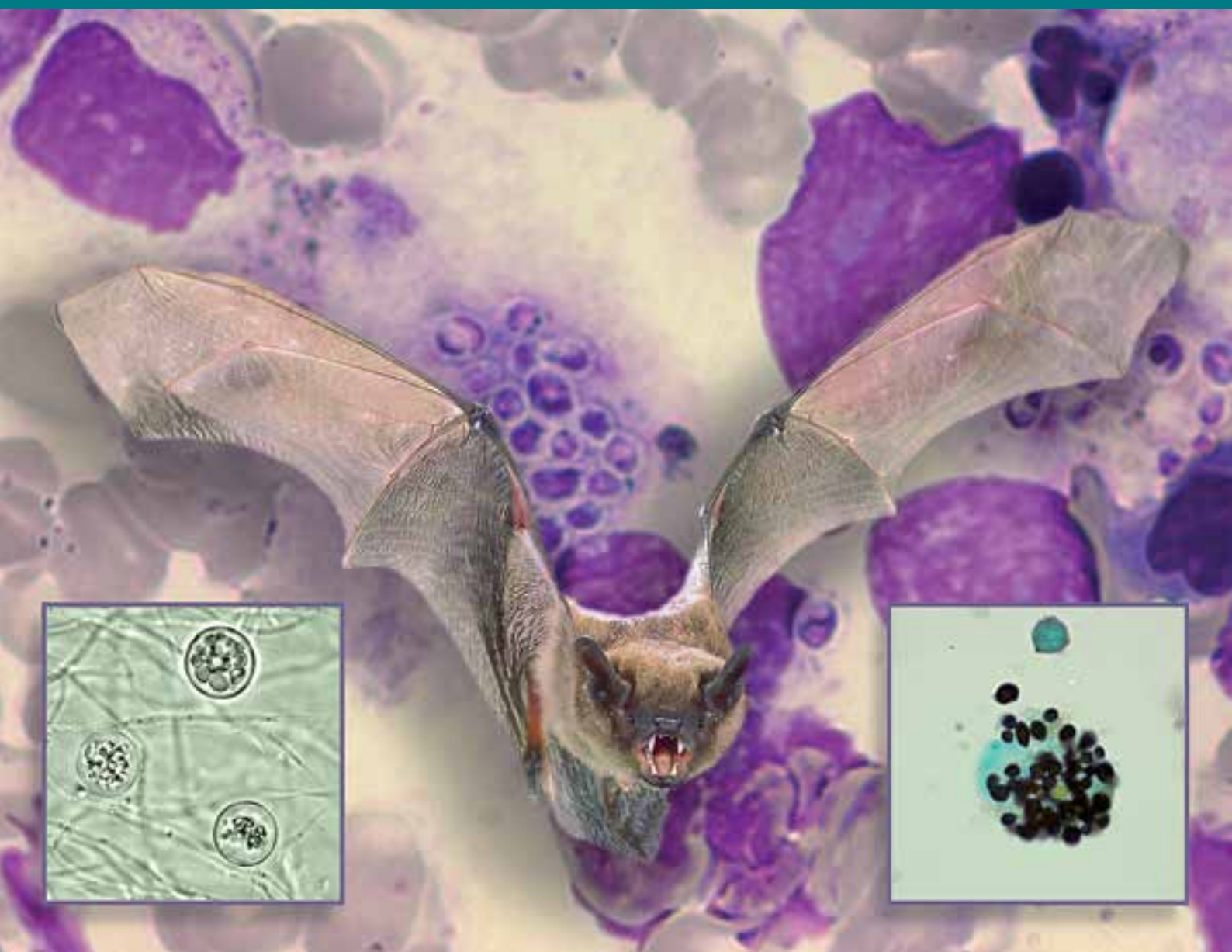


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema: Kwaliteit

Japanse encefalitusvirus in Zuid-Europa?

Het belang van de antigeentest bij histoplasmose

De medische microbiologie over de grens:
Londen en Hongarije

Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

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

NVMM-secretariaat

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

Hoofredactie

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

Redactiesecretariaat

Van Zuiden Communications B.V.
Mw. M.S. Kapteyn-Brus
Tel. (0172) 476191, e-mail:
kapteyn@vanzuidencommunications.nl

Advertentie-exploitatie

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

Oplage en frequentie

900 exemplaren, 4 x per jaar

Abonnementen

Gratis voor leden van de NVMM en leden van de VIZ.
Niet-leden NVMM of VIZ in Nederland: € 61,- per jaar
Buiten Nederland, in Europa: 85,- per jaar
Losse nummers: 12,50
Opgave abonnementen:
Tel. (0172) 47 61 91



© 2013, Van Zuiden Communications B.V.

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

Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176



Inhoud

Van de redactie

Transmissieroute

M. Scholing

5

6

Artikelen

Japanse encefalitis in Zuid-Europa?

N. Cleton, M. Koopmans, M. Braks, C. Reusken

7

De antigeentest als diagnosticum bij klinische verdenking op acute pulmonale histoplasmose

D. Soeltan-Kaersenhout, J. Hannink, A. Schreurs, H. van der Lichte, P. Schneeberger

12

Thema: Kwaliteit

Visitatie: 'a work in progress'

A.G.M. Buiting, A.S. Lampe, K.C.M. Verduin

17

EurSafety Health-net. Grensoverstijgend project voor patiëntveiligheid in de Nederlands-Duitse Euregio

A.W. Friedrich, A. Voss, I. Daniels-Haardt, J.W.E.C. van Gemert-Pijnen, E. Stobbering, J. Scheres, M. Pulz, R. Köck, M.G.R. Hendrix

24

SKML introduceert MUSE

27

Oproep CCKL vakdeskundigen voor kwaliteitsbeoordeling

28

Medische microbiologie in het buitenland

Van goulash en boerenkool: een terugblik op de uitwisseling met Hongarije

G.J.H.M. Ruijs

29

Microbiologie in Londen

A.L.M. Vlek

33

Samenvatting proefschrift

Hiv-1-antiretrovirale resistentie in Afrika ten zuiden van de Sahara

K.C.E. Sigaloff, R.L. Hamers

36

In memoriam A.M. Kayser

J.E. Landheer

39

Promoties, oraties

40

Agenda

41

Foto omslag: Loes van Damme (l.h.vandamme@erasmusmc.nl) en Hans den Boer (j.denboer@erasmusmc.nl)
Erasmus MC, Afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten,
Postbus 2040, 3000 CA, Rotterdam.

Tijd voor kwaliteit 2.0!

Een aantal artikelen in dit nummer van *NTMM* staat in het teken van kwaliteit. Ieder laboratorium voor microbiologie in Nederland ziet zich vandaag de dag geconfronteerd met een groot aantal accrediterende of kwaliteitstoetsende instanties: de Inspectie voor de Volksgezondheid (IGZ), de Algemene Visitatie Commissie (AVC) van de NVMM, de Raad van Accreditatie (CCKL-accreditatie), MSRC (opleidingsvisitatie), NIAZ, VHIG, etc. De RvA (CCKL) -accreditatie en de AVC-audit nemen daarbij een centrale rol in: in principe krijgt ieder laboratorium of arts-microbioloog hier op enig moment met te maken. Beide kwaliteitsbeoordelingen worden uitgevoerd dóór en vóór de beroepsgroep. Zoals u kunt lezen in het artikel 'Visitatie: a work in progress' heeft de CCKL-accreditatie een lange voorgeschiedenis. Zowel de CCKL als de AVC zijn ooit begonnen als een relatief vrijblijvende of 'zachte beoordeling' van het functioneren van een laboratorium en artsen-microbioloog. Men was in het begin nog zoekende. In de afgelopen 18 tot 20 jaar hebben beide een enorme ontwikkeling doorgemaakt. Momenteel is het merendeel van de microbiologische laboratoria geaccrediteerd met CCKL-keurmerk en is de AVC-beoordeling niet meer weg te denken. Deze instrumenten hebben ontegenzeggelijk bijgedragen aan een sterke verbetering in de aandacht voor kwaliteit en

het functioneren van het Nederlands microbiologisch laboratorium. Beide worden ook door de 'buitenwacht' steeds meer als eis of norm gezien. Ze kampen echter met dezelfde symptomen van hun 'adolescentie': zowel de laboratoria als de auditerende partijen zijn kritischer geworden. Het ondergaan van de kwaliteitstoetsing kost veel geld, tijd en inspanning. Recent uitte Marcel Levi (bestuursvoorzitter AMC) stevige kritiek in *Medisch Contact* (25 jan. 2013) op de vele audits en visitaties die medewerkers van het AMC gedwongen moeten ondergaan. Hoewel deze kritiek zeker invoelbaar is, kan niet worden gesteld dat al deze audits en toetsen zinloos zijn. De overlap die tussen de verschillende audits wordt ervaren is natuurlijk wel hinderlijk, zeker als de ene toetsende instantie de ander tegenspreekt. Het kwaliteitssysteem van een organisatie of laboratorium mag echter niet worden ervaren als een last waarvan men de meerwaarde niet ziet. Enerzijds zijn kwaliteitssystemen absoluut onmisbaar in de laboratoriumdiagnostiek, anderzijds zijn de externe kwaliteitsbeoordelingen een 'must'. De vraag nu is hoe de juiste balans wordt gevonden tussen beide. Het is tijd voor kwaliteit 2.0!

Gunnar Andriess

Beroepsprofiel arts-microbioloog 2.0

M. Scholing

Als je me in mijn witte jas door het ziekenhuis ziet lopen, zou je het wellicht niet zeggen, maar ik ben een arts-microbioloog met een groen-oranje-blauw profiel met een stevige balans tussen de rationele en emotionele as en een hoge complexiteitsmaturiteit. Het Ruijschiaanse beroepsprofiel van de arts-microbioloog, waar collega Bowles de vorige Transmissieroute (*NTMM nummer 3 2012*) mee afsloot, is twintig jaar oud en aan een grondige herziening/uitbreiding toe. De huidige aandacht voor competenties is slechts een tussenstation voor de in de toekomst verplichte analyse van persoonlijkheid en omgeving, voorafgaand aan toetreding tot het register. Weliswaar bestaat er volgens de bedenkers van de meeste assessments geen goed of fout profiel, maar de arts-microbioloog 2.0 doet er goed aan te excelleren op de volgende zes eigenschappen (ter aanvulling op de acht taken en zeven CanMEDS-competenties, lijkt mij):

Modieus: niet alleen qua kleding (mijns inziens zou een prijsuitreiking voor de titel ‘best geklede arts-microbioloog’ op het jaarlijkse Groot Microbiologen Dansgala niet mogen ontbreken). Bestonden er vijftig jaar geleden alleen maar streeklaboratoria en wilde ieder ziekenhuis zijn eigen lab, zo is het modebeeld nu 180 graden gedraaid en zullen we ons weer in streeklaboratoria moeten concentreren. Een grote geruststelling voor de net beginnende collega’s: aan het eind van jullie carrière zijn een geel en rood profiel in de mode en krijgen jullie vast en zeker de kans een eigen lab per ziekenhuis te stichten.

Flexibel: (binnen de kaders van het autistiforme spectrum, natuurlijk) De dwingende richtlijnen en regels ter borging van kwaliteit zorgen voor een contra-evolutionaire ontwikkeling, waarbij niet meer op basis van natuurlijke selectie het kaf van het koren wordt gescheiden, en leidt daarmee tot verlies van pluriformiteit binnen het vakgebied. De arts-microbioloog wordt gespleten door deze hang naar veiligheid door regels en structuur aan de ene kant en het opportunisme en de interne verdeeldheid van onze werkgever, de politiek, aan de andere kant. Een flexibele aard helpt ook de omwentelingen binnen ons vakgebied het hoofd te bieden: waar infectiepreventie en publieke gezondheid tien jaar geleden nog de kneusjes van de klas waren, staan zij nu garant voor het merendeel van de publiciteit over ons vakgebied. Als straks de antibiotica niet meer werkzaam zijn, moeten we ons misschien allemaal omscholen tot sanatoriumarts.

Gedreven en ondernemend: om je in een uniformerende markt toch te onderscheiden is een gedreven en ondernemende houding vereist. Dat is niet hetzelfde als bijbeunen voor een antroposofisch orthomoleculair laboratorium om gisten in de ontlasting aan te tonen (uh, is toch ook moleculaire diagnostiek?). Dat is zonder onkosten- en reiskostenvergoeding of tegemoetkoming voor zaalhuur en betaalde artikelen, een richtlijn reviseren uit liefde voor je vak. Daar moet je dus ook een beetje gek voor zijn.

Transparant: richtlijnen voor het publiek en consultvoering voor de arts inzichtelijk maken, is de logische vervolgstap op de ‘transparency declarations’ in vakliteratuur. De arts-microbioloog 2.0 gaat nog verder en begint zijn telefonische consulten met “Dit telefoongesprek wordt opgenomen voor trainingsdoeleinden” om lering te trekken uit eigen gesprekken en om later onnodige discussies over de consultvoering te voorkomen.

Internationaal: de *Homo sapiens* onderscheidt zich van alle andere dieren, bacteriën en schimmels, doordat het zich aan de al dan niet permeabele menselijke landgrenzen houdt. Een pro-Europese en zelfs proglobale instelling is noodzakelijk om de toekomstige microbiologische dreigingen het hoofd te bieden. Wordt daarom allemaal WIMM-er (Werkgroep Internationale Medische Microbiologie) en prik volgens de handleiding een punaise op de wereldkaart voor ieder buitenlands medisch microbiologisch project waar u bij betrokken bent of bent geweest (http://www.nvmm.nl/wie_wat_waar).

Zelfreflecterend en de bijdrage van assessments op de evolutie tot de perfecte arts-microbioloog gadeslaand, hoop ik van harte dat we ons niet al te gek laten maken en dat er altijd een voldoende groot arsenaal werkzame microbiologische interventies beschikbaar blijft om op eigenwijze wijze dit prachtige vak uit te blijven oefenen.

De Transmissieroute wordt voortgezet door dr. G.J.H.M. Ruijs, arts-microbioloog Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten, Isala klinieken, Zwolle.

M. Scholing, arts-microbioloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Medisch Microbiologisch Laboratorium, Amsterdam, e-mail: m.scholing@olvg.nl.

Japanse encefalitis in Zuid-Europa?

N. Cleton, M. Koopmans, M. Braks, C. Reusken

Samenvatting

In 2012 werd in Noord-Italië een fragment van het genoom van het Japanse encefalitisvirus (JEV) geïsoleerd uit steekmuggen van het soort *Culex pipiens s.l.* gevangen in 2010 en 2011. Het RNA-fragment bleek identiek te zijn aan een gedeelte van de NS5-sequentie van Japanse encefalitisvirus. JEV komt voor in delen van Oceanië en Zuid- en Zuidoost Azië. Het is de belangrijkste veroorzaker van virale encefalitis in Azië. Vooralsnog komt Japanse encefalitis niet in Europa voor en is het een reisgerelateerde ziekte. De recent aangetroffen JEV-genoomfragmenten in muggen in Italië zouden kunnen duiden op herhaalde introductie van JEV, enzoötische circulatie van JEV of een nauw verwant virus, in Zuid-Europa. Introductie, vestiging en verspreiding van JEV in Europa lijken niet uitgesloten. Nader onderzoek naar de betekenis van deze vondst is nodig om verdere risico's in te schatten voordat een structureel surveillancesysteem kan worden opgezet. Totdat de betekenis van de vondsten in Italië duidelijker wordt, is Japanse encefalitis een reisgerelateerde ziekte voor reizigers naar JEV-endemische en epidemische gebieden.

Summary

In 2012, a fragment of the Japanese encephalitis virus (JEV) genome was isolated from a pool of *Culex pipiens s.l.* mosquitoes caught in 2010 and 2011 in Northern Italy. The RNA fragment is identical to a section of the NS5 sequence of Japanese encephalitis virus. JEV has a large geographical distribution in South and Southeast Asia and Oceania and is the most important cause of viral encephalitis in Asia. Currently, Japanese encephalitis is considered a travel-related infection. However, recently isolated JEV genome fragments in mosquitoes in Italy suggest repeated introduction of JEV enzootic circulation of JEV or a related virus in Southern Europe. The possibility of introduction, establishment and spread of JEV in Europe cannot be excluded. The results from Italy, therefore, require further investigation before the implications on the current risk of JEV in Europe can be determined. Until more information is available, Japanese encephalitis remains a travel-related infectious disease for travellers to JEV endemic and epidemic areas outside of Europe.

Trefwoorden

Arbovirus, Japanse encefalitisvirus

Aanleiding

In 2012 werd in Noord-Italië een fragment van het genoom van het Japanse encefalitisvirus (JEV) geïsoleerd uit steekmuggen van het soort *Culex pipiens s.l.* die gevangen waren in 2010 en 2011.¹ Het RNA-fragment (167 nt) bleek identiek aan een gedeelte van de NS5-sequentie van JEV-stammen die eerder waren aangetroffen in vlermuizen in China in de periode 1986-2009. Bovendien was de sequentie van het fragment vrijwel identiek aan een JEV-sequentie geïsoleerd uit zes, door onbekende oorzaak gestorven wilde vogels in Noord-Italië in 2000.² JEV is een muggenoverdraagbaar flavivirus dat zijn oorsprong vindt in landelijke gebieden in Zuidoost-Azië maar zich steeds verder uitbreidt naar andere geografische gebieden.^{3,4} Het is de belangrijkste veroorzaker van virale encefalitis in Azië met een geschatte incidentie van > 50.000 klinische gevallen per jaar.³ De recente waarnemingen in Zuid-Europa zijn de aanleiding voor een evaluatie van de huidige stand van zaken met betrekking tot de epidemiologie, diagnostiek, monitoring en kans op introductie, vestiging en verspreiding van JEV in Europa.

Japanse encefalitisvirus

JEV is een flavivirus behorende tot de familie van de *Flaviviridae*. Flavivirussen zijn positief-strengige RNA-virussen met een genoomlengte van ongeveer 11kb. Het genoom codeert voor drie structurele eiwitten en zeven niet-structurele eiwitten waaronder het geconserveerde NS5 met RNA-afhankelijke RNA-polymeraseactiviteit. JEV behoort tot hetzelfde serocomplex als andere klinisch belangrijke flavivirussen zoals West Nijl-virus en Murray-encefalitisvirus en is verder nauw verwant aan andere klinisch belangrijke

N. Cleton, M. Koopmans, M. Braks, C. Reusken, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven. N. Cleton, M. Koopmans, Erasmus Medisch Centrum, Departement Virologie, 's Gravendijkwal 230, 3000 EA, Rotterdam. Correspondentieadres: N. Cleton, e-mail: natalie.cleton@rivm.nl.

virussen zoals denguevirus, gelekoortsvirus en teken-encefalitisvirus. Deze verwantschap kan tot kruisreacties in serologische testen leiden, ook als voor één van deze ziekten is gevaccineerd. Er zijn vijf genotypen van JEV, genaamd genotype I t/m V, die op basis van fylogenetische analyses van het envelopeiwit (E) van elkaar zijn te onderscheiden maar onderling een zodanige kruisreactiviteit laten zien dat er geen classificatie in serotypen mogelijk is.^{5,6} De in Italië gevonden sequenties lijken nauw verwant aan genotype III.

Watervogels en varkens vormen de primaire reservoirs voor JEV (figuur 1).⁷ In endemische gebieden circuleert het virus in een enzoötische cyclus tussen vogels en steekmuggen. Er zijn veertien verschillende muggensoorten beschreven waarvan een rol in JEV-overdracht in het veld bekend is.⁸ De belangrijkste vectoren behoren tot het steekmuggengeslacht *Culex* en in mindere mate tot het *Aedes*-geslacht. De belangrijkste vector voor JEV-overdracht in Azië is *Culex tritaeniorhynchus*. Onder de vogels worden reigerachtigen (*Ardeidae*) beschouwd als het belangrijkste reservoir voor JEV in landelijke gebieden, met name rijstvelden. Varkens spelen een belangrijke rol bij epizoötische JEV-uitbraken bij de mens. Ze worden vaak in hoge dichtheden dichtbij de mens gehouden. Daarnaast worden ze op jonge leeftijd geslacht, wat zorgt voor een constante aanvoer van naïeve varkens. Varkens ontwikkelen een hoge viremie en zijn een voorkeursgastheer voor de zeer competente vector *Cx. tritaeniorhynchus*. Naast de reigerachtigen worden in de literatuur ook andere vogelsoorten (eenden, duiven, merels en vinkachtigen) als gastheren beschreven, maar ook reptielen en vleermuizen.⁹ De precieze rol van deze dieren in de enzoötische circulatie van JEV is echter onduidelijk. De mens en het paard zijn zogenaamde incidentele, 'dead-end' gastheren. Zij ontwikkelen onvoldoende viremie om bij te dragen aan een verdere verspreiding van het virus. Infectie van de mens met JEV komt doorgaans tot stand door een

beet van een geïnfecteerde mug. Mens-op-mensbesmetting is gerapporteerd via intra-uteriene besmetting.¹⁰ Er zijn humane besmettingen met het West Nijl-virus via bloedtransfusies en orgaantransplantaties bekend, maar dit is nog niet gerapporteerd voor JEV.^{11,12} Uitbraken van Japanse encefalitis zijn het resultaat van een complex samenspel tussen reservoirs (vogel en varken) en vectoren (steekmuggen), waarbij uiteindelijk *spill-over* plaatsvindt naar de mens, hetgeen echter moeilijk voorspelbaar is.

