain and eventually the combined power of all human brains on this world and more. The speed of current breakthroughs is unprecedented and evolves at an exponential pace. A milestone was reached last year when artificial intelligence (AI) beat a master in the very complex Asian game 'Go'. AI allows computers to learn and improve by analysing lots of examples instead of

being programmed. We can incorporate artificial intelligence into our daily work to give us more time to do what we are good at as humans: being creative, understanding context and making human connections.

AI is already disrupting the medical specialties of radiology and pathology, which in turn support specialties like clinical microbiology. Artificial intelligence is capable of interpreting scans better than humans, as it tirelessly learns from millions of scans, remains objective and can see information invisible to the human eye. It also keeps working and learning 24/7. The possibilities to improve the quality of our work and patient outcomes and simultaneously reduce costs are numerous, and I believe this potential should be embraced more. Clinical microbiology needs to plan strategically for a future in which artificial intelligence is part of the daily routine and helps to make us better at what we do. The Radboud REshape Center and Philips have started exploring these possibilities together.

Let me take you through the different steps of clinical microbiology to highlight where digitisation can make a difference.

Clinical microbiology is known for taking its time. To get results, we often have to wait for pathogens to grow enough for identification and drug-susceptibility testing. The faster we can secure test results, the higher the clinical impact. In order to see where we can improve and speed up our work, we need to untangle the diagnostic process: from deciding whether or not to test, to collecting and sending the right sample, to analysing it and finally to reporting it. Laboratory tests are ordered on a daily basis, even when the pre-test probability of the patient with the disease is very low and a laboratory test would not have any added value and may even cause harm. As most hospitals today have electronic patient files, we have the potential to reduce unnecessary testing and increase required testing by matching clinical characteristics with test ordering. After ordering a test and collecting the sample, we need to ensure that it arrives in a timely fashion at the correct laboratory.

Diagnostic errors account for up to 10 percent of patient deaths.¹ The majority of errors, around 60 percent, happen in the pre-analytic phase, which

Table 1. Evolution in clinical microbiology techniques over the years.

| Pre-2000 | 2000-2015 | Post-2015 |
|---|--------------------------------|---|
| Labour intense - slow | Automation - faster | Point-of-care - immediate |
| Some machines | Big machines | Many small machines |
| Culture based tests and serology dominate | Molecular based tests dominate | Biomarker and genome sequencing based tests will dominate |
| Single pathogen | Multiple pathogen targets | Communities of pathogens and host response |

include the incorrect ordering of tests, the mislabelling of specimens or specimens getting lost.² In case of mislabelling, a patient may get the wrong diagnosis or the wrong treatment, with a prolonged disease, disability or even death as an outcome. By mid-2017, Radboudumc will have a central specimen receiving area: a unique collaboration between the different Radboudumc laboratories. Nurses and transport staff only need to go to one desk rather than seven different places throughout the hospital, thereby reducing confusion and errors.

We are also considering the option of using radio frequency identification in specimen labels to allow us to track specimens throughout the hospital. I can track my Amazon book order at any time, but not a precious specimen needed for an accurate diagnosis? In addition to specimens, anything critically important can be labelled with radiofrequency tags (from healthcare workers to patients to hospital beds), which will enhance both diagnostics and infection control efforts.

Now that the sample has arrived in the clinical microbiology laboratory, the actual testing can be done; here, too, the techniques are changing.

Before 2000, we had limited methods, such as cultures and serology, to detect a limited number of pathogens. This was also very labour-intensive and time-consuming. Over the past fifteen years, we have automated more and integrated molecular diagnostics into routine clinical microbiology, increasing the speed and also the number of pathogens that can be simultaneously identified. The drawback of molecular-based tests like PCR is that you can only find what you are specifically looking for. Furthermore, some pathogens may not have the target used in the test or may even 'lose' the target, like we have

seen with malaria rapid tests.³ Pathogens lacking or losing the target have a survival advantage because once a pathogen is detected, both the doctor and the patient prefer to destroy it. As a result, a pathogen without a target may become dominant once a test is scaled up – *this is microbial evolution driven by diagnostic testing!* Fascinating.

It is the role of clinical microbiologists to monitor whether diagnostic tests remain sufficiently sensitive and accurate.

