

Visie

Klinisch virologen: we kunnen niet zonder

M.F. Peeters

Van de redactie

De Enquête 2001

J.A. Kaan

Visie II

Microbiële veiligheid van bloedtransfusie: technische mogelijkheden en maatschappelijke keuzes

D.J. van Rhenen

Artikelen

Who needs clinical virologists anyway?

C.R. Madeley

De test bepaalt de uitslag. Vergelijking van twee commerciële ELISA's voor de bepaling van anti-DNase-B

C.A.P. Fijen, M. Molenaar, I. Hollingsworth-Vendel, C. Westra-Meijer

Oratie

De keerzijde van de medaille

P.J. van den Broek

Rubrieken

Werkgroepen en verenigingen

Personalia

Promoties

Agenda

2

Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

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

NVMM-secretariaat

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

Redactie

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

Eindredactie

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

Redactie-adviesraad

Dr. J.R.J. Bänffer/Prof. dr. C.P.A. van Boven/Dr. P.J. van den Broek/Prof. dr. R.A. Coutinho/Mw. Dr. M.S.M. Daniëls-Bosman/Prof. dr. J. Dankert/
Dr. J.E. Degener/Mw. Dr. W.C. van Dijk/Mw. Prof. dr. J.A.A. Hoogkamp-Korstanje/Dr. A.J. van Houte/
Prof. dr. D.M. MacLaren/Prof. dr. J. van der Noordaa/
Dr. A.M. Polderman/Dr. G.J.H.M. Ruijs/Prof. dr. W.J.M. Spaan/Dr. M.J.W. Sprenger/Mw. Dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls/Prof. dr. J. Verhoef

Oplage

800 exemplaren, 4 x per jaar

Abonnementen

f 75,- per jaar voor niet-leden van de NVMM,
Europa f 90,- per jaar, losse nummers f 22,50.
Opgave abonnementen: telefoon (0172) 47 61 91

Advertentie-exploitatie



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

Auteursrecht en aansprakelijkheid

Van Zuiden Communications B.V., 2001
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176

Visie

Klinisch virologen: we kunnen niet zonder 32

M.F. Peeters

Van de redactie

De Enquête 2001 34

J.A. Kaan

Visie II

Microbiële veiligheid van bloedtransfusie: technische mogelijkheden en maatschappelijke keuzes 36

D.J. van Rhenen

Artikelen

Who needs clinical virologists anyway? 38

C.R. Madeley

De test bepaalt de uitslag. Vergelijking van twee commerciële ELISA's voor de bepaling van anti-DNase-B 42

C.A.P. Fijen, M. Molenaar, I. Hollingsworth-Vendel, C. Westra-Meijer

Oratie

De keerzijde van de medaille 45

P.J. van den Broek

Rubrieken

Werkgroepen en verenigingen 51

Personalia 53

Promoties 54

Agenda 55

Klinisch virologen: we kunnen niet zonder

Het artikel 'Who needs clinical virologists anyway?' van C.R. Madeley, emeritus hoogleraar klinische virologie aan de universiteit van Newcastle, in dit Tijdschrift (pag. 36) vraagt om een commentaar.

De redactie van het Tijdschrift heeft er goed aan gedaan het artikel in Madeley's eigen taal te laten verschijnen; vertalen zou teveel van het eigene hebben weggenomen. Madeley kiest voor een sterke positie van de klinische virologie en de klinisch viroloog, maar constateert dat er sprake is van een snelle teloorgang van wat eens is opgebouwd. In zijn ogen vecht de virologie voor haar leven. De oorzaken zijn vooral de opkomst van de commerciële diagnostische kits (die worden gebruikt door algemeen microbiologen en zelfs klinisch chemici met een geschikte machine) en het dalen van budgetten ten behoeve van virologisch onderzoek. In plaats van dat de viroloog uitzoekt met welk virus de patiënt is geïnfecteerd, wordt nu alleen nog maar van hem verlangd te testen wat de clinicus belangrijk vindt. Het eerste wat daarmee verloren gaat is de surveillancefunctie. Het vernauwt het gezichtsveld van het virologisch laboratorium door het niet meer routinematig toepassen van algemene technieken zoals uitgebreide celkweken en elektronenmicroscopie. Volgens Madeley moeten virologische laboratoria diagnostiek met een breed scala aan (traditionele) technieken én surveillance bieden en vanuit de staat worden gefinancierd.

Ik vraag mij af of de situatie zoals Madeley die beschrijft, en die op de situatie in het Verenigd Koninkrijk slaat, van toepassing is in Nederland. In Nederland is virologie geen apart specialisme, in het Verenigd Koninkrijk wel. Het Royal College of Pathologists heeft virologie als apart specialisme erkend met een eigen examen tot lid van het College (MRC Path). Dit examen (en het corresponderende voor microbioloog) bevat een verplicht deel van het andere specialisme. In de ogen van Madeley zijn de twee specialismen niet uitwisselbaar en "microbiologists-with-an-interest-in-virology" (MWAIIV)inevitably lower the standard and reduce the scope of the virologic service to the localities where they are made".¹ In Nederland denken we daar anders over. Klinische virologie is een onlosmakelijk deel van de medische microbiologie. We willen geen bacteriologen opleiden met wat kennis van de virologie en geen virologen met wat kennis van bacteriologie. Dat arts-microbioloog na hun registratie als specialist ervoor kiezen zich fulltime toe te leggen op de klinische virologie is een goede zaak. Op een aantal punten deel ik ook de vrees van Madeley. Het zal inderdaad zo moeten zijn dat ook in ons land een aantal goed geëquipeerde laboratoria aanwezig blijft waarin de virologie in zijn totale breedte (inclusief traditionele technieken) kan worden beoefend. MWAIIV's ("a sort of unfortunate hybrid that is neither one thing nor another") hebben we in Nederland veel. Zij beoefenen in hun praktijk een deelpakket van de diagnostische virologie en kennen hun grenzen met betrekking tot de diagnostische mogelijkheden. Ze leveren ook een bijdrage aan surveillance (weekstaten, maandstaten, in de toekomst ISIS). Een bedreiging van de kwaliteit en de continuïteit van de klinische virologie in Nederland is wel het steeds verder inkrimpen van het centraal referentielaboratorium voor virologie, een functie die het RIVM vroeger had. Daarnaast is er terechte zorg om het niet kunnen opvullen van vacatures voor ordinariaten klinische virologie.

De stelling van Madeley, dat virologie een nationale (en zelfs internationale) behoefte is die niet kan worden gefinancierd vanuit gelden afkomstig van individuele patiënten, bestrijd ik. De virologen in overheidsdienst zie ik in Nederland al helemaal niet zitten. Het Engelse gezondheidswezen is kennelijk toch anders georganiseerd dan het onze. Het klinisch-virologisch onderzoek dient, voor zover het betrekking heeft op onderzoek ten behoeve van de patiënt, door de patiënt of diens verzekeraar te worden gefinancierd. De tarieven moeten kostendekkend zijn. Als surveillance-onderzoek (niet direct op de patiënt betrekking hebbend) gewenst is, bijvoorbeeld in het kader van de Infectieziektewet of de Wet collectieve preventie volksgezondheid, moet het onderzoek op rijkskosten plaatsvinden. Klinisch virologische onderzoeken dienen een eigen plaats te krijgen in het nieuwe systeem van producttypering.

De toekomst van de klinische virologie is minder somber dan geschetst door Madeley, althans in Nederland.

Literatuur

1. Madeley CR. The future of diagnostic virology, part 2: staffing the service. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:344-9.

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

De enquête 2001

De bezoekers van het voorjaarscongres kregen bij binnenkomst een enquêteformulier uitgereikt. Mede dank zij enkele herinneringen - iedereen werd tijdens de sessies tot invullen uitgenodigd - is er een redelijke respons geweest (18 procent). In de uitgeverwereld wordt een dergelijk percentage als heel behoorlijk ervaren.

Van de 360 wetenschappelijke deelnemers aan het voorjaarscongres gaven er 147 op lid van de NVMM te zijn, 53 van de NVvM en 31 van de NVP. Er waren 229 mensen die niet opgaven van welke sectie zij lid waren; het totaal is groter dan de som als gevolg van dubbele opgaven.

Er zijn dan ook 360 enquêteformulieren uitgereikt waarvan 64 zijn ingeleverd. Van deze 64 waren 52 invullers registerlid.

De vragen zijn als volgt beantwoord.

Een minderheid van de respondenten (42 procent) heeft belangstelling voor meer verenigingsnieuws, of het uitwisselen van andere informatie. Drieëntwintig procent stelt de redactie voor om minder wetenschappelijke pretentie te hebben, de overige 77 procent is het eens met het gehanteerde niveau.

Het Tijdschrift wordt voor wat zijn verschillende onderdelen betreft op een schaal van 1 tot 10 als volgt gewaardeerd: onderwerpskeuze 7,6; kwaliteitsniveau 7,5; nieuws werkgroepen 6,8 en agenda 6,7.

De belangrijkste uitkomst voor de opstellers van de enquête is de volgende. Een ruime meerderheid van de invullers is bereid zonedig extra te betalen voor behoud van het Tijdschrift: 81 procent. Slechts één respondent vindt dat er geen behoefte is aan het NTMM.

Er worden uiteenlopende suggesties gegeven voor de verdere voortgang. Opvallend weinig lezers zijn enthousiast voor elektronische presentatie van de inhoud. Slechts één van u vermeldt het NTMM graag op de website te zien verschijnen, een ander zou ondersteuning met e-mailberichten door het NTMM op prijs stellen. Maar kennelijk wil de meerderheid van u het blad graag met beide handen vast kunnen houden.

Er worden suggesties gedaan voor te kiezen onderwerpen: automatisering in het laboratorium en het vermelden van protocollen horen daartoe. Verschillende collegae zien graag informatie over epidemiologie. Ook wordt gevraagd om het belichten van zoönosen, vooral waar die in Nederland spelen. Ook worden overzichten over antimicrobiële therapie gevraagd. Het liefst heeft men praktische informatie voor laboratorium en therapie.

Over de uitvoering van het drukwerk is een enkeling nog niet tevreden, het glimt nog, ondanks de verandering van papiersoort ruim een jaar geleden en het lettertype mag van sommigen wel wat groter. Soms wordt vermeld dat het drukwerk zelfs wel wat minder van kwaliteit mag zijn, als dat de kosten gunstig zou beïnvloeden.

Al met al is het beeld dat verkregen wordt door deze antwoorden dat de koers die door de redactie wordt bewandeld geen extreme bijstelling behoeft. De werkwijze om thematisch bepaalde gebieden op het terrein van de infectieziekten te belichten, lijkt in het licht van deze commentaren nog steeds zinvol. De redactie stelt met een expert een lijst met onderwerpen en tentatieve auteurs samen. Dit blijkt een effectieve manier is om inhoud te geven aan het NTMM.

Wat betreft de economische onderbouwing van het periodiek van de NVMM heerst nog onduidelijkheid. Een zekerheid die de redactie heeft verkregen is wel dat er niet op korte termijn naar alternatieven voor de huidige verschijningsvorm gezocht hoeft te worden, of dat het zelfs zou moeten worden stopgezet. Voor wat betreft de wens voor uitwisselen van informatie geldt, evenals bij de vorige enquête, dat iedereen welkom is. Het veronderstelt wel dat de lezer ook een rol als schrijver vervult en het NTMM biedt daar voldoende gelegenheid voor. U wordt opnieuw uitgenodigd.

J.A. Kaan, hoofdredacteur, arts-microbioloog, Diakonessenhuis Utrecht, Medisch Microbiologisch Laboratorium, Postbus 80250, 3508 TG Utrecht

Microbiële veiligheid van bloedtransfusie: technische mogelijkheden en maatschappelijke keuzes

D.J. VAN RHENEN

De veiligheid van het toepassen van bloedtransfusie kan in twee aspecten worden onderscheiden, namelijk de immunologische veiligheid en de microbiële veiligheid.

Onder het begrip immunologische veiligheid worden gerekend het optreden van antistoffen tegen bloedgroepantigenen dan wel HLA-antigenen, het beïnvloeden van het (cellulaire) immuunsysteem in zijn reactie op bijvoorbeeld infecties of transplantaties (immunomodulatie) en het optreden van transfusiegeïnduceerde Graft versus Host-ziekte.

Microbiële veiligheid wordt bepaald door het voorkómen van overdracht van virussen, bacteriën, parasieten en prionen.

Trefwoorden: beleid, bloedbank, bloedproduct, screening

Daar waar bloedtransfusie al in 1926 in Nederland werd toegepast, zijn maatregelen ter preventie van ziekteoverdracht pas van veel recentere datum. Een eerste belangrijke ontwikkeling in deze was het testen van het afgenomen donorbloed op hepatitis B oppervlakteantigeen of, zoals het toen heette, het Australië-antigeen.¹ Hepatitis als complicatie van bloedtransfusie bleef echter bestaan. De ontdekking van het hepatitis-C-virus² en de toepassing van de anti-HCV-Elisa als vrijgiftetest voor donorbloed hebben echter het optreden van posttransfusiehepatitis tot een minimum teruggebracht.

Hoe onveilig bloedtransfusie kan zijn, werd pas duidelijk toen bleek dat AIDS veroorzaakt werd door het bloedoverdraagbare HIV.³ Verspreiding van het virus via bloedtransfusie kostte veel patiënten het leven. Het niet of te laat nemen van adequate maatregelen om de bevolking te beschermen leidde in een aantal landen tot aansprakelijkheidsstelling van beleidsmakers in de gezondheidszorg en zelfs politici. Een en ander had tot gevolg dat bloedtransfusie, dat tevoren werd beschouwd als een weldadige therapie, nu toch ook gezien moest worden als een potentieel gevaarlijk medicijn. Daarnaast nam de betrokkenheid van overheden met de organisatie van de bloedtransfusie toe, met een golf van reorganisaties en schaalvergrotingen in veel Europese landen als gevolg.

Microbiële veiligheid van bloedproducten

De microbiële veiligheid van bloedproducten stoelt nu op een drietal uitgangspunten. Ten eerste wordt er een gestandaardiseerde anamnese bij de donor afgenomen, onder andere gericht op risicofactoren in de voorgeschiedenis dan wel het gedrag van de donor met betrekking tot blootstelling aan virussen, bacteriën en protozoa.

Ten tweede wordt voor elke donatie een aantal testen op het donorbloed verricht, te weten: antistoffen tegen *Treponema pallidum* (TP), Hepatitis-B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), antistoffen tegen hepatitis-C-virus (HCV), antistoffen tegen Humaan Immunodeficiëntie-Virus (HIV) 1 en 2, antistoffen

tegen Humaan-T-Lymphocytotroop Virus (HTLV) 1 en 2 en ten slotte nucleïnezuuramplificatie (nucleic acid amplification testing, NAT) op HCV- en HIV-RNA.

Een derde veiligheidsmaatregel is het opsplitsen van het donorbloed in componenten die allemaal hun specifieke bewaarcondities kennen. Deze splitsing maakt het mogelijk erythrocyten bij 2 tot 6 °C te bewaren, plasma bij -25 °C en trombocyten bij 20 tot 22 °C. Het zal duidelijk zijn dat koeling van het bloedproduct een negatief en dus gunstig effect heeft op groei van eventueel in het bloedproduct aanwezige bacteriën.