Verspreiding JEV

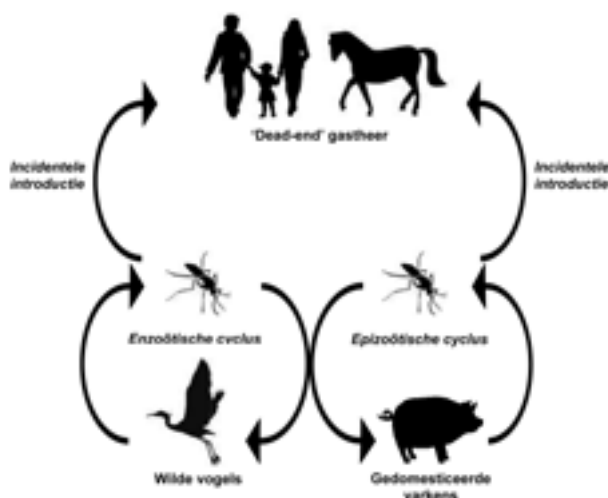
Uitbraken van Japanse encefalitis werden voor het eerst beschreven bij paarden en mensen in 1871 in Japan. De eerste officiële JEV-isolaten komen van een grote uitbraak in Japan in 1924. Japanse encefalitis komt voor in Zuid- en Zuidoost-Azië waarbij de geografische verspreiding toeneemt (figuur 2). Daarnaast is in 1995 voor het eerst een uitbraak van Japanse encefalitis geconstateerd buiten Azië, op het Torres Strait-eiland voor de kust van Australië en in 1998 in Australië zelf.¹³ Het is nog onduidelijk of de in Italië aangetroffen JEV-genoomfragmenten in muggen en vogels het resultaat is van circulatie van JEV in Zuid-Europa, of van circulatie van een nog onbekend, JEV-nauwverwant virus, of van accidentele introducties. Er zijn geen aanwijzingen voor humane infecties.^{1,2}

Factoren die mogelijk een rol spelen bij de geografische expansie van JEV zijn de toename in agrarisch landgebruik (voornamelijk rijstproductie), de toename in varkenspopulaties, verspreiding van dierreservoirs door transport en natuurlijke verspreiding van het virus via vectoren en vogels door migratie en wind.^{14,15} De toenemende verspreiding van JEV in Azië en Oceanië illustreert het vermogen van JEV om zich aan te passen en succesvol te vestigen in nieuwe ecologische niches.¹⁶

Epidemiologie JEV

In de tropische gebieden van Azië, zoals Thailand, de Filipijnen, Indonesië en Zuid-Vietnam, komt JEV het gehele jaar endemisch voor, met pieken tijdens het regenseizoen wanneer de reproductieomstandigheden voor muggen optimaal zijn. Genotype II (Zuid-Thailand, Indonesië, Maleisië en Australië) en IV (Indonesië) zijn frequenter geassocieerd met dergelijke tropische regio's en een endemische cyclus. In de meer noordelijk gelegen gebieden van China, Rusland, Japan en Taiwan komen epidemische uitbraken van Japanse encefalitis voor tijdens de warme zomer- en herfstmaanden wanneer de muggenpopulaties pieken na de koude winters. Genotype I (Noord-Thailand, Cambodja, Korea) en III (Japan, Korea, China, Taiwan, de Filipijnen, India en Sri Lanka) zijn vaker verantwoordelijk voor epidemische uitbraken in de koelere regio's.⁶ Tot aan de jaren zeventig van de vorige eeuw namen in Azië de Japanse encefalitisuitbraken in frequentie en omvang toe, waarbij China meer dan 80.000 patiënten per jaar rappor-

Figuur 1. Transmissiecyclus van JEV



Figuur 2. Geografische verspreiding van JEV (gearceerd gebied)



teerde. Tegenwoordig worden er in Azië jaarlijks ongeveer 30-50.000 klinische gevallen gemeld. Onderdiagnose wordt verondersteld daar het vooral landelijke gebieden betreft.⁴ De afname in het aantal klinische gevallen in de afgelopen decennia is waarschijnlijk het resultaat van het invoeren van grootschalige vaccinatieprogramma's en managementmaatregelen op het gebied van vectorbestrijding en de varkenshouderij.

Humaan klinisch beeld JEV

De incubatietijd van JEV is ongeveer 5-14 dagen. Het merendeel van de infecties blijft asymptomatisch. Onderzoek in een diversiteit aan studiecohorten laat een grote variatie in de mate van symptomatisch versus asymptomatisch verloop zien. Ongeveer 1:25 tot 1:1000 infecties heeft een symptomatisch verloop. De verhouding van een mild verloop (koorts) en het ontwikkelen van encefalitis/meningitis is onduidelijk, omdat de meeste patiënten die het ziekenhuis aandoen een ernstig ziekteverloop tonen. Gedacht wordt dat de meeste patiënten enkel een voorbijgaande koorts ontwikkelen.¹⁷ De grootte en ernst van de uitbraak wordt vooral beïnvloed door de virulentie van het virus, de grootte en leeftijdsstructuur van de gevoelige populatie en de vaccinatiegraad.³

Na de incubatieperiode kan een febrile fase van twee tot vier dagen optreden, die gepaard gaat met hoofdpijn, artralgie en algemene malaise. Soms kunnen patiënten gastro-intestinale klachten ontwikkelen zoals buikpijn en misselijkheid. Meestal herstellen patiënten zich, maar bij een klein percentage patiënten, voornamelijk ouderen en kinderen van 3 tot 6 jaar, kan de infectie zich verder

ontwikkelen tot meningitis, encefalitis en/of myelitis.³ Welke symptomen voorkomen hangt af van het aangetaste deel van het centraal zenuwstelsel (CZS) en de leeftijd van de patiënt. De symptomen kunnen bestaan uit ernstige hoofdpijn, stijve nek gevolgd door coma, convulsies, poliomyelitisachtige verlamningsverschijnselen en bewegingsstoornissen.^{3,17}

Convulsies doen zich voor bij 85% van de kinderopulatie; gemiddeld is dit bij 45% van de totale groep patiënten.¹⁷ Convulsies kunnen leiden tot status epilepticus, dan wel zich uiten in enkelvoudige of meervoudige gelokaliseerde convulsies of in subtiele tremoren van spieren, oogleden en vingers.¹⁷ Encefalitis gaat bijna altijd gepaard met myelitis. Polioachtige verlamningsverschijnselen in enkele of alle ledematen, of gelokaliseerd verlies van reflexen doen zich voor bij 5-30% van de patiënten. Bewegingsstoornissen komen voor bij 20-80% van de JEV-patiënten met aantasting van het CZS en bestaan uit dystonie van verschillende delen van het lichaam, zoals nek, ledematen of gezicht. Daarnaast kunnen zich ook Parkinsonachtige bewegingsstoornissen voordoen, waarbij er houdingsafwijkingen en hypokinetische rigiditeit zoals vermaskering van het gelaat optreden.^{3,17} Sterfte treedt op bij 30-50% van de patiënten met neurologische klachten. Patiënten die de neurotrope infectie overleven houden neurologische schade, in de vorm van een Parkinsonachtig syndroom.

Diagnostiek

Viremie bij een JEV-infectie is laag, kort (5 dagen) en meestal niet meer meetbaar als zich klinische symptomen ontwikkelen. Incidenteel kan virus worden geïsoleerd uit

liquor bij patiënten met een zeer ernstig, per acuut verloop van symptomen of een verzwakt afweersysteem.^{18,19} Het uitsluiten van een JEV-infectie door middel van detectie van virus wordt daarom afgeraden. Diagnostiek van JEV-infecties berust dan ook op serologie.^{20,21} Al direct na infectie met JEV vindt er IgM-productie plaats die op dag 5 tot 7 post infectie (p.i.) bij bijna alle patiënten meetbaar is. IgM is vaak eerder meetbaar in het liquor dan in het serum. De IgG-productie start doorgaans enkele dagen na de start van de IgM-productie en wanneer de infectie zich klinisch manifesteert. Op dag 30 p.i. is IgG bij de meeste patiënten aan te tonen. IgM-JEV-specifieke antigeen-capture ELISA's zijn de meest gebruikte en specifieke methodiek voor JEV-diagnostiek, maar kunnen leiden tot kruisreactie met andere flavivirussen zoals denguevirus of West Nile-virus.^{22,23} Daarnaast kan vaccinatie met een flavivirus of een al doorgemaakte flavivirusinfectie tot vals-positieve reacties leiden. Het aantonen van IgM in het liquor is onderscheidend voor vaccinatie en infectie. Een viervoudige titerverhoging in IgG tussen een acuut en convalescent serum (minimaal twee weken interval) wordt als indicatie voor een JEV-infectie gebruikt. Virusneutralisatie kan gebruikt worden ter ondersteuning maar vereist specialistische BSL3-laboratoria en parallele testen met andere flavivirussen wegens de genoemde kruisreactiviteit. De juiste interpretatie van de resultaten vereist daarom, naast gepaarde monsters, ook een volledige vaccinatie-, ziekte- en reisgeschiedenis.

JEV in Europa?

In Europa is Japanse encefalitis een reizigersgerelateerde importziekte. Voor de periode 1973-2008 zijn 32 importgevallen in de literatuur beschreven waaronder drie bij Nederlandse reizigers naar Indonesië (1x) en Thailand (2x). Een hoge mate van onderdiagnose wordt verondersteld.^{24,25} De kans op besmetting van reizigers naar endemische gebieden is sterk afhankelijk van de verblijfsduur, het seizoen, de locatie (stedelijke versus landelijke gebieden, type accommodatie), de activiteiten en het gebruik van insectenwerende middelen. Risico op infectie voor reizigers naar grote stedelijke gebieden voor korte periodes wordt geschat op < 1:1.000.000. Risico op infectie voor reizigers naar landelijke gebieden voor langere periodes zijn vergelijkbaar met die voor de lokale bevolking en variëren tussen de 1:10.000-1:20.000 of zelfs hoger afhankelijk van seizoen, huidige JEV-uitbraken in de regio en activiteiten.^{24,25}

De aanwezigheid van JEV-genoomfragmenten in wilde vogels en muggen in Italië zou kunnen duiden op enzoötische circulatie van dit virus dan wel een nauwverwant virus in Europa. Dit laatste omdat het gevonden fragment een geconserveerd gedeelte van het flavivirusgenoom vertegenwoordigt. Een andere mogelijkheid is dat de vondsten in muggen en vogels onafhankelijk van een daadwerkelijke circulatie staan en

het resultaat zijn van herhaalde introductie van het virus in Italië zonder vestiging door onvoldoende vectorcapaciteit (bijvoorbeeld door afwezigheid van competente vectoren en/of vermeerderingsgastheren).

Er zijn geen aanwijzingen voor humane infecties.^{1,2} Japanse encefalitis is in Europa echter niet onderdeel van de standaard differentiaaldiagnostiek bij encefalitisklachten zonder reisanamnese en daarom zouden infecties gemist kunnen worden. Echter, onderzoek naar de aanwezigheid van JEV-specifieke antistoffen in serum en liquoren van 38 patiënten met onbegrepen acute meningo-encefalitis in Noord-Italië in 2011 gaf ook geen aanwijzingen voor humane infecties.²⁶ Dit zou simpelweg kunnen duiden op de reeds genoemde incidentele introductie van JEV zonder vestiging dan wel op het circuleren van een niet-zoönotisch of minder virulent verwant virus. Een andere mogelijkheid is een inefficiënte zoönotische *spill-over* door de aanwezige endemische populatie brugvectoren (= vectoren die 'brug' vormen tussen dierreservoir en mens door op beiden een bloedmaaltijd te nemen).

Het risico voor Europa op JEV-introductie gevolgd door vestiging via lokale transmissie tussen reservoirdieren, zoals varkens en reigerachtigen, hangt af van het resultaat van een complex samenspel tussen diverse actoren. JEV zou in Europa geïntroduceerd kunnen worden via handel in viremische reservoirdieren, met name varkens. De varkenshouderij in Europa is groot en er bestaat een omvangrijke import- en exporteconomie in levende varkens maar ook in varkensvlees en bijproducten (zoals sperma), vooral in Nederland en Duitsland.²⁷ Een andere mogelijkheid is dat het virus wordt geïntroduceerd via trekvogels of via de insleep van geïnfecteerde muggen of muggeneitjes. Voor een inschatting van deze risico's op introductie is nader onderzoek noodzakelijk. Voor inschatting van de vestigingsmogelijkheden is het van belang om vast te stellen wat de reservoirstatus van de Europese varkensrassen voor JEV is. Hetzelfde geldt voor inheemse reigerachtigen en andere relevante vogelsoorten. Het is van belang om vast te stellen wat de vectorcompetentie van de in Europa voorkomende inheemse soorten steekmuggen, zoals *Cx. pipiens s.l* en *Ae. vexans*, voor JEV-transmissie naar potentiële Europese reservoirdieren is. Maar ook gevestigde populaties van exotische muggensoorten zoals *Ae. albopictus* (delen Zuid-Europa) en *Ae. koreicus* (België en Italië) kunnen mogelijk lokale transmissie van geïntroduceerd virus ondersteunen. Vectorcompetentiestudies kunnen uitwijzen of deze twee exoten een rol van betekenis kunnen spelen in de epidemiologie van JEV. Lokale transmissie van een exotisch virus volgend op een incidentele introductie heeft de afgelopen jaren enkele keren plaatsgevonden in Europa, onder meer transmissie van het denguevirus in Kroatië en Frankrijk en het chikungunyavirus in Italië en Frankrijk door *Ae. albopictus*.^{28,29} Het klimaat speelt hier mogelijk een rol

in en de verwachting is dat de huidige combinatie van nattere zomers en warmere winters in delen van Europa epidemische uitbraken van JEV kunnen faciliteren.

Nader onderzoek in vectoren, reservoirs en mensen zou een beter inzicht kunnen geven. Er bestaan op dit moment geen structurele, op JEV gerichte surveillancesystemen waardoor toekomstige introducties of enzoötische circulatie ten gevolge van introducties in het verleden, zoals mogelijk in Italië, gemist of laat herkend zullen worden. Gezien de opkomst van de nauw verwante West Nijl- en Usutu-virussen in Europa moet er toegewerkt worden naar een geïntegreerd surveillancesysteem.

Totdat er meer duidelijkheid bestaat over de betekenis van de bevindingen en de situatie in Italië, is JEV in mensen en paarden in Europa een reisgerelateerd risico voor reizigers met bestemming Azië en Oceanië met een zeer lage besmettingskans.

Conclusie

Japanse encefalitisvirus komt voor in delen van Oceanië en Zuid- en Zuidoost-Azië en kent een groeiende geografische verspreiding. Het is de belangrijkste veroorzaker van virale encefalitis in Azië. Tot op heden komt Japanse encefalitis niet in Europa voor en is het een reisgerelateerde ziekte. Echter, de recent aangetroffen JEV genoomfragmenten in muggen in Italië zouden kunnen duiden op enzoötische circulatie van JEV of een nauw verwant virus, in Zuid-Europa. Introductie, vestiging en verspreiding van JEV in Europa lijken met de huidige inzichten niet uitgesloten te kunnen worden. Diagnostiek is gebaseerd op serologie die gecompliceerd wordt door kruisreactiviteit met andere flavivirussen inclusief flavivirusvaccinaties. Voor een juiste interpretatie is een volledige anamnese met vaccinatiegeschiedenis, reisgeschiedenis en klinisch beeld noodzakelijk. Totdat de betekenis van de vondsten in Italië duidelijker wordt, blijft JEV voornamelijk een reisgerelateerd risico voor reizigers naar JEV-endemische gebieden.

Referenties

1. Ravanini P, Huhtamo E, Ilaria V, Crobu M, Nicosia A, Servino L, et al. Japanese encephalitis virus RNA detected in *Culex pipiens* mosquitoes in Italy. *Euro Surveill.* 2012;17:28.
2. Platonov A, Rossi G, Karan L, Mironov K, Busani L, Rezza G. Does the Japanese encephalitis virus (JEV) represent a threat for human health in Europe? Detection of JEV RNA sequences in birds collected in Italy. *Euro surveillance: bulletin européen sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin.* 2012;17(32).
3. Solomon T. Flavivirus encephalitis. *N Engl J Med.* 2004;351:370-8.
4. Campbell GL, Hills SL, Fischer M, Jacobson JA, Hoke CH, Hombach JM, et al. Estimated global incidence of Japanese encephalitis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2011;89:766-74.
5. Tsarev S, Sanders M, Vaughn D, Innis B. Phylogenetic analysis suggests only one serotype of Japanese encephalitis virus. *Vaccine.* 2000;18:36-43.
6. Solomon T, Ni H, Beasley DWC, Ekkelenkamp M, Cardosa MJ, Barrett ADT. Origin and evolution of Japanese encephalitis virus in southeast Asia. *J Virol.* 2003;77:3091-8.

7. Buescher E, Scherer W, McClure H, Moyer J, Rosenberg M, Yoshii M, et al. Ecologic Studies of Japanese Encephalitis Virus in Japan IV. Avian Infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1959;8:678-88.
8. Sucharit S, Surathin K, Shrestha S. Vectors of Japanese encephalitis virus (JEV): species complexes of the vectors. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health.* 1989;20(4):611.
9. Rosen L. The natural history of Japanese encephalitis virus. *Annual Reviews in Microbiology.* 1986;40(1):395-414.
10. Chaturvedi U, Mathur A, Chandra A, Das S, Tandon H, Singh U. Transplacental infection with Japanese encephalitis virus. *J Infect Dis.* 1980;141:712-15.
11. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003;348:2196-203.
12. Stramer SL, Fang CT, Foster GA, Wagner AG, Brodsky JP, Dodd RY. West Nile virus among blood donors in the United States, 2003 and 2004. *N Engl J Med.* 2005;353:451-59.
13. Hanna J, Ritchie S, Phillips D, Lee J, Hills S, Van Den Hurk A, et al. Japanese encephalitis in north Queensland, Australia, 1998. *The Medical journal of Australia.* 1999;170:533.
14. Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med.* 2004 Dec;10(12 Suppl):S98-109.
15. Ritchie SA, Rochester W. Wind-blown mosquitoes and introduction of Japanese encephalitis into Australia. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:900.
16. Van Den Hurk AF, Ritchie SA, Mackenzie JS. Ecology and geographical expansion of Japanese encephalitis virus. *Annu Rev Entomol.* 2009;54:17-35.
17. Misra UK, Kalita J. Overview: Japanese encephalitis. *Prog Neurobiol.* 2010;91:108-20.
18. Igarashi A, Tanaka M, Morita K, Takasu T, Ahmed A, Akram D, et al. Detection of west Nile and Japanese encephalitis viral genome sequences in cerebrospinal fluid from acute encephalitis cases in Karachi, Pakistan. *Microbiol Immunol.* 1994;38:827.
19. Burke DS, Lersomrudee W, Leake CJ, Hoke CH, Nisalak A, Chongswasdi V, et al. Fatal outcome in Japanese encephalitis. *Am J Trop Med Hyg.* 1985;34:1203.
20. Burke DS, Nisalak A, Ussery MA, Laorakpongse T, Chantavibul S. Kinetics of IgM and IgG responses to Japanese encephalitis virus in human serum and cerebrospinal fluid. *J Infect Dis.* 1985;151:1093-9.
21. Solomon T, Dung NM, Kneen R, Gainsborough M, Vaughn DW, Khanh VT. Japanese encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:405-15.
22. Innis B, Nisalak A, Nimmannitya S, Kusalerdchariya S, Chongswasdi V, Suntayakorn S, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *Am J Trop Med Hyg.* 1989;40:418.
23. Solomon T, Thao LTT, Dung NM, Kneen R, Nisalak A, Vaughn DW, et al. Rapid diagnosis of Japanese encephalitis by using an immunoglobulin M dot enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2030-4.
24. Buhl MR, Lindquist L. Japanese encephalitis in travelers: review of cases and seasonal risk. *J Travel Med.* 2009;16:217-9.
25. Hills SL, Griggs AC, Fischer M. Japanese encephalitis in travelers from non-endemic countries, 1973-2008. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82:930-6.
26. Gaibani P, Finarelli A, Cagarelli R, Pierro A, Rossini G, Calzolari M, et al. Retrospective screening of serum and cerebrospinal fluid samples from patients with acute meningo-encephalitis does not reveal past Japanese encephalitis virus infection, Emilia Romagna, Italy, 2011. *Eurosurveillance.* 2012;17(35).
27. CBS. Landbouwcijfers CBS. 2012 [cited 2012 September 18]; Available from: <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themes/landbouw/cijfers/default.htm>.
28. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulacos K, Macini P, et al. An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. *Euro Surveill.* 2007;12(9):E070906.
29. Gjenero-Margan I, Aleraj B, Krajcar D, Lesnikar V, Klobočar A, Pem-Novosel I, et al. Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September 2010. *Euro Surveill.* 2011;16(9).

De antigeentest als diagnosticum bij klinische verdenking op acute pulmonale histoplasmose

D. Soeltan-Kaersenhout, J. Hannink*, A. Schreurs, H. van der Lichte, P. Schneeberger

Trefwoorden

Histoplasmose, antigeentest

Inleiding

Histoplasma capsulatum maakt samen met *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* (en *C. posadasii*) en *Penicillium marneffei* deel uit van de klinisch relevante groep van dimorfe schimmels die infecties bij de mens kunnen veroorzaken.

Dimorfe schimmels worden gekarakteriseerd door een verschillende morfologie onder verschillende temperatuursomstandigheden. De besmetting van de mens vindt plaats door inhalatie van sporen geproduceerd in de schimmelfase bij lagere temperaturen. De overgang naar de gistfase vindt plaats in de lagere luchtwegen bij lichaamstemperatuur.

De hoeksteen voor de diagnose histoplasmose is de kweek die pas na enkele weken positief wordt maar ook vaak negatief kan blijven. Bij determinatie is het aantonen van de schimmel in zijn twee verschillende gedaanten bij 25° C en 37° C, van belang. In 1986 werd voor het eerst het gebruik van antigeentesten voor de detectie van *Histoplasma capsulatum* in urine en serum beschreven als alternatief voor de kweek.¹ De antigeentest kan een waardevolle aanvulling zijn op de diagnostiek van acute pulmonale histoplasmose, mede doordat men binnen een week reeds over de uitslag kan beschikken. Bij interpretatie van de resultaten moet rekening worden gehouden met het soort materiaal, de immunstatus van de patiënt en de mogelijkheid van kruisreactiviteit met andere dimorfe schimmels. Onderstaande casussen dienen ter illustratie van het potentiële belang van *Histoplasma*-antigeentesten bij de diagnostiek van histoplasmose.