Considering our aging population and rising healthcare costs, we need to develop and evaluate diagnostic strategies that improve health and also reduce healthcare costs. Fast and flexible point-of-care systems close to the patient have a lot of potential in any setting. In addition, sequencing technology is expected to one day replace most culture-based techniques, but many years will pass before we reach the required standards. Another development is testing the host response with point-of-care biomarker tests, which can guide the attending doctor to the best empiric treatment and the most useful testing.

Whole genome sequencing of single pathogens, which is different from the sequencing approach of the microbiota I mentioned earlier, has already become part of the routine diagnostic arsenal of an academic clinical microbiology laboratory, made possible by affordable sequencing technologies. It is used for outbreak management, but also has the potential to support treatment decisions. In 2016, we strengthened our molecular team with bioinformatics expertise to set up a whole genome sequencing pipeline in collaboration with the genetics department and the Centre for Molecular and Biomolecular Informatics (CMBI). For *Mycobacterium tuberculosis* we will

develop a separate WGS pipeline to genotype TB and detect drug resistance, which is normally a lengthy process. This will help to give the right treatment to these very sick patients much sooner.

WGS costs will decrease further once implemented on a larger diagnostic scale, meaning less-skilled staff will suffice over time. Placing bench-top sequencers in microbiology laboratories, including those in low-resource settings, combined with a fully-automated workflow and analysis may completely change the landscape of controlling infectious diseases like TB worldwide.⁴

Now I would like to discuss the issue of antibiotic resistance.