Beperkingen van het huidige beleid

Wat zijn nu de beperkingen van het huidige beleid met betrekking tot de microbiële veiligheid van bloedtransfusie? Het zal duidelijk zijn dat effectieve preventie van overdracht alleen mogelijk is in de huidige opzet voor micro-organismen waarop getest wordt (zoals HIV), dan wel waarop bepaalde uitsteltermijnen voor de donor van toepassing zijn (zoals bij malaria). De efficiëntie van detectie wordt bepaald door de gevoeligheid van de gebruikte techniek. Zo is het aannemelijk dat NAT-testen een infectie eerder zullen detecteren dan antistofftesten. In alle omstandigheden hebben we echter te maken met de zogeheten window-fase, de tijd die verloopt tussen de infectie en het moment van detectie. Met uitzondering van genoemde treponema-testen zijn geen screenings-testen in gebruik voor bacteriën en protozoa.

Huidig risico van virale en bacteriële transmissie via bloedtransfusie

Betrouwbare resultaten voor de Europese situatie zijn moeilijk te geven, enerzijds door verschillen in registratie tussen landen, anderzijds door verschillen in progressie met betrekking tot het invoeren van nieuwe testsystemen (bijvoorbeeld NAT-testen) in de verschillende Europese landen. Wel zijn er getallen uit de Verenigde Staten bekend.⁴ Daar is het risico van een HIV-infectie per getransfundeerde eenheid berekend op 1:493.000 als alleen een anti-HIV-1-2-test wordt

toegepast en 1:986.000 als ook HIV-NAT wordt gebruikt. Voor HCV-infecties zijn de getallen respectievelijk 1:103.000 en 1:368.000.

De getallen die genoemd worden voor het risico van bacteriële overdracht zijn veel hoger. Hierbij worden getallen genoemd van 1:2.100 per getransfundeerde eenheid.⁵ Overdracht wordt vooral toegeschreven aan het losmaken van bacteriën (*Staphylococcus epidermidis*) uit de diepere lagen van de huid bij de venapunctie. Opvallend is wel dat bacteriologische complicaties bij de ontvanger slechts zelden gezien worden. In het kader van het Franse hemovigilantieprogramma 1996-1998 wordt gesproken van een frequentie van 2:100.000.

Microbiële inactivering van bloedproducten

De toepassing van predonatiestesten op donorbloed berust op het principe dat we deze micro-organismen proberen aan te tonen. Een andere benadering kan zijn om bloedproducten te desinfecteren en zo virussen, bacteriën en protozoa uit te schakelen. Voor plasma wordt deze methode al geruime tijd toegepast, zoals bij het solvent-detergent-proces. Bloedcellen zijn erg kwetsbaar voor desinfectiemethodes, en het lukte lange tijd niet om effectieve methodes te ontwikkelen. Een doorbraak in deze lijkt op handen nu in klinische onderzoeken is gebleken dat microbiële inactivatie van trombocytenproducten kan worden toegepast zonder belangrijke schade aan de trombocyten.⁶ Dergelijke ontwikkelingen vinden nu ook plaats voor erythrocytenproducten, al zal het nog geruime tijd duren voordat deze voor de klinische praktijk beschikbaar zijn.

Het beperken van de menselijke factor in het productieproces

Het spreekwoord luidt 'Vergissen is menselijk'. Wat betreft de veiligheid van bloedtransfusie mag dit steeds minder van toepassing zijn. De grootschalige productie-eenheden die bloedbanken tegenwoordig zijn, maken een verregaande mechanisering en automatisering mogelijk maar ook noodzakelijk. Als voorbeeld wil ik de situatie in de Bloedbank ZWN Rotterdam noemen, een bloedbank met een werkgebied met 3,5 miljoen inwoners. Dagelijks worden 700 - 900 eenheden à 500 ml bloed afgenomen die alle op de hiervoor vermelde micro-organismen getest moeten worden en allemaal in componenten (erythrocyten, buffy coat en plasma) moeten worden gesplitst.

Een veilige bedrijfsvoering is alleen mogelijk met een barcode-bewaakt test- en productieproces. Virustesten worden bijvoorbeeld uitgevoerd in een volautomaat met een capaciteit van 560 testen per uur. Alle donaties worden de volgende nacht op genoemde antistoffen onderzocht en de NAT-testen worden er op toegepast, zodat de uitslagen de volgende ochtend rond acht uur beschikbaar zijn, waarna het bloed verder kan worden bewerkt. Vrijgifte van bloedproducten gebeurt daarna via een geautomatiseerd systeem.

Deze manier van werken garandeert een veilig en efficiënt productieproces.

Variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jacob (vCJ) en bloedtransfusie

Parallel aan de discussie rond de veiligheid van de voedselketen is aanvankelijk in het Verenigd Koninkrijk, en later ook in Nederland, gesproken over de wenselijkheid van het nemen van voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van

eventuele overdracht van prionen via bloedtransfusie. Ondanks het gebrek aan wetenschappelijke gegevens over blootstellen en besmetten van de donorpopulatie en de overdracht van vCJ, dringen beleidsmakers toch aan op het nemen van maatregelen.

In een recent rapport van de Gezondheidsraad⁷ wordt gepleit voor een tweetal voorzorgsmaatregelen, namelijk het uitsluiten van donoren die sinds 1985 een transfusie hebben ontvangen en het verminderen van het leukocytengehalte van bloedproducten (ALD). De eerste maatregel is bedoeld om recirculatie van eventuele infectieuze agentia te voorkomen, de tweede om eventueel aan leukocyten gebonden prion-eiwitten te verwijderen.

Het zal duidelijk zijn dat genoemde voorzorgsmaatregelen grote effecten kunnen hebben op de bloedvoorziening en dat de kosten aanzienlijk zullen zijn. Het is de vraag of we ooit, nu maatregelen zonder deugdelijke wetenschappelijke onderbouwing worden genomen, een uitspraak zullen kunnen doen over de kosten-baten-verhouding van deze maatregelen.

Hoe veilig moet bloedtransfusie zijn?

Uit het bovenstaande zal duidelijk zijn dat de technische mogelijkheden om de microbiële veiligheid van bloedtransfusie te vergroten vrijwel onbeperkt zijn. De kosten van het toepassen van al deze mogelijkheden om maximale veiligheid te verkrijgen, zullen zeer aanzienlijk zijn. De uitdaging die voor ons ligt, is om tegen zo laag mogelijke kosten een zo hoog mogelijk niveau van veiligheid te bereiken. Afwegingen zullen nodig zijn tussen de invoering van nog meer predonatiestesten zoals NAT, het invoeren van ALD of van het desinfecteren van bloedproducten.

We moeten ons hierbij realiseren dat bloedtransfusie een vorm van transplantatie is en dat een zeker risico voor de ontvanger altijd zal blijven bestaan.

Tevens zal een zinvolle afweging nodig zijn tussen enerzijds het risico van aansprakelijkheidsstelling en anderzijds het nut en de noodzaak van bepaalde maatregelen. Het enige kompas dat ons hier kan leiden, is het uitvoeren van goed vergelijkend wetenschappelijk onderzoek.

Prof. dr. D.J. van Rhenen, internist-hematoloog, Bloedbank ZWN Rotterdam, Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Afd. hematologie, Postbus 23370, 3001 KJ Rotterdam

Literatuur

1. Blumberg BS, Atter HJ, Vijnich S. A new antigen in leukemia sera. *J Amer Med Assoc* 1965;191:541.
2. Choo QL, Huo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non A, non B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-61.
3. Barré-Sinoussi F, et al. Isolation of a T lymphotropic retrovirus from a patient at risk of acquired immune deficiency syndrome. *Science* 1983;220:868-71.
4. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *New Eng J of Med* 1996;334:1685-90.
5. Chiu EKW, Yuen KY, Lie AKW, et al. A prospective study on symptomatic bacteremia from platelet transfusion and its management. *Transfusion* 1994;34:950-65.
6. Rhenen DJ van, Gulliksson H, Pamphilon D, et al. S-59 Photochemically treated platelets are safe and effective for support of thrombocytopenia: Results of the Eurosprite phase 3 trial. *Blood* 2000;96:11:3539.
7. Gezondheidsraad: Variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jacob en bloedtransfusie. 2001/02, februari 2001.

Who needs clinical virologists anyway?

C.R. MADELEY

To those who regard Virology as a (minor) component of Medical Microbiology, the answer to the title question might be "Who, indeed?", but this fails to understand some important differences between microbiology and virology. This article tries to spell out these differences and make a case for a secure specialist virology service at a time when many existing virologist posts in the UK, and elsewhere, are under threat, not from any hostility to virology per se but more through ignorance of virology's true role.

Trefwoorden: commentaar, arts-viroloog, visie, viroloog

Two new factors have overshadowed the traditional role of diagnostic virology. The first is the rapid increase of the number of immunocompromised patients. These include iatrogenic immunodepression to allow successful transplants (organ and bone marrow), congenital immunodeficiency, and following infection with human immunodeficiency virus (HIV) leading to AIDS. All these patients are susceptible to otherwise relatively benign viruses (CMV, herpes, etc.) and infections with them may be both life-threatening and difficult to treat. However, most of the antiviral agents now available have been produced to abate their activities, many to treat AIDS itself. The costs of each transplant has meant that losing such patients to trivial viruses is a disaster, as are infections in congenital immunodeficiencies in babies which are extremely expensive to treat and manage even in the absence of viral super-infections.

The second factor has been the increasing awareness that blood and blood products may carry blood-borne viruses. These include hepatitis B and C, as well as HIV, and the subsequent need to screen every blood donation for markers of these viruses has caused an explosion in commercial kits, based on monoclonal antibodies and molecular biology, as well as a wide variety of large automated machines on which to do the screening.

Screening of blood donations is an industry in itself, and with the high-profile activities on immunocompromised patients have combined to push more traditional routine virology somewhat into the background. It is now more important than ever not to forget what, in general, viruses do to man. The comments which follow reflect particularly the predicament of Virology in the UK - the only system of which I have personal experience - but, from talking to colleagues elsewhere, they may be relevant to the position in other countries.

Traditional diagnostic virology

In 1985, before the start of the molecular age, diagnostic virology used and depended on the knowledge and the personal skills of individuals: isolation of viruses on cell-cultures which were 'read' on light microscopes; diagnoses were made directly on patient material by immunofluorescence or electron microscopy; serology by the notoriously temperamental complement fixation test (CFT). Maintaining the necessary cell types, healthy and available when needed, was a skill

closer to gardening than science and all forms of microscopy required skilled judgement. CFT was a constant headache, but was reliant on the reagents made by the technical staff. Only a few reagents were available commercially (mostly for culture) and antisera were made in-house. Consequently much of the real cost of virology was hidden in the salaries of the staff, and the true cost of, for example, a high quality polyclonal antiserum for use in immunofluorescence was probably in the region of £1000 (1670 Euros) per ml or more. Such reagents, though many of them were very good, undoubtedly cost far more than any commercial company could hope to recover from sales.

The existence in the UK of, firstly, the National Health Service (NHS), which was not required to convince insurance companies, or other accountants, over detailed costs for the first 50 years of its existence, and, secondly, the Public Health Laboratory Service (PHLS), set up during World War II to monitor possible germ warfare and latterly to provide *inter alia* standard typing sera, allowed a high quality virus diagnostic service to develop without intensive scrutiny of the costs. In the 1990s, the then British Government worried about the escalating costs of health care, set up the 'Internal Market' and the cost of every aspect of the NHS was put under the microscope and, significantly for Virology, linked to the costs of individual patients. Moreover, the budget was devolved down to local level, with general practitioners 'commissioning' items of health care from other parts of the NHS.

This change coincided with an explosion of kit-based virology which, in theory, anyone could use and, suddenly, Virology was fighting for its life. Now, instead of the virologist looking for whichever virus might be infecting the patient, he was expected to test only for what the clinician felt was important (i.e. treatable). Worse still, others, including general microbiologists, and even clinical chemists with a suitable machine, could use these kits. The immediate loss in these altered circumstances was the surveillance function, in which the virologist, metaphorically speaking, stood holding out his butterfly net to catch whatever passed. These 'look-see' activities produced a great deal of epidemiological data - Friday afternoons always ended with filling in the Weekly Return (report) of the week's positives to send to the Communicable Disease Surveillance Centre (CDSC) at Colindale, the PHLS headquarters.

No one thought that these data were total or definitive, but because they had a reasonably stable database, they showed what was about at any given time and indicated roughly how the numbers fluctuated year by year. These imperfect data were undoubtedly *useful*, however much they were flawed (as judged by objective statisticians) and however much of a nuisance it was to complete the forms every Friday.

That these data were valuable was shown by adding up the figures in WHO's Weekly Epidemiological Record early in the 1980s. About 40 percent of all the data reported to WHO in the world came from the UK. These figures provided the basis for deciding whether to introduce vaccines, and, later, to show that they worked. For example, the number of reported measles cases fell with the introduction of the vaccine, but only fell to non-epidemic levels when the triple MMR vaccine was used widely. The fall in the number of cases was documented clinically, but the low level of activity was confirmed by serological surveys and the failure to isolate wild measles.

Changes in the Millennium

With the advent of kits and the focus shifting onto individual patients, the emphasis has subtly altered away from a diagnostic service ("Which virus, if any, is infecting this patient?") towards a testing one ("Does this patient have virus X?"). The difference may not, at first sight, be important, or even significant. However, I believe that it is fundamental and we should be very conscious of it. Why?

The answer lies in the growth of kits for testing on automated machines. This has three important knock-on effects. The first is that kits will only be produced for viruses or their markers where there is a big enough market to justify the huge costs of preparing them. This means that production of kits inevitably lags behind events and they are unlikely to be made for infrequent viruses and, by definition, cannot be available for 'new' viruses. It has a secondary effect in narrowing the scope of the virology laboratory. The second result is that kits may be used by those who are accustomed to assay levels of parameters in serum and report the result. They may be unaware that **any** virological result requires interpretation by someone who can understand the significance, if any. The third result is a de-skilling of laboratory staff as the onus for doing the basic investigative and developmental work shifts from the front-line laboratory to the commercial company.

This has led to highly significant changes in the way virology is both viewed and done, and they must be modified and, in some aspects, reversed. The principal reason is that viruses are rarely predictable in their activities and patterns of infection are not constant. Four examples may help to illustrate this (Table 1). Measles has all but been eradicated, such that there

are many clinicians now in practice who have never seen a case and will have difficulty in making a clinical diagnosis. Worse still, immunocompromised patients may develop 'spotless' measles (the typical rash only appears in those with an intact immune system) which will require a comprehensive laboratory capable of culture and/or competent (i.e., in practice) immunofluorescence to confirm the diagnosis. With recent scares over the MMR vaccine, in the UK at least, herd immunity is already dropping below the 95 percent level necessary to prevent new epidemics. The question is not whether we will see another epidemic but when - in Ireland, it has already happened in Dublin. We should remember that serology is too slow to provide a diagnosis soon enough to base management of the patient on it, not because the test itself takes too long, but because of the unavoidable delay waiting for the patient to respond to the antigenic stimulus.

In 1918, a pandemic of influenza A virus ('Spanish' 'flu) killed more young adults than died in the trenches in World War I, and the threat that another equally lethal strain might emerge has hung over the world ever since. This is a virus which is capable of acquiring a new surface coat through genetic reassortment with bird or animal strains. This process has yet to generate another strain as virulent as the 'Spanish' variant, but we cannot be sure that it won't.