Casus 1

Patiënt A, een 53-jarige man met een blanco voorgeschiedenis, presenteerde zich op de spoedeisende hulp met sinds enkele dagen klachten van koorts met een enkele koude rilling, hoofdpijn en fors transpireren. Hij was vijf dagen eerder teruggekeerd uit Suriname na een 18-daags verblijf in verband met een bouwproject van zijn werk. Voor zijn vertrek naar Suriname was hij gevaccineerd tegen DTP, gele koorts en hepatitis A en hij had tijdens

zijn verblijf in Suriname malaroneprofylaxe gebruikt. In Suriname had hij zowel Paramaribo als de binnenlanden bezocht en gezwommen in zoet water. Tijdens zijn verblijf was hij behalve een keer diarree niet ziek geweest. Na terugkeer in Nederland kreeg hij koorts, hoofdpijn, een enkele koude rilling, fors transpireren met name 's nachts en twee maal dunne ontlasting zonder bloed. Door de huisarts aangevraagde malariadiagnostiek was negatief en er werd empirisch gestart met amoxicilline. Op dag 7 na terugkomst waren de klachten niet verbeterd en had zich een lichte dyspnoe zonder hoesten ontwikkeld. Op de X-thorax werd een zeer uitgebreid interstitieel nodulair beeld met symmetrische noduli beiderzijds en een iets vergrote linkerhilus (figuur 1a) gezien, waarop hij werd doorgestuurd naar de spoedeisende hulp. De verdere tractusanamnese was niet afwijkend.

Bij lichamelijk onderzoek werd een niet zieke man gezien met goede vitale functies, een temperatuur van 38° C en een ademfrequentie van 16/minuut. Onderzoek van hart, longen, abdomen en huid was niet afwijkend. Afwijkende waarden bij laboratoriumonderzoek waren (referentiewaarden tussen haakjes): CRP 47 mg/l (<6), ASAT 51 U/l (<35), ALAT 93 U/l (<45), LDH 342 U/l (< 250), Gamma-GT 104 U/l (< 55). Arterieel bloedgasonderzoek zonder zuurstof toonde een respiratoire alkalose met goede zuurstofsaturaties. De differentiaaldiagnose was miliaire tuberculose, sarcoïdose, malaria, of een andere tropische verwekker.

Hij werd opgenomen in aerogene isolatie en er werd gestart met amoxicilline intraveneus. Tuberculosediagnostiek op bronchiaal secreet en sputum was negatief, zo ook de mantouxtest en herhaling van de dikke druppel.

Aan aanvullend laboratoriumonderzoek werden ingezet: bloedkweken, bacteriologische en mycologische kweken van bronchiaal secreet en sputa, specifieke kweek

J. Hannink, H. van der Lichte, TweeSteden ziekenhuis Tilburg, afdeling Longziekten, *heden UMC St Radboud Nijmegen, afdeling Eerstelijngeneeskunde, A. Schreurs, P. Schneeberger, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Regionaal Laboratorium Medisch Microbiologie en Infectiepreventie, 's Hertogenbosch.
Correspondentieadres: D. Soeltan-Kaersenhout, Slotervaartziekenhuis, afdeling Medisch Microbiologie, Amsterdam, e-mailadres: debby.soeltan-kaersenhout@slz.nl.

van bronchiaal secreet voor *Histoplasma capsulatum*, virologische kweken en PCR op herpessimplexvirus, cytomegalovirus, legionella, *Mycoplasma* en *Chlamydochila* in bronchiaal secreet, parasitologisch onderzoek op feces, inclusief *Strongyloides*, *Cryptosporidium* en *Cyclospora cayetanensis*, serologie op hiv, dengue, leptospirose, legionella, *Mycoplasma*, *Strongyloides*, *Coxiella burnetii*, *Coccidioides*, *Histoplasma*-immunodiffusie, een urineantigeentest voor aantonen van *Histoplasma capsulatum* en onderzoek op auto-immuunaandoeningen.

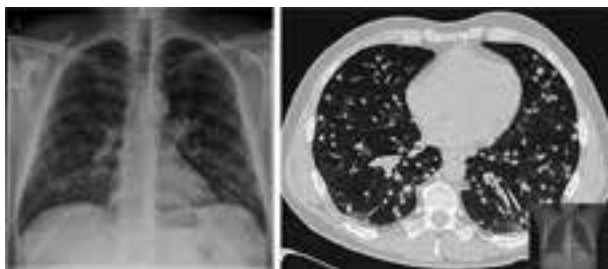
Tijdens opname ontwikkelde patiënt koorts tot 39,3° C waarop de amoxicilline werd gestopt en werd gestart met moxifloxacin onder verdenking van een atypische verwekker. De legionella-antigeentest van de urine was negatief. Onder de moxifloxacin bleef het CRP stijgen, de dyspnoe leek toe te nemen, het nachtzweeten bleef aanhouden en de afwijkingen op de X-thorax leken toe te nemen.

Een high resolution CT-thorax vertoonde diffuus verspreide nodi tussen de 3 en 5 mm, zowel intraparenchymateus als langs de pleura en zowel apicaal als basaal (figuur 1b), niet passend bij miliaire tuberculose (daarvoor waren de noduli te groot).

Inmiddels was bekend geworden dat een collega en reismetgezel van patiënt A met hetzelfde longbeeld elders was opgenomen. In Suriname waren zij samen werkzaam geweest bij de sloop van een betonnen vloer die een aantal dagen onder water had gestaan. De bovenverdieping van het gebouw in kwestie bood onderdak aan een populatie vleermuizen.

Door deze nieuwe informatie in combinatie met de bevindingen van de HRCT ontstond er een sterke verdenking op histoplasmose en werd de moxifloxacin vervangen door itraconazol tweemaal daags 200 milligram. Na start van de itraconazol vertoonde de X-thorax een duidelijke afname in aantal en grootte van de noduli en daalde het CRP. Na 12 dagen opname meldde patiënt dat hij sneller dan anders zijn leesbril nodig leek te hebben en dat hij tevens last had van rode ogen beiderzijds.

Figuur 1. De thoraxfoto (a) van patiënt A bij opname. Er wordt een zeer uitgebreid interstitieel nodulair longbeeld waargenomen met vrij symmetrische zeer multipole noduli beiderzijds. De HRCT-thorax (b) toont diffuus verspreide nodi tussen de 3 en 5 mm, zowel intraparenchymateus als langs de pleura, zowel apicaal als basaal.



Oogheelkundig onderzoek toonde echter geen afwijkingen, geen tekenen van vasculitis of uveïtis en geen perifere atrofische littekens ('histospots').

Alle uitslagen van de aanvullende laboratorium- en microbiologische onderzoeken waren negatief, met uitzondering van de urineantigeentest voor *Histoplasma capsulatum*. Deze bedroeg 7,35 ng/ml (positief, matig hoge antigenurie). Een experimentele *Histoplasma capsulatum*-PCR werd alsnog op het bronchiaal secreet ingezet, maar deze was negatief. Gedurende de gehele opname was patiënt ondanks de klachten klinisch niet ziek. Hij werd na 16 dagen opname ontslagen met itraconazol tweemaal daags 200 mg per os. De totale behandelduur bedroeg drie maanden.

Herhaling van de urineantigeentest na zes maanden behandeling met itraconazol gaf een (laag) positief resultaat (detecteerbaar, maar < 0,6 ng/ml).

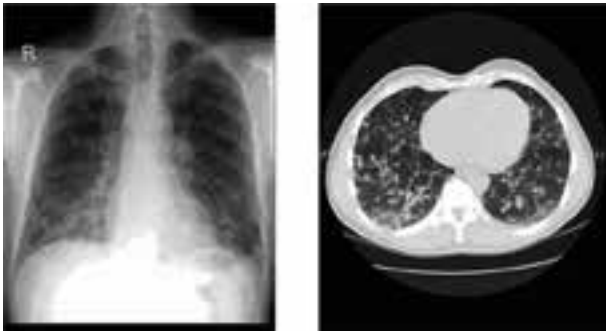
Casus B

Patiënt B, de 53-jarige reisgezel van patiënt A werd doorgestuurd naar de polikliniek longziekten in verband met een afwijkende thoraxfoto. Hij had sinds een week klachten van moeheid, futloosheid, verminderde eetlust, nachtzweeten en koorts tot 39° C zonder klachten van dyspnoe of hoesten. Verdere tractusanamnese was niet bijzonder. Evenals patiënt A was hij voor vertrek gevaccineerd en had hij gedurende het verblijf malariaprofylaxe gebruikt.

Bij lichamelijk onderzoek werd een temperatuur van 39° C gemeten, vesiculair ademgeruis met basale crepitaties over de longen gehoord en er werden rode vlekjes op borst en rug gezien. De thoraxfoto liet een diffuus nodulair longbeeld zien (figuur 2a). Laboratoriumonderzoek toonde (referentiewaarden tussen haakjes): BSE 38 mm/uur (3-12), CRP 46 mg/l (<5), leukocyten $4,6 \times 10^9/l$ (4,3-10,0), zonder eosinofilie. Patiënt werd opgenomen in isolatie onder verdenking van miliaire tuberculose. De mantouxtest, kweek en PCR van sputum en BAL-vloeistof sloten tuberculose (en andere bacteriële verwekkers) uit. Malaria, *Coxiella*, *Brucella*, *Mycoplasma pneumoniae*, legionella, dengue, hiv en parasitaire infecties werden uitgesloten. Bloedkweken waren bij herhaling negatief en schimmelkweken van biopten van de huidafwijkingen waren negatief.

Het klinische beeld bleef stabiel, hoewel een controle thoraxfoto toename liet zien van uitgebreide afwijkingen. De HRCT-thorax toonde een beeld van multipole kleine noduli verspreid door alle longvelden (figuur 2b). Er werd empirisch gestart met itraconazol oraal tweemaal daags 200 milligram onder verdenking van een (tropische) schimmelinfectie. Rekening houdend met een mogelijke melioïdose werd ceftazidime intraveneus toegevoegd. Er trad geleidelijke verbetering op van de klinische toestand en ook de koorts verdween. Vanwege leverfunctiestoornissen werd de medicatie gestaakt en 10 dagen na opname werd de patiënt ontslagen uit het ziekenhuis. Inmiddels

Figuur 2. Patiënt B (a) Thoraxfoto: multipole nodulaire verdichtingen in beide longvelden. (b) HRCT-thorax: multipole kleine nodulaire afwijkingen in beide longvelden zonder holtevorming en vergrote lymfeklieren hilair en mediastinaal.



werd bericht ontvangen dat bij patiënt A de diagnose histoplasmose was gesteld. Poliklinisch werd de itraconazol herstart in halve dosering. De patiënt is volledig hersteld. *Histoplasma*-serologie (immunodiffusie) was bij herhaling negatief (eerste serum afgenomen binnen drie weken na eerste ziektedag, het tweede na drie weken na eerste ziektedag), maar de *Histoplasma*-antigeentest was positief in BAL-vloeistof (3,06 ng/ml) en laag-positief in de test met urine (< 0,6 ng/ml).

Bespreking

Incidentie

Histoplasma capsulatum komt voor in grond met een hoog nitraatgehalte door fecale vogel- en vleermuisexcreta. Vleermuizen zijn dragers van de schimmel in hun tractus gastrointestinalis en scheiden die ook uit in hun feces.³⁴ Verse vleermuisfeces bevat meestal echter weinig infectieuze vormen van de schimmel, maar vermengd met grondaarde kan deze meer dan 10^5 infectieuze partikels per gram aarde bevatten.³⁵ Sporen worden ingeademd tijdens beroeps- of recreatieactiviteiten waarbij opwarreling van stof plaatsvindt, met name in oude gebouwen, onder bruggen en in grotten waar vleermuizen zich verzamelen.^{2,3}

De meeste (> 99%) *Histoplasma capsulatum*-infecties worden ongemerkt doorgemaakt of gaan hooguit met wat griepachtige verschijnselen gepaard.^{4,5} Bij expositie aan een hoog inoculum kan er echter een ernstige acute pneumonie ontstaan.^{4,6}

Onderscheid wordt gemaakt tussen enerzijds de pulmonale histoplasmose (acuut of chronisch cavitair) en de mogelijke complicaties daarvan (pericarditis, artritis/erythema nodosum, mediastinale lymfadenitis, mediastinaal granuloom, mediastinale fibrose, broncholithiasis en pulmonale noduli) en anderzijds de gedissemineerde histoplasmose (acuut of chronisch progressief). In Nederland is de gedissemineerde vorm meermaals

beschreven bij hiv-positieve patiënten afkomstig uit endemische landen.^{7,8}

De incubatietijd van *Histoplasma capsulatum* en *Coccidioides immitis* bedraagt 7-21 dagen, van *Blastomyces dermatitidis* 30-45 dagen. De latentietijd van *Paracoccidioides brasiliensis* varieert van 1 maand tot vele jaren, zelfs 30 jaar. De beide patiënten verbleven totaal 18 dagen in Suriname en werden vrijwel direct na terugkeer ziek. Dit past bij de incubatietijd van *Histoplasma capsulatum* en *Coccidioides immitis*. Argument tegen coccidioidomycose is dat in tropisch Zuid-Amerika coccidioidomycose een focale distributie heeft met endemische gebieden in Brazilië, Colombia, Paraguay en Venezuela.¹⁹

Diagnostiek

Histoplasma capsulatum kan worden aangetoond door middel van kweek, histopathologie en serologie. Een commerciële histoplasmehuidtest, in het verleden met name gebruikt voor epidemiologische doeleinden,¹⁰ is niet meer in de handel verkrijgbaar. Redenen: kruisreacties met andere schimmels, interferentie met serologische diagnostiek (complementbindingsreacties) en de lage sensitiviteit bij patiënten met een gedissemineerde infectie.⁵

Kweek

Voor de kweek kan worden gebruikgemaakt van Saboraud dextroseagar en vloeibaar brain heart infusion (BHI) kweekmedium. De incubatietijd bedraagt acht weken bij 37° C (gistfase) en 25° C (myceliumfase). Na enkele weken kunnen witte tot lichtcrème schimmelkolonies worden geobserveerd.⁵ Ter voorkoming van laboratoriumbesmetting dienen positieve kweken in een laminaire flowkast te worden geopend en bij het maken van een preparaat voor microscopie dient de kolonie eerst te worden gefixeerd met formaline 35%.

De hyfen produceren macro- en microconidia. De microconidia hebben een doorsnede van 2-4 µm en zijn gladwandig. De macroconidia hebben als kenmerken een tuberkelvorm, een doorsnede van 8-15 µm en uitsteeksels op het oppervlak,⁵ wat hun de bijnaam 'zonnetjes' heeft opgeleverd. De tuberkelvormige macroconidia zijn een sterke aanwijzing voor *Histoplasma capsulatum*, maar het genus *Sepedonium* kan ook dergelijke macroconidia produceren. Daarom is genetische bevestiging nodig met een chemiluminescente DNA-probe voor *H. capsulatum*⁵ of 18S sequencing.

Histopathologie

De periodic acid-Schiff (PAS) en methenamine-zilverkleuringen zijn het meest geschikt om *H. capsulatum* in macrofagen (typisch) of vrij in het weefsel aan te tonen.¹¹ De kenmerkende, 2-4 µm, ovale, knopvormende gist¹² kan gelijkenis vertonen met andere gisten en met de kinetoplasten van *Leishmania*.⁵

PCR

PCR-diagnostiek uit klinische monsters bevindt zich nog in een experimentele fase. Een real-time PCR en verschillende (semi-)nested-PCR's zijn beschreven en lijken veelbelovend te zijn voor directe detectie van *Histoplasma capsulatum* in klinische monsters maar zijn nog niet op grote schaal beschikbaar.^{5,13-15}

Antistoftesten

Antilichaamvorming treedt op tussen twee en zes weken na de eerste ziektedag. Serologie voor die tijd en bij immunogecompromitteerden is niet zinvol.^{5,16}

De complementbindingsreactie heeft een lagere specificiteit dan de immunodiffusietest vanwege kruisreactiviteit met andere fungi en granulomateuze aandoeningen waaronder tuberculose en sarcoidose.^{5,17-18} Bij de complementbindingsreactie wordt de diagnose geacht gesteld te zijn bij het vinden van een viervoudige stijging in antilichaamtiter. Een enkelvoudige titer van $\geq 1:32$ is suggestief voor een acute infectie maar niet sluitend aangezien antilichamen nog vele jaren na infectie kunnen blijven circuleren.⁵

Met de immunodiffusietest die wordt uitgevoerd in het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis in Nijmegen wordt gekeken naar de aanwezigheid van precipitine banden.⁵ De sensitiviteit van de immunodiffusietest ligt rond de 80%, afhankelijk van de patiëntenpopulatie maar de specificiteit ligt hoger dan die van de complementbindingsreactie.⁵

Antigeentesten

In 1986 werd de *H. capsulatum*-polysaccharideantigeentest op urine en serum voor het eerst beschreven.¹ Het betreft een sandwich enzyme linked immunoassay (EIA) die gebruikmaakt van polyklonale antilichamen tegen *Histoplasma capsulatum*¹⁹ en een galactomannan van *H. capsulatum* detecteert. Op dit moment zijn er twee verschillende testen. Het Amerikaanse bedrijf Miravista voerde tot voor kort zelf de testen uit. Dit monopolie werd recent doorbroken doordat de firma Immy een commercieel verkrijgbare test op de markt heeft gebracht. Deze is in samenwerking met ARUP-labs ontwikkeld en wordt al jaren door ARUP uitgevoerd. In Nederland worden voor zover bekend geen *Histoplasma*-antigeentesten uitgevoerd. Monsters kunnen worden opgestuurd naar Miravista (www.miravistalabs.com).

De test kan uitgevoerd worden op urine (meest sensitief), serum (voornamelijk voor therapiemonitoring), BAL-vloeistof of liquor cerebri (verhoogde sensitiviteit in pulmonale histoplasmose respectievelijk meningitis) en andere in principe steriele lichaamsvochten.

Kruisreactie kan optreden bij patiënten met blastomycose, coccidioïdomycose, paracoccidioïdomycose en penicilliose.²⁰ De reisanamnese kan hierbij verschillende verwekkers uitsluiten. Andere oorzaken van fout-positieve

uitslagen zijn antikonijnenantilichamen (bij transplantatiepatiënten behandeld met konijnen-antithymocytenlobuline) of heterofiele antilichamen en reumafactoren.²¹ Op dit laatste moet men bedacht zijn bij bijvoorbeeld een positieve serumtest en een negatieve urinetest.

Betrouwbare gegevens over de sensitiviteit van de urine-antigeentesten is moeilijk te geven omdat de meeste gepubliceerde resultaten van Miravista afkomstig zijn. Vergelijkende studies met de Immy-assay zijn wel gedaan maar leverden tegenstrijdige resultaten op. De studie uitgevoerd door ARUP liet een goede overeenkomst tussen beide assays zien,²² maar de studie die door Miravista werd gedaan liet een aanzienlijke discrepantie zien, waarbij de Immy-test zowel een lagere sensitiviteit als specificiteit had²³ maar mogelijk spelen technische onvolkomenheden hierbij een rol.²⁴

In tabel 1 zijn voor de eerstegeneratietest de sensitiviteit bij klinische vormen van histoplasmose weergegeven en vergeleken met die van kweek, histopathologie en serologie. De Miravista-test heeft een sensitiviteit van ongeveer 90% bij gedissemineerde histoplasmose (zie tabel 1).²⁵ Bij niet-immunogecompromitteerde patiënten heeft de test een iets lagere sensitiviteit, bij AIDS-patiënten de hoogste. Negatieve resultaten excluseren de diagnose histoplasmose niet: bij niet-AIDS-patiënten kan 20% van de gevallen met gedissemineerde histoplasmose een negatieve testuitslag hebben.²⁶

Therapie

De nieuwste richtlijnen van de Infectious Diseases Society of America (IDSA) voor de behandeling van acute pulmonale histoplasmose adviseren voor een milde tot matige acute pulmonale histoplasmose itraconazol driemaal daags 200 mg gedurende drie dagen gevolgd door 6 tot 12 weken lang 200 mg één- tot tweemaal daags. Voor een ernstige acute pulmonale histoplasmose wordt een lipide formulering van amfotericine B, 3-5 mg/kg per

Tabel 1. Sensitiviteit van diagnostische tests voor histoplasmose. Sensitiviteit van de eerstegeneratieantigeentest ten opzichte van kweek, histopathologie en serologie.^{1,26-30} Sensitiviteit in de derdegeneratietest is tussen haakjes aangegeven en alleen bekend voor AIDS-patiënten met PDH ongeveer 98% in urine en 80% in serum.³¹

Test	Gedissemineerd	Acuut pulmonaal	Subacuut pulmonaal	Chronisch pulmonaal
Antigeentest	63-94%	75-81%	19-34%	6-14%
Kweek	75-92%	34%	9-82%	65-100%
Histopathologie	12-43%	47%	9-66%	10-75%
Antilichaamdetectie	63-81%	40-80%	78-89%	93%

dag i.v. gedurende één tot twee weken) gevolgd door itraconazol driemaal daags 200 mg gedurende drie dagen en daarna tweemaal daags 200 mg gedurende 12 weken.³² Bij patiënten die tevens respiratoire complicaties ontwikkelen zoals hypoxemie en respiratoire insufficiëntie wordt aangeraden methylprednisolon (0,5-1,0 mg/kg / dag i.v.) te starten.³² Bij niet behandelen bestaat er naast het ontwikkelen van eerdergenoemde complicaties en/of chronische histoplasmose, onder andere een risico op het ontwikkelen van visusdalingen ten gevolge van oculaire histoplasmose (presumed ocular histoplasmosis syndrome, POHS) welke bestaat uit een uveïtis posterior of choroïditis. Bij oogheelkundig onderzoek worden perifere atrofische littekens ('histospots') gezien bij afwezigheid van vitreale of anterieure ontsteking.³³ Er bestaat geen sluitend bewijs dat *H. capsulatum* dit syndroom veroorzaakt maar in een primatenmodel is aangetoond dat dit organisme choroïdale littekens kan veroorzaken. Histopathologisch is het organisme niet aantoonbaar, de pathogenese lijkt te berusten op een cellulaire immuunreactie op inerte fungale antigenen.³³

Conclusie

Concluderend kan gesteld worden dat er bij beide patiënten sprake was van een acute pneumonie, die goed reageerde op antifungale therapie. De kliniek, overeenkomende reisanamnese en het kort na terugkeer ziek worden van beide patiënten doet het meest denken aan een infectie met een dimorfe schimmel. De *Histoplasma*-antigeentest gaf als enig diagnosticum een aanknopingspunt bij de diagnostiek. De endemiciteit in Suriname en incubatietijd van de verschillende dimorfe schimmels in beschouwing nemend is de definitieve diagnose bij beide patiënten acute pulmonale histoplasmose.