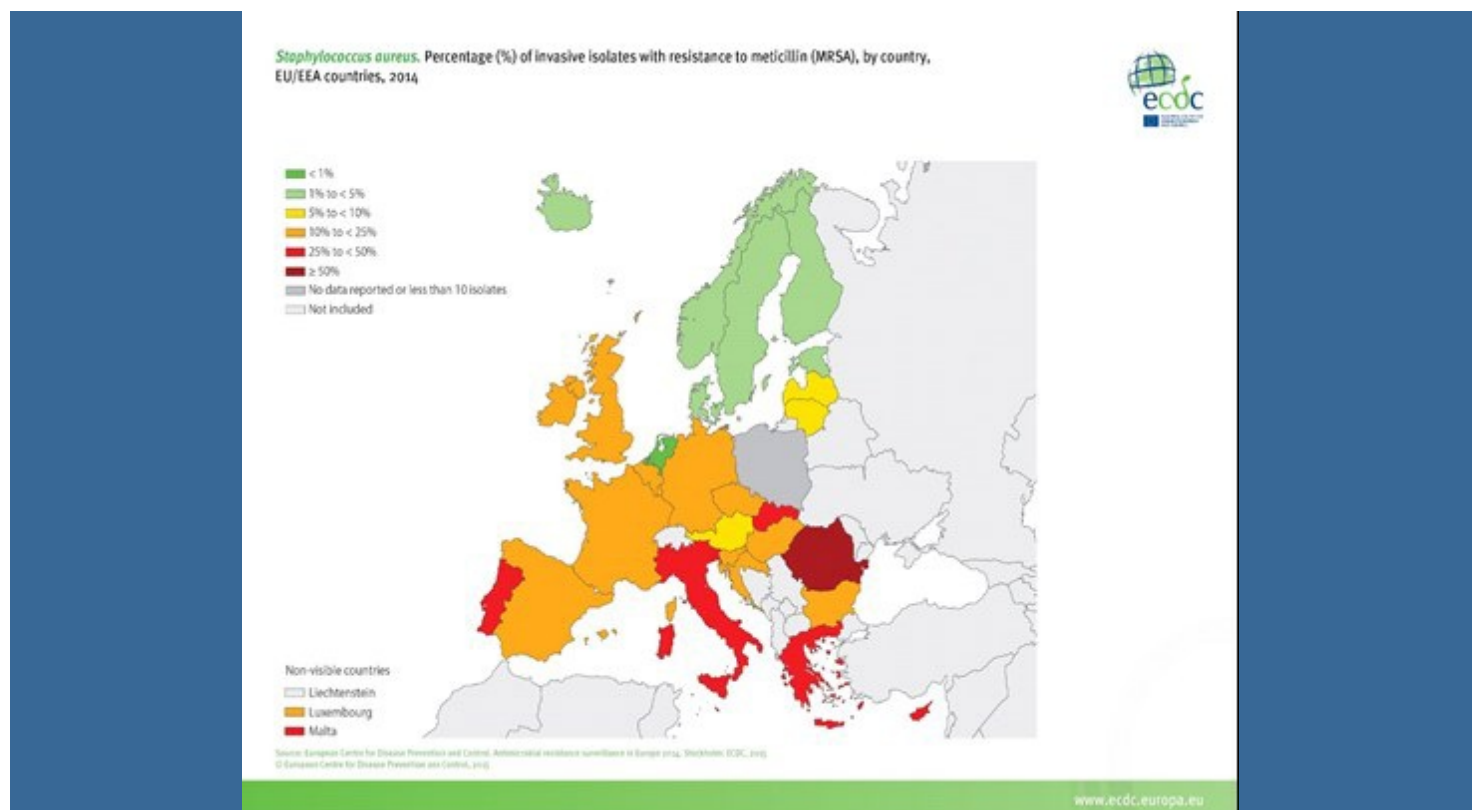
The tide of antibiotic resistance

Despite all of our digital advances, hospitals worldwide have different computer systems for direct patient care and laboratory management. The majority of the available information is underutilised, despite the fact that we need to provide more data driven care. Are patients, for instance, getting antibiotics that do not match what we test in the lab?

In close collaboration with the Information Management team, the Radboudumc Antibiotic Stewardship-team built algorithms to monitor antimicrobial treatment in our hospital, to determine whether it is appropriate and to provide advice if needed. It is also cost-effective, as we can switch patients from intravenous to oral medication sooner. More IT advancements can be made by sharing and analysing infectious disease data on a regional level, particularly to control the spread of antibiotic resistance. This year, the Dutch Ministry of Health will start financially supporting ten health networks (Dutch: *zorgnetwerken*) to better coordinate the response to the threat of antibiotic resistance.

In the province of Gelderland, key stakeholders formed the Gelders Antibiotic resistance and Infection prevention Network (GAIN). *Considering the changing health-care landscape, with more care being provided outside the hospitals*, these networks are critical in monitoring healthcare-related infections and drug resistance and improving infection control and antibiotic stewardship *in a non-hospital setting*. We also contribute to other initiatives regionally, nationally and globally, such as our cross-border initiatives with

Figure 5. MRSA in Europe (source: European Center for Disease Control, ECDC).



Germany. These types of regional collaborations are important tools for controlling antibiotic resistance. The Netherlands are exceptionally good at that.

The Netherlands has the lowest rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the world, but also relatively low resistance rates to many other pathogens (see figure 5). We achieved this great success with a bundle of measures rolled out nationally. The low resistance rates we experience are being jeopardised by the rising antimicrobial resistance rates around us, reaching the country through travel and trade. One-third of healthy people who are negative for drug resistance before travel acquire resistant bacteria during international travel, with the highest number of acquisitions among those visiting Asia.⁵

As you are all aware, the Netherlands is below sea level and to protect us from the sea we invested in the Delta Works. Now we are facing the tide of drug resistance. The national policies we have and the recently implemented health networks can be viewed as the Delta Works for antimicrobial resistance. Instead of building stronger dykes, we need to slow the rise of drug resistance or preferably lower it. We can achieve this by taking our expertise and research activities to the areas where drug resistance is abundant, like Asia. That is where I want to contribute.

In September 2016, the UN Assembly agreed to act on antimicrobial resistance. For the first time, heads of state committed to taking a broad, coordinated approach to address the root causes of antimicrobial resistance across multiple sectors, especially human health, animal health and

Figure 6. Colistin in animal feed.



agriculture. This is just the fourth time a health issue has been taken up by the UN General Assembly (the others were HIV, non-communicable diseases and Ebola).

The deadly consequence of antimicrobial resistance and the global nature of this threat are illustrated by the recent death of an American woman due to a resistant infection acquired in India. No antibiotic available in the US was able to save her.