So far, every prediction of the future activities of this virus has been wrong, and there have been a series of international meetings to discuss the "Options for the Control of Influenza", of which the latest (no. IV) took place in Greece in September 2000. The essential underpinning of any monitoring of influenza activity has to be provided by front-line laboratories capable not only of identifying influenza but also of getting new strains into captivity (i.e., isolating them in cell culture). The pandemic potential of such 'new' strains is directly proportional to its difference ('shift') from currently circulating ones, but no one can predict when such a new and highly virulent strain will appear. A pandemic strain will spread successfully because the changed outer antigenic coat will outflank existing immunity from either natural infection or vaccines. Since a new strain must be grown to be included in a revised vaccine, no other techniques, including molecular biological ones, can replace culture in cells or eggs. The emergence of a new strain with pandemic potential will start a race against time to produce a modified vaccine to prevent the pandemic taking hold.

Enteroviruses are common infectors of the gut, particularly in childhood. Many such infections are not followed by overt disease, even including those with poliovirus. However, there are at least 71 of them and, recently, after an apparent absence for several years, enterovirus type 71 reappeared in SE Asia. Other enteroviruses cause periodic national epidemics of, among other diseases, aseptic meningitis. These require

Table 1. Examples of viruses capable of posing significant threats in the near future

1. Measles virus	Dropping levels of herd immunity through non-acceptance of MMR vaccine
2. Influenza A virus	Unpredictable emergence of a new pandemic strain
3. Enteroviruses, especially type 71	Recent re-emergence in SE Asia
4. Tropical haemorrhagic viruses	Such as Ebola, Lassa, etc. imported within the incubation period

Note: This NOT a complete list.

documentation, though the presence of an epidemic may only become clear when the positive results from a number of laboratories are combined. Confirmation of activity by these enteroviruses is only possible by laboratories with culture facilities and good quality typing sera. In the UK, these used to be provided by the PHLS *gratis* to diagnostic laboratories. Until, that is, pressure to balance the books forced their discontinuation. There was, and is, no other source and stocks will soon run out. Being aware only that 'an enterovirus, type unspecified' is circulating in the community is seriously unsatisfactory, and would be the only alternative offered, for example, by molecular techniques such as reverse-transcriptase PCR.

Fourthly, businessmen or holidaymakers can travel between two places anywhere in the world within the incubation period of a virus disease. This means that any virus can be imported from its current habitat into another without warning, and present problems of diagnosis anywhere. Moreover, novel viruses are still appearing; in the past couple of years two separate forms of chicken 'flu have appeared in Hong Kong and caused a few human cases, Hendra virus appeared in Australian horses and caused a fatal disease in a trainer, Nipah virus from fruit bats caused an outbreak of encephalitis in Malaysia, and so on. No kits are yet available to identify such novelties, and catch-all systems must be available in front-line laboratories to reveal their arrival.

For these reasons, more than standard kits and commercial reagents are needed to monitor virus activities in any country. Moreover, it can never be satisfactory to locate the fully comprehensive virus laboratory, with such catch-all capability as cell-cultures (including up to four different cell types to cover the likely possibilities) and electron microscopy, only at a national Reference Centre. Such laboratories, prestigious though they may be and staffed with experienced scientists, are too remote from the hospital and community front line to be able to command the routine specimens that would keep their systems in day-to-day practice. Their role is, and should be, to provide the reference back-up to the front-line laboratories who should do the basic spade-work of monitoring what is going on in the local community. There is a clear division of responsibility which should be properly recognised.

Who, or what, is a Virologist?

In the sense that anyone with some intelligence can train in any discipline, anyone can become a Virologist, provided he/she is willing to accept the provisos listed in *Table 2*. If the body of knowledge and the experience necessary to make practical use of it are together large enough, then only those

Table 2. What is a Virologist?

-
- Anyone can become a virologist, **PROVIDED** that:
1. They acquire the necessary amount of **KNOWLEDGE***
 2. They spend enough **TIME** doing the job
 3. They get enough **EXPERIENCE** of hands-on work
 4. They keep **UP TO DATE**
 5. They remain in **PRACTICE**
 6. They acquire the appropriate local **QUALIFICATION**
-

* See, for example, *Fields' Virology*¹

who have made a big enough commitment to this discipline can really call themselves Virologists. Anyone who has tried to lift one of the major Virology textbooks, in two large volumes, will know that there is a large corpus of specifically virological knowledge not very different in size from that of bacteriology. No clinical virologist will know all their contents, but will be able to use them as references and put what they read into the correct context. However, making use of this knowledge in the clinical setting also requires a different mind-set to that for bacteriology. There are three ways in which the approach to viruses differs from that to bacteria: the battleground, the protagonists and the weapons.

Firstly, to a considerable extent, bacteria are surface phenomena and are separate entities from the host. Though some bacteria are intracellular in habitat, they are not so totally integrated into cells as are viruses. Consequently, using drugs to interfere with intracellular viral activities carries a much greater risk of injuring the host at the same time. Secondly, bacterial infections more usually involve a single host, while viruses are more likely to have epidemic implications. Thirdly, antibiotics may be either bactericidal or bacteriostatic, while antivirals can never be more than virostatic. This has important consequences - it is possible to think of killing off an invading bacterium without necessarily having to rely on the co-operation of the patient's own defence mechanisms. In contrast, recovery from, and elimination of, viruses depends on the body's own mechanisms being, and remaining, functional.

These comments are, of course, generalizations and it would not be hard to point out where the exceptions lie. Bacteriologists and virologists should work together under the umbrella term of 'Microbiology', particularly at the interface between them. Though Virologists often recognize their limitations, this is not always true of those who call themselves microbiologists and who may have difficulty in realising that virology is more than 'doing virus titres' using a kit. Ask any career Virologist and he/she will tell you exactly how wrong that view is. In comparison to the flame-thrower approach of bacteriology, virology is more like using dissecting instruments to expose the culprit and encourage normal processes to cure the patient.

If one accepts that specialist Virologists are necessary: 1. to assimilate the volume of knowledge necessary, 2. to have a different attitude to what is both possible and necessary and 3. to accept the volume of work monitoring short- and long-term patients, then establishing both a career structure and a logical work-load are the next steps.

The career pyramid

As a committed Virologist, I would like to see a card-carrying Virologist in every hospital where there are microbiology services, but this may be a little optimistic given the small number of antivirals and their restricted spectrum of activity. However, I do believe that Virology is a necessity in any hospital offering any of the specialties listed in *Table 3*. As already said earlier, Virologists should not be confined to ivory towers - Virology is an interactive specialty (with both clinical and bacteriological colleagues) and works best over short and frequently used lines of communication.

Table 3. Medical specialties requiring virology on site

In alphabetical order:

1. Bone marrow transplantation
2. Geriatrics
3. Haematology
4. Intensive Care (ITU): adult and paediatric
5. Neonatology
6. Neurology
7. Obstetrics and gynaecology
8. Paediatrics
9. Renal dialysis
10. SCIDS babies*
11. Solid organ transplantation

* Severe Combined ImmunoDeficiency Syndrome

However and wherever they are employed, Virologists need a career structure with a reasonable chance of reaching a senior (i.e., semi-autonomous) post in which they can run their own show. Moreover, the base of the career pyramid must be big enough to encourage newcomers to think it is worth starting, and with enough senior posts to compete for. Otherwise they may elect to try their luck as Microbiologists-with-an-interest-in-Virology, a sort of unfortunate hybrid that is neither one thing nor another, and which in the UK has evolved to fill Virology vacancies where no good candidates have applied. It does not take much imagination to see where such an approach can lead. Expediency will soon become permanency, to the serious detriment of competent committed Virologists.

What should Virologists do?

There is no point in recruiting scientists and doctors into virology if they are not given something worthwhile and challenging to do. They will not be satisfied with just turning the handle on machine-based tests. Anyone with ability and character will want a career which offers an opportunity to manage and develop a service tailored to suit to local needs, and organised in collaboration with clinical colleagues. But it is *not* just a local service and, here, I must nail my own colours to the mast:

Virology is a National (or even an International) need that cannot, and should not be expected to, be supported from the income generated from individual patients.

Virology should be a diagnostic/surveillance service which should be funded nationally, both in terms of designated posts and running expenses. It is vital that Virologists are encouraged to maintain a broad range of techniques, especially the currently unfashionable ones of cell-culture and electron microscopy, so as to monitor what is circulating. Both are essential components² and, without good surveillance, no one will know what is causing the epidemic of “flu”, meningitis, encephalitis, diarrhoea and vomiting, rashes, genital lesions or absenteeism ascribed to the ‘common cold’. The advent of high-profile illnesses such as AIDS, and post-transplant infections do not make traditional Virology obsolete. On the contrary, they complement it. We lose the surveillance component at our peril, but it is sufficiently threatened to need active support and protection. It cannot, as some believe, be replaced by ‘targeted studies’ set up to answer particular questions. Most virological techniques cannot be expected to work reliably and well if taken off the shelf and used only once a year. Because the quality assurance has been delegated to the manufacturer, it may be possible to use kits irregularly and still get good results.

In current rugby football parlance, we have to use it (Virology), or lose it. I hope that my readers will now be able to see and use the strengths of these arguments. If we lose the comprehensive competence of traditional Virology, it will take years to restore it.

This paper is a summary of two earlier ones^{3,4}, which explore the points raised here in greater detail.

***C.R. Madeley, Emeritus-professor Klinische Virologie en Emeritus consulerend viroloog, University of Newcastle en de Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, Verenigd Koninkrijk.
Correspondentieadres: Burnfoot, Stocksfield, Northumberland, NE43 7TN, United Kingdom.***

References

1. Fields BN, Knipe DM, et al. Fields' Virology Vols. 1 & 2. 1990. New York: Raven Press.
2. Biel S, Madeley CR. Diagnostic Virology - the need for electron microscopy: a Discussion paper. J Clin Virol 2001; in press.
3. Madeley CR. The future of diagnostic virology. Clin Microbiol Infect 1999;5:657-61.
4. Madeley CR. The future of diagnostic virology, part 2: staffing the service. Clin Microbiol Infect 2000;6:344-9.

De test bepaalt de uitslag

Vergelijking van twee commerciële ELISA's voor de bepaling van anti-DNase-B

C.A.P. FIJEN, M. MOLENAAR, I. HOLLINGSWORTH-VENDEL, C. WESTRA-MEIJER

Bepaling van AST en anti-DNase-B zijn vaak nodig ter bevestiging van de diagnose van 'post-streptokokkenglomerulonefritis' of 'acut reuma'. Vergeleken werden twee ELISA-testen, de Streptonase-B [Wampole Laboratories, Bipharma] en de ASD-KIT [bioMérieux], voor het aantonen van antistoffen tegen DNase-B in een patiëntengroep met verdenking op streptokokkeninfectie en een positieve AST (n=50) en in een gezonde controlegroep (n=99). Met gebruikmaking van de nefelometrische bepaling als gouden standaard, is in de patiëntengroep de test van bioMérieux in 40 procent fout-negatief en de test van Bipharma in 12 procent fout-positief. Alle fout-positieve resultaten in de test van Bipharma komen uit de groep volwassenen.

Met aanname van een bovengrens van normaal in de controlegroep, waarbij 20 procent positieven wordt geaccepteerd, moest de grensiter van de test van Bipharma voor personen boven de 18 jaar worden verhoogd. Hierbij verdwenen de fout-positieve uitslagen in de patiëntengroep en werd acht procent fout-negatief.

Trefwoorden: anti-DNase-B, ASD-KIT, Streptokokken, AST, Streptonase-B

Groep-A-streptokokkeninfecties kunnen leiden tot acut reuma en glomerulonefritis. Tegen de tijd dat deze beelden optreden zijn kweken negatief.¹ Eén tot twee maanden na het begin van de streptokokkeninfectie kan deze aannemelijk worden gemaakt door het aantonen van antistoffen tegen streptolysine O en/of DNase-B.^{1,2} Het meten van antistoffen tegen zowel streptolysine O als DNase-B (ADB) verhoogt de detectiekans tot 90 procent.² Vooral bij voorafgaande huidinfecties met groep-A-streptokokken heeft de meting van ADB een grote additionele waarde.^{1,2} De gemiddelde antistoftiter tegen zowel streptolysine O als DNase-B in de bevolking neemt vanaf driejarige leeftijd toe en bereikt een plateau op ongeveer negenjarige leeftijd. Boven de leeftijd van 12 jaar loopt deze titer weer terug.³ DNase-B is een bacterieel enzym dat DNA depolymeriseert. De bij infectie gevormde antistoffen tegen DNase-B remmen deze enzymatische activiteit en verhinderen dus de depolymerisatie van DNA. Koppeling van DNA aan een indicator die bij depolymerisatie van kleur verandert, maakt de remming van de depolymerisatie van DNA door antistoffen in het serum zichtbaar. Door een serumverdunding tegen verschillende concentraties DNase-B of verschillende serumconcentraties tegen één concentratie DNase-B te meten en de resultaten te vergelijken met een ijkserum kan de test voor kwantitatieve meting worden toegepast.

Twee ELISA-uitvoeringen die op de Nederlandse markt verkrijgbaar zijn, maken gebruik van bovengenoemd principe. In de test van bioMérieux zijn de cupjes gecoat met DNase-B in oplopende concentratie. Hieraan wordt vervolgens één serumconcentratie en DNA-substraat toegevoegd. In de test van Bipharma wordt aan een reeks serumverdundingen achtereenvolgens DNase-B en DNA-substraat toegevoegd. Een vergelijking van deze twee ELISA-testen werd nog niet gepubliceerd.

Materiaal en methode

Getest werden sera van twee groepen personen:

1. Patiëntensera (n=50) ingestuurd voor meting van AST in de periode augustus 1998 tot oktober 1998 met een AST groter of gelijk aan 1:80 (SERODIA-ASO, Fujirebio), hetgeen overeenkomt met 200 E/ml;
2. Sera van 92 bloeddonoren en 7 kinderen zonder voorafgaand ziekenhuisbezoek wegens een infectieus ziektebeeld.

Vergeleken werden de volgende twee fabrikaten:

Test A: Anti-DNase-B-test (ASD-KIT, bioMérieux) werd gebruikt conform de bijsluiter.

Test B: Anti-DNase-B-test (Streptonase-B, Wampole Laboratories, Bipharma) werd verricht in microtiterplaten. Daarbij werd een verdunningsreeks van serum in bijgeleverde buffer gemaakt, met 20 µl als eindvolume in het cupje. Daaraan werd per cupje 20 µl enzym reagens toegevoegd. Na incubatie gedurende 20 minuten bij 37 °C werd vervolgens 40 µl substraat toegevoegd. Na mengen werd na vier uur incubatie afgelezen. De serumverdundingen werden gekozen op grond van de voorgestelde normale waarden.

Voor confirmatie werd van sera die geen eenduidige titers in de testen vertoonden een nefelometrische meting (Behring) van de ADB-titer verricht (Streeklaboratorium Zeeland, Goes).