Referenties

1. Wheat LJ, Kohler RB, RP Tewari RP. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimens. *N Engl J Med.* 1986;314:83-8.
2. Cano MV, Hajjeh RA. The epidemiology of histoplasmosis: a review. *Semin Respir Infect.* 2001;16:109-18.
3. Jones TF, et al. Acute pulmonary histoplasmosis in bridge workers: a persistent problem. *Am J Med.* 1999;106:480-2.
4. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:1-19, vii.
5. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:115-32.
6. Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine (Baltimore).* 1981;60:231-66.
7. Peters EJ, Kauffmann RH, Blok P. Fever and high lactate dehydrogenase in HIV-positive patients from the Antilles and Surinam: histoplasmosis? *Neth J Med.* 2006;64:302-6.
8. Claessen FA, et al. [Manifestations of histoplasmosis]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144:1201-5.
9. CDC. Geographic Distribution of Potential Health Hazards to Travelers, in CDC Health Information for International Travel 2008, P.H.S. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Editor 2007.

10. Edwards LB, et al. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99:Suppl:1-132.
11. Bradsher RW, et al. Histoplasma capsulatum endocarditis cured by amphotericin B combined with surgery. *Chest.* 1980;78(5):791-5.
12. Schwarz J. Histoplasmosis 1981: Praeger Publishers, New York, NY.
13. Martagon-Villamil J, et al. Identification of *Histoplasma capsulatum* from culture extracts by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2003;41:1295-8.
14. Rickerts V, et al. Rapid PCR-based diagnosis of disseminated histoplasmosis in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:821-3.
15. Bracca A, et al. Molecular detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* in human clinical samples. *J Clin Microbiol.* 2003;41:1753-5.
16. Kauffman CA, et al. Histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Am J Med.* 1978;64:923-32.
17. Wheat J, et al. Evaluation of cross-reactions in *Histoplasma capsulatum* serologic tests. *J Clin Microbiol.* 1986;23:493-9.
18. Picardi JL, et al. Detection of precipitating antibodies to *Histoplasma capsulatum* by counterimmunoelectrophoresis. *Am Rev Respir Dis.* 1976;114:171-6.
19. Durkin MM, Connolly PA, Wheat LJ. Comparison of radioimmunoassay and enzyme-linked immunoassay methods for detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* antigen. *J Clin Microbiol.* 1997;35:2252-5.
20. Wheat J, et al. Cross-reactivity in *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* antigen assays of urine samples from patients with endemic mycoses. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1169-71.
21. Wheat LJ, et al. Elimination of false-positive *Histoplasma* antigenemia caused by human anti-rabbit antibodies in the second-generation *Histoplasma* antigen assay. *Transpl Infect Dis.* 2006;8:219-21.
22. Cloud JL, Bauman SK, Neary BP, et al. Performance Characteristics of a Polyclonal Enzyme Immunoassay for the Quantitation of *Histoplasma* Antigen in Human Urine Samples. *Am J Clin Pathol.* 2007;128:18-22.
23. LeMonte A. Evaluation of the IMMY ALPHA *Histoplasma* antigen enzyme immunoassay for diagnosis of histoplasmosis marked by antigenuria. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14:802-3.
24. Cloud JL. Biased report on the IMMYU ALPHA *Histoplasma* antigen enzyme immunoassays for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Vacc Immunol.* 2007;13:1389-91.
25. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, et al. A Multicenter Evaluation of Tests for Diagnosis of Histoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 2011;53:448-54.
26. Williams B, et al. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection during an outbreak in Indianapolis, Ind. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118:1205-8.
27. Davies SF. Serodiagnosis of histoplasmosis. *Semin Respir Infect.* 1986;1:9-15.
28. Wheat J, et al. The diagnostic laboratory tests for histoplasmosis: analysis of experience in a large urban outbreak. *Ann Intern Med.* 1982;97:680-5.
29. Wheat LJ, et al. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25:129-44.
30. Wheat LJ, et al. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection based upon experience at the histoplasmosis reference laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;43:29-37.
31. Wheat LJ, et al. Reduction in false antigenemia in the second generation *Histoplasma* antigen assay. *Med Mycol.* 2007;45:169-71.
32. Wheat LJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45:807-25.
33. Ciulla TA, et al. Presumed ocular histoplasmosis syndrome: update on epidemiology, pathogenesis, and photodynamic, antiangiogenic, and surgical therapies. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12:442-9.
34. Disalvo AF, et al. Bat and soil studies for sources of histoplasmosis in Florida. *Public Health Rep.* 1970;85:1063-9.
35. Emmons, CW. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. *Public Health Rep.* 1949. 64:892-6.

Visitatie: ‘a work in progress’

Geschiedenis van de Algemene Visitatiecommissie van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie van 1994 tot en met 2009

A.G.M. Buiting, A.S. Lampe, C.M. Verduin

“Het bezoek wordt afgesloten met een rijtoer door het plaatsje en een ouderwets diner”

Dit staat als aanbeveling onder punt 6 van het interne discussiestuk *Visitatie kleinere- en satellietlaboratoria* (aug. 1996). Of de aanbeveling een levendige discussie op gang bracht vermeldt de historie niet. Wel illustreert het de ontspannen sfeer die de eerste periode kenmerkte, een tijd waarin door de pas opgerichte commissie al zoekend een structuur werd geschapen voor het visiteren van maatschappen van artsen-microbioloog.

Trefwoorden

Visitatie, AVC, CCKL

Het begin

De commissie begon in mei 1994. In het archief bevinden zich uit het eerste jaar geen vergaderverslagen. Vast staat wel dat die zijn gemaakt. Het ontbreken kenmerkt de startfase, een tijd waarin zonder professionele ondersteuning vrijwel alles nog moest worden uitgevonden. In een eerste verantwoording die de commissie gaf bij de Voorjaarsvergadering 1995 van de NVMM,¹ *Presentatiestuk Algemene Visitatiecommissie (AVC)*, staat te lezen hoe die start verliep:

Rapportage aan de beroepsvereniging

‘De commissie, [...] is begonnen met het ontwerpen van een conceptvisitatiereglement, een conceptdraaiboek, een conceptvragenlijst en een conceptvisitatierapport. In een later stadium is de eigen (speciële) vragenlijst op verzoek van de LSV² samengevoegd met een meer algemene vragenlijst³ van de LSV. Met deze attributen heeft de AVC⁴ vier proefvisitaties gehouden [...] Voor de eerste twee visitaties werden twee vakgroepen van AVC leden zelf gekozen bedoeld om de allereerste ervaringen op te doen binnen een vertrouwde omgeving. Een medewerker van het bureau van de LSV bood zich aan voor secretariële ondersteuning en als waarnemer voor de laatste twee proefvisitaties.’

Ook de eerste ervaringen worden in die verantwoording voor de NVMM-leden genoemd: 1. zowel degenen die worden gevisiteerd als zij die visiteren ervaren deelname als zeer positief, 2. beantwoording van de vragenlijst vergt veel tijd; wel leidt dit tot een soort zelfonderzoek waardoor de visitatie in feite al begonnen lijkt te zijn, 3. de opleidingsvisitatie door het Concilium Medicum Microbiologicum en de visitatie door de AVC blijken heel verschillend van karakter, 4. vooral via reglement, vragenlijst, draaiboek en conceptrapport zal zoveel mogelijk naar uniformering worden gestreefd, al kan niet worden uitgesloten dat door verschil in lokale omstandigheden en door wisselende samenstelling van de ad-hoccommissie⁵ visitaties onderling kunnen verschillen, 5. de AVC rapporteert onafhankelijk en noch de AVC noch de ad-hoccommissie zijn ontvankelijk voor ‘verlanglijstjes’ van de gevisiteerden. Uit de betreffende periode is ook niets over ‘verlanglijstjes’ bekend, punt 5 was vooral bedoeld als waarschuwing vooraf.

Visitatiecommissie wordt ‘Algemeen’

De meeste van deze opmerkingen zullen nu niet als opzienbarend worden beschouwd. Voor de commissie was in ieder geval punt 3 niet meteen vanzelfsprekend. Zowel binnen het Concilium⁶ als binnen de AVC leek in het allereerste begin samenvoeging van beide visitaties een logische stap, zeker op den duur. Eén visitatie waarbij vanuit het Concilium prof. Jan van der Noordaa meeging

Dr. A.G.M. Buiting, specialist medische microbiologie,
dr. C.M. Verduin, specialist medische microbiologie.
Correspondentieadres: dr. A.S. Lampe, arts-microbioloog np
(voorheen HagaZiekenhuis, Den Haag), e-mailadres:
as.lampe@planet.nl.

als waarnemer volstond echter om te ontdekken dat beide commissies een totaal verschillende invalshoek hanteerden. Zo bleek dat het Concilium scherp lette op bijvoorbeeld de aanwezigheid van overige specialismen, refereerbijeenkomsten, mogelijkheden voor onderzoek, etc. en weinig aandacht besteedde aan zaken waarin juist de AVC was geïnteresseerd, zoals hoe het laboratorium wordt geleid, hoe de uitslagen worden gerapporteerd of hoe de verantwoordelijkheden zijn geregeld. Besloten werd Concilium en AVC onafhankelijk van elkaar visitaties te laten houden. Ter onderscheiding van de opleidingsvisitaties door het Concilium ging de visitatiecommissie vanaf nu door het leven als Algemene visitatiecommissie (AVC).

Discussie en besluiten in de ledenvergadering NVMM

Binnen de AVC rezen natuurlijk ook vragen die minder gemakkelijk waren op te lossen. Om daar een antwoord op te krijgen, werden in het bovengenoemde presentatiestuk vijf vragen aan de ledenvergadering van de NVMM ter discussie voorgelegd:

1. “Doel van de visitatie is de kwaliteit van de door (de maatschap of afdeling van) de medisch specialist te leveren zorg te bevorderen door middel van terugkoppeling van de resultaten van verricht onderzoek.” (Artikel 1.C conceptreglement) Hoe zou een dergelijke terugkoppeling concreet gerealiseerd kunnen worden?
2. Waaraan kunnen normen worden ontleend? Vooralsnog houdt de AVC het gevisiteerde laboratorium door rapportage van de bevindingen een spiegel voor. Artikel 12 van het conceptreglement luidt: “De visitatie vindt waar mogelijk plaats op basis van door de vereniging geaccepteerde eisen of normen.” Kennen wij dergelijke eisen of normen? Zo ja, op welke wijze zou men erin kunnen slagen ze te formuleren?
3. Vrijwillig of verplicht? Lijkt het raadzaam visitatie verplicht te stellen?
4. Rekrutering visiteurs: hoe visiteurs te rekruteren die zowel vakmatig als in het visiteren voldoende bekwaam zijn?
5. Financiering: hoe dient de visitatie te worden gefinancierd? Via de NVMM? Via de SKMM?⁷ Via een abonnement? Via een bijdrage per visitatie? En wat mag die bijdrage dan zijn?

Op de meeste vragen kwamen duidelijke antwoorden:

Wat *terugkoppeling* betrof wensten de leden inderdaad dat hen een spiegel zou worden voorgehouden; ze wilden uitdrukkelijk niet worden gecertificeerd. Wat dat laatste betreft was men veel te bang dat de overheid of een andere instantie daar ‘verkeerde conclusies’ uit zou trekken.

Normen komen, zo opperde de vergadering, al doende. Als voorbeelden werden genoemd: lid SKMM, aanwezigheid van een antibioticumbeleid, abonnement op de

WIP⁸-richtlijnen, aanwezigheid van een jaarverslag, een beleidsplan, etc.

De vraag *Vrijwillig of verplicht?* werd prematuur geacht. Eerst maar eens zien of leden zich werkelijk aan visitatie onttrekken, vond de ledenvergadering. De latere geschiedenis heeft haar hierin gelijk gegeven. Onttrekking aan visitatie bleek een zeldzaamheid. Voor *financiering* van de AVC moest naar de mening van de leden alleen een aparte heffing worden ingesteld wanneer het echt niet anders kon. De leden van de AVC en de visitatieteams hebben hun werk lange tijd pro deo verricht en de, overigens betrekkelijke geringe, onkosten zijn steeds betaald door de penningmeester van de beroepsvereniging en in diens financiële jaarverslag verantwoord.

Naar aanleiding van de discussie werd aan het Visitatiereglement nog een artikel toegevoegd dat de mogelijkheid schiep ook andere dan registerleden van de NVMM in de ad-hoccommissie op te nemen.

In deze eerste periode is daarvan inderdaad gebruikgemaakt door bij de visitatie van een maatschap die veel aan immunologie deed, een immunoloog van de Erasmus Universiteit aan de commissie toe te voegen.

Kleinere en satellietlaboratoria

Maar hiermee waren de vragen waar de startende commissie op stuitte nog niet allemaal opgelost. Welke eisen moesten bijvoorbeeld worden gesteld aan visiteurs, wat voor opleiding moest zo iemand volgen? Wat voor sancties had de commissie wanneer een maatschap ernstig tekort schoot? Hoeveel openheid was gewenst over de resultaten? De meeste van deze vragen zouden in het verdere verloop hun antwoord vinden. Iets anders lag dat voor de vraag of kleinere- en satellietlaboratoria ook moesten worden gevisiteerd. Dit vraagstuk deed zich meteen voor zodra enkele microbiologen, die weliswaar deel uitmaakten van een grotere maatschap maar de dagelijkse verantwoordelijkheid hadden voor een kleinere eenheid, voor juist die eenheid apart visitatie aanvroegen. Om tot een standpunt te komen werd voor de AVC-vergadering van augustus 1996 het discussiestuk *Visitatie kleinere- en satellietlaboratoria* opgesteld waaruit hierboven al de laatste (lichtvoetige) aanbeveling werd geciteerd. De belangrijkste opmerkingen uit deze notitie zijn de volgende.

1. Alleen laboratoria worden gevisiteerd met een bezetting aan analytisch personeel van minimaal 5 fte. Argumentatie:
 - de commissie heeft alle tijd nodig voor de grotere laboratoria;
 - primair wordt niet een laboratorium, maar de betreffende maatschap gevisiteerd.
2. Als ‘satellietlaboratorium’ wordt beschouwd: een klein laboratorium met maximaal 1 fte arts-microbioloog die

deel uitmaakt van een (grotere) maatschap en waar tijdens vakantie en ziekte vanuit die maatschap wordt waargenomen.

3. Een satellietlaboratorium kan (ongeacht de analistenformatie) worden gevisiteerd:
 - wanneer daarvoor een aparte aanvraag wordt gedaan die mede door de maatschap wordt ondersteund;
 - wanneer in de aanvraag voldoende duidelijk wordt gemaakt dat de bedrijfsvoering sterk afwijkt van die in de hoofdvestiging;
 - wanneer de visitatie van de hoofdvestiging daartoe aanleiding geeft.

In principe wordt zo'n vestiging door maximaal twee bezoekers bezocht voor de duur van maximaal één dagdeel. De rapportage vormt een onderdeel van de visitatie van de hoofdvestiging, ook wanneer beide niet op dezelfde dag geschieden, en concentreert zich op datgene waar de bedrijfsvoering afwijkt.

Dit stuk werd met toevoeging van enkele verduidelijkingen aangenomen en vormde de leidraad voor de komende periode.

Einde beginfase

In de loop van 1996 kondigden de leden Heijen en Lampe aan in 1997 de commissie te zullen verlaten. De redenen waren van persoonlijke aard, maar het was achteraf bekeken ook een min of meer natuurlijk moment voor een cesuur. De commissie had voor het verloop en de verslaglegging van visitaties een blauwdruk geschapen, had zelfs het vertrouwen gewonnen van aanvankelijk nog sceptische collega's en kon binnen de vereniging bogen op een onomstreden positie. Nog niet alle vragen waren opgelost, maar veel maatschappen meldden zich aan en de commissie ging energiek aan het werk met per (maandelijks) vergadering zo'n drie à vier rapporten te bespreken. Arthur Heijen had als een ervaren en gerespecteerd collega de jonge onderneming gezag verleend. Anno Lampe had als eerste secretaris van de commissie zijn bijdrage geleverd aan het opstellen van de diverse spelregels. Het werd tijd voor een nieuwe periode, waarin het accent zou komen te liggen op standaardisatie.

Ontwikkeling na 1997

Veel leden van de NVMM hadden ervaren dat visitatie een zinvol instrument was ter bevordering van de kwaliteit van de eigen beroepsuitoefening. De CK⁹ en het bestuur van de NVMM boden dit initiatief dan ook alle steun.

Het gemis aan secretariële ondersteuning deed zich meteen al voelen na het vertrek van Lampe, die tot dan toe die functie min of meer improviserend had vervuld. De toenmalige voorzitter, Jan-Arend van Griethuijsen stelde voor hiervoor een ervaren hoofdanalist te vragen en hij dacht daarbij aan Marja Hosli. Dat voorstel werd overgenomen en spoedig zou blijken dat dit een gelukkige

keuze was. Niet alleen was zij zeer ervaren en bezat karaktereigenschappen die haar voor deze functie heel geschikt maakten, ze bleek ook inhoudelijk een eigen bijdrage aan de visitaties te kunnen leveren dankzij haar geoefende oog van hoofdanalist. Doordat zij alle visitaties – behalve die van de eigen vestiging – als secretaris begeleidde kreeg zij min of meer een vaste rol als officiële auditor en kon zij verbindingen aanbrengen tussen visitaties waardoor interpretatieverschillen zoveel mogelijk konden worden vermeden. Toen zij dan ook in 2005 afscheid nam als hoofdanalist en als lid van de AVC kon Marja Hosli zich erop beroemen waarschijnlijk de enige te zijn die alle Nederlandse medisch-microbiologische laboratoria van binnen had gezien. Na een inwerkperiode van een halfjaar werd Marja vrijwel geruisloos opgevolgd door Karin Oostelbos, die de functie tot op heden bekleedt, eveneens in combinatie met haar werk als hoofdanalist in het Jeroen Bosch Ziekenhuis.

Standaardisatie

Bij het lezen van rapporten uit het verleden viel op daartussen weinig eenvormigheid bestond. Verschillende commissies legden tijdens de audits onwillekeurig het accent op verschillende, vaak hun eigen favoriete, aandachtspunten. Er was bovendien een verschil in stijl, waaruit niet zelden kon worden opgemaakt wie in de visitatiecommissie ad hoc hadden gezeten. Ten slotte varieerde ook het tijdsverloop tussen visitatie en uiteindelijk rapport. Voor een deel zouden deze verschillen wellicht kunnen worden opgelost met een gestructureerde vragenlijst. Door tijdens de visitatie alle onderwerpen systematisch langs te lopen zou een meer evenwichtige beoordeling kunnen worden gegeven. Gekozen werd voor de opzet om tijdens een visitatie met behulp van de vooraf door de gastheer ingevulde vragenlijst in combinatie met de bevindingen ter plekke een zo volledig mogelijk ingevulde gestructureerde vragenlijst te krijgen. Bijkomend voordeel bleek dat dit ook tot tijdswinst leidde. Door met een laptop (toen nog tamelijk modern) de dag zelf de vragenlijst in te vullen werd tijd gewonnen.

Openheid en algemene toepassing

Hoe ga je om met leden die niet staan te trappelen om zich te laten visiteren? Die vraag werd urgent toen de stroom 'spontane aanmelders' begon op te drogen. Een verplichting tot deelname door de Orde van Medisch Specialisten (OMS) of de overheid was aangekondigd maar nog niet geëffectueerd. De AVC trok de stoute schoenen aan en vroeg het NVMM-bestuur ermee in te stemmen dat de diverse vakgroepen¹⁰ voortaan op alfabetische volgorde zouden worden bezocht, te beginnen bijvoorbeeld bij Amsterdam om de ronde ten slotte te beëindigen 15 km verderop in Zaandam. Het bestuur legde het voorstel voor aan de algemene ledenvergadering en, zowel tot

verbazing als opluchting van de AVC, werd deze maatregel zonder enig probleem geaccepteerd. Óf de aanvankelijke minderheid 'onwilligen' had haar verzet opgegeven óf men had het vooral gezien als een administratieve oplossing en had de impliciete dwang die ervan uitging niet onderkend. Uiteindelijk bleef in deze periode één verstokte weigeraar over en diens vestiging is pas gevisiteerd nadat visitatie verplicht werd gesteld voor inschrijving in het MRSC¹¹ register.

Iets soortgelijks deed zich voor bij de kwaliteitsvisitatie voor opleidingspraktijken. Binnen de NVMM was de heersende opinie dat opleiden andere kwaliteitseisen stelde dan het functioneren als arts-microbioloog en dat de toetsing dus ook een andere inhoud had. Dit impliceerde dat opleidingspraktijken op dezelfde manier een kwaliteitsvisitatie dienden te ondergaan als andere praktijken. Dit standpunt werd ook gevolgd door CCKL¹²: voordat een laboratorium in aanmerking kwam voor een CCKL-accreditatie moest eerst een kwaliteitsvisitatie worden afgerond. De opleidingspraktijken deden zonder morren mee en bleken even goed als niet-opleidingspraktijken, toetsbaar en verbeterbaar.