Hotspot Asia: treatment practices in Vietnam

I had a comparable experience with a patient who was admitted to the ICU of a Vietnamese hospital. The young woman was recovering from her illness but developed ventilator associated pneumonia due to a multi-drug resistant bacterium, only sensitive to an antibiotic known as polymixin or better known as colistin, an antibiotic abandoned many years ago for systemic treatment due to its toxicity. The drug was not available for human use in Vietnam and the patient died. Five hundred meters away from the hospital was a veterinary pharmacy with buckets of this drug, which is usually mixed with animal feed, illustrating the One Health and complex nature of this problem. Systemic colistin is increasingly used worldwide despite its toxicities due to the rising number of drug resistant infections. Colistin is now part of the empiric treatment provided by many intensive care units in Vietnam, treating patients suspected of having a hospital-acquired infection, of which most are now carbapenem (last resort antibiotic) resistant.

Multi-drug resistance is rampant in Asian hospitals, especially in intensive care units where there is inadequate infection control.

Where to start and improve the situation?

The issue of drug resistance reflects a health system failure, or more precisely, a ONE HEALTH system failure. LMIC countries thus far have relied on antibiotics to control infectious diseases rather than prevent them with proper infection control. With current high resistance levels, they need to ramp up their prevention efforts. Surveillance of drug resistance is a basic measure to make informed decisions about the next steps. We are involved in several initiatives to

implement effective surveillance strategies. As antibiotics are the drivers of resistance, we need to ensure that those who need it, get it and those who do not need it, do not get it.

Ninety percent of antibiotics in Vietnam are dispensed without a prescription, even though the law requires one. To find potential control strategies we need a better grasp on our understanding of how antibiotics are used in the community setting. We recently launched a study with Oxford and the INDEPTH Network the ABA-CUS aimed at identifying the determinants of appropriate antibiotic use in low and middle income countries to identify potential interventions to address antibiotic misuse (<http://www.indepth-network.org/projects/abacus>). However, we also need to act now and evaluate promising existing interventions. In the community setting, most antibiotic overuse is by patients with acute respiratory tract infections, which are often self-limiting and do not require antibiotic treatment.

A major reason for uncontrolled antibiotic use for respiratory infections is diagnostic uncertainty. In low-income settings, physicians worry about their patients' inability to access healthcare if their condition deteriorates. These factors motivate overuse of antibiotics. We found that C-Reactive Protein or CRP point-of-care testing for respiratory infections can safely bring down antibiotic overuse in Vietnam.⁶ CRP is an inflammatory protein in the blood. A low test result means that no serious infection is present and no antibiotics are needed.

In Vietnam, CRP testing has the potential to avert the prescription of at least 1.3 million courses of antibiotics every year in primary care patients, and this is a conservative estimate. The success of this trial prompted us to evaluate it in other low-income countries. CRP can be made for less than a dollar per test and can be combined with rapid tests for malaria or dengue fever – a huge potential for reducing AB use globally. I look forward to working on these scale-up studies and improving the correct use of antibiotics.

In addition to improving antibiotic use, we need to understand the reservoir of resistance and hotspots for transmission. If Dutch travellers can

easily pick up drug-resistant bacteria in Asia, what about locals?