De bovengrens van normaal binnen een groep werd bepaald volgens een eerder beschreven methode door de bovenste 20 procent te scheiden van de onderste 80 procent.⁴

Resultaten

Interpretatie van de testen geschiedde conform de bijsluiters. Test B wordt in de leeftijdscategorie van 0-6 jaar positief indien de titer groter is dan 1:60.⁵ Tot de leeftijd van 18 jaar zijn de testen A en B positief bij een titer respectievelijk groter dan 1:300 en 1:170. Voor de leeftijd boven de 18 jaar zijn testen

Tabel 1. Aantal anti-Dnase-B-test-positieve personen per leeftijdscategorie

LEEFTIJDSCATEGORIE (JAREN)	POSITIEF/AANTAL GETEST			
	PATIËNTEN		CONTROLES	
	TEST A (BIOMÉRIEUX)	TEST B (BIPHARMA)	TEST A (BIOMÉRIEUX)	TEST B (BIPHARMA)
0-6	0/3	3/3	0/5	0/5
6-18	10/17	16/17	0/3	2/3
>18	5/30	22/30	5/91	27/91

A en B positief bij een titer groter dan 1:200 en 1:85.⁵ Sera werden voor test A 1:200 verdund en voor de test B 1:50, 1:100, 1:150, 1:200 en 1:250.

In totaal werden 50 AST-positieve sera getest (Tabel 1). Hiervan waren met test A 15 sera positief en met test B 41. De sera positief in test A waren dat ook in test B. Negatief testresultaat in test B was altijd ook een negatief testresultaat in test A.

Van 26 AST-positieve sera met discrepante resultaten in de twee testen werd nefelometrisch de ADB-titer bepaald. Hiervan waren 20 positief, echter de meeste sera toonden matig verhoogde titers (cut-off 80, range 81-310, gemiddelde 159). Indien men een serum positief noemt indien het in twee van de gebruikte testen, inclusief de nefelometrische bepaling, positief is, dan bleek test A in 40 procent (20/50) fout-negatief te zijn en test B in 12 procent (6/50) fout-positief. Alle fout-positieve resultaten in test B kwamen uit de groep volwassenen.

Ter vergelijking werden 99 sera onderzocht van een gezonde populatie. Resultaten zijn weergegeven in Tabel 1 en Figuur 1 en 2. Op grond van deze resultaten werd de bovengrens van normaal in de groep volwassenen een titer

groter dan 200 voor test A en groter dan 240 voor test B. Bij toepassing van deze grens in test B verdwenen de fout-positieve resultaten en ontstonden er vier fout-negatieve resultaten ten opzichte van de nefelometrische bepaling in de AST-positieve groep.

Conclusie

Het aantal positieve resultaten voor ADB lijkt afhankelijk van de gekozen test. De verschillen lijken vooral te berusten op een verschil in gekozen grenswaarde waarboven men het resultaat positief noemt. Door het ontbreken van een gouden standaard zal deze toekenning arbitrair blijven.

Met aanneming van de nefelometrische meting als gouden standaard zou, om in de AST-positieve groep voor de volwassenen het aantal fout-negatieve resultaten te reduceren, de grenstiter van test A moeten worden verlaagd naar groter dan of gelijk aan 100. Bij een dergelijke titer is echter 62 procent van de controlegroep positief. Bij verhoging in test B van de grenstiter bij volwassenen naar groter dan 240 komt deze test goed overeen met de nefelometrische bepaling, terwijl slechts 20 procent van de controlegroep bij deze grens positief is.

Vanzelfsprekend verdient in de praktijk onderzoek van een serumpaars de voorkeur. Het lijkt aannemelijk dat op een dergelijke wijze fout-positieve en -negatieve resultaten vermeden kunnen worden.

Met dank aan dr. L. Sabbe, Streeklaboratorium Zeeland, Goes voor de nefelometrische bepalingen.

Summary

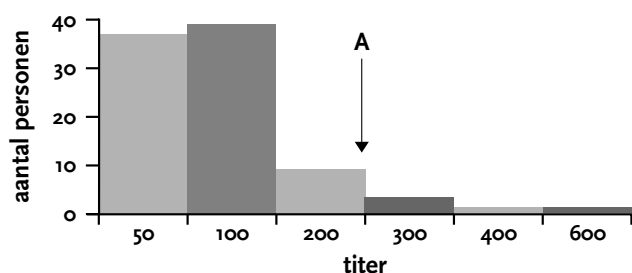
Tests for antibodies to streptolysin O (ASO) and anti-DNase-B are widely used in diagnosis of acute post streptococcal glomerulonephritis and rheumatic fever. The presented study was undertaken to compare two commercially available ELISA kits, Streptonase-B [Wampole Laboratories, Bipharma] and ASD-KIT [bioMérieux], for detection of anti-DNase antibodies. The nefelometric method [Behring] was used as reference standard.

Sera from 50 patients suspected for streptococcal infection with a positive ASO titer and sera from 99 healthy controls were studied. As compared to the reference standard, in the patients group the bioMérieux test was false negative in 40 percent (20/50) and the Bipharma test was false positive in 12 percent (6/50). All false positives in the Bipharma test were over 18 years old.

Using an upper limit of normal by accepting 20 percent positives in the control group, the upper limit of normal in the Bipharma test had to be adjusted for persons over the age of 18 years from 85 to 200.

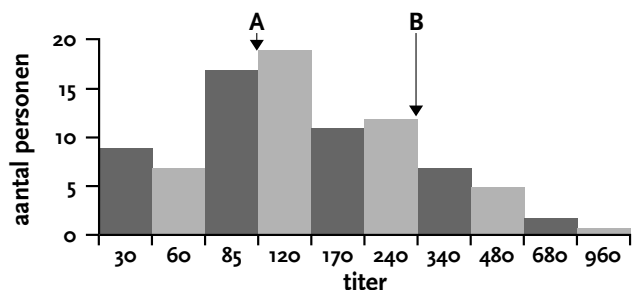
After adjustment there were no false positives but eight percent false negatives in the patient group.

Figuur 1. Verdeling van anti-DNase-B-titers (bioMérieux) onder 91 gezonde personen ouder dan 18 jaar



A: Bovengrens van normaal volgens bijsluiter

Figuur 2. Verdeling van anti-Dnase-B-titers (Bipharma) onder 91 gezonde personen ouder dan 18 jaar



A: Bovengrens van normaal volgens bijsluiter

B: Bovengrens van normaal op grond van resultaten

Dr. C.A.P. Fijen^{1,2}, arts-microbioloog

M. Molenaar²

I. Hollingsworth-Vendel¹

C. Westra-Meijer², arts-microbioloog

**¹Regionaal Medisch Microbiologisch Laboratorium, 'de Heel' Zwaans
Medisch Centrum, Postbus 210, 1502 DV Zaandam**

**²Medisch Microbiologisch Laboratorium, Westfries Gasthuis, Fr.
Maelsonstraat 3, 1624 NP Hoorn**

Literatuur

1. Cunningham MW. Pathogenesis of group A Streptococcal infections. Clin Microbiol Rev 2000;13:470-511.
2. Burdush NM, Teti G, Hund P. Streptococcal antibody tests in rheumatic fever. Ann Clin Lab Sci 1986;16:163-70.
3. Renneberg J, Sanderström M, Prellner K, Forsgren A, Christensen P. Age-related variations in anti-streptococcal antibody levels. Eur J Clin Microbiol 1989;8:793-5.
4. Ayoub E, Wannamaker L. Evaluation of the streptococcal deoxyribonuclease B and diphosphopyridine nucleotidase antibody tests in acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis. Pediatrics 1962;29:527-38.
5. Klein GC, Baker CN, Jones WL. Upper limits of normal Antistreptolysin O and Antideoxyribonuclease B titers. App Microbiol 1971;21:999-1001.

De keerzijde van de medaille

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar op het vakgebied van de infectieziekten, in het bijzonder de preventie en de bestrijding van ziekenhuisinfecties aan de Universiteit Leiden op vrijdag 19 januari 2001 door Prof. dr. P.J. van den Broek

Mijnheer de rector magnificus, leden van het bestuur van de stichting Infectieziekten en leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel, zeer gewaardeerde toehoorders.

Begin juli van het afgelopen jaar werd ik in consult gevraagd bij mevrouw Y. op de intensive care van de afdeling neurochirurgie. Zij was een week geleden opgenomen met een hersenbloeding en nog op de dag van opname was zij geopereerd om het lekkende bloedvat af te klemmen. Op het moment van het consult, een week na de operatie, had zij hoge koorts en de vraag was wat de oorzaak hiervan zou zijn. Zij werd beademd, op de röntgenfoto was in de rechterlong een klein infiltraat te zien, uit de luchtwegen werd groen slijm afgezogen en in een kweek van dit slijm, twee dagen eerder afgenomen, was *Serratia marcescens* gegroeid. De eerste mogelijke verklaring van de koorts. Zij had een urinekatheter in de blaas en uit de urine was eerder die week *Escherichia coli* gekweekt. De tweede mogelijke oorzaak van de koorts. Tijdens het consult meldde het laboratorium van de medische microbiologie dat in het Gram-preparaat van het hersenvocht dat die dag was ingestuurd, veel witte bloedcellen en Gram-positieve kokken in groepjes werden gezien. Zij had sedert de operatie een drain die het hersenvocht naar buiten afvoerde. Nu was er gezien de koorts, de ontstekingscellen en de bacteriën in het hersenvocht een infectie van de hersenvliezen ontstaan doordat waarschijnlijk coagulase-negatieve stafylokokken zich via de drain een weg naar binnen hadden gebaad. De derde mogelijke en waarschijnlijk echte oorzaak voor de koorts.

Ik vertel dit verhaal omdat het beter dan welke definitie of welke getallen dan ook duidelijk maakt waar het om gaat als we spreken over ziekenhuisinfecties. Mevrouw Y. heeft drie ziekenhuisinfecties: een meningitis met waarschijnlijk coagulase-negatieve stafylokokken, mogelijk gemaakt door de drain in de liquorroimte, een urineweginfectie met *Escherichia coli*, mogelijk gemaakt door de blaaskatheter, en een longinfectie met *Serratia marcescens*, mogelijk gemaakt door de beademing. De stafylokokken en *Escherichia coli* zijn mogelijk van mevrouw Y. zelf afkomstig, zodat we spreken van endogene ziekenhuisinfecties. De *Serratia marcescens* heeft ze zeer waarschijnlijk opgelopen op de intensive care, zodat er sprake is van een exogene infectie of kruisinfectie.

Mevrouw Y. is geen uitzondering. Op de intensive care-afdelingen van het LUMC worden ziekenhuisinfecties geregistreerd. Zodoende weten we dat de prevalentie 24 procent is. Dat wil zeggen dat u, als u nu een ronde gaat maken op de intensive care, bij ongeveer één op de vier patiënten één of meer ziekenhuisinfecties zult kunnen vaststellen. Neemt u het hele ziekenhuis dan zal ongeveer één op de tien tot vijf-

tien patiënten een ziekenhuisinfectie hebben. De meest voorkomende infecties zijn infecties van de luchtwegen, de bloedbaan, operatiewonden en de urinewegen. Het LUMC neemt deel aan de landelijke registratie van ziekenhuisinfecties in het kader van PREZIES, wat staat voor PREventie van ZIEkenhuisinfecties door Surveillance. Daardoor kunnen we de situatie in Leiden vergelijken met die in andere ziekenhuizen, en weten we dat we het niet beter of slechter doen dan de rest van Nederland.¹

In 1999 verscheen in Engeland een rapport dat goed laat zien wat de gevolgen zijn van het verblijf in een ziekenhuis.² Bijna 8 procent van de patiënten loopt een infectie op in het ziekenhuis. Van de patiënten die in het ziekenhuis geen infectie hebben gehad, krijgt 19 procent alsnog thuis een aan de ziekenhuisopname gerelateerde infectie. Dit percentage is zelfs 30 procent bij patiënten die ook al in het ziekenhuis een infectie hebben opgelopen. De patiënten met een ziekenhuisinfectie liggen gemiddeld 14 dagen langer in het ziekenhuis dan de patiënten zonder infectie. De extra kosten zijn per patiënt ongeveer f. 11.000,-. De sterfte onder patiënten met een ziekenhuisinfectie is 13 procent tegen 2 procent onder patiënten zonder een infectie. Overigens kan niet gezegd worden dat de sterfte alleen door de ziekenhuisinfectie komt. Overlijden en ziekenhuisinfectie kunnen beide een uiting zijn van de slechte toestand waarin de patiënt verkeert. Een ziekenhuisinfectie krijgen zegt ook wat, zegt zelfs veel over de patiënt.

Geen medaille zonder keerzijde. Ziektenhuisinfecties behoren tot de keerzijde van de geneeskunde. Een keerzijde die in deze rede de volle aandacht krijgt. Een geneeskunde zonder ziekenhuisinfecties zal er nooit komen, maar we kunnen ook niet zo maar toezien onder het motto dat wat ik zojuist heb beschreven nu eenmaal onvermijdelijk is. De activiteiten die moeten leiden tot een terugdringen van ziekenhuisinfecties, zijn samen te vatten in het woord ziekenhuishygiëne.

Hygieia en Panakeia zijn de dochters van Asklepios, de god van de geneeskunst. Hygieia is de personificatie van de gezondheid en Panakeia van een alles genezende fabelplant. Zij vertegenwoordigen twee kanten van de medaille in de Hippocratische geneeskunst. Twee polen die worden vertegenwoordigd door de iatros, de arts, en de hygienos, de gezondheidsdeskundige. Gezien deze herkomst van het woord hygiëne kan ziekenhuishygiëne worden omschreven als de leer "hoe gezond te blijven in het ziekenhuis".

In 1861 verschijnt een boek dat, wat mij betreft, het begin markeert van de ziekenhuishygiëne zoals wij die nu kennen. Het is zo gezegd de geboorteakte van de ziekenhuishygiëne,

wat een toepasselijke benaming is gezien het onderwerp van het boek. De titel luidt “Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis der Kindbettfiebers” en de schrijver is de Hongaar Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865).³ Hij wordt vaak geroemd om het feit dat hij handdesinfectie in de gezondheidszorg heeft geïntroduceerd, maar met dat als enige te noemen wordt zijn belang onderschat. Ik wil het verhaal van de geboorte van de ziekenhuishygiëne hier uitgebreid vertellen om van daaruit een aantal lijnen te trekken naar het heden en, voor zover mogelijk, de toekomst. Al doende hoop ik u ervan te overtuigen dat het werk van Semmelweis inderdaad kan worden gezien als het begin van de moderne ziekenhuishygiëne.