Financiering

Een extra stimulans ging uit van de overheid die geld gaf aan de OMS om kwaliteitsvisitatie mogelijk te maken. Het ging om substantiële bedragen per visitatie want de OMS had bedongen dat de vergoeding voor medisch specialisten overeen zou komen met hun uurloon tarief. Voor veel verenigingen betekende dat een forse stimulans bij het werven van bezoekers. De NVMM heeft het echter gedurende vele jaren gelaten bij een reiskostenvergoeding voor alle betrokkenen waardoor het op die manier 'verdiende' geld naar de vereniging vloeide voor de financiering van kwaliteitsprojecten. De animo bij potentiële bezoekers werd er echter niet minder door, meedoen was vooral leuk en leerzaam.

Brede acceptatie

De AVC ontwikkelde een soepele routine om vestigingen te benaderen, zodat ieder eens in de vijf jaar aan de beurt kwam. In deze periode verliep de acceptatie dus eigenlijk onverwacht goed. Artsen-microbioloog zagen kennelijk duidelijk het belang voor de eigen ontwikkeling. Ook de buitenwereld werkte stimulerend omdat vrijwel alle specialismen diezelfde kant uitgingen. Ziekenhuizen en het maatschappelijk veld verwachtten ook niet anders dan dat een beroepsgroep visitaties organiseerde. En, zoals al genoemd, CCKL stelde deelname aan kwaliteitsvisitatie als eis alvorens een accreditatieaudit te organiseren en voor die audit maakte het gebruik van gegevens uit de kwaliteitsvisitatie.

Viel er dan niets meer te klagen? Natuurlijk wel, een veelgehoorde verzuchting was dat het hele systeem van

vragenlijsten en bezoek een groot beslag legde op de tijd van afdelingen en dat sommige vragen elkaar overlaptten.

Van incident tot instituut

Maar het belangrijkste resultaat was wel dat door het herhaald visiteren een verbeterproces op gang kwam of zelfs werd versneld. Laboratoria werden vergeleken en voelden dit ook. Door competitie aan te wakkeren werd het tempo van verbeteren opgevoerd. Het instrument van de kwaliteitsvisitatie bleek te werken, zowel intern als naar buiten, doordat het bijdroeg aan de waardering die het specialisme ondervond.

Kortom, de kwaliteitsvisitatie is in deze periode (1998-2005) uitgegroeid van incident tot instituut met alle mogelijkheden in zich om blijvend bij te dragen aan kwaliteitsverbetering.

Wisseling van de wacht

Kees Verduin: "Toen ik voor het eerst in de AVC kwam (begin 2006), was Anton Buiting net vertrokken en had Ineke Weers de voorzittershamer overgenomen. In de commissie heerste een goede sfeer. Veel aandacht was er voor de gezamenlijke bespreking van de conceptrapporten. Iedere opmerking werd afzonderlijk beoordeeld om te voorkomen dat een opmerking of aanbeveling geen stand zou houden. Hierdoor won de rapportage aan gewicht en werden onevenredige verschillen vermeden. Naar mijn mening is dit een van de belangrijkste bijdragen van de AVC. In mijn eerste paar jaar werden zo langzamerhand alle vakgroepen gevisiteerd."

Van suggesties naar normvinding

Geleidelijk veranderde ook de manier waarop visitatie als instrument werd toegepast. Lag voorheen de meeste nadruk op het aandragen van suggesties en aanbevelingen, meer en meer kwam het accent nu te liggen op het beoordelen, anders gezegd, op het vinden van een ondergrens. Wat is nog acceptabel, wat niet meer? Als visiterende instantie heeft de AVC overzicht van de wijze waarop andere vakgroepen opereren en daaraan ontleent ze de mogelijkheid en het gezag om te kunnen oordelen. Daarnaast spelen maatschappelijke ontwikkelingen hierbij ook een rol, een rol die alleen maar toeneemt. Parallel met die maatschappelijke ontwikkeling groeit ook de regeldruk van overheid en andere instanties. De AVC voelt die druk en heeft daarom meer en meer behoefte aan kaders: wat is houdbaar en wat niet? "Er is een woud aan kwaliteitsnormen maar die zijn nooit expliciet vastgelegd, ik zou zeggen gelukkig maar!" zegt een betrokken bestuurslid. In dit woud zoekt de AVC haar weg aan de hand van het takenpakket dat gebruikelijk is in de beroepsgroep, daarbij gesteund door het beroepsprofiel dat, in 1996 voor het eerst geformuleerd en door de algemene ledenvergadering van de NVMM aangenomen, nog steeds staat

als een huis. Als aanvulling op het terrein van infectiepreventie is er sinds 2008 de 'KRIZ, Kwaliteitsrichtlijn voor Infectiepreventie in Ziekenhuizen' opgesteld door de NVMM en de VHIG.¹³

Achterstand

Nieuwe mogelijkheden door automatisering van het werkproces en diagnostische toepassingen van moleculaire biologie zijn enkele van de meest recente ontwikkelingen. De snelheid waarmee zulke vernieuwingen in de medische microbiologie hun intrede doen heeft, zeker in een tijd van schaarse middelen, weer andere gevolgen. Vooral kleine laboratoria dreigen hierdoor achterstand op te lopen, wat in de afgelopen jaren heeft geleid tot een aantal hervisitatie.¹⁴ Niet alleen de kleinere, ook sommige grote laboratoria overkomt dit. Vooral laboratoria waar de arts-microbioloog in loondienst is en een directie of manager moet zien te overtuigen van het belang van een nieuwe (nooit erg welkome) investering. Hierbij gaat het vooral om het conflict tussen de professionele verantwoordelijkheid en de macht die over de middelen beschikt.

Dergelijke conflicten doen zich niet alleen voor tussen staf en directie, maar ook tussen laboratorium en de ziekenhuizen waar het van afhankelijk is en tussen (ziekenhuis) laboratoria onderling. Het zijn allereerst tekenen van toegenomen concurrentie maar soms berust het helaas ook op een gebrek aan kennis of op gebrek aan visie. Opvallend is hoe vooral bij hervisitatie juist niet-microbiologische partijen veel waarde blijken te hechten aan het oordeel van de AVC. Daardoor brengt hervisitatie niet zelden ontwikkelingen in een stroomversnelling. Bijvoorbeeld daar waar een zorginstelling te weinig beseft wat medische microbiologie eigenlijk inhoudt of welke impact het kan hebben op de directe patiëntenzorg. Min of meer vanzelf gaat de meeste aandacht uit naar meer direct op de patiëntenzorg gerichte activiteiten.

Nadeel is wel dat zulke hervisitatie de AVC ook wat betreft tijd zwaarder belasten. Bovendien vereist deze ontwikkeling duidelijk omschreven procedures, zoals in welke situaties hervisitatie aan de orde kan zijn en wat er precies onder wordt verstaan. De algemene ledenvergadering van de NVMM heeft in het voorjaar van 2010 de afspraken hierover geaccordeerd. Daarnaast is de AVC met de CK aan het onderzoeken in hoeverre normen en minimumeisen toch op papier kunnen worden gezet.

Bezwaren

Kende de AVC in het verleden een collega die zich niet wilde laten visiteren, nieuw en een gevolg van de door overheid zo gewenste en afgedwongen concurrentie, is de weigerende visiteur. De laatste twee jaar heeft zich meerdere malen voorgedaan dat collega's die door de AVC werden uitgenodigd mee te gaan visiteren daarvoor bedankten. Niet zozeer vanwege het door de AVC al veel

langer gehanteerde beginsel dat men iemand niet zijn buurman laat visiteren, maar louter omdat die bezoekers geen tijd willen spenderen aan collega's die zich in hun ogen oncollegiaal gedragen. Mocht deze ontwikkeling toenemen, dan kan dit een bedreiging vormen voor de werkwijze van de AVC, die immers is gebaseerd op onderlinge solidariteit.

Het omgekeerde, dat een vestiging bezwaar maakt tegen de samenstelling van de groep bezoekers, komt een enkele keer voor. Meestal wordt als reden opgegeven dat een visiteur in een ander soort praktijk werkt en daarom de te visiteren vestiging niet goed zou kunnen beoordelen.

Ook wordt een enkele keer bezwaar gemaakt tegen het prijsgeven van gegevens, bijvoorbeeld tegen het overleggen van de resultaten van externe kwaliteitscontroles of tegen het geven van kengetallen betreffende productie, formatie of adherentie. Vooral dit soort kengetallen kunnen immers concurrentiegevoelig zijn en men heeft meestal geen controle over wie het visitatierapport uiteindelijk zullen inzien.

Een enkele keer is terecht bezwaar gemaakt tegen een aanbeveling. De aanbeveling om de formatie arts-microbioloog uit te breiden werd soms aangevochten omdat hiervoor geen vaste norm bestaat. Die aanbeveling is de laatste jaren dan ook niet meer gebruikt. Ook de in het verleden vaak vermelde aanbeveling om bij de Gramkleuring luchtafzuiging toe te passen is vervallen omdat er geen harde onderbouwing voor kon worden gevonden.

CCKL-accreditatie

Na 2000¹⁵ is er een nieuwe toetsende instantie bijgekomen doordat CCKL vanaf die datum ook medisch-microbiologische laboratoria accrediteert. Dit heeft invloed op de werkwijze van de AVC. Omdat in die gevallen het laboratoriumgedeelte zeer grondig door CCKL is getoetst, wordt dit niet nog eens overgedaan bij de beroepsvisitatie. Er is uiteraard bekeken of samenvoeging van beide visitaties voordeel op zou leveren en het is in 2009 zelfs in de praktijk getoetst. Met uitzondering van het voordeel dat de vakgroep maar één dag (grotere laboratoria twee) kwijt is aan de visitaties en de medewerkers maar één keer klaar hoeven te staan, is er weinig overlap en hebben beide organisaties duidelijk van elkaar verschillende aandachtsgebieden. In ieder geval voorlopig is deze aanpak bij dit ene experiment gebleven. Ook de visitatiefrequenties verschillen: CCKL toetst eenmaal per vier jaar (plus nog een kleine visitatie na twee en, heel recent, zelfs één jaar) terwijl de AVC iedere vijf jaar een bezoek brengt. Voor de AVC betekent de huidige frequentie al een forse belasting; die nog eens opvoeren lijkt niet haalbaar. Ook de huidige visitatiepraktijk geeft geen aanleiding om vaker te gaan visiteren.

KISZ-lijst en Handboek Kwaliteitsvisitatie nieuwe stijl

Aansluitend op het Handboek Kwaliteitsvisitatie Nieuwe Stijl uitgegeven door de OMS in 2005 heeft de AVC kort daarna – naast de reeds bestaande vragenlijsten – ook de KISZ-lijst⁶ geïntroduceerd. De lijst is bedoeld als een zelfevaluatie-instrument waarmee samenwerkingsverbanden van medisch specialisten hun eigen tevredenheid over en belang bij onderwerpen kunnen aangeven, op basis waarvan ze dan een actielijst kunnen maken. Bij een visitatie beoordeelt de AVC ook deze lijsten, dus zowel de maatschaps- als de actielijst. De mate van urgentie op de actielijst wordt eerst door de vakgroep beoordeeld op een schaal van 1-3 en vervolgens beoordeelt de AVC die lijst op dezelfde schaal. Het eindproduct, een getal tussen 1 en 9, geeft de urgentie aan naar beider oordeel.

Als vervolg op de uitgave van dit Handboek is te verwachten dat de OMS de komende jaren voor alle wetenschappelijke verenigingen zal aansturen op verdere uniformering van het visitatieproces en dat de Orde deze ontwikkeling ook zal begeleiden. Overigens blijkt in OMS-verband dat de NVMM het eigenlijk heel goed doet. Alleen al het feit dat alle vakgroepen en maatschappen meedoen, academisch en niet-academisch is bijzonder. Verder zijn wij al in de derde cyclus en ook dat is ruim binnen de voorhoede.

Ondersteuning van de financiering

De komst van 'kwaliteitsgelden' via de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialististen (SKMS) heeft ertoe geleid dat de visiteurs de afgelopen twee jaar betaald kregen voor het uitvoeren van visitaties. Daarnaast worden uit deze gelden ook andere kwaliteitsprojecten gefinancierd. Zo gaat de AVC in 2012 verder automatiseren: er komt een webbased programma waarmee planning en administratie van de AVC kunnen worden ondersteund en waar online vragenlijsten beschikbaar zijn en kunnen worden ingevuld. Verwachting is dat dit leidt tot lastenverlichting voor AVC-leden en gebruiksgemak voor te visiteren vakgroepen.

Is de verbetering zelf ook meetbaar?

Die vraag hebben wij ons, samen met anderen, gesteld in een afzonderlijk onderzoek waarin 15 jaar visiteren aan de hand van de aanbevelingen werd geanalyseerd.¹⁷ Hierbij bleek hoezeer het visiteren, zelfs in gestandaardiseerde vorm, onderhevig is aan variatie en zelf een tijdgebonden proces blijkt te zijn. Dat geldt voor de *normen*: wat begint als streefnorm waar een voorhoede al aan voldoet, verandert uiteindelijk in minimumnorm. Het geldt voor de *techniek*, moleculair-biologische diagnostiek heeft zich in de onderzoeksperiode ontwikkeld van droom tot dagelijkse praktijk. Het geldt ook voor de invloed van (externe) richtlijnen die juist de afgelopen decennia een grote vlucht hebben genomen. En het geldt zelfs voor de gebruikte

terminologie. Onder 'automatisering' werd bijvoorbeeld in 1995 heel iets anders verstaan dan in 2012.

Dit alles neemt niet weg dat 18 jaar visiteren onmiskenbaar bijgedragen heeft tot verbetering, al bleek dat moeilijk uitdrukbaar in maat en getal. Het bevestigt eens te meer onze indruk dat visiteren een *work in progress* is en, naar verwachting, ook blijft.

Dank aan Mireille Edens (statisticus), aan Margo Kusters, Karin Oostelbos, Roland Brimicombe en Gijs Ruijs, die de auteurs hebben geholpen de resultaten van 15 jaar visiteren te analyseren, en aan de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialististen (SKMS), die dit onderzoek heeft ondersteund.

Noten

1. Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie.
2. Landelijke Specialististen Vereniging opgegaan in de Orde van Medisch Specialististen (OMS).
3. Voor een samenvatting van de twee laatstgenoemde lijsten zie Bijlage I.
4. Algemene Visitatie Commissie (zie ook onder Visitatiecommissie wordt 'Algemeen').
5. Ad hoc visitatiecommissie: kleine commissie samengesteld voor het visiteren van een vakgroep waarin minimaal één lid van het AVC bestuur zit.
6. Concilium wordt het college genoemd dat binnen een Wetenschappelijke Specialististen Vereniging tot taak heeft toe te zien op de eisen die de toelating regelen tot het betreffende Specialisme.
7. Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Microbiologie.
8. Stichting Werkgroep Infectieziekten Preventie.
9. Commissie Kwaliteitsbevordering opgericht in 1992.
10. Onder Vakgroep(en) worden in dit artikel zowel maatschappen als vakgroepen als eenmanspraktijken begrepen.
11. Medisch Specialististen Registratie Commissie.
12. Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing van het Laboratoriumonderzoek op het gebied van de gezondheidszorg.
13. Vereniging voor Hygiëne en Infectiepreventie in de Gezondheidszorg.
14. Hervisiteer: tweede bezoek binnen de gebruikelijke termijn van 5 jaar.
15. In 2000 werd het laboratorium van het RIVM als eerste microbiologisch laboratorium door CCKL gecertificeerd. Vooral na 2004 volgden ook andere microbiologische laboratoria.
16. KISZ staat voor Kwaliteitsinventarisatie en KwaliteitsSignalering Zorgprocessen. De KISZ-lijst beoogt door middel van zelfevaluatie te registreren hoe effectief een maatschap afstemming en coördinatie van de zorg in de dagelijkse praktijk heeft geregeld. Zie ook: Handboek Kwaliteitsvisitatie, OMS 2005, p 30. te downloaden op de site van het Centraal Begeleidings Orgaan (CBO). Voor samenstelling van de KISZ-lijst Medische Microbiologie heeft de AVC de lijst van de Ned. Ver. van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) gebruikt.
17. Anno Lampe, Gijs Ruijs, Roland Brimicombe en Anton Buiting, artsenn microbioloog. "De onmeet-bare kant van kwaliteit Visitatie Vakgroepen Medische Microbiologie van 1995 tot 2009". Dit document is beschikbaar op de webpagina van de Commissie Kwaliteit, van de NVMM.

Bijlage I Samenvatting Algemene en Specieële Vragenlijst

Algemeen deel (A04)
<p>Algemeen overzicht: Naam hoofdvestiging, naam specialisten, samenstelling overige specialismen Vragen betreffende de maatschap / het samenwerkingsverband Wijze van aanstelling, rechtspositie Assistenten Vragen per specialist: - werkzaamheden - lidmaatschap Wetenschappelijke vereniging - (staf) bestuursfuncties - lidmaatschap commissies - gevolgde nascholingsactiviteiten Vragen betreffende de medische staf Overlegstructuren</p>
Specieel deel (2009, versie 7)
<p>Vakinhoudelijke afstemming binnen maatschap / samenwerkingsverband Samenwerking met - 1^e en 3^e lijn - analisten - ziekenhuishygiënisten - verpleegkundigen - arts-assistenten - overige medewerkers Samenwerking met - collega's van andere disciplines - huisartsen - GGD Laboratoriumvoorzieningen en management van het laboratorium</p>

Bijlage II Leden AVC van 1994 tot heden

Naam	lid AVC van	tot
C.F.H. Heijen	05-1994	01-1997
Dr. A.S. Lampe	05-1994	12-1997
Mw. dr. W.C. van Dijk	05-1994	09-1999
Mw. dr. E.M. Ter Meer-Veringa	05-1994	09-1999
Dr. A.J.A. van Griethuysen	05-1994	11-1999
Prof. dr. C.P.A. van Boven	05-1994	05-2002
Dr. W.P. Severin	11-1996	03-2003
Dr. W.L. Manson	01-1998	03-2006
Dr. A.G.M. Buiting	01-1998	03-2006
Mw. E.A.P.M. Thewessen	09-1999	10-2005
Mw. dr. G. Weers-Pothoff	12-1999	03-2008
Dr. R.J.A. Diepersloot	01-2001	01-2004
R.W. Brimicombe	03-2004	06-2012
Dr. F. van Tiel	05-2004	03-2010
F.W. Sebens	12-2005	heden
Mw. dr. van Elsacker-Niele	01-2006	03-2010
Dr. C.M. Verduin	01-2006	heden
Dr. A.A. van Zwet	12-2007	heden
Mw. L. M. Kortbeek	01-2010	heden
Mw. E.A.N.M. Mooi-Kokenberg	04-2011	heden
Mw. dr. A. Troelstra	12-2011	heden
Mw. dr. C.E. Visser	03-2012	heden

EurSafety Health-net

Grensoverstijgend project voor patiëntveiligheid in de Nederlands-Duitse Euregio

A.W. Friedrich, A. Voss, I. Daniels-Haardt, J.W.E.C. van Gemert-Pijnen, E. Stobbering, J. Scheres, M. Pulz, R. Köck, M.G.R. Hendrix

Trefwoorden

Euregio, patiëntveiligheid, grensoverstijgend project

Introductie

EurSafety Health-net is een Nederlands-Duits grensoverschrijdend project, de opvolger van het Euregioproject MRSA-net Twente/Muensterland.^{1,2} Doel van het project is de patiëntveiligheid en infectiepreventie in de grensregio te bevorderen. Het projectgebied omvat vier Nederlands-Duitse Euregio's: Eems Dollard Regio, EUREGIO Gronau-Enschede, Euregio Rijn-Waal en Euregio Rijn-Maas-Noord. Daarnaast is in de periode tot en met 2012 een partnerproject in de zuidelijkste regio (Euregio Maas-Rijn "euPrevent MRSA") uitgevoerd, waarvan ook een gedeelte van de Nederlands-Duits-Belgische regio deel uitmaakte (zie *figuur 1*). In het totale projectgebied wonen circa 12 miljoen mensen. Sinds medio 2011 wordt EurSafety Health-net geleid vanuit de afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Het project wordt financieel ondersteund door de Europese Commissie, de provincies Overijssel, Gelderland en Limburg en door de Duitse lidstaten Nordrhein-Westfalen en Niedersachsen. In december 2012 werd aan het project de Gezondheidsprijs Nordrhein-Westfalen toegekend.

Het project

Door concentratie van zorg in minder ziekenhuizen en groeiende mobiliteit van mensen in Europa komt het steeds vaker voor dat patiënten verschillende ziekenhuizen in een regio of land – ook over de grenzen van landen heen – bezoeken. Hiermee stijgt de kans op verspreiding van micro-organismen en infecties. Recente uitbraken van ziekenhuisbacteriën tonen het belang aan van expertise in het ziekenhuis en de strikte handhaving van de richtlijnen voor infectiepreventie. Maar ook een consequente samenwerking tussen zorginstellingen blijkt een basisvoorwaarde voor een succesvolle bescherming tegen infecties.

Omdat micro-organismen geen grenzen kennen, moeten alle partners in de gezondheidszorg samenwerken, ongeacht de grenzen van afzonderlijke instellingen, landen en beroepsgroepen. EurSafety Health-net heeft drie pijlers.

- Euregionale netwerkvorming
- Euregionale onderzoeksprojecten
- Euregionale communicatie en opleiding

Euregionale netwerkvorming

De hoofddoelstelling van het project is het opbouwen van euregionale netwerken tussen zorginstellingen waar een uitwisseling van kennis en technologie kan plaatsvinden en protocollen met elkaar worden afgestemd. Daarom nemen zo veel mogelijk actoren uit de gezondheidszorg langs de gehele grens, die in hun werk dagelijks met nosocomiale infecties en antibioticaresistente ziekteverwekkers omgaan, deel aan het netwerk van EurSafety Health-net. De betrokken ziekenhuizen, pleegzorginstellingen en eerste artspraktijken hebben zich ertoe verplicht te voldoen aan grensoverschrijdend vergelijkbare

A.W. Friedrich, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Ems-Dollart Regio, Nederland, A. Voss, Canisius Wilhemina Ziekenhuis, Nijmegen, Euregio Rijn-Waal, Nederland, afdeling Medische Microbiologie, Radboud Universiteit Nijmegen, Euregio Rijn-Waal, Nederland, I. Daniels-Haardt, A. Jurke, Landeszentrum für Gesundheit NRW, Münster, EUREGIO Gronau-Enschede, Duitsland, J.W.E.C. van Gemert-Pijnen, afdeling Communicatiewetenschappen, Universiteit Twente, Enschede, EUREGIO Gronau-Enschede, Nederland, E. Stobbering, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, Euregio Maas-Rijn, Nederland, J. Scheres, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, Euregio Maas-Rijn, Nederland, M. Pulz, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover, Duitsland, R. Köck, Institut für Hygiene, Universitätsklinikum Muenster, Muenster, EUREGIO Gronau-Enschede, Duitsland, M.G.R. Hendrix, Laboratorium voor Infectieziekten (Lvi), Groningen, Ems-Dollart Regio, Nederland.
Correspondentieadres: prof. dr. A.W. Friedrich, projectleider 'EurSafety Health-net', afdelingshoofd Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, e-mail: alex.friedrich@umcg.nl.

kwaliteitscriteria. Bij een succesvolle uitvoering wordt het euregionale EurSafety Health-net-keurmerk voor kwaliteit en transparantie toegekend.

Op dit moment zijn 117 Nederlandse en Duitse ziekenhuizen en 34 pleegzorginstellingen de zelfverplichting aangegaan te voldoen aan vergelijkbare gezamenlijk vastgelegde kwaliteitscriteria ter preventie van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO), zoals MRSA, ESBL en VRE. Het effect is zichtbaar: Sinds de start van het project is de zorggerelateerde MRSA-prevalentie in Duitse ziekenhuizen met een euregionaal kwaliteitscertificaat gehalveerd van 0,15 tot 0,08 per 1.000 ligdagen. Dit in tegenstelling tot ziekenhuizen buiten het projectgebied, waar de prevalentie nog stijgt of stabiel blijft. De verpleeghuizen in de Euregio Rijn-Waal (Nijmegen) hebben de kwaliteitsindicatoren voor verpleeghuizen ontwikkeld en de eerste prevalentie-meeting van zorggerelateerde infecties in verpleeghuizen mogelijk gemaakt.³ Op dit moment volgt de implementatie aan de Duitse kant. De grensoverstijgende patiëntenzorg in het euregio gebied wordt daarmee duidelijk veiliger. Aan het netwerk nemen tot op heden 900 medische experts van ziekenhuizen, GGD's, microbiologische afdelingen, verpleeghuizen en artspraktijken deel. Via de EurSafety-helpdesk (www.eursafety.eu) en in samenwerking met de euregionale patiëntenvereniging EPECS is bovendien een grensoverstijgend platform voor belangstellende professionals, burgers en patiënten ontstaan.

Euregionale onderzoeksprojecten

Behalve de vorming van een euregionaal netwerk gaat het binnen dit project ook om wetenschappelijk onderzoek ter preventie van zorggerelateerde infecties en onderzoek op het gebied van (zoönotische) antibioticaresistentie, 'neglected' virale infecties (bijvoorbeeld hepatitis E) en andere zoönosen (bijvoorbeeld EHEC), het voorschrijven van antibiotica en de gezondheidseconomische betekenis van hygiëne en microbiologie. Beschikbare epidemiologische informatie van landen verschilt vaak in de grensregio's. In een grote euregionale prevalentiestudie zijn ruim 29.000 patiënten in de grensregio bij opname in de ziekenhuizen gescreend.² De prevalentie van MRSA-dragerschap bij Duitse patiënten was hoger (1,6 per 100) dan in Nederlandse patiënten (0,3 per 100). Hoewel het verschil in prevalentie tussen Duitsland en Nederland blijft bestaan, is het opmerkelijk dat de euregionale MRSA-prevalenties lager zijn dan de gemiddelde prevalenties in hun respectieve landen. Andere studies tonen aan dat er geen verschil is in het voorkomen van livestock (LA)-MRSA.^{4,5} Samenhangend met de concentratie van varkenshouderijen langs de grens is de prevalentie van LA-MRSA in de Duitse grensregio duidelijk hoger dan de gemiddelde prevalentie in Duitsland.^{2,5} In Duitsland ligt de prevalentie van MRSA uit bloedkweken gemiddeld nog

Figuur 1. Het EurSafety Health-net projectgebied in de Nederlands-Duitse grensregio en de vijf Euregio's, de Eems-Dollard Regio, EUREGIO Gronau-Enschede, Euregio Rijn-Waal en Euregio Rijn-Maas-Noord en de Euregio Maas-Rijn.



32 keer hoger dan in Nederland,⁶ wat duidelijk maakt dat het bij de bestrijding van MRSA niet alleen gaat om lage prevalentiecijfers, maar ook om een reductie van ziektelast. De euregionale studies over de (moleculaire) epidemiologie van BRMO's en andere onderzoeksvragen rondom infectiepreventie tot op heden geleid tot in totaal 20 wetenschappelijke publicaties.

Euregionale communicatie en opleiding

De derde pijler is de euregionale communicatie en opleiding. Hier zijn deelprojecten actief ter ontwikkeling van twee academies voor zorgpersoneel, voor het vormen van een netwerk tussen GGD's én voor het waarborgen van patiëntenbelangen. De MRSA-net Q&A database (www.mrsa-net.nl) die door de projectpartner aan de Universiteit Twente was ontwikkeld, wordt binnen het EurSafety als onlinedashboard (www.infectionmanager.nl) verder ontwikkeld. Ter verhoging van de toegankelijkheid van de informatie zijn inmiddels EurSafety-apps ontwikkeld. Een app voor het gebruik van antibiotica in Duitse huisartspraktijken, een tweede app voor MRSA-protocollen, een derde app voor de surveillance van infecties in verpleeghuizen. Doel is om deze apps aan te passen voor een grensoverstijgend gebruik.

Conclusie

Het project is in 2012 beloond met de Gezondheidsprijs Nordrhein-Westfalen. De prijs werd uitgereikt door de minister van Gezondheid van Nordrhein-Westfalen, mevrouw Barbara Steffens. EurSafety Health-net heeft de prijs ontvangen omdat het project op innovatieve wijze bijdraagt aan het verbeteren van de infectiepreventie voor patiënten in de Nederlands-Duitse grensregio en daarmee ook aan de patiëntveiligheid. Doordat de

complete medische zorgketen, zowel in de ambulante als de stationaire zorg, in het project centraal staat, kunnen de inzichten die gedurende de projectlooptijd ontstaan, rechtstreeks dienen als grondslag voor maatregelen in andere regio's in de betrokken buurlanden, maar ook elders in Europa. Een onderling goed afgestemde en transparante aanpak met betrekking tot kwaliteitsnormen, waardoor BRMO tijdig wordt geïdentificeerd en geëlimineerd, leidt tot gestructureerde, talrijke en duurzame voordelen voor de gehele grensregio. De uitbreiding van het EurSafety Health-netprincipe langs andere grensregio's (het hele Nederlands-Belgische grensgebied, Duitsland-Polen) is een belangrijk speerpunt van het project. Dit effent de weg voor veilige behandelingen in de grensgebieden en daarmee voor toekomstige Europese zorg-euregio's. Zo wil EurSafety Health-net eraan bijdragen dat een van de hoofd-doelstellingen van de Europese Unie, het vrije grensverkeer wat betreft de gezondheidszorg, duurzaam positief wordt beïnvloed.

Referenties

1. Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill.* 2010;15(41).
2. Köck R, Brakensiek L, Mellmann A, Kipp F, Henderikx M, Harmsen D, et al. Cross-border comparison of the admission prevalence and clonal structure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect.* 2009;71:320-6.
3. Eikelenboom-Boskamp A, Cox-Claessens JH, Boom-Poels PG, Drabbe MI, Koopmans RT, Voss A. Three-year prevalence of healthcare-associated infections in Dutch nursing homes. *J Hosp Infect.* 2011;78:59-62.
4. Köck R, Siam K, Al-Malat S, Christmann J, Schaumburg F, Becker K, et al. Characteristics of hospital patients colonized with livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. (MRSA) CC398 versus other MRSA clones. *J Hosp Infect.* 2011;79:292-6.
5. van Cleef BA, Kluytmans JA, van Benthem BH, Haenen A, Monen J, Daniels-Haardt I et al. Cross border comparison of MRSA bacteraemia between The Netherlands and North Rhine-Westphalia (Germany): a cross-sectional study. 2012. *PLoS One.* 7(8)6...

SKML introduceert MUSE

Eerste resultaten op congres in juni bekend

G.I. Andriess

Externe kwaliteitsbewakingsprogramma's of rondzendingen vormen een essentieel onderdeel van het kwaliteitsstelsel van een medisch-microbiologisch laboratorium. Wanneer dit onderdeel ontbreekt, zal een accreditatie niet kunnen worden verleend. Met de door de Raad van Accreditatie (CCKL) voorgenomen overstap van de nationale 4^e Praktijkrichtlijn op de internationale ISO 15189-norm, wordt een stap vooruit gezet in het verbeteren van de uniformiteit van de accreditatie van Nederlandse laboratoria en harmonisatie voor de internationale laboratoriumwereld.

Een vergelijkbare ontwikkeling is te ontwaren bij het Nederlandse instituut voor externe kwaliteitsbewakingsprogramma's, de SKML (Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek). De SKML introduceert MUSE, het geüniformeerde score- en rapportagesysteem dat de SKML in 2013 in gebruik neemt voor alle secties en alle rondzendingen. Het doel van de introductie van MUSE is het aanbieden van een uniform score- én rapportagesysteem, analoog aan systemen van vergelijkbare internationale instituten.

Drie soorten rapportages

Begin februari heeft de SKML al een handleiding aangeboden aan de deelnemers van rondzendingen. In MUSE zijn drie soorten rapportages te onderscheiden:

1. determinatierapportages voor rondzendingen zoals virologie, parasitologie, bacteriologie;
2. casusgerichte kwalitatieve rapportages voor rondzendingen zoals hepatitis-ABC-serologie;
3. bepalinggerichte kwantitatieve en kwalitatieve rapportages voor rondzendingen zoals immunologie, endocrinologie en prenatale screening.

Sommige rapportages kennen mengvormen van bovengenoemde drie soorten.

Hoofdgedachte

De hoofdgedachte van MUSE is de uniformering van de scoresystemen en daarnaast de uniformering van de rapportagesystemen. In de scoresystemen wordt gewerkt met scores die lopen van -2 tot +2, waarbij de negatieve



scores zijn gereserveerd voor potentieel ernstige complicaties die zich zouden kunnen voordoen als het onderzoek aan een patiënt was geweest. In het kader van 'bad performer'-beleid en accreditatie wordt internationaal steeds vaker gewerkt met minimaal acceptabele criteria. Daarom is in MUSE het begrip Minimaal Acceptabele Prestatie of Minimal Acceptable Performance, de MAP, geïntroduceerd. MAP's worden vastgesteld per ronde, respectievelijk voor determinaties, voor kwalitatieve onderzoeken, voor kwantitatieve onderzoeken en voor conclusievragen. Bij kwantitatieve onderzoeken zijn de scores en de MAP gebaseerd op het Six Sigma-concept.

Veranderingen

Met de introductie van MUSE komt er voor een aantal rondzendingen een significante verandering in de lay-out van QBase. Met name voor de deterministische rondzendingen (parasitologie, bacteriologie, virologie) is de lay-out veranderd. De multiplechoicevragen aan het begin zijn vervallen en vervangen door een lijst met organismen die is uitgebreid met conclusies ("Doorgestuurd", "Geen parasieten" etc.). De nieuwste versie van QBase is vanaf begin februari geschikt gemaakt voor de introductie van MUSE.

Congres De Juiste Score

Met de start van de implementatie van MUSE wordt een grote stap gezet in de richting van harmonisatie en uniformering van de score- en rapportagesystemen van de SKML. Op 11 juni 2013 vindt het SKML-congres De Juiste Score (De Reehorst te Ede) plaats waar het MUSE-systeem en de eerste resultaten ervan worden besproken. Ook zal er dan aandacht zijn voor de samenhang van MUSE met CCKL en ISO 15189-accreditatie.

CCKL zoekt vakdeskundigen voor kwaliteitsbeoordeling

Het CCKL is een onderdeel van de Raad voor Accreditatie (RvA) en verzorgt de kwaliteitsbeoordeling van de Nederlandse medische laboratoria. Het CCKL wordt gedragen door het 'veld': vakdeskundigen en teamleiders zijn werkzaam in het vakgebied dat zij auditeren en zijn niet in dienst van het CCKL of RvA. Het is van groot belang dat er voldoende artsen-microbioloog, medisch-moleculair microbiologen en kwaliteitsfunctionarissen beschikbaar blijven om dit systeem in stand te houden. Momenteel is er een tekort aan vakdeskundigen en doet het CCKL de volgende oproep:

Voor de beoordeling van de medisch-microbiologische laboratoria zoekt het CCKL met spoed vakdeskundigen.

Training

Aan aspirant-vakdeskundigen wordt een externe auditorentraining aangeboden door de RvA/CCKL. Het betreft een driedaagse training Kwaliteit- en Beoordelingsdeskundige CCKL, die wordt gegeven in hotel Het Speulderbos in Garderen. Deze driedaagse training is inclusief twee overnachtingen (vanwege een kort avondprogramma), die door de RvA/CCKL worden geregeld en betaald.

Tijdens de training wordt ook aandacht besteed aan de transitie van de huidige Praktijkrichtlijn naar de ISO 15189-norm.

Na het volgen van de training loopt u als waarnemer een keer mee met een beoordelaar, voordat u zelf als vakdeskundige wordt ingedeeld. In de planning probeert de RvA/CCKL de vakdeskundigen, afhankelijk van beroepsgroep en aanbod, twee tot drie keer per jaar in te delen.

Trainingsdata

De eerstvolgende auditorentraining in 2013 is gepland op 19, 20 en 21 juni 2013. Er zijn nieuwe aanmeldingen nodig en er is nog plaats!

Op 4, 5 en 6 september 2013 wordt er wederom een auditorentraining georganiseerd. Ook organiseert de RvA/CCKL elk jaar auditorendagen. Daar komen nieuwe ontwikkelingen ter sprake, kunnen auditoren ervaringen uitwisselen en wordt bijscholing gegeven in de vorm van cases.

Vergoeding

De vergoeding per auditdag is € 300,- voor de vakdeskundigen en € 600,- voor de teamleider, bedoeld als onkostenvergoeding (voor reis- en dinerkosten). Daarnaast wordt de hotelovernachting voorafgaande aan de audit inclusief ontbijt door de RvA/CCKL betaald.

Als vakdeskundige werk je mee aan het verhogen van de kwaliteit in algemene zin. Het optreden als vakdeskundige wordt ervaren als erg leerzaam en vooral leuk om te doen. Geïnteresseerden kunnen zich aanmelden bij Steffie Wind (swind@cckl.nl) of Els Schoemaker (eschoemaker@cckl.nl).



Van goulash en boerenkool: een terugblik op de uitwisseling met Hongarije

G.J.H.M. Ruijs

Het is alweer enkele jaren geleden dat het NVMM-bestuur aankondigde dat – bij wijze van proef – een uitwisseling zou worden georganiseerd tussen Hongaarse medisch-microbiologische laboratoria en hun Nederlandse tegenhangers. De gedachte erachter was dat Europa (lees: de Europese Unie) de laatste jaren aan belang was gaan winnen. Dat kon je merken aan allerlei signalen, zoals de EU Directive van vrije vestiging van professionals (DIRECTIVE 2005/36/EC) met wederzijdse erkenning van diploma's, de opkomst van Europese examens voor bepaalde medische specialismen, de toenemende financiële slagkracht van de European Society for Medical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) met al z'n werkgroepen en richtlijnen, de geboorte van het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) in Stockholm, etc. Als Europa met haar 27 lidstaten belangrijker voor ons zou gaan worden, dan moesten we maar eens wat beter op werkvloerniveau met elkaar kennis gaan maken. Zo gezegd, zo gedaan.

Uitwisseling

Er waren meer redenen om de keuze voor de uitwisseling te laten vallen op Hongarije, zoals het feit dat Hongarije als ex-Oostblokland een volledig andere voorgeschiedenis had dan Nederland, wat leerzame contrasten beloofde met wat we hier als normaal beschouwen. Het land kende daarnaast een bruto binnenlands product per inwoner

dat veel kleiner was dan het Nederlandse. Ook had ik een goede persoonlijke relatie met Erzsébeth Nagy, hoogleraar medische microbiologie in Szeged, actief in de UEMS en in het bestuur van de ESCMID. Ten slotte speelde nog dat ik het plan had om een onderafdeling binnen de ESCMID op te starten voor arts-assistenten (nu: AIOS) medische microbiologie, en, zoals te verwachten, arts-assistenten infectiologie. Erzsébeth Nagy kon hier hulp bieden om het goed in het ESCMID-bestuur te laten landen. Dit plan is kort daarna ook gerealiseerd in de vorm van de oprichting van de Trainee Association binnen de ESCMID, waarvan Nathalie van Burgel, toen voorzitter van de NVAMM, de eerste voorzitter is geworden.

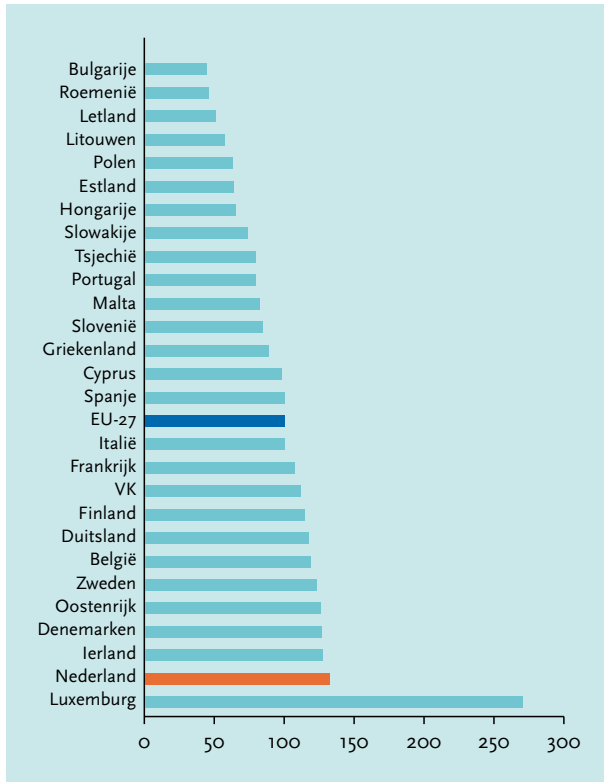
Om het idee van de uitwisseling plompverloren in de algemene ledenvergadering te deponeren, leek geen goed plan. We moesten als bestuur natuurlijk wel met een leuk en inspirerend verhaal komen voor een eerste bezoek aan een Hongaars lab. En er was er natuurlijk maar één die dat zou kunnen, Bartelt de Jongh. Gelukkig reageerde hij zeer enthousiast op de eerste schets van de plannen. Hij zocht een van zijn AIOS, Babette van Hees, aan om mee te gaan en ze gingen aan de slag. Een van de ideeën was namelijk om er een kwaliteitsvisitatie volgens de NVMM-regels van de Hongaarse collega's en hun lab aan te koppelen. Dit unieke Nederlandse fenomeen, dat zoveel heeft bijgedragen aan de kwaliteitsontwikkeling van de Nederlandse medische microbiologie, zou bij de Hongaarse collega's geïntroduceerd kunnen worden, om te zien of het in den vreemde zou kunnen aanslaan. Dat hield in dat alle documenten, te weten Beroepsprofiel, Algemene deel en Speciële deel van de visitatie in het Engels moesten worden vertaald. Erzsébeth Nagy was daarin erg geïnteresseerd, en, eerlijk is eerlijk, het is ook een onderdeel van ons kwaliteitsbeleid waarop we in Nederland erg trots mogen zijn.

Figuur 1. De Donau, traag stromend door Budapest



G.J.H.M. Ruijs, arts-microbioloog, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten Isala klinieken, Zwolle, e-mailadres: g.j.h.m.ruijs@isala.nl

Figuur 2. Index volume bbp per inwoner (2010)



Contacten

Babette en Bartelt zijn vervolgens naar Szeged afgereisd, waar ze zeer gastvrij door Erzsébeth en haar collega's werden onthaald in de Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet van de Általános Orvostudományi Kar, van de Szent-Györgi Albert Klinikai Központ. Ze werden uitgebreid en in alle openheid rondgeleid door het medisch-microbiologisch laboratorium en door het IC-paviljoen van het academisch ziekenhuis. Stof voor een fantastisch inspirerende presentatie in de ledenvergadering van november 2008, waar de plannen voor de uitwisseling werden uiteengezet, inclusief de mogelijkheid om de kosten (grotendeels) vergoed te krijgen.

Aan de Hongaarse kant maakte professor Nagy, met haar kennis van de Hongaarse collega's en hun labs, alvast een lijst met geschikte kandidaten om met de Nederlandse collega's te matchen. Uiteindelijk waren er zes inschrijvingen aan de Nederlandse kant, variërend van medisch- microbiologisch laboratorium tot HLO-opleiding (Barbara Kesztyüs en Alewijn Ott, Lvl; Hanneke Berkhout, VieCurie; Dick van Soelingen, Edmee Bowles, Referentielaboratorium voor Mycobacteriën, RIVM; Annelies van Goor en Jolanda van Schie, Hogeschool Leiden, en Sunita Paltansing, LUMC; Frank van Tiel en Petra Wolfs, MUMC; Rob Klont, Ron Hendrix en Adri van der Zanden, LabMICTA; Gijs Ruijs, Isala klinieken, en Nathalie van Burgel, LUMC).

Figuur 3. De Klinikai Mikrobiológiai van professor Nagy.



Daar konden de Hongaarse partners door Erzsébeth Nagy bij worden gezocht. Zo gezegd, zo gedaan, althans zo leek het. Want communiceren met een Hongaarse collega gaat niet zomaar. Ondanks de beschikking over de juiste e-mailadressen en interventies van Erzsébeth Nagy is het Hanneke Berkhout en Adri van der Zanden et al. niet gelukt om contact te leggen met de Hongaarse collega's. Het bleek dus niet zo eenvoudig te liggen.

De overige uitwisselingsbezoeken hebben wel plaatsgevonden, hoewel weer niet alle Hongaarse collega's in Nederland een tegenbezoek hebben gebracht. Het is zeer de moeite waard de – uitstekende – verslagen van de uitwisseling eens in te kijken. Ze zijn beschikbaar op www.nvmm.nl/hongarije.

Taalbarrière

Welke conclusies kunnen we nu uit dit experiment trekken? Het bleek niet eenvoudig te zijn om met alle Hongaarse kandidaat-labs contact te leggen. Wat daar de reden voor is geweest, is niet duidelijk, maar het bevreemdt wel. Zou de vaak gebrekkige beheersing van de Engelse taal hen parten spelen? Ook het leggen van contacten op verenigingsniveau, met de voorzitter van de Hongaarse zustervereniging lukte niet. Dit is overigens niet uniek, want toen ik de Europese zusterverenigingen zowel via de mail als via de post hun mening vroeg over dat idee om een Europese AIOS-onderafdeling van de ESCMID op te richten, is niet iedere zustervereniging er in geslaagd er binnen een acceptabele termijn op te reageren. En dit is een understatement. Dat heeft me toen wel verrast, want je gaat er van uit dat wat je zelf gewend bent aan niveau ook elders in Europa toch wel haalbaar moet zijn. Zo ingewikkeld is het tenslotte ook weer niet. De redenen dat dit blijkbaar niet lukt? Deels gebrek aan financiën, deels onvermogen om iets gezamenlijks goed van de grond te krijgen of een combinatie daarvan?

Algemeen geldende, verstrekkende conclusies trekken uit de enkele bezoeken die er vanuit Nederland gebracht zijn, is natuurlijk niet mogelijk. Daarvoor was de 'steekproef' natuurlijk groot noch aselekt genoeg. Bovendien zijn conclusies gebaseerd op waarnemingen die vanuit het referentiekader van de waarnemer zijn gedaan. Het zegt dus niet alleen over wat waargenomen wordt, maar ook over wie waarneemt.

De medische microbiologie in Hongarije

Hongarije telt 10 miljoen inwoners, 75-80 microbiologische laboratoria en 90 artsen-microbioloog. Er zijn vier grotere, academische laboratoria voor medische microbiologie. Daarnaast zijn er lokale ziekenhuislaboratoria en zo'n 20 'public health' laboratoria. Veel van deze laboratoria, waaronder 16 van de 20 'public health' laboratoria, zijn de laatste jaren geprivatiseerd. Afgezien van de academische laboratoria beschikken lang niet alle overige labs over artsen-microbioloog of 'medisch microbiologen'. Dat houdt in dat veel ziekenhuizen geen toegang hebben tot medisch-microbiologische know how.

Het beroepsprofiel van een Hongaarse arts-microbioloog verschilt nogal van het onze. Intercollegiale consultatie maakt er bijvoorbeeld geen deel van uit, al worden bijzondere bevindingen wel doorgebeld. Niet naar de behandelaar, maar naar de infectiologie, die het consult met de behandelaar verder afwikkelt. Infectiepreventie maakt er evenmin deel van uit. Ook dat valt onder een aparte afdeling, onder leiding van een arts met vaak een public health achtergrond.

Figuur 4. Het Korani Referentielaboratorium voor Mycobacteriën



Wat de labs betreft viel de staat van het machinepark erg mee. Veel van de apparatuur die je in Nederlandse labs aantreft als een Vitek, MGIT, de Hain GenoType® MTBDRplus Assay, BACTEC, VIDAS, LightCycler etc. zijn up-to-date, aangeschaft op leasebasis. Laboratoriumexpertise is zeker in ruime mate aanwezig, getuige de resultaten bij rondzendingen. Verrassend was het mooie decentrale elektronische aanvraagstelsel, met verplichte velden.

Een wonderlijk verschil met onze situatie is dat het dagelijks aflezen van de platen wordt gedaan door de academische staf. De analisten zetten diagnostiek in en werken uit datgene wat volgens de academicus moet worden uitgewerkt.

Wat een geïntegreerde benadering van de patiënt met een infectieziekte geen goed zal doen is dat bepaalde diagnostische deelgebieden in aparte laboratoria worden geconcentreerd. Er is van oudsher een aparte tuberculosekolom en een aparte public health-/gastro-enteritiskolom.

De salarissen liggen buitengewoon laag; een analist verdient netto per maand € 300,- en een fulltime hoogleraar € 1000,- netto. Bij de poortspecialismen is het gebruikelijk dat de arts zijn schamele basissalaris kan verdrievoudigen met bijdragen onder tafel direct van de patiënt. In de medische microbiologie is dat niet goed mogelijk. Helaas is er de laatste jaren zeer weinig animo voor het vak van arts-microbioloog te constateren en het zijn vooral vrouwen die kiezen voor de medische microbiologie. In heel Hongarije zijn slechts 10 AIOS. De opleiding beslaat net als bij ons vijf jaar; de opbouw is echter wel degelijk anders. De eerste twee jaar worden betaald, daarna dient men een baan te zoeken voor de laatste drie jaar. Deze laatste drie jaar kunnen dus ook worden doorgebracht in een klein perifeer laboratorium, met of zonder arts-microbioloog. Aan het eind van de opleiding moet een zware eindtoets worden afgelegd, theoretisch en praktisch. Dit examen duurt bij elkaar vijf dagen. Sinds enkele jaren heeft men ook niet-artsen toegestaan 'medisch microbioloog' te worden.

In Hongarije kent men niet zoiets als een MLO- of HLO-opleiding medische microbiologie voor analisten, zoals we die hier kennen, met theorie en praktijk. Er bestaat wel een opleiding voor analisten, die beslaat vier jaar, maar bevat slechts theorie en geen praktijk. Daarnaast is deze opleiding niet specifiek gericht op de microbiologie, maar blijft het een mix met KCL, hematologie en PA.

Terugblik

Zo terugkijkend heb ik wel het gevoel, meer kan het ook niet zijn, dat ik een redelijk betrouwbare indruk heb gekregen van het reilen en zeilen in de Hongaarse medische microbiologie. Van collega's die het niet in alle opzichten makkelijk hebben, om een understatement te gebruiken. Je realiseert je de werkelijk enorme verschillen

Figuur 5. Het Parlementsgebouw in Budapest.



binnen de EU op ons vakgebied. Dat ze in sommige landen nog een heel eind te gaan hebben. En omgekeerd, dat de wijze waarop we ons vak hier in Nederland hebben ingericht, qua opvatting van het vak, de geïntegreerde aanpak, qua organisatie, qua kwaliteitsbeleid enz. enz. toch wel van een erg hoog niveau is, al ligt het ons niet dat hardop van onszelf te zeggen. Maar af en toe moesten we dat misschien toch maar durven.

Persoonlijk heb ik bezoeken in het buitenland aan collega's in hun ziekenhuis en hun laboratorium altijd erg inspirerend gevonden. Vaak in de zijlijn van een bezoek

aan een ICAAC of een ECCMID. Volgend jaar is er weer een ECCMID, in Berlijn. Zou leuk zijn om daar een lab van een Berlijns ziekenhuis te bezoeken. Of moeten we daarvoor naar Düsseldorf, of misschien Mönchengladbach, of anders Wuppertal .?

Veel dank ben ik verschuldigd aan alle collega's die aan dit project hebben meegewerkt: Babette van Hees, Bartelt de Jongh, Nathalie van Burgel, Barbara Kesztyüs, Alewijn Ott, Dick van Soolingen, Edmee Bowles, Annelies van Goor, Sunita Paltansing, Frank van Tiel en Petra Wolfs,

Microbiologie in Londen

A.L.M. Vlek

Het St Thomas' Hospital in Londen vormt samen met het Guy's Hospital de Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust: een opleidingsziekenhuis met ruim 1100 bedden en 12.500 medewerkers. De meeste patiënten komen uit het zuidelijke deel van de stad, maar het adherentiegebied strekt zich uit tot ver buiten Londen.

De afdeling Medische Microbiologie bevindt zich in het St Thomas' Hospital, aan de zuidoever van de Thames, recht tegenover de Big Ben (figuur 1). Behalve een groot diagnostisch lab is er een grote researchafdeling waar vooral veel onderzoek wordt gedaan op het gebied van MRSA, tuberculose, *Clostridium difficile* en ziekenhuisinfecties en resistentie op de Intensive Care. Al met al leek dit voor mij de perfecte plek om mijn resterende zes maanden onderzoekstijd door te brengen.

Gedurende mijn zes maanden in het 'Tommie's' heb ik onderzoek gedaan naar de detectie van uitbraken op de Intensive Care, een onderzoeksproject in samenwerking met de universiteiten van Oxford en Nottingham en de London School of Hygiene and Tropical Medicine. Naast mijn onderzoekstaken was er gelukkig ook voldoende mogelijkheid om mee te kijken op het lab, aanwezig te zijn

bij alle overdrachten en besprekingen en om één dag per week samen met de microbioloog de IC te bezoeken en consulten te doen, zodat ik uiteindelijk de hele afdeling Microbiologie goed heb leren kennen.

Overeenkomsten

De Medische Microbiologie in het St Thomas' Hospital is een van de afdelingen met het mooiste uitzicht van het ziekenhuis: het laboratorium virologie kijkt recht uit op de Houses of Parliament en de Big Ben. Op de afdeling zijn ongeveer 12 registrars (opleidingsassistenten) werkzaam, en één tot twee Foundation Doctors (artsen in hun Foundation Programme, voorafgaand aan een medische vervolgopleiding). Het opleidingsschema vertoont veel overeenkomsten met het Nederlandse opleidingsschema, met aparte stages voor virologie, bacteriologie, parasitologie, mycologie, public health en wetenschappelijk onderzoek. Ook in Engeland heeft het competentiegericht opleiden zijn intrede gedaan en kennen ze de CAT (Critically Appraised Topic) en DOPS (Direct Observation of Practical Skills; bij ons Korte Praktijk Beoordeling (KPB)). Het beroepsprofiel wordt in het opleidingsplan als volgt omschreven: "The role of medical microbiologists and virologists in the UK is to give advice on the diagnosis and management of infection, to give advice on the prevention and control of infection, to liaise between the laboratory and clinical teams (including those responsible for Public Health), and to ensure that the laboratory produces high quality, clinically relevant results."

Net als in Nederland is de duur van de opleiding vijf jaar. Het is ook mogelijk om in zes jaar een duaal traject van zowel Medische Microbiologie als Infectiologie te volgen. Ook het dagelijkse werk op de afdeling en in het laboratorium vertoonde veel overeenkomsten met de Nederlandse situatie: de overdracht op maandagochtend, de consulten en consultregistratie en de dagelijkse bespreking op de

Figuur 1. St Thomas' Hospital gelegen aan de zuidoever van de Thames, van bovenaf gezien.



A.L.M. Vlek, AIOS Medische Microbiologie, UMC Utrecht / St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, HP Go4.614, Postbus 35500, 3508 GA Utrecht, a.vlek@umcutrecht.nl

Intensive Care waren redelijk vergelijkbaar met wat ik gewend was. Op het bacteriologisch laboratorium werd gewerkt met de VITEK, en in mijn eerste week op de afdeling werd ook hier een MALDI-TOF MS geïnstalleerd (figuur 2).

Verschillen

Naast al deze overeenkomsten waren er natuurlijk ook grote verschillen. De Engelsen doen de dingen graag anders, en vooral niet zoals in Europa. Ze gebruiken dan ook hun eigen breekpunten van de British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). De BSAC voorziet ook in een groot aantal richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van infectieziekten. Het antibioticabeleid in het ziekenhuis is vastgelegd in een uitgebreid formularium dat vrij veel overeenkomsten heeft met het beleid in Nederland. Door de hogere incidentie van resistente micro-organismen is de empirische antibiotische therapie echter toch vaak breder en is het minder vaak mogelijk aan de hand van de kweekresultaten de therapie te versmallen. Het internationale passagiersverkeer van en naar Londen is enorm, en de inwoners van de stad zijn afkomstig van over de hele wereld (één op de drie inwoners van Londen is afkomstig van buiten het Verenigd Koninkrijk). Hierdoor worden relatief veel "exotische" infectieziekten gezien. Londen heeft een grote Indiase en Pakistaanse gemeenschap, waardoor ook import van multiresistente stammen uit deze regio regelmatig voorkomt.

Infectiepreventie

Ook op het gebied van de infectiepreventie zijn er verschillen. Het St Thomas' Hospital bestaat al sinds 1215, en is onder andere bekend doordat Florence Nightingale er in 1860 de eerste Nursing School opende. In 1868 werd begonnen met de bouw van een nieuw ziekenhuis op de huidige lokatie: dit was een van de eerste ziekenhuizen die

Figuur 2. Deel van het bacteriologisch laboratorium: de bloedkweektafel.



Figuur 3. Bureaubladachtergrond van al het personeel in het ziekenhuis.



werden gebouwd volgens het door Florence Nightingale populair geworden "pavilion principle" (afzonderlijke afdelingen verbonden door lage gangen met als doel een betere ventilatie en scheiding van patiënten met infectieziekten). Dit nieuwe ziekenhuis werd geopend in 1896, en ondanks nieuwbouw en vele renovaties zijn veel afdelingen nog altijd sterk verouderd.

De verpleegafdelingen bestaan niet uit één-, twee- of vierpersoonskamers, maar vaak uit twee ruimtes met tien of twaalf bedden (één voor mannen en één voor vrouwen). Elke afdeling beschikt over een of meer 'siderooms' voor verpleging in isolatie, maar doorgaans zijn er niet voldoende van deze kamers beschikbaar om alle patiënten met BRMO te isoleren. Het isolatiebeleid is dan ook aanzienlijk anders in Nederland: MRSA-positieve patiënten gaan in isolatie, VRE-positieve patiënten bij voorkeur ook (als de beschikbaarheid van siderooms dit toelaat), maar ESBL-positieve patiënten worden niet in isolatie verpleegd. Aangezien er voor ESBL-positieve patiënten geen infectiepreventiemaatregelen gelden, wordt contactonderzoek bij deze patiënten niet verricht.

Uitbraken

De bestrijding van MRSA vormt een belangrijke taak van het 'infection prevention team' van het ziekenhuis. Na een sterke stijging van het aantal MRSA-bacteriemiën kwam in 2005 de bestrijding van MRSA in Engeland hoog op de agenda en kwam er meer geld beschikbaar voor infectiepreventie. Dit nieuwe beleid heeft geleid tot een sterke daling in het aantal MRSA-bacteriemiën in Engeland, dat nu weer terug is op het niveau van halverwege de jaren 90 van de vorige eeuw. Nog altijd is de bestrijding van MRSA een van de belangrijkste activiteiten op het gebied van infectiepreventie, waarbij continue voorlichting en bewust-

wording van alle ziekenhuismedewerkers een belangrijke plaats inneemt (figuur 3).

De beperkte mogelijkheden van het 'infection prevention team' en de slechte staat van sommige delen van het ziekenhuis leiden ook tot meer problemen met *Clostridium difficile* en het norovirus: toen ik in januari 2012 voor het eerst in het ziekenhuis kwam werd er gewaarschuwd voor norovirus (figuur 4); toen ik eind juni 2012 uit Londen vertrok was dit onveranderd.

Figuur 4. Waarschuwingsscherm voor norovirus bij de hoofdingang van het ziekenhuis.



Figuur 5. Voor het St Thomas' Hospital.



De onderwerpen die aan bod kwamen tijdens de wekelijkse refereeravond bleken een goede afspiegeling te zijn van deze belangrijke actuele problematiek: elke week werd wel een artikel besproken over vancomycine MIC's bij MRSA, toepassing van daptomycine bij MRSA of bestrijding van *Clostridium difficile*.

Dit half jaar in Londen is voor mij een ontzettend leerzame periode geweest waarin ik zowel kennis heb opgedaan van de klinische microbiologie in Engeland als heb kunnen werken aan een interessant onderzoeksproject. Daarnaast heb ik ervaren hoe bijzonder het is om te werken op een afdeling waar ondanks de tientallen verschillende nationaliteiten nog steeds een echte Engelse sfeer heerst: microbiologen mét stropdas, de hele dag door thee, 's middags fish&chips, en 's avonds naar de pub!

Sinds juli 2012 ben ik weer – MRSA-negatief! – terug in het UMC Utrecht en het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein.

Hiv-1-antiretrovirale resistentie in Afrika ten zuiden van de Sahara

K.C.E. Sigaloff, R.L Hamers

Inleiding

Kim Sigaloff en Raph Hamers zijn beiden internist-infectioloog i.o. en als onderzoeker verbonden aan het Department of Global Health, Academisch Medisch Centrum te Amsterdam. Hun beider promoties over antiretrovirale resistentie in Afrika vonden plaats op 7 februari 2013 aan de Universiteit van Amsterdam (promotor prof. dr. T. Rinke de Wit). De onderzoeken beschreven in hun proefschriften zijn uitgevoerd binnen het PharmAccess African Studies to Evaluate Resistance (PASER)-netwerk. PASER is een samenwerkingsverband van hiv-klinieken, medische laboratoria en onderzoeksgroepen in Kenia, Nigeria, Oeganda, Zambia, Zimbabwe en Zuid-Afrika. Ter gelegenheid van hun beider promoties werd op 6 februari in het AMC een symposium gehouden over hiv-resistentie en de toekomst van antiretrovirale therapie in Afrika. Het symposium richtte zich op de vraag welke investeringen nodig zijn om duurzame hiv-behandeling in ontwikkelingslanden te waarborgen en hiv-resistentie te voorkomen. Sprekers waren Nederlandse en Afrikaanse onderzoekers en beleidsmakers van de Nederlandse overheid en Wereldgezondheidsorganisatie (www.aighd.org).

Trefwoorden

Hiv-1; antiretrovirale therapie; antiretrovirale resistentie; Afrika

Hiv-behandeling in Afrika

Een van de grootste medische succesverhalen van het begin van deze eeuw is het op grote schaal beschikbaar maken van antiretrovirale combinatietherapie (ART) voor de behandeling van hiv-infecties in Afrika ten zuiden van de Sahara. Dit is de regio die nog steeds het hardst wordt getroffen door de wereldwijde hiv-epidemie, met 23 van in totaal 34 miljoen (68%) hiv-geïnfecteerden. Naar schatting hebben nu ruim zes miljoen hiv-geïnfecteerde Afrikanen toegang tot ART, de helft van de mensen die de behandeling urgent nodig hebben.

Een van de sleutels tot het succes is het feit dat behandelprogramma's vereenvoudigde behandelrichtlijnen hanteren, de zogeheten *public health approach* van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), die is gebaseerd

op goedkope, gestandaardiseerde medicijncombinaties met slechts minimale therapiemonitoring. Deze aanpak verschilt sterk van de geïndividualiseerde zorg in Westerse landen, waar therapiekeuzen worden gemaakt op geleide van frequente *viral load*-monitoring en resistentietesten.

Een potentiële keerzijde van de successen van hiv-behandelprogramma's in Afrika is de opkomst van antiretrovirale resistentie. Om zicht te krijgen op de mate van hiv-resistentie in Afrika werd in 2006 een grootschalig resistentieonderzoek gestart binnen het *PharmAccess African Studies to Evaluate Resistance (PASER)*-netwerk. PASER is een samenwerkingsverband van hiv-klinieken, medische laboratoria en onderzoeksgroepen in Kenia, Nigeria, Oeganda, Zambia, Zimbabwe en Zuid-Afrika (zie *figuur 1*). In het kader van de PASER-studies zijn inmiddels bij ruim 3000 volwassenen en kinderen hiv-resistentiemetingen verricht.