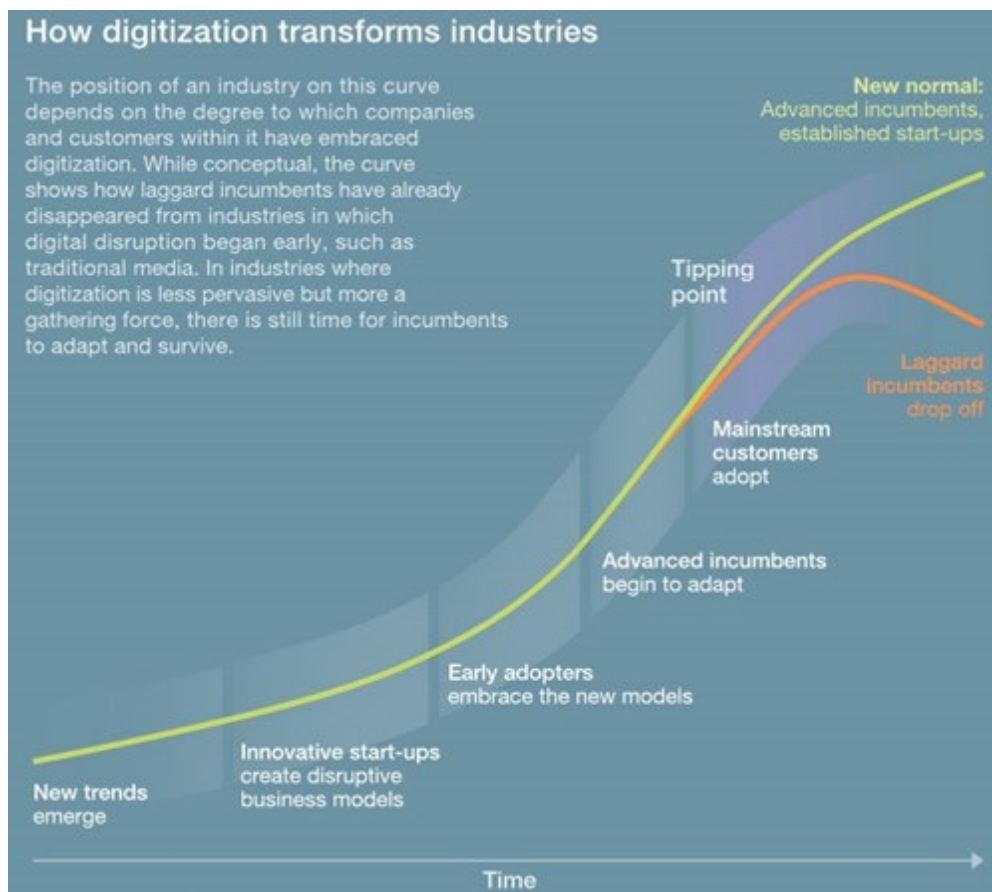
Asia is a hotspot for drug resistance to commonly-used antibiotics critical for healthcare, and recently even to the last-resort antibiotic colistin. Besides the overuse of antibiotics, poor access to clean water and sanitation contribute to the spread of resistance. People defecate in the same water they use to wash clothes and cook with.

In a household cohort in northern Vietnam, we regularly sampled the stool of household members, their animals, the water they use and the food they eat. Preliminary findings show high rates of resistance to common antibiotics and also to colistin in healthy humans and dogs.

As already mentioned, in Asia, colistin is commonly used as prophylaxis in agriculture. The resistance gene for colistin, called MCR1, is positioned on a plasmid and can easily be shared between bacteria. This plasmid with MCR1 emerged recently and can spread very easily. It was present in 80% of the dogs and humans we tested. Bacteria excel at sharing useful genes including resistance genes: *the sharing economy was already invented by nature*. The colistin resistance that originated in Asia is a potential threat to Dutch intensive care patients who receive colistin as part of prophylaxis. Antibiotic prophylaxis in general is critical for protecting patients from acquiring an infection during a medical intervention. Antibiotic resistance is increasingly causing trouble here, requiring targeted solutions, both abroad and also at Radboudumc.

With the Radboudumc urology department we will evaluate whether culture-guided antibiotic prophylaxis for prostate biopsies reduces the number of post-biopsy infections. We increasingly observe breakthrough infections with ciprofloxacin-resistant bacteria after a prostate biopsy, and ciprofloxacin is the drug we use for prophylaxis. The strategy is to test patients before biopsy for the presence of resistant bacteria in the rectum and, in case of ciprofloxacin resistance, an alternative antibiotic will be used as prophylaxis. We look forward to conducting this diagnostic clinical trial, which will have an impact on guidelines for this widely-used intervention and potentially also on other surgical interventions where

Figure 7. How digitisation transforms industries (McKinsey 2014).



culture-guided prophylaxis may be beneficial.

Outlook

We are experiencing breath-taking advances in computation, artificial intelligence and physical and biological sciences, also known as the Fourth Industrial Revolution. It is predicted that the USA within will see a \$9 trillion reduction in employment costs due to AI over the next decade, including knowledge work in health-care. The McKinsey Global Institute states that AI contributes to a transformation of society 'happening at roughly 3,000 times the impact' of the Industrial Revolution. Impressive!

Is clinical microbiology sufficiently prepared and able to adapt to this reality and seize the opportunity to improve prevention, diagnosis and treatment of infectious diseases around the world? I think that we have made a cautious start but we can be bolder. Like Antoni van Leeuwenhoek before, this is our *carpe diem* moment.