Van juli tot oktober 1846 werkte Semmelweis in de verloskundekliniek van het Algemeene Ziekenhuis in Wenen. In 1840 was de kliniek opgezet als een instituut waar Weense vrouwen gratis konden bevallen. Er waren twee afdelingen. In afdeling 1 werden studenten geneeskunde opgeleid en in afdeling 2 vroedvrouwen. Semmelweis wordt geconfronteerd met een droevige situatie. Veel vrouwen worden ziek in het kraambed. Zij krijgen kraamvrouwenkoorts en veel van hen overlijden. Semmelweis maakt een overzicht van het aantal sterfgevallen sedert de opening van de kliniek en vergelijkt de frequenties in de twee afdelingen. In afdeling 1 waar de studenten geneeskunde worden opgeleid, varieert de sterfte door de jaren tussen 7,7 en 15,8 procent met een gemiddelde van 9,9 procent. In afdeling 2 waar de vroedvrouwen hun werk doen ligt de sterfte tussen de 2 en 7,5 procent met een gemiddelde van 3,4 procent. De sterfte in afdeling 1 is eigenlijk nog hoger dan het overzicht aangeeft, want het is de gewoonte vrouwen met kraamvrouwenkoorts over te plaatsen naar een ander ziekenhuis waar ze vervolgens sterven. Hoe moet dit verschil tussen afdeling 1 en 2 verklaard worden? Verondersteld wordt dat het epidemische invloeden zijn van atmosferische, kosmische of tellurische aard. Nee, zegt Semmelweis, als het een epidemische ziekte zou zijn dan kan het niet in de ene afdeling meer zijn dan in de andere afdeling. Invloeden die met de atmosfeer, de stand der sterren en planeten en de bodemgesteldheid te maken hebben, zijn in de hele stad gelijk. Het is ook geen contagieuze of besmettelijke ziekte, constateert Semmelweis. In afdeling 1 is het weliswaar zo dat op zaal ergens een eerste geval van kraamvrouwenkoorts optreedt en dat vervolgens van daar uit de ziekte zich over de zaal lijkt te verspreiden, wat kenmerkend is voor een besmettelijke ziekte, maar in afdeling 2 gebeurt dit niet en komen alleen sporadische gevallen voor. In de woorden van Semmelweis zelf: “Dass das Kindbettfieber keine contagiöse Krankheit sei, und dass die Erkrankung nicht durch Contagium von Bett zu Bett fortgeplantzt wurde, wollen wir hier als unser Ueberzeugung absprechen,”. Het moet, stelt Semmelweis, een endemische ziekte zijn, dat wil zeggen een ziekte ten gevolge van oorzaken die binnen de grenzen van de verloskundige kliniek moeten worden gezocht.⁴

Allerlei hypothesen worden geopperd om het verschil tussen de eerste en de tweede kliniek te verklaren. Is het misschien de angst van de vrouwen voor de bevalling en de mogelijkheid kraamvrouwenkoorts te krijgen? Die angst wordt misschien wel gevoeld door de priester die met zijn rinkelende belletje waarmee hij rondgaat om het sacrament van de stervende toe te dienen, de vrouwen de stuipen op het lijf jaagt. In

afdeling 1 moet hij de hele afdeling over om het kamertje met de stervende te bereiken. In afdeling 2 is dit niet het geval. Deze hypothese wordt getoetst met een vrij eenvoudig uit te voeren experiment. De priester moet voortaan in stilte zonder belletje langs op afdeling 1. De uitkomstmaat van het experiment is de sterfte aan kraamvrouwenkoorts, maar die blijft onveranderd hoog. Is het de plaats van de bedden aan de noord-, zuid-, west- of oostzijde van de zaal? Zijn het verschillen in sociale achtergrond? Is het omdat de toekomstige artsen in afdeling 1 ruwer onderzoek doen dan de vroedvrouwen in afdeling 2? Is het misschien het schaamtegevoel bij de vrouwen omdat in afdeling 1 mannen bij de bevalling assisteren en in afdeling 2 vrouwen? Is het de ventilatie, het wasgoed of het eten? Het is het allemaal niet. Zijn het de buitenlandse studenten en artsen die met hun vreemde manieren de ziekte veroorzaken? Ze worden weggestuurd, ontslagen, maar het mag niet baten. In oktober 1846 wordt ook Semmelweis zelf ontslagen.

Een half jaar later, in maart 1847, wordt Semmelweis weer aangesteld in de Weense verloskundekliniek. Nu blijft hij er twee jaren. Omstreeks de tijd dat Semmelweis weer aan het werk gaat, overlijdt zijn vriend, de gerechtelijk geneeskundige Kolletschka. Kolletschka heeft zich verwond bij het verrichten van een obductie van een vrouw die was overleden aan kraamvrouwenkoorts. Hij overlijdt met ziekteverschijnselen die Semmelweis maar al te goed kent van de vrouwen die in de verloskundekliniek overlijden, en van de kinderen die kort na de geboorte overlijden. Er is ontsteking van bloedvaten, lymfevaten, buikvlies, longvlies, hartvlies en hersenvlies. Semmelweis realiseert zich op dat moment dat kraamvrouwenkoorts, de ziekte waar de pasgeborenen aan overlijden en de ziekte van Kolletschka, allemaal één en dezelfde ziekte zijn. Het mes waarmee Kolletschka zich verwondde was verontreinigd met deeltjes afkomstig van het lijk. Niet de verwonding op zich maar de verontreiniging van de wond met “Cadavertheile” leidt tot de dood. Hoe komen die van de snijtafel naar afdeling 1? Dat gebeurt via de handen van de studenten en dokters. In de woorden van Semmelweis: “Dass nach der gewöhnliche Art des Wasschens der Hände mit Seife der an der Hand klebenden Cadavertheile nicht sämtlich entfernt werden, beweist der cadaveröse Geruch, welchen die Hand für längere oder kürzere Zeit behält”. Hiermee is het verschil tussen afdeling 1 en 2 verklaard. Vroedvrouwen doen geen lijkschouwingen, artsen en studenten geneeskunde wel. De oplossing ligt voor de hand. Met chemische middelen moeten de “Cadavertheile” worden vernietigd. Semmelweis kiest hiervoor Chlorina liquida, maar dat is te duur. Op het budget passen is van alle tijden, zoals u ziet. Daarom stapt hij over op chloorkalk. Geen student of dokter die van de snijtafel komt, mag in de kliniek een vrouw helpen zonder dat hij zijn handen heeft behandeld met chloorkalk. Deze richtlijn wordt ingevoerd in mei 1847, en van juni tot december 1847 is de sterfte aan kraamvrouwenkoorts 3 procent, en in 1848 zelfs maar 1,3 procent.

Ik heb de tijd genomen om het verhaal van Semmelweis te vertellen. Tenslotte wil ik de stelling verdedigen dat Semmelweis meer is dan de man die handhygiëne in de gezondheidszorg introduceerde maar dat hij aan de wieg heeft gestaan van de hedendaagse ziekenhuishygiëne.⁵ Wat laat het verhaal zien? Semmelweis doet epidemiologisch onderzoek waarmee hij het verschil tussen kliniek 1 en 2 getalsmatig onderbouwt.

Hij genereert allerlei hypothesen om het verschil te verklaren en doet een interventiestudie door de pastoor in stilte over de afdeling te laten gaan. Een tweede interventiestudie volgt waarbij hij het wassen van de handen met chloorkalk introduceert, ondertussen nauwkeurig bijhoudend hoe het met de sterfte aan kraamvrouwenkoorts gaat. Preventie wordt door hem gefundeerd op beschrijvend en experimenteel epidemiologisch onderzoek. Ik hoop later aan de hand van voorbeelden te tonen dat de aanpak van Semmelweis nu, 150 jaar later, nog altijd wordt gevolgd in de ziekenhuishygiëne.

Bij Semmelweis vinden we het woord ziekenhuisinfectie niet. Kan hij dan toch als grondlegger worden beschouwd van de ziekenhuishygiëne? Ik ben van mening dat het wel kan, want de essentie zit niet in het woord ziekenhuisinfectie of ziekenhuishygiëne, maar in de aanpak van het probleem. Ik wil hier zelfs betogen dat we beter van de woorden ziekenhuishygiëne en ziekenhuisinfectie af kunnen.

Ik ben deze rede begonnen met het verhaal van mevrouw Y. omdat het beter dan welke definitie ook laat zien waar het om gaat. Maar nu wordt het toch tijd voor een definitie. Wat is een ziekenhuisinfectie? Een gangbare omschrijving is dat het een infectie is, opgelopen tijdens het verblijf in een ziekenhuis. Deze definitie geeft niet meer dan een tijdsrelatie aan en wordt gebruikt ten behoeve van surveillance, waarbij elke infectie ontstaan na bijvoorbeeld twee dagen opname als een ziekenhuisinfectie wordt beschouwd, tenzij de incubatietijd van de ziekte langer is dan twee dagen. Een ziekenhuisinfectie kan ook gedefinieerd worden als een infectie die is opgelopen door het verblijf in een ziekenhuis. Dan wordt een causale relatie tussen het optreden van de infectie en het verblijf in het ziekenhuis aangenomen. Deze definitie is het uitgangspunt voor onderzoek naar de vraag waarom iemand een ziekenhuisinfectie krijgt of hoe ziekenhuisinfecties kunnen worden voorkomen. In deze laatste betekenis waarbij een causale relatie wordt gelegd met het ziekenhuis, is de term ziekenhuisinfectie niet gelukkig gekozen want het optreden van de infectie is niet zozeer gerelateerd aan het ziekenhuis maar aan de zorg die in dat ziekenhuis wordt gegeven. De term gezondheidszorggerelateerde infectie of kortweg zorginfectie geeft daarom beter aan waar het probleem zit.

Er is nog een reden waarom we beter van de term ziekenhuisinfectie af kunnen; dat is de veranderende positie van het ziekenhuis binnen de gezondheidszorg. Boven een bespreking van een boek over de architectuur van het ziekenhuis kopte het ochtendblad Trouw op 19 juni 1999 "Zal het ziekenhuis in de toekomst verdwijnen?"⁶ De vraag is prikkelend: geen ziekenhuizen meer, dan ook geen ziekenhuisinfecties meer, geen ziekenhuisepidemiologie, geen ziekenhuishygiëne en geen bijzondere leerstoel 'preventie en bestrijding van ziekenhuisinfecties'.

De huidige dominante plaats van de ziekenhuizen in de Nederlandse gezondheidszorg is in belangrijke mate gestuurd door de technologische ontwikkelingen van de laatste vijftig jaar. De ziekenhuizen beschikten over ruimte om de vaak grote en zware apparatuur te plaatsen, de nodige specialistische en technische kennis om nieuwe technieken toe te passen, en geld om dure apparaten aan te schaffen. De medische specialisten werden afhankelijk van de ziekenhuizen waar de technologie aanwezig is die zij nodig hebben voor het uitoefenen van hun beroep, zodat er vrijwel geen specialist meer is die nog spreekuur houdt buiten een ziekenhuis. Diezelfde technologie echter zorgt momenteel

voor veranderingen die de positie van het ziekenhuis binnen de gezondheidszorg ingrijpend kan veranderen. Het ziekenhuis zal niet verdwijnen, maar het ziekenhuis van de toekomst zal vooral bevolkt worden door ernstig zieke patiënten die intensieve zorg nodig hebben en vrijwel altijd een sterk verminderde afweer tegen infecties hebben. Patiënten die veel aandacht zullen vragen van de zorghygiënist. Maar het zullen kleine ziekenhuizen zijn die centra zijn van technologie. Daarnaast zullen netwerken ontstaan van zorgclusters bestaande uit buitenpoliklinieken, zorghotels, en medische wijk- en buurtcentra waar de scheiding tussen eerste en tweede lijn zal vervagen, zoniet verdwijnen.

Iedereen die nu in een ziekenhuis werkt, ervaart de veranderende ziekenhuiszorg dagelijks. De opnameduur wordt steeds korter. Steeds meer ingrepen vinden in dagbehandeling plaats en transmurale zorg maakt snel ontslag uit het ziekenhuis mogelijk. Ook nieuwe operatietechnieken waarbij slechts kleine operatiewonden worden gemaakt, kijk- of sleutelgatoperaties en technieken waarbij met behulp van katheters stents in bloedvaten en andere buissystemen worden geplaatst, dragen hieraan bij. Het registreren van chirurgische wondinfecties bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten geeft een onderschatting van het aantal wondinfecties dat aan bepaalde ingrepen is gerelateerd. De patiënt is allang thuis als de infectie zich manifesteert. Kleine, draagbare infusiepompjes die je in je binnenzak kan wegstoppen, maken intraveneuze toediening van antibiotica en cytostatica en intrathecale pijnbestrijding thuis mogelijk. De afgelopen jaren zijn via de afdeling Infectieziekten bijna 250 patiënten thuis behandeld met intraveneus toegediende antibiotica voor uiteenlopende infecties als osteomyelitis, artritis, sepsis, endocarditis en Lyme-ziekte.⁷ In opzet is het een doe-het-zelfbehandeling waarbij de patiënt zelf de toediening van de antibiotica verzorgt, eventueel ondersteund door mantelzorg. Zonodig kunnen gespecialiseerde verpleegkundigen van de thuiszorg worden ingeschakeld. Deze specialistische thuiszorg kan ook bloedtransfusies en infusies met gammaglobulinen thuis geven. Het is zomaar een greep uit de ontwikkelingen in de huidige geneeskunde om te illustreren dat de aard en positie van het ziekenhuis aan het veranderen is.

Nu de zorg en de technologie en de daaraan gerelateerde schade in de vorm van infecties zich zo duidelijk verplaatsen uit het ziekenhuis, past het te gaan spreken over zorginfecties en zorghygiëne en de term ziekenhuisinfecties en ziekenhuishygiëne achter ons te laten. Dit is meer dan een naamsverandering. Het geeft aan dat de preventie en bestrijding wordt benaderd vanuit de verleende zorg en niet begint of ophoudt bij de deur van het ziekenhuis. Zorghygiëne is transmurale. Het toenemende aantal verpleeghuizen dat een infectiecommissie en 'ziekenhuis'hygiënist heeft, past in deze ontwikkeling. Maar meer dan nu het geval is zou de zorghygiëne in ziekenhuis, verpleeghuis en verzorgingshuis als een continuüm moeten worden gezien. De ervaringen met meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) hebben geleerd dat een beleid alleen gericht op ziekenhuizen te beperkt is, met een grote kans op uiteindelijk mislukken. In het buitenland was het de toenemende prevalentie van MRSA in de bevolking, met name in de verpleeghuizen, die er toe leidde dat ziekenhuizen de strijd moesten opgeven omdat de lasten van de strijd tegen MRSA niet meer waren op te brengen.⁸

De hier geschetste veranderingen in de gezondheidszorg vereisen beleidsmatige aanpassingen. In 1990 stelde een commissie van de Gezondheidsraad in haar rapport "Preventie en bestrijding van ziekenhuisinfecties" vast dat voor een optimale preventie van ziekenhuisinfecties één hygiënist nodig is per 250 bedden.⁹ Deze verhouding is gebaseerd op onderzoek dat tussen 1970 en 1976 in de Verenigde Staten werd verricht.¹⁰ De hiervoor geschetste veranderingen maken deze norm niet langer zinvol. Het aantal bedden is geen geschikte maat meer voor het benodigde aantal hygiënist. Enerzijds komt dit door de veranderende zorg binnen het ziekenhuis, anderzijds door de noodzaak van transmurale hygiëne. Bovendien is de arbeidstijd ook nog afgenomen in de afgelopen jaren. De aard en omvang van de in een bepaalde regio verleende gezondheidszorg moeten bepalend zijn voor het aantal hygiënist. Als maatstaven hiervoor valt te denken aan het aantal operaties, het aantal transplantaties, het aantal patiëntendagen op de intensive care, de omvang en de aard van de transmurale zorg en verpleeghuiszorg in de regio.

Semmelweis ontwikkelde zijn ideeën over de etiologie en preventie van kraamvrouwenkoorts zonder enige kennis over bacteriën. Het lijkt erop dat zorghygiëne heel goed zonder deze kennis kan. Epidemiologische observaties waren en zijn nu nog steeds de basis voor een effectieve bestrijding en preventie van zorginfecties. Toch kan moderne zorghygiëne niet zonder microbiologie. Allereerst omdat sedert het werk van Louis Pasteur en Robert Koch de kiemtheorie het kader vormt voor ons begrip van infectieziekten, en de microbiologie dit kader invult met kennis. Maar er zijn ook praktische redenen waarom zorghygiëne niet zonder microbiologie kan. Een voorbeeld kan dit duidelijk maken. Op een intensive care is de afgelopen twee maanden bij negen patiënten een *Acinetobacter baumannii* gekweekt. Het is een heel vervelende bacterie, want hij is ongevoelig voor vrijwel alle gebruikelijke antibiotica. Voorheen werd maar zelden een *Acinetobacter baumannii* bij een patiënt op de intensive care gekweekt. Er is duidelijk sprake van een epidemie. Het epidemiologisch onderzoek richt zich niet alleen op het aangeven van de frequentie waarmee *Acinetobacter baumannii* nu voorkomt en in het verleden voorkwam, maar brengt ook de relatie in tijd en plaats tussen de patiënten in kaart. Hebben patiënten met *Acinetobacter baumannii* tegelijk op dezelfde afdeling gelegen zodat het aannemelijk is dat de bacterie van de een op de ander is overgedragen? Hier levert de microbiologie met zijn moderne moleculaire methoden een onmisbare bijdrage in het uiteenrafelen van wat er aan de hand is. Een genotypische typering, dat wil zeggen een typering gebaseerd op kenmerken van het DNA van de bacterie, kan snel antwoord geven op de vraag of er sprake is van één bacteriestam die zich van patiënt naar patiënt verspreidt, of dat iedere patiënt zijn eigen stam heeft en er geen sprake is van besmettingen binnen de intensive care.

In mijn voorbeeld blijken alle patiënten dezelfde stam te hebben. Nu is de vraag hoe de verspreiding plaatsvindt. Om hier achter te komen worden patiënten die besmet zijn met de desbetreffende *Acinetobacter*-stam, in een patiënt-controle-onderzoek vergeleken met patiënten die niet besmet zijn. Hierin wordt van factoren die een rol zouden kunnen spelen bij het besmet raken, nagegaan of ze vaker voorkomen bij de besmette dan de niet-besmette patiënten. Dit onderzoek wijst er op dat besmette patiënten vaker en intensiever verband-

wisseling hebben ondergaan dan niet-besmette patiënten, en vaker voeding via een infuus hebben gekregen. Ook is het zo dat de besmette patiënten langer op de intensive care liggen dan de niet-besmette patiënten. De procedure van de wondverzorging wordt bekeken en de verbandkar wordt gereinigd, gedesinfecteerd en van nieuw materiaal voorzien. Het lijkt erop dat er niet één bron is aan te wijzen en dat de bacterie steeds van patiënt naar patiënt wordt overgebracht door artsen en verpleegkundigen, waarbij de kans dat het gebeurt groter is naar mate de patiënt er langer ligt.

De inbreng van de microbiologie is duidelijk. Dankzij de microbiologie kennen we de aard van de verwekker, *Acinetobacter baumannii*, en zijn we door gentypering te weten gekomen dat het gaat om de verspreiding van één bepaalde stam. Het voorbeeld laat ook de verwevenheid van epidemiologie, de aanpak van Semmelweis, en microbiologie in de hedendaagse zorghygiëne zien.

De aanhangers van de miasmatheorie zagen in de tijd van Semmelweis epidemieën als door vele oorzaken bepaald, zoals wij dat nu ook zien. Zij verzetten zich tegen de contagionisten die er naar hun idee een veel te simplistische kijk op nahielden; dat een kiem de oorzaak zou zijn. In hun ogen kon een kiem nooit verklaren waarom zich op een bepaalde tijd en plaats bij bepaalde personen een epidemie voordoet. Op zich is het juist dat de omstandigheden een epidemie maken en dat de bacterie een noodzakelijke maar niet voldoende oorzaak voor een epidemie is. Geleidelijk aan komen er echter steeds meer aanwijzingen dat ook eigenschappen van bacteriën een rol spelen bij het ontstaan van epidemieën. De ene meticillineresistente *Staphylococcus aureus*, vooral bekend als MRSA, is de andere niet als het om verspreiden gaat, en dat geldt voor meer bacteriën. De consequentie hiervan is duidelijk. Als we onderscheid kunnen maken tussen, zich makkelijk verspreidende en zich moeilijk of niet verspreidende, ofwel epidemische en niet-epidemische stammen van een bepaalde bacteriesoort, dan kunnen we onze maatregelen, bijvoorbeeld quarantaine en isolatie van patiënten, daarop afstemmen. In de toekomst zal een snelle analyse van het DNA van een isolaat duidelijk maken of deze het gen of de genen voor epidemische verspreiding heeft of niet. Bij ontbreken hiervan kunnen we dan minder strenge maatregelen nemen. Dit is nu al mogelijk voor *Burkholderia cepacia*¹¹ en zal, denk ik, mogelijk worden voor MRSA en andere bacteriën als vancomycineresistente enterokokken en *Acinetobacter baumannii*.

Acinetobacter-bacteriën zijn al jaren onderwerp van studie in Leiden. Lenie Dijkshoorn heeft belangrijke bijdragen geleverd aan onze kennis over deze bacteriesoort. Ook hier lijken epidemische en niet-epidemische stammen voor te komen. Eén van de doelen van de Leidse onderzoeksgroep is na te gaan of de indruk juist is dat zich twee of drie zogenaamde klonen van *Acinetobacter baumannii* door Europa verspreiden en verantwoordelijk zijn voor een groot deel van de epidemieën die deze bacteriën op intensive care-afdelingen van ziekenhuizen veroorzaken. Voor dit onderzoek heeft Lenie een uitgebreid Europees netwerk opgebouwd. Nieuw is het onderzoek of epidemische stammen verschillen van niet-epidemische stammen, bijvoorbeeld in hun gedrag om aan epitheelcellen van de luchtwegen te hechten of in de structuur van hun celoppervlak. De eerste resultaten wijzen erop dat stammen inderdaad verschillen in hun vermogen om aan luchtweg-epitheel te hechten. Het is nog veel te vroeg voor conclusies,

maar ik hoop dat dit onderzoek uiteindelijk een steentje zal bijdragen aan het onderscheiden van epidemische en niet-epidemische stammen, met op de lange termijn resultaten die het preventieve beleid in het ziekenhuis kunnen sturen.

Semmelweis vaardigde de richtlijn uit dat dokters hun handen moeten wassen met chloorkalk “so lange bis die Hand schlüpfrig wird”. Richtlijnen zijn geen uitvinding van Semmelweis. De contagionisten hadden ook richtlijnen over reinheid: niet deelnemen aan obducties en niet werken gedurende één of twee weken als zich gevallen van kraamvrouwenkoorts hadden voorgedaan. De miasmatici hadden ook richtlijnen over de bouw van ziekenhuizen en de ventilatie van de zalen. Geen gebrek aan richtlijnen om kraamvrouwenkoorts te voorkomen. Maar waar was het bewijs voor het nut van al deze richtlijnen? Semmelweis had bewijs. Zijn richtlijn was zoals we dat graag zien op de resultaten van onderzoek gebaseerd, zijn richtlijn was ‘evidence-based’.

1981 is in Nederland een belangrijk jaar wat betreft richtlijnen voor de preventie van ziekenhuisinfecties. In dat jaar wordt op initiatief van de Vereniging voor Infectieziekten in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Microbiologie, de Vereniging voor Laboratoriumartsen en de Vereniging van Hygiënisten in de Intramurale Gezondheidszorg de Werkgroep Infectiepreventie opgericht, wel bekend als de WIP. De werkgroep heeft inmiddels 40 richtlijnen uitgegeven, niet alleen voor de preventie van ziekenhuisinfecties maar ook voor verpleeghuizen, tehuizen voor verstandelijk gehandicapten en tandartsen, terwijl richtlijnen voor thuiszorg en ambulancevervoer binnenkort gereed komen. De werkgroep stelt subcommissies in die concept-richtlijnen schrijven, die vervolgens worden besproken en na de noodzakelijke wijzigingen worden vastgesteld in de vergadering van de werkgroep. In 1989 kreeg de werkgroep voor het eerst subsidie van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, destijds het ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur. Daarbij werd afgesproken dat de richtlijnen voor publicatie worden beoordeeld door de Permanente Commissie Infectie en Immuniteit van de Gezondheidsraad. Deze commissie geeft zwaarwegende adviezen, maar de WIP is eindverantwoordelijk voor de inhoud van de richtlijnen. In 1992 krijgen de richtlijnen van de Inspectie voor de Volksgezondheid de status van nationale standaarden. In 1998 wordt het productieproces van richtlijnen met nog een stap uitgebreid. Wanneer de WIP de tekst van een richtlijn die door een subcommissie is geschreven, vaststelt, wordt de richtlijn als concept gepubliceerd en krijgen alle gebruikers van de richtlijn de gelegenheid commentaar op het concept te leveren. Hiervan wordt volop gebruik gemaakt en er worden vele zeer waardevolle reacties gegeven. Pas als deze zijn verwerkt, wordt de richtlijn ter beoordeling aan de Gezondheidsraad toegestuurd. Na verwerking van het commentaar van de leden van de Permanente Commissie wordt de definitieve versie van de richtlijn geproduceerd. Ik heb deze procedure zo uitgebreid beschreven om duidelijk te maken dat de WIP-richtlijnen zeker ‘expert-based’ zijn, waarbij de experts theoretische kennis combineren met praktische ervaring. Maar hoe ‘evidence-based’ zijn de richtlijnen? Hoe ‘evidence-based’ is eigenlijk de zorghygiëne?

Wanneer we het werk van Semmelweis langs de meetlat van de ‘evidence-based medicine’ leggen, scoort het niet erg

hoog.¹² Beschrijvende epidemiologie en interventieonderzoek zonder randomisatie en met een historische controlegroep krijgen geen hoge waardering als bewijs. Ik denk dat het met veel van de adviezen die in de richtlijnen van de WIP zijn te vinden, zo zal gaan als ze gemeten worden met de criteria van de ‘evidence-based medicine’. Ik zie het als een uitdaging de huidige richtlijnen te analyseren op hun bewijskracht en daarbij de uitgangspunten van ‘evidence-based’ richtlijnen te hanteren. Het vaststellen van de bewijskracht kent twee stappen: eerst de beoordeling van de kwaliteit van het onderzoek, en daarna het wegen van de informatie om tot een niveau van bewijskracht te komen. In beide stappen zouden aanpassingen nodig kunnen zijn ten opzichte van de bestaande beoordelingssystemen, gezien de specifieke kenmerken van de beschikbare informatie en de aard van het onderzoek binnen de zorghygiëne. Of het onderzoek inderdaad hiertoe zal leiden, moet blijken; in ieder geval zal het een helder beeld geven over de zwaarte van de fundering van de richtlijnen die we opstellen.

Nu zijn we er niet met het opstellen van ‘evidence-based’ richtlijnen. We zullen de medewerkers ook zo ver moeten krijgen de richtlijnen in de praktijk te volgen. Juist als het gaat om alledaagse handelingen kan dit een moeizaam proces van gedragsverandering betekenen. Semmelweis was niet erg succesvol in de implementatie van zijn richtlijn. Hierbij hebben verschillende factoren een rol gespeeld, zoals het niet passen van zijn ideeën in de heersende opvattingen over kraamvrouwenkoorts en de aan hem toegeschreven tactloosheid zoals het bestempelen van zijn vakbroeders als moordenaars. Het verhaal wil dat Semmelweis uiteindelijk tot waanzin is gedreven door de miskenning van zijn vondst, en overleden is aan de gevolgen van een infectie met streptokokken opgelopen bij een lijkschouwing, net als zijn vriend Kolletschka.¹³ In werkelijkheid is hij waarschijnlijk overleden aan de gevolgen van suikerziekte die werd miskend als manisch-depressieve psychose.¹⁴ Semmelweis was niet succesvol, maar zijn wij succesvoller nu zijn ideeën in ieder geval wel passen in onze opvattingen over de verspreiding van infectieziekten? Helaas is dat niet het geval. Een paar voorbeelden uit het eigen ziekenhuis kunnen dit duidelijk maken. Yvette Kluck die in 2000 als ziekenhuishygiëniste aan de afdeling was verbonden, heeft op de intensive cares geobserveerd hoe de regels van handhygiëne werden toegepast. Bij handelingen waarvoor van tevoren handdesinfectie is voorgeschreven, gebeurde dit één op de vijf keer. Na het verrichten van handelingen bij een patiënt werden de handen één op de twee tot drie keer gedesinfecteerd van de keren dat dit was voorgeschreven. Hedy Verbakel deed in het kader van een onderzoek kweken van de handen van verpleegkundigen vlak voordat zij voor een patiënt ging zorgen. Eén op de drie verpleegkundigen had ziekteverwekkende bacteriën op de handen. Direct na het gebruik van handalcohol voor desinfectie had één op de vier verpleegkundigen toch nog ziekteverwekkende bacteriën op de handen. Deze getallen zijn schokkend maar helaas niet verrassend, want in veel artikelen is de droeve staat van handhygiëne al eerder beschreven. Ik zie het als een noodzaak hierin verbetering te brengen, of althans alle mogelijke inspanning hiervoor te leveren. De infectiecommissie en zorghygiënisten van het LUMC staan voor de taak twee nieuwe richtlijnen te introduceren die de basis vormen van het bouwwerk van de zorghygiëne. Het zijn de opnieuw geformuleerde en op wezenlijke punten gewijzigde

richtlijnen 'Algemene voorzorgsmaatregelen' en 'Isolatie'. De bedoeling is bij de invoering een aanpak te ontwikkelen om het opvolgen van richtlijnen te optimaliseren, een aanpak die voor allerlei richtlijnen te gebruiken zal zijn. De Raad van Bestuur heeft het door extra financiële ondersteuning mogelijk gemaakt waarbij de hulp van deskundigen van TNO Preventie en Gezondheid in te roepen. Deze activiteit in Leiden heeft zijn parallel in een door de Koninklijke Academie van Wetenschappen gefinancierd onderzoek in Indonesië. Dit onderzoek in samenwerking met de collegae Verbrugh en Gyssens uit Rotterdam, Keuter uit Nijmegen en Widjoseno Gardjito uit Surabaya, beoogt een beeld te geven van de resistentie van bacteriën voor antibiotica, het gebruik van antibiotica door patiënten en de toepassing van zorghygiëne in ziekenhuizen, met als uiteindelijk doel een systeem te ontwikkelen voor Indonesische ziekenhuizen om de kwaliteit van het antibioticumgebruik en de zorghygiëne te verhogen.

Geachte toehoorders, de afgelopen 45 minuten heb ik met u stilgestaan bij een keerzijde van de geneeskunde. Ik hoop u duidelijk gemaakt te hebben dat er veel te doen is aan die achterkant. Ik heb voorgesteld 'ziekenhuis' te vervangen door 'zorg' in termen als 'ziekenhuisinfectie' en 'ziekenhuishygiëne', niet als woordenspel, maar om recht te doen

aan ontwikkelingen in de gezondheidszorg waardoor het niet langer om uitsluitend een ziekenhuisprobleem gaat, en om zo de weg te openen naar een nieuwe beleidsvisie op zorghygiëne, met onder andere gevolgen voor de normering van het aantal benodigde zorghygiënisten. Ik heb met u gekeken naar het werk van Semmelweis dat ik heb bestempeld als het begin van de hedendaagse zorghygiëne om de wijze waarop Semmelweis te werk is gegaan. Ik heb u laten zien dat de zorghygiëne wortelt in twee disciplines, de epidemiologie en de microbiologie. Mijn verwachting is dat de toenemende kennis in het laatste vakgebied over het epidemisch gedrag van bacteriën en de daaraan ten grondslag liggende mechanismen een grote rol zullen gaan spelen in de preventie van zorginfecties. Ik heb besproken hoe in Nederland richtlijnen ter preventie van zorginfecties tot stand komen, en aangegeven dat ik het als een noodzaak zie de bewijskracht van de adviezen in deze richtlijnen bloot te leggen. Ik heb benadrukt dat richtlijnen in de praktijk moeten worden opgevolgd willen ze enig nut hebben. Dat dit geen eenvoudige maar wel zeer belangrijke zaak is die mijn volle aandacht zal krijgen, hoop ik u duidelijk gemaakt te hebben. Het zal u duidelijk zijn dat het lang niet stil is aan de keerzijde van de geneeskunde, en als het aan mij ligt zal het zeker niet stiller worden.

Literatuur

- De resultaten van de landelijke registratie in het kader van PREZIES worden gepubliceerd in rapporten van het RIVM. Recente rapporten zijn:
 - PREZIES: PREventie van ZIEkenhuisinfecties door Surveillance. Component postoperatieve wondinfecties III, 1997-1999. RIVM rapport 210601001, Bilthoven. 2000;
 - PREZIES: PREventie van ZIEkenhuisinfecties door Surveillance. Component infecties op de intensive care, 1997-1999. RIVM rapport 210601002, Bilthoven. 2000.
- Plowman R, Graves N, Griffin M, Roberts JA, Swan AV, Cookson B, et al. The Socio-economic Burden of Hospital Acquired Infection. Public Health Laboratory Service, London. 1999. (<http://www.doh.gov.uk/haicosts.htm>).
- Semmelweis IP. Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers. C.A. Hartleben's Verlags-Expedition, Pest, Wien und Leipzig. 1861.
- Een heldere uiteenzetting over de in de eerste helft van de negentiende eeuw heersende opvattingen is te vinden in: Houwaart ES. De hygiënist. Artsen, staat en volksgezondheid in Nederland 1840-1890. Historische Uitgeverij Groningen, Groningen. 1991.
- Vóór Semmelweis was er wel iets dat als een begrip van ziekenhuisinfecties kan worden aangemerkt en als preventie hiervan. In de twaalfde eeuw was er Ugo Borgognoni, een chirurg die zijn tijd ver vooruit was. Rond 1200 werd de vorming van pus, dus infectie, gezien als het normale genezingsproces van wonden. Pusvorming werd nagestreefd en men sprak van "pus bonum et laudabile" omdat met de pus het kwaad het lichaam verliet. Ugo Borgognoni ging tegen de gangbare opvatting in en was van mening dat de gewenste genezing van een wond genezing zonder de vorming van pus en wondkoorts was. Hij gaf ook aan hoe dit kan worden bereikt: nauwgezette reinheid van arts en patiënt, van verbandmiddelen en instrumenten, het aanleggen van alcoholhoudende verbanden en het vermijden van onnodig manipuleren van de wond. Regels die nog altijd hun geldigheid niet hebben verloren. Er was de chirurg Ambroise Paré in de zestiende eeuw die erop wees dat infecties van wonden vaker voorkomen bij patiënten in het ziekenhuis en een ernstiger beloop hebben dan daarbuiten. Sir James Simpson verzamelde getallen over sterfte na operaties ten gevolge van "surgical fever" waarvan wij nu weten dat dit vooral infecties door *Streptococcus pyogenes* waren, dezelfde bacterie die kraamvrouwenkoorts veroorzaakt. Hij liet zien dat kleine paviljoensziekenhuizen veiliger plaatsen waren om geopereerd te worden dan grote universitaire ziekenhuizen. Het begrip hospitaalziekte was ook bekend. Johan Peter Frank (1745-1821), internist en directeur van het Algemene Ziekenhuis in Venen, zegt in het begin van de negentiende eeuw: "kann es wohl einen grösseren Widerspruch geben als eine Spitalkrankheit? Ein Übel, welches man da erst bekommt, wo man sein eigenes loszuwerden gedenkt?" Er wordt gesproken over hospitaalkoortsen. Koortsende ziekten die men oploopt in het ziekenhuis, waarbij het gaat om vlektyfus, buiktyfus, erysipelas, wonddifterie, pyemie en kraamvrouwenkoorts. De heersende theorie in Europa is dat deze hospitaalkoortsen ontstaan door bezoedeling van de lucht in de ziekenhuizen met miasmata. De bezoedeling komt van de zieken. De oplossing is kleinere ziekenhuizen en zodanig bouwen dat er goede ventilatie is. Oliver Wendell Holmes (1809-1894) publiceert in 1843 het artikel "The Contagiousness of Puerperal Fever" en wordt hiermee de bekendste woordvoerder van de contagionisten (Holmes OW. Contagiousness of puerperal fever. Dit artikel verscheen voor het
- eerst in 1843 in The N Engl Quart J Med Surg 1842-43;1:503-40, en werd in 1855 in een uitgebreidere versie gepubliceerd onder de titel "Puerperal fever, as a private pestilence", Tickner and Fields, Boston, 1855. Herdrukken van deze publicaties zijn te vinden in Med Classics 1936;1:21243 en 245-68). Het artikel geeft een lange opsomming van series patiënten met kraamvrouwenkoorts ter ondersteuning van de stelling dat de ziekte wordt overgedragen door de dokters, en dat een keten van overdracht kan beginnen nadat de dokter een lijkschouwing heeft gedaan of heeft gezorgd voor een patiënt met erysipelas. Toch wijs ik Semmelweis aan als de grondlegger van de moderne ziekenhuishygiëne omdat we bij hem voor het eerst een methodologie zien die tot op de dag van vandaag heeft standgehouden.
- Mens N, Tjihuis A. De architectuur van het ziekenhuis. Transformatie in de naoorlogse ziekenhuisbouw in Nederland. Nederlands Architectuur Instituut, Rotterdam. 1999.
- Van den Broek PJ, Haerkens HMJ, Van Weert NJHW, Vermeij P. Gunstige ervaringen met intraveneuze antimicrobiële therapie buiten het ziekenhuis. Ned Tijdschr Geneesk 1997;141:2297-301.
- Twee artikelen die de problemen ten gevolge van een toenemende prevalentie van MRSA buiten het ziekenhuis illustreren zijn:
 - Farrington M, Redpath C, Trundle C, Coomber S, Brown NM. Winning the battle but losing the war: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection at a teaching hospital. Q J Med 1998;91:539-48;
 - Jernigan JA, Clemence MA, Stott GA, Titus MG, Alexander CH, Palumbo CM, et al. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital: one decade later. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:686-96. Preventie en bestrijding van ziekenhuisinfecties. Rapport Gezondheidsraad, Den Haag. 1990.
- Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Van Munn P, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol 1985;121:182-205.
- Sun L, Jiang R, Steinbach S, Holmes A, Campanelli C, Forstner J, et al. The emergence of a highly transmissible lineage of cbl+ *Pseudomonas* (*Burkholderia*) *cepacia* causing CF centre epidemics in North America and Britain. Nature Medicine 1995;1:661-6.
- Burkholderia cepacia* staat bekend als de moordenaar van patiënten met taaislijmziekte of cystic fibrosis. Wanneer deze bacterie de luchtwegen van een patiënt met cystic fibrosis koloniseert, gaat het snel slechter. Patiënten met *Burkholderia cepacia* leven korter dan patiënten zonder. Dit heeft er toe geleid dat cystic fibrosis-patiënten met *Burkholderia cepacia* worden geïsoleerd van de andere patiënten met cystic fibrosis, niet alleen wanneer zij in het ziekenhuis zijn opgenomen, maar ook in het sociale leven, bijvoorbeeld door uitsluiting van vakantiecampen, en zelfs in het familieleven wanneer het ene kind wel en het andere geen *Burkholderia cepacia* bij zich heeft. Echter, niet alle *Burkholderia cepacia*-stammen zijn even besmettelijk, zoals moleculair epidemiologisch onderzoek duidelijk heeft gemaakt. Een stam die een epidemie in Toronto en Edinburgh onder cystic fibrosis-patiënten veroorzaakte, bleek te beschikken over uitzonderlijk grote, op kabels gelijkende pili of fimbriae; uitsteeksel op het oppervlak van de bacterie waarmee deze zich hecht aan het slijm op het oppervlak van de luchtwegen. Stammen van *Burkholderia cepacia* die niet epidemisch voorkwamen, bleken deze bijzondere pili niet te hebben. Met moleculaire technieken

is het mogelijk aan te tonen of een *Burkholderia cepacia* die bij een bepaalde patiënt is geïsoleerd, over deze kabelpili beschikt of niet. Op deze manier zijn de kwade stammen van de minder kwade te onderscheiden. Daardoor is het mogelijk alleen die cystic fibrosis-patiënten te isoleren die een kwade, dat wil zeggen epidemische, stam hebben. Dit scheelt veel leed voor een grote groep van patiënten met taaislijmziekte die wel *Burkholderia cepacia* in hun long hebben, maar van de niet-epidemische vorm.

12. Bij de beoordeling van de bewijskracht is gebruik gemaakt van het rapport "Richtlijnontwikkeling binnen het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Handleiding voor werkgroepleden", in 2000 uitgegeven door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO te Utrecht, en van het "Grading system for recommendations in Evidence-Based Clinical Guidelines" in 2000 uitgegeven door de "Scottish intercollegiate Guidelines Network" (<http://www.show.scot.nhs.uk/sign/home.htm>).
13. De Franse schrijver en arts Louis-Ferdinand Céline verdedigde in 1924 zijn proefschrift getiteld "La vie et l'oeuvre de Philippe Ignace Semmelweis (1818-1865)". Een Nederlandse vertaling van het proefschrift verscheen in 1986: Louis-Ferdinand Céline. Het leven en werk van Philipp Ignaz Semmelweis (1818-1865). Vertaling door Jan Versteeg en nawoord door Chiel Bos. Uitgeverij de Arbeiderspers, Amsterdam. 1986. Het is geen proefschrift in de zin zoals wij dat nu kennen, maar meer een pamflet, een vlammend betoog tegen de kortzichtigheid van de medische stand die het genie van Semmelweis niet kon verdragen. Céline schildert Semmelweis af als iemand met weinig tact. Wanneer je je collega's moordenaars noemt, kan je niet rekenen op veel bijval. Céline ziet één groot complot van de

medische stand tegen Semmelweis dat hem uiteindelijk de waanzin en de dood in jaagt. Hier gaan bij Céline emotie en hartstocht overheersen en hij beschrijft een dramatisch einde van het leven van Semmelweis. "Tegen twee uur zag men hem door de straten snellen, op de hielen gezeten door een horde denkbeeldige vijanden. Brullend, met zijn kleren los, zo kwam hij bij de collegezalen voor anatomie van de Faculteit aan. Daar lag een lijk, op het marmer, midden onder een college, voor een demonstratie. Semmelweis maakt zich meester van een ontledmes, dringt door de kring leerlingen naar voren, gooit een paar stoelen om, komt bij de marmeren tafel, en voordat men hem kan weerhouden snijdt hij de huid van het lijk open en kerft, naar de willekeur van zijn bewegingen, in het rottende weefsel, scheurt flarden spieren los en gooit ze van zich af. Hij begeleidt zijn manoeuvres met uitroepen en zinnen zonder samenhang....". Semmelweis verwondt zich en sterft net als eerder zijn vriend Kolletschka aan de ziekte waarvoor hij zo'n effectieve manier van preventie had gevonden.

14. Jaszmann LJB. Nieuw licht op Semmelweis. Medisch Contact 1980;35:499-502. Eerst honderd jaar na zijn dood kreeg de Hongaarse vrouwenarts Silló-Seidl de gelegenheid de officiële documenten betreffende de laatste levensdagen en het overlijden van Semmelweis in te zien. De ware toedracht is dat hij in een krankzinnigengesticht werd opgenomen onder de diagnose 'manisch-depressieve psychose'. Dit was een verkeerde diagnose, en de klachten en verschijnselen van uitdroging en dorst wijzen meer op suikerziekte. Hij werd in een dwangbuis verpleegd. Door zijn onrust liep hij verwondingen op die infecteerden. Hij overleed aan een sepsis vanuit deze wonden.

WERKGROEPEN EN VERENIGINGEN

Eeuwige terugkeer van hetzelfde

Deze uitdrukking is op veel dingen in het leven toepasbaar, maar vooral op het laboratoriumonderwijs.

Tientallen jaren geleden gingen analisten van de middelbare school direct werken in het diagnostisch medisch-microbiologisch laboratorium. Af en toe ging men naar een laboratoriumschool in de regio, en na een tweetal jaren was men gediplomeerd analist. Alles is intussen geëvolueerd en veranderd, zou de argeloze waarnemer denken. Maar deze vorm van onderwijs keert terug onder de wat modernere kreet 'duaal onderwijs'.

De precieze omschrijving luidt: een leerroute waarbij studenten, middels een onderwijsarbeidsovereenkomst, studeren en betaald werken combineren.

De laatste jaren zijn er verschillende vormen van duaal onderwijs gestart, met name in het bedrijfsleven, de lerarenopleiding en de zorgsector. In onderling overleg tussen scholen en beroepenveld wordt bekeken wat het optimum is voor een bepaalde branche.

Er bestaan verschillende modellen:

- Twee jaar op school en twee jaar werken onder begeleiding;
- Drie dagen werken, één dag onderwijs en één dag zelfstudie;
- Afwisselend werken en studeren in blokken van bijvoorbeeld zes maanden.

Het salaris dat de stagiair(e) geniet is minimaal het minimumloon. Om werkgevers te stimuleren deze studenten aan te nemen, kunnen zij maximaal een vermindering in de loonbelasting ontvangen van f 4.500 per jaar per duaalstudent / werknemer.

Hoewel duaal onderwijs nog niet van belang is voor elk laboratorium, liggen de eerste initiatieven (Enschede) al wel op tafel. De Commissie laboratoriumonderwijs van de NVMM zal de ontwikkelingen nauwlettend volgen, maar vindt het van belang dat deze vorm van onderwijs altijd naast en *nooit* in plaats van een volwaardige opleiding mag worden aangeboden, én dat vooral op lokaal niveau (scholen en laboratoria) wordt bekeken wat met deze nieuwe (oude) vorm van onderwijs te doen.

Namens de Commissie laboratoriumonderwijs van de NVMM,

P.J. Kabel, arts-microbioloog

Werkgroep West 2000

In 2000 kwam de Werkgroep West vijfmaal bijeen op de vaste locatie in Rotterdam en éénmaal samen met Werkgroep Oost in Veldhoven.

In januari kreeg Eliane Thewessen de voorzittershamer overgedragen van Wim Hendriks. Deze werd hartelijk bedankt voor de enthousiaste wijze waarop hij vanaf 1994 de vergaderingen heeft geleid. De nieuwe voorzitter heeft van alle deelnemers de e-mailadressen - voor zover beschikbaar - verzameld. Dit netwerk kan in de toekomst tevens worden gebruikt om elkaar snel op de hoogte te stellen van een acute landelijke problematiek.

Tijdens alle reguliere vergaderingen in Rotterdam kwamen SKMM-rondzendingen aan bod. Traditioneel werden in de vergadering van november alle parasitologische rondzendingen in één keer besproken met een deskundige op dit terrein. Besloten is om ook voor andere deelgebieden van de medische microbiologie rondzendingen te concentreren en bij de bespreking een expert op het desbetreffende terrein uit te nodigen. Dit besluit werd in 2000 reeds geëffectueerd voor mycologische rondzendingen en alle rondzendingen betreffende antibacteriële gevoeligheidsbepalingen. Verder werden de volgende onderwerpen besproken.

De seroprevalentie van antilichamen tegen toxoplasma onder de algemene bevolking - op basis van gegevens uit het zogeheten PIENTER-project van het RIVM - werden getoond. Tot de risicofactoren voor toxoplasmose behoren met name tuinieren en het houden van kleine huisdieren zoals hamsters, cavia's en konijnen. Aangezien veel onduidelijkheid bestaat over de medicamentkeuze, dosering en duur van behandeling bij giardiasis is een enquête gehouden onder

huisartsen en een literatuurstudie uitgevoerd, waarvan de resultaten werden besproken. Tevens is het initiatief genomen om een werkgroep Klinische Parasitologie te starten.

Er is uitvoerig stilgestaan bij de minimale vereisten voor de diagnostiek van fungi en de diverse methoden voor de gevoeligheidsbepalingen van schimmels en gisten. De activiteiten van EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) werden toegelicht.

De (beperkte) diagnostische waarde van de relatief nieuwe parameter procalcitonine en die van andere 'infectievoor-spellers' zoals BSE, CRP en elastase zijn toegelicht aan de hand van een groot (gepubliceerd) onderzoek uit het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit.

De effectiviteit van nieuwe antivirale middelen voor behandeling en preventie van influenzavirus A en B is uitvoerig toegelicht. Met een interessante voordracht zijn de aanpak en de oorzaak van een nosocomiale epidemie door rotavirus onder neonaten uitvoerig uit de doeken gedaan. Het betrof een zeldzaam genotype G9P6. Ook de nosocomiale verspreiding van hepatitis-B-virus door een chirurg in Veghel en met name de inzet door het microbiologisch laboratorium hierbij, is uitvoerig aan de orde geweest.

Onder de noemer 'casuïstiek' werd een fulminante hepatitis-A-infectie bij een 78-jarige man besproken. Aangezien de waarschijnlijkheid van deze diagnose door de behandelend arts werd betwijfeld - gezien zijn hoge leeftijd - werd de patiënt ten onrechte behandeld met corticosteroiden op verdenking van een auto-immun-hepatitis.

R. W. Vreede, arts-microbioloog

Nieuws van het PREZIES-netwerk

Het PREZIES-netwerk is een samenwerkingsverband tussen ziekenhuizen, het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). PREZIES heeft als doel een systeem van gestandaardiseerde surveillance op te zetten, referentiegegevens te genereren, een infrastructuur te creëren voor nader onderzoek en ziekenhuizen te ondersteunen bij de verbetering van de kwaliteit van zorg, door op basis van de surveillance interventie-strategieën te ontwikkelen en te testen. Het uiteindelijke doel is de preventie van ziekenhuisinfecties.

In maart jl. is aan de afdeling ziekenhuishygiëne in alle Nederlandse ziekenhuizen het Handboek PREZIES toege-stuurd. Het betreft een ringband met alle actuele documenten van het PREZIES-netwerk.

Ziekenhuizen die nu niet deelnemen aan PREZIES ontvangen het handboek geheel vrijblijvend, met het doel hen op de hoogte te houden van de ontwikkelingen binnen het netwerk. De ziekenhuizen die wel deelnemen hebben met dit handboek alle actuele documenten nu overzichtelijk geordend bij elkaar.

Per ziekenhuis wordt één exemplaar van het handboek toe-gestuurd. Indien meerdere exemplaren nodig zijn, bijvoorbeeld omdat het ziekenhuis meerdere locaties heeft, dan staat het elk ziekenhuis vrij om het handboek te kopiëren en de kopieën in de eigen organisatie te verspreiden.

Het handboek beoogt de actuele stand van zaken weer te geven. Er zullen dan ook met regelmaat wijzigingen worden toegestuurd. Om één en ander overzichtelijk te houden zullen mutaties worden voorzien van een volgnummer. Op een mutatielijst kan worden bijgehouden welke mutaties zijn verwerkt.

Ten slotte willen we u ervan op de hoogte brengen dat de bereikbaarheid van PREZIES is gewijzigd: het secretariaat van het PREZIES netwerk is telefonisch bereikbaar onder nummer (030) 284 39 19; het e-mailadres is gewijzigd in prezies@cbo.nl. Het postadres en het faxnummer zijn ongewijzigd: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Postbus 20064, 3502 LB Utrecht, faxnummer (030) 294 36 44.

Nieuwe uitgaven van de Stichting Werkgroep Infectiepreventie

WIP richtlijn no 4b:

Isolatie

Herziene richtlijn, uitgegeven januari 2001

f 10,00

De richtlijn Isolatie kan alleen worden toegepast wanneer de algemene voorzorgsmaatregelen verwoord in richtlijn no 1 goed worden uitgevoerd. De indicaties tot verpleging in een isolatiekamer zijn beperkt tot infecties die zich aërogeen verspreiden en bijzondere ziekteverwekkers, waarvan in de dagelijkse praktijk MRSA de meest voorkomende is. Voor een groot aantal infecties waarvan de verspreiding via druppels plaats vindt, is verpleging in een gewone eenpersoonskamer mogelijk met druppelisolatie.

De richtlijn geeft een beschrijving van de volgende vormen van bron-isolatie: contactisolatie, druppel-isolatie, aërogene isolatie en strikte isolatie. De beschermende isolatie wordt ook besproken. Indicaties voor isolatie staan verwoord in een uitgebreide tabel.

WIP richtlijn no 25b:

Registratie Ziekenhuisinfecties

Herziene richtlijn, uitgegeven januari 2001

f 15,00

In deze richtlijn wordt als eerste een aantal algemene aspecten van de registratie van ziekenhuisinfecties besproken. Daarna volgt een vertaling van de definities van ziekenhuisinfecties naar de "CDC definitions for nosocomial infections".

WIP richtlijn no 28a:

Sondevoeding

Uitgegeven januari 2001

f 6,00

Aan sondevoeding behoeven geen speciale eisen ten aanzien van steriliteit te worden gesteld, al dient natuurlijk een laag kiemgetal te worden gewaarborgd. Bij sondevoeding dient net als bij gewone voeding de microbiële veiligheid te zijn verzekerd.

In deze richtlijn worden de hygiënische maatregelen besproken die nodig zijn om te voorkomen dat de patiënt ten gevolge van het toedienen van sondevoeding een infectie oploopt.

De richtlijnen zijn te bestellen bij:

Documentatiecentrum

Werkgroep Infectiepreventie

Mw. Th. Daha

Leids Universitair Medisch Centrum 1-E-4-P-50

Postbus 9600

2300 RC Leiden

Tel.: (071) 526 67 56

Fax: (071) 526 67 62

E-mail: stwip@wip.nl

PERSONALIA

Nieuwe aanmeldingen NVMM

- Dr. E.C.A. Abeln, NCCB, Kruyfgebouw Oost 406, Postbus 80056, 3508 TB Utrecht
- Dr. R.A. Gruters, Erasmus Universiteit Rotterdam, Afd. Virologie, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam
- Dr. S.A. Morr , President Kennedylein 8 A, 1945 SG Beverwijk
- Dr. C. Vink, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht

Adreswijzigingen

- Dr. M.A.R. Bosschaert, Yakult Nederland, Science Department, Prof. Bavincklaan 5, 1183 AT Amstelveen (voorheen Yakult Europe, zelfde adres)
- Mw. dr. J.W. Dorigo-Zetsma, ENARP, P.O. Box 1242, Addis Abeba, Ethiopië (voorheen RIVM, Bilthoven)
- Dr. W.G. Goettsch, Pharmo, Postbus 85222, 3508 AE Utrecht (voorheen RIVM, Bilthoven)
- Dr. J.G.E.M. Lindner, Stichting Artsen Laboratorium, Afd. Microbiologie, Postbus 9300, 3506 GH Utrecht (voorheen straatadres i.p.v. postbusadres)
- Dr. J.M. Orendi, Public Health Laboratory Service, Public Health Laboratory, Central Pathology Laboratory, Hartshill Road, Hartshill, Stoke-on-Trent ST4 7PX, United Kingdom (voorheen LUMC, Leiden)
- Mw. dr. C.M.A. Swanink, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Postbus 9025, 6800 EG Arnhem (voorheen Academisch Ziekenhuis Nijmegen)

15 december 2000 - A. Abebe Tadesse

HIV-1 subtype C in Ethiopia: genotypic and phenotypic variation.
Promotor: prof. dr. J. Goudsmit. Co-promotores: dr. G. Pollakis, dr. Y. Mengistu, dr. T.R. de Wit. Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afd. Virologie.

20 december 2000 - S. Bühner-Sékula

A simple dipstick assay for leprosy: development, evaluation and application.
Promotor: prof. dr. W.R. Faber. Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afd. Dermatologie.

9 januari 2001 - M.A. Schouten

Vancomycin-resistant enterococci: epidemiology and control.
Promotor: prof. dr. J.A.A. Hoogkamp-Korstanje. Co-promotor: dr. A. Voss. Universitair Medisch Centrum St. Radboud, afd. Medische Microbiologie.

10 januari 2001 - E.D. de Kleijn

Meningococcal infections. Enhanced understanding of pathogenesis leading to novel approaches in therapy and prevention.
Promotor: prof. dr. R. de Groot. Co-promotor: dr. J.A. Hazelzet. Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam, afd. Kindergeneeskunde, subafd. Infectieziekten en Immunologie.

17 januari 2001 - D.F. Westra

The glycoprotein H: glycoprotein L complex of herpes simplex virus type 1: structural and immunological aspects.
Promotor: prof. dr. T.H. The. Co-promotor: dr. S. Welling-Wester. Universiteit Groningen, Fac. Medische Wetenschappen, afd. Medische Microbiologie en Klinische Immunologie.

2 februari 2001 - P. Bresser

Haemophilus influenzae and airway inflammation in chronic bronchitis.
Promotor: prof. dr. H.M. Jansen. Co-promotores: dr. P. Lutter, dr. A.J.W. van Alphen. Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afd. Longziekten.

15 februari 2001 - P.A. Storey

Human Oesophagostomiasis: clinical presentations and subclinical colonic pathology.
Promotor: prof. dr. A.M. Deelder. Co-promotor: dr. A.M. Polderman, dr. P. Magnussen. Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Parasitologie.

14 maart 2001 - D.P. Olszyna

Cytokines and chemokines in systemic and urinary tract infection by *Escherichia coli*.
Promotores: prof. dr. S.J.H. van Deventer, prof. dr. P. Speelman. Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afd. Experimentele inwendige geneeskunde.

21 maart 2001 - M.H.A.M. Veltrop

Initiation of coagulation in bacterial endocarditis.
Promotor: prof. dr. J.T. van Dissel. Co-promotor: dr. H. Beekhuizen. Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Infectieziekten.

5 april 2001 - D.E. Rebeski

Studies on the early pathogenesis of African trypanosomiasis in ruminants.
Promotor: prof. dr. A.W.C.A. Cornelissen. Co-promotores: dr. R. Dwinger, dr. J.R. Crowther. Universiteit Utrecht, Fac. Diergeneeskunde, Hoofdafd. Infectieziekten en Immunologie, afd. Parasitologie en Tropische Diergeneeskunde.

25 april 2001 - J.G.M. Koeleman

Acinetobacter baumannii: beware of outbreaks!
Promotor: prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls. Co-promotor: dr. P.H.M. Savelkoul. VU Medisch Centrum, Fac. Geneeskunde, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie.

Oratie

10 april 2001 - Prof. dr. F.R. Mooi

Moleculaire microbiologie in het rijk van de rode koningin.
Hoogleraar in de Moleculaire Microbiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Eijckman-Winkler Instituut, afd. Medische Microbiologie.

12 JUNI 2001:

Bijeenkomst Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie,
Streekziekenhuis Midden Twente, Hengelo. Inf.: Dr. J. Schirm,
Streeklab. voor de Volksgezondheid, Postbus 30039,
9700 RM Groningen. Tel.: (050) 512 51 60, fax: (050) 527 14 88,
e-mail: schirmjslg@compuserve.com.

13 - 15 JUNI 2001:

NIZO Dairy Conference on Food Microbes,
Congrescentrum De Reehorst, Ede. Inf.: Sarah Wilkinson,
NIZO Dairy Conference Secretariat, Elsevier Science,
The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, UK.
Tel.: +44 1865 843 691, fax: +44 1865 843 958,
e-mail: sm.wilkinson@elsevier.co.uk;
Internet: www.elsevier.nl/locate/nizodairy2001.

13 - 16 JUNI 2001:

7th International Workshop on Opportunistic Protists,
Cincinnati, Ohio, USA. Inf.: Edna Kaneshiro, Dept. of Biological
Sciences, University of Cincinnati. Tel.: +1 513 556 9712,
fax: +1 513 556 5280, e-mail: edna.kaneshiro@uc.edu.

16 - 19 JUNI 2001:

**7th Congress of The European Confederation of Medical
Mycology (ECMM)**,
Rhodos, Griekenland. Inf.: Prof. Esther Segal, Dept of Human
Microbiology, Tel Aviv University, Israel. Tel.: +972 3 640 9870,
fax: +972 3 640 9160, e-mail: segale@post.tau.ac.il,
Internet: www.congress.co.il/mycology.

20 - 21 JUNI 2001:

4th IACMAC International symposium 'Antimicrobial therapy',
Moskou, Rusland. Inf.: Prof. L.S. Strachounski, Institute of
Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Rusland.
E-mail: iacmac@microbiology.ru OF str@keytown.com.

23 - 27 JUNI 2001:

**11th International Conference on Bacilli 'Functional
Genomics of Gram-Positive Microorganisms'**,
San Diego, Californië, USA.
Internet: www.grampositivegenomics.org.

24 - 27 JUNI 2001:

**ISSTDR/IUSTI International Congress on Sexually
Transmitted Infections**,
Berlijn, Duitsland. Inf.: Congress Partner, Berlijn, Duitsland.
Tel.: +49 30 2045 0041, fax: +49 30 2045 0042,
e-mail: berlin@cpb.de.

27 - 29 JUNI 2001:

**6th International Symposium on Modern Concepts in
Endocarditis and Cardiovascular Diseases**,
Sitges (Barcelona), Spanje. Inf.: Grupo Geysco, Barcelona,
Spanje. Tel.: +34 93 221 2242, fax: +34 93 221 7005,
e-mail: barcelona@geysco.com,
Internet: www.geysco.com/endocarditis2001.htm.

28 - 29 JUNI 2001:

**Antibacterial & Antifungal Drug Discovery & Development
Summit**,
Renaissance Hotel, Amsterdam. Inf.: Julie Bach, Strategic
Research Institute, New York. Tel.: +1 212 967 0095 ext. 259,
fax: +1 212 967 7974, Internet: www.srinstitute.com/cs175.

30 JUNI