Antiretrovirale resistentie

Bij een snel delend en muterend virus als hiv is de selectie van resistente virusvarianten tijdens therapiefalen (verworven of secundaire resistentie) onvermijdelijk; specifieke genmutaties zorgen ervoor dat deze varianten verminderd gevoelig zijn voor de gebruikte antiretrovirale medicijnen. Andere personen kunnen op hun beurt worden geïnfecteerd met een dergelijk resistent virus (overgedragen of primaire resistentie). Specifieke factoren, zoals de lage genetische barrière voor resistentie van non-nucleoside reversetranscriptaseremmers (NNRTI's, de basis van de standaard eerstelijns therapie), medicijninteracties en onvoldoende therapietrouw, kunnen bijdragen aan snellere opkomst en verspreiding van resistente hiv-varianten. Bovendien wordt een aanzienlijk deel van

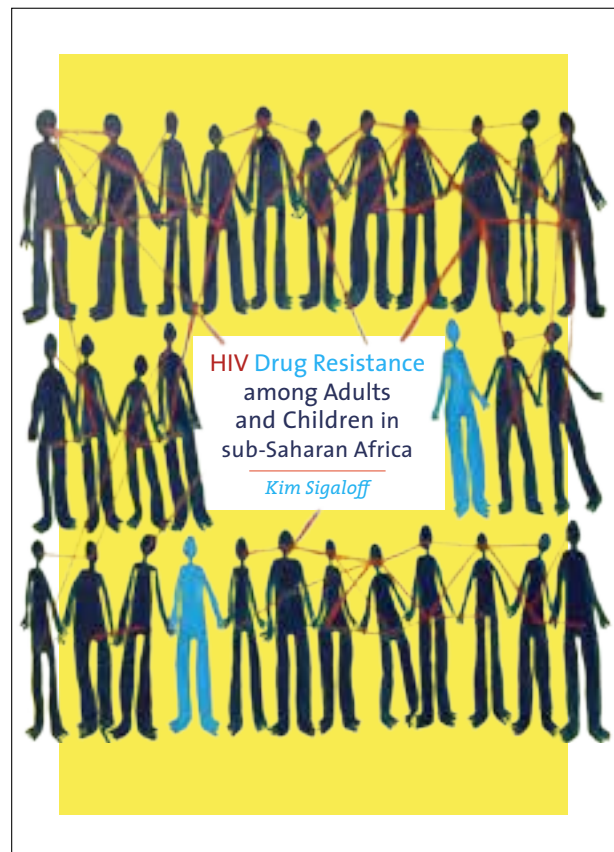
Dr. R.L. Hamers, dr. K.C.E. Sigaloff, Department of Global Health, AMC/UvA; Amsterdam Institute for Global Health and Development, Stichting PharmAccess.
Correspondentieadres: Amsterdam Institute for Global Health and Development, Trinity Building C, Amsterdam, tel.: 020-5667800, e-mail: r.hamers@aighd.org, k.sigaloff@aighd.org.

Drug-resistant HIV-1 in sub-Saharan Africa

Clinical and public health studies



Raph L Hamers



de behandelprogramma's in Afrika gekenmerkt door een gebrek aan personeel en therapieonderbrekingen als gevolg van bevoorradingsproblemen. Veel behandelprogramma's missen op dit moment de capaciteit om therapiefalen adequaat te diagnosticeren en vervangende, tweedelijnsmedicatie is vaak niet voorhanden. Ook de grote genetische variatie tussen hiv-1-subtypen en recombinanten speelt een mogelijke rol bij specifieke resistentiemutatiepatronen.

Observationele onderzoeken

In het PASER-M-cohort werd primaire resistentie, en dan vooral NNRTI-resistentie, aangetoond bij 5,6% van 2436 onbehandelde hiv-geïnfecteerde personen afkomstig uit 11 gebieden in Kenia, Nigeria, Zuid-Afrika, Oeganda, Zambia en Zimbabwe. De prevalentie van primaire resistentie bleek in Oeganda - waar ART al vijf jaar eerder dan in omliggende landen beschikbaar was - aanzienlijk hoger (12%) dan in de andere vijf landen (< 5%). Een wereldwijde meta-analyse van alle tot nu toe beschikbare gegevens over primaire resistentie (totaal 26.102 onbehandelde personen uit 42 landen), inclusief die van PASER (17% van de Afrikaanse data), laat zien dat primaire resistentie een groeiend probleem is in Oost- en zuidelijk Afrika, met een geschatte toename van 29% respectievelijk 14% per jaar. De toename van NNRTI-resistentie is van belang, omdat deze groep medicijnen de hoeksteen is van

de huidige eerstelijns therapie en chemoprofylaxe voor hiv-transmissie van moeder op kind. De aanwezigheid van resistentie tegen (een of meer medicijnen van) de eerstelijns therapie verdubbelt de kans op therapiefalen en leidt tot verdere accumulatie van resistentiemutaties. Een groeiend aantal patiënten zal worden geïnfecteerd met een virus dat niet meer volledig gevoelig is voor de standaard eerstelijns therapie.

Observationele onderzoeken wijzen op uitgebreide accumulatie van resistentiemutaties geassocieerd met nucleoside reversetranscriptaseremmers (NRTI's) (thymidine analoge mutaties, K65R, Q151M) en NNRTI's bij patiënten met therapiefalen in behandelprogramma's waar *viral load*-testen niet beschikbaar zijn. Regelmatige monitoring van de *viral load* met tijdige switch naar tweedelijns kan de accumulatie van resistentiemutaties beperken en daarmee de gevoeligheid van hiv voor de standaardtherapieën behouden. Bovendien voorkomt monitoring van de *viral load* ook onnodig switchen naar tweedelijns therapie.

Verschillende observationele studies hebben gesuggereerd dat empirisch voorgeschreven tweedelijns therapie bestaande uit twee NRTI's en een *ritonavir-boosted* proteaseremmer (bPI) de virusreproductie opnieuw kan onderdrukken, zelfs in aanwezigheid van uitgebreide

NRTI-resistentie. Het is echter zeer de vraag of deze 'functionele monotherapie' van de bPI op langere termijn voldoende effectief is. Recente gerandomiseerde studies hebben aangetoond dat bPI-monotherapie virologisch inferieur is aan tripeltherapie.

In recente internationale richtlijnen wordt vanwege de klinische voordelen vroegere start van ART aanbevolen bij een CD4-getal < 350 cellen/ μ l of zelfs < 500 cellen/ μ l. Vroege start van therapie heeft veel aandacht gekregen als een veelbelovende strategie om het aantal nieuwe hiv-infecties terug te dringen, bekend als *treatment as prevention (TasP)*. Een mathematisch model gebaseerd op gecombineerde data van primaire en secundaire resistentie in Kampala, Oeganda, en Mombasa, Kenia, voorspelt dat de vroege start van ART leidt tot een forse stijging van primaire resistentie de komende tien jaar, maar dat dit risico opweegt tegen de te verwachten afname van nieuwe infecties. Bovendien zal primaire resistentie kunnen worden gereduceerd als monitoring van de *viral load* met tijdige switch naar tweede lijn op grotere schaal plaatsvindt. Er is een dringende behoefte aan meer onderzoek naar de consequenties van grootschalige *TasP* in Afrika wat betreft praktische haalbaarheid, kosteneffectiviteit en resistentieontwikkeling.

Toekomstperspectief

Opkomende hiv-resistentie in Afrika vereist een langetermijnvisie. Het is cruciaal om binnen de WHO *public health approach* de optimale, meest kosteneffectieve samenstelling van opeenvolgende behandellijnen vast te stellen. Om dit mogelijk te maken is het noodzakelijk om de beschikbaarheid van nieuwere medicijnklassen, zoals

protease- en integraseremmers, te vergroten. Vanwege de hoge kosten en vereiste hoogwaardige laboratoriuminfrastructuur lijkt er op dit moment geen plaats voor het routinematig verrichten van resistentietesten bij individuele patiënten. Een praktische en goedkopere *viral load*-test is echter wel een realistisch toekomstperspectief. Het gebruik van zogeheten *dried blood spots* op filterpapier kan in belangrijke mate de logistiek en opslag van bloedmonsters vereenvoudigen en op die manier de toegankelijkheid van diagnostiek in afgelegen gebieden vergroten.

Conclusie

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat hiv-resistentie in opkomst is na de uitbreiding van hiv-behandeling in Afrika. Dit nieuwe probleem kan leiden tot afname van de behandelmogelijkheden, toename van de kosten en hogere sterfte, en vormt daardoor een potentiële bedreiging voor de wereldwijde aidsbestrijding. Om op de lange termijn de effectiviteit van de huidige beschikbare behandelcombinaties te behouden is het nodig om de kwaliteit van behandelprogramma's in Afrika te verbeteren en strategieën te ontwikkelen om hiv-resistentie te meten en in te perken. Periodieke resistentiestudies dienen te worden geïntegreerd in de routinematige kwaliteitsevaluatie van behandelprogramma's.

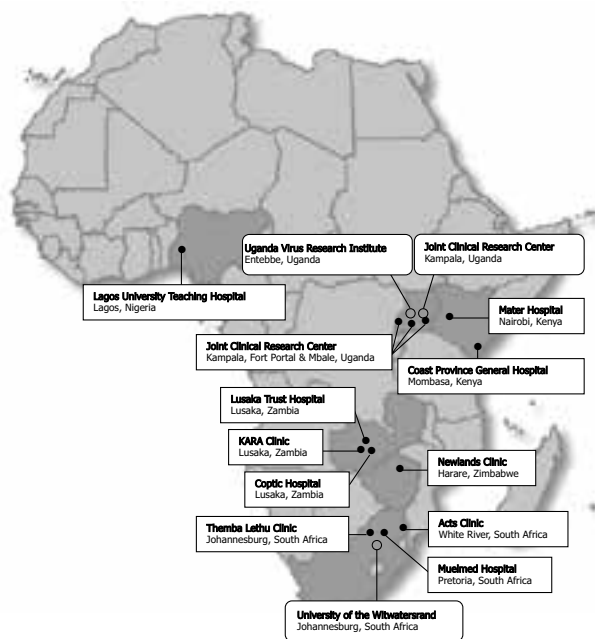
Dankbetuigingen

De onderzoeken van beide proefschriften zijn uitgevoerd binnen het PharmAccess African Studies to Evaluate Resistance (PASER)-netwerk (principal investigator prof. dr. Tobias Rinke de Wit), geïnitieerd door Stichting PharmAccess, Department of Global Health van het Academisch Medisch Centrum en het Amsterdam Institute for Global Health and Development, met financiële steun van het ministerie van Buitenlandse Zaken, Stichting Aidsfonds, De Grote Onderneming, EDCTP en NWO/WOTRO.

Thesis online

Hamers RL. Drug-resistant HIV-1 in sub-Saharan Africa. *Clinical and public health studies* -366 pp.: ill.; Thesis University of Amsterdam. 2013. ISBN 978-94-6169-329-7, <http://dare.uva.nl/en/record/436846>.

Sigaloff KC. HIV drug resistance in adults and children in sub-Saharan Africa. – 295 pp.: ill.; Thesis University of Amsterdam. 2013. ISBN 978-94-6169-333-4, <http://dare.uva.nl/en/record/436856>.



A.M. Kayser (1929-2013)

Op 19 januari 2013 overleed in zijn woonplaats Werkhoven A.M. Kayser, medisch microbioloog. Hij werd 83 jaar. Als medisch microbioloog was hij verbonden aan het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht en van 1971 tot 1990 te Nieuwegein. Hij was hoofd van het laboratorium voor medische microbiologie, tevens Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid voor de regio Utrecht. Daarnaast was hij vele jaren werkzaam als bacterioloog-staffid in het Algemeen Zeister ziekenhuis te Zeist (tegenwoordig Diaconessenhuis Zeist) en het Hofpoortziekenhuis te Woerden.

Samenwerking

Na zijn studie geneeskunde in Utrecht en drie jaar assistentschap bij de afdeling Chirurgie in het Juliana Ziekenhuis te Ede, begon hij in 1963 de opleiding tot bacterioloog aan de Katholieke Universiteit van Nijmegen. Van 1967 tot 1971 was hij vervolgens als bacterioloog werkzaam in het St Radboud Ziekenhuis te Nijmegen.

Door de ontwikkeling van de hart- en longchirurgie en onder andere de komst van de dialyseafdeling was er in het St. Antonius Ziekenhuis grote behoefte aan de continue aanwezigheid van een medisch microbioloog, om zo de toenemende ingewikkeldheid van het ziekenhuisbedrijf aan te kunnen. Ad Kayser heeft daar de grondslag gelegd voor de regionale samenwerking van microbiologische laboratoria.

Betrokken

Kayser was zeer actief betrokken bij de diagnostiek en het antibioticabeleid. Hij rapporteerde de laboratoriumuitslagen op één kaart, waarop alle kweken van eenzelfde patiënt overzichtelijk werden gepresenteerd, hetgeen een goede klinische beoordeling ten goede kwam. Als hij extra aandacht voor het beleid bij een patiënt nodig achtte, spoedde hij zich naar de betrokken afdeling van het ziekenhuis en nam hij contact op met de behandelend arts. Het was aan zijn oplettendheid te danken dat tussen in de periode tussen kerst en oud en nieuw van 1983-'84 snel duidelijk werd dat er landelijk een explosie plaatsvond van bacillaire dysenterie (*Shigella flexneri* type 2) door besmette garnalen.

Medische staf

Ad Kayser was humoristisch, tactvol, vindingrijk, vasthoudend bij tegenstand en met een groot gevoel voor saamhorigheid en gemeenschapszin. Hij had een goed oog voor het belang van samenwerking en was een groot voorstander van het elkaar aanspreken op fouten en misstanden. Dat maakte hem buitengewoon geschikt voor



een bestuurlijke functie. In 1973 trad hij toe tot het bestuur van de medische staf van het St. Antonius Ziekenhuis. 10 jaar lang had hij daarin zitting, waarvan zes jaar als voorzitter. Hij zorgde voor een grote mate van continuïteit in een periode van roerige ontwikkelingen in de gezondheidszorg, waarin ook werd besloten tot de verhuizing van het ziekenhuis van Utrecht naar Nieuwegein.

Verantwoordelijkheid

Vanwege zijn verantwoordelijkheid voor de ziekenhuishygiëne hielp hij de Raad van Bestuur met een nieuw concept voor de bouwtekeningen van de operatiekamers, dat later door de Geneeskundige Inspectie algemeen werd overgenomen. Daarbij verdween de eis voor een aparte 'vuile gang' en mocht de patiënt direct op de operatiekamer onder narcose worden gebracht. Ook organiseerde hij voor de Raad van Bestuur het verzet tegen de – naar zijn mening dwaze – kwaliteitseisen die de provincie wilde stellen aan het afvalwater van het ziekenhuis. Ten slotte gaf de Raad van State hem en het ziekenhuis daarin gelijk, hetgeen het ziekenhuis een aanzienlijke en structurele besparing opleverde. Hij was lid van de commissie van de Gezondheidsraad die in 1990 het rapport "Ziekenhuisinfecties" deed verschijnen.

Ad Kayser was goudeerlijk en hield niet van leugentjes om bestwil. Karakteristiek was zijn uitspraak: "Ik vertel iedereen altijd precies de waarheid, dan hoef ik nooit te onthouden wat ik heb gezegd." Hij was een harde werker en stelde hoge eisen aan zijn naaste medewerkers, maar was in alle opzichten een bijzonder mens en een buitengewoon plezierige collega. Wij gedenken hem met veel respect en betuigen zijn kinderen en kleinkinderen onze oprechte deelneming.

J.E. Landheer

PROMOTIES

19 september 2012 M.A. Chlebowicz

The influence of mobile genetic elements on fitness, virulence and drug resistance of *Staphylococcus aureus*
Promotores: prof. dr. J.M. van Dijk en prof. dr. H. Grundmann
Copromotor: dr. G. Buist
UMCG Groningen, afd. Medische Microbiologie

26 september 2012 D. Frentz

Transmission of drug resistant HIV in Europe
Promotor: prof. dr. C.A. Boucher
Copromotor: dr. D.A. van de Vijver
Erasmus MC Rotterdam, afd. Virologie

30 oktober 2012 C. Lauber

On the Evolution of Genetic Diversity in RNA Virus Species – Uncovering barriers to genetic divergence and gene length in picorna- and nidoviruses
Promotor: prof. dr. A.E. Gorbalenya
Copromotor: dr. J.J. Goeman
LUMC Leiden, afd. Medische Microbiologie

20 november 2012 M.T. van der Beek

Herpesvirus infections in immunocompromised patients: treatment, treatment failure and antiviral resistance
Promotor: prof. dr. A.C.M. Kroes
Copromotor: dr. A.C.T.M. Vossen
LUMC Leiden, afd. Medische Microbiologie

18 december 2012 S. Hahné

Hepatitis B virus: epidemiology in the Netherlands and beyond
Promotor: prof. dr. R.A. Coutinho
Copromotor: dr. H. Boot
UMC Utrecht (Julius Centrum). RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding

14 januari 2013 M. Roestenberg (cum laude)

Experimental infection and protection against *Plasmodium falciparum* malaria in humans
Promotores: prof. dr. R.W. Sauerwein en prof. dr. A.J.A.M. van der Ven
Copromotores: prof. dr. P.A.B.M. Smits, prof. dr. C.G. Figdor, prof. dr. J.T. van Dissel
UMCN Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

18 januari 2013 Michele de Cássia Pereira e Silva

The normal operating range of soil functioning: understanding the natural fluctuations of nitrogen cycling communities
Promotores: prof. dr. ir. J.D. van Elsas
Copromotores: dr. J. Falcao Salles
Rijksuniversiteit Groningen, afdeling Microbiële Ecologie

25 januari 2013 M.A. Beerepoot

Women with recurrent urinary tract infections. Antibiotic resistance and non-antibiotic prophylaxis
Promotor: prof. dr. J.M. Prins
Copromotores: dr. S.E. Geerlings, dr. G. ter Riet, dr. E.E. Stobberingh Universiteit van Amsterdam, afd. Interne Geneeskunde

29 januari 2013 M. de Vries

Virus discovery and human parechoviruses
Promotor: prof. dr. B. Berkhout
Copromotor: dr. C.M. van der Hoek
AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie

30 januari 2013 G.J. van der Velden

In vitro and in vivo testing of conditionally replicating SIV and HIV-1 strains to study viral gene expression
Promotor: prof. dr. B. Berkhout
Copromotor: dr. A.T. Das
AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie

8 februari 2013 A.P. Heikema

Host-Pathogen Interactions in Guillain-Barré Syndrome: The role of *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide sialylation
Promotor: prof.dr. H.P. Endtz
Copromotores: dr. J.N. Samsom en dr. W.J.B. van Wamel
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten.

ORATIES

7 december 2012 Prof. dr. J.W. Mouton

Hoogleraar Medische Microbiologie, in het bijzonder farmacokinetiek en farmacodynamiek van antimicrobiële middelen.
Titel oratie: "Sigmoidicity": het kwantificeren van antimicrobieel effect.
UMCN Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

8 maart 2013 Prof. dr. M.C. Vos

Bijzonder hoogleraar met leeropdracht Zorg-gerelateerde infecties.
Titel oratie: "Zij of wij."
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten.

AGENDA

2 april 2013

Post-CROI

Jaarbeurs, Utrecht

www.virology-education.com

3 april 2013

Cursus Arbozorg in laboratorium

Stichting Post Hoger Onderwijs Veiligheidskunde

<http://www.phov.nl/cursussen/arbozorg-in-laboratoria.html>

16 17 april 2013

Voorjaarsvergadering NVMM

Papendal

<http://www.nvmm.nl/voorjaarsvergadering-2013>

16 april 2013

Werkgroep Algemene Medische Microbiologie

Papendal

Informatie: Saskia Nijssen, squaskia@gmail.com, Rolf

Vreede, Vreede@rdgg.nl

16 april 2013

KKGT-discussiedag

Reehorst, Ede

<http://www.kkgt.nl>

27-30 april 2013

23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)

Berlijn

<http://www.congrex.ch/eccmid2013/>

8-11 mei 2013

20th International HIV Dynamics & Evolution

18-21 mei 2013

ASM-2013, 113th General Meeting

Denver, Colorado

<http://gm.asm.org/>

28 mei-1 juni 2013

31st European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID)

Milaan

<http://espid.kenes.com/>

23 juni 2013

Werkgroep Algemene Medische Microbiologie

UMCN, Nijmegen. Aanvang 14.00 uur

Informatie: Saskia Nijssen, squaskia@gmail.com, Rolf

Vreede, Vreede@rdgg.nl

4 juni 2013

Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (NWKV)

MUMC, Maastricht

Informatie: Annelies Riezebos-Brilman (secretaris), tel.

050-3616161. <http://www.nvmm.nl/nwkv>

7 juni 2013

Afscheidssymposium prof. dr. J.E. Degener en prof. dr. J. Wilschut

11 juni 2013

SKML congres: De Juiste Score

[http://www.skml.nl/organisatie/symposia-overzicht/](http://www.skml.nl/organisatie/symposia-overzicht/skml-congres-2013)

[skml-congres-2013](http://www.skml.nl/organisatie/symposia-overzicht/skml-congres-2013)

21 juni 2013

SWAB Symposium 2013

www.congresscare.com en www.swab.nl.

24 augustus 2013

27th International Congress of Pediatrics 2013 (ICP)

Melbourne, Australia

www.ipa-world.org/IPAcongress

10-13 september 2013

53rd ICAAC 2013

Denver, Colorado

[www.http://www.asm.org/index.php/asm-events/](http://www.asm.org/index.php/asm-events/icaac2013)

[icaac2013](http://www.asm.org/index.php/asm-events/icaac2013)

11-14 september 2013

5th European Congress of Virology

Lyon

www.eurovirology2013.eu

23 september 2013

Werkgroep Algemene Medische Microbiologie

Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Aanvang 14.00 uur

Informatie: Saskia Nijssen, squaskia@gmail.com, Rolf

Vreede, Vreede@rdgg.nl

11-14 oktober 2013

6th Trends in Medical Mycology

Kopenhagen

<http://www.TIMM2013.org>

19-22 november 2013

8th World Congress on Pediatric Infectious Diseases

Kaapstad, Zuid-Afrika

[http://w3.kenes-group.com/mailshot/congress/wspid2013/](http://w3.kenes-group.com/mailshot/congress/wspid2013/ms3.htm?ref3=db1)

[ms3.htm?ref3=db1](http://w3.kenes-group.com/mailshot/congress/wspid2013/ms3.htm?ref3=db1)

2014

2-5 april 2014

16th ICID, Kaapstad, Zuid-Afrika

<http://www.isid.org/igid/>

10-13 mei 2014

24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)

Barcelona

<http://www.congrex.ch/eccmid2014/>

17-20 mei 2014

ASM 2014, 114th General Meeting

Boston, Massachusetts

<http://gm.asm.org/>

6-9 september 2014

54th ICAAC 2014

Washington, DC, USA

[www.http://www.asm.org/index.php/asm-events/icaac2013](http://www.asm.org/index.php/asm-events/icaac2013)