Billions of people are connected and communicating through smartphones. This has created a society where people reside in their own digital

echo chambers. Opinions – not facts – spread easily: just look at the current developments regarding the effectiveness and risks of vaccination. This is a reality that we need to consider carefully. As academics, we bear the collective responsibility to bring forward facts and to guide the greater public debate.

We still have a lot of work to do!

Closing remarks and acknowledgements

Radboud University successfully focuses on infectious diseases; however, we are still too fragmented and want to unite our efforts more effectively in the coming months as part of the Radboud Center for Infectious Diseases (RCI). And we will undertake this effort with many partners, both close and far away. Radboud University provides a unique opportunity to address the global issue of antimicrobial resistance with a multidisciplinary approach, involving social sciences, pharmacology, computer sciences, medicine, international law and environmental microbiology. With full optimism we are building the necessary bridges to deal with small bugs and their big data.

Referenties

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
2. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clin Chem*. 2007;53:1338-42.
3. Kozycki CT, Umulisa N, Rulisa S, Mwikarago EI, Musabyimana JP, Habimana JP, Karema C, Krogstad DJ. False-negative malaria rapid diagnostic tests in Rwanda: impact of *Plasmodium falciparum* isolates lacking *hrp2* and declining malaria transmission. *Malar J*. 2017 20;16:123. doi: 10.1186/s12936-017-1768-1.
4. Votintseva AA, Bradley P, Pankhurst L, et al. Same-day diagnostic and surveillance data for tuberculosis via whole genome sequencing of direct respiratory samples. *J Clin Microbiol*. 2017 Mar 8. pii: JCM.02483-16. doi: 10.1128/JCM.02483-16.
5. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate, et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:78-85. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30319-X.
6. Do NT, Ta NT, Tran NT, et al. Point-of-care C-reactive protein testing to reduce inappropriate use of antibiotics for non-severe acute respiratory infections in Vietnamese primary health care: a randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e633-41. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30142-5.

Promoties

12 oktober 2017 - M.B. van Ravenhorst

Meningococcal vaccination strategies: carriage and timing of vaccination in adolescence

Promotor: prof. dr. E.A.M. Sanders
Copromotoren: dr. G. Berbers en dr. F. van der Klis
UMC Utrecht, afd. Kindergeneeskunde

24 oktober 2017 - G.H.J. Wagenvoort

Pneumococcal disease and the impact of pneumococcal conjugate vaccines

Promotores: prof. dr. ir. G.T. Rijkers en
prof. dr. E.A.M. Sanders
Copromotoren: dr. B.J. Vlamincx en dr. M.J. Knol
UMC Utrecht, afd. Kindergeneeskunde. University College Roosevelt, Middelburg

16 januari 2018 - K. Kramer

How safe should donor blood be?

Promotoren: prof. dr. H.L. Zaaijer en
prof. dr. M.F. Verweij
AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie. Wageningen Universiteit,
Dept. Sociale Wetenschappen,
afd. Communicatie, Filosofie en Technologie

26 januari 2018 - J. Jans

Immunity against RSV infections, monocytes and interferon beta as regulators of the immune response in newborns and infants

Promotor: prof. dr. R. de Groot
Copromotoren: dr. J.G. Ferwerda en
dr. M.I. de Jonge
Radboud UMC Nijmegen, Laboratorium Medische Immunologie, Sectie Kindergeneeskunde
Infectieziekten

26 januari 2018 - F. Guzmán Chávez

Genetic engineering of *Penicillium chrysogenum* for the reactivation of biosynthetic pathways with potential of pharmaceutical value

Promotoren: prof. dr. A.J.M. Driessen en
prof. dr. R.A.L. Bovenberg
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

5 april 2018 - S. van der Lee

Persistence of pertussis immunity in children and adults; influence of priming vaccination

Promotor: prof. dr. E.A.M. Sanders
Copromotoren: dr. A. Buisman en dr. G. Berbers
UMC Utrecht, afd. Kindergeneeskunde. RIVM, Bilthoven

18 mei 2018 - R.D. Zwahlen

Nonribosomal peptide synthetases

Promotoren: prof. dr. A.J.M. Driessen en
prof. R.A.L. Bovenberg
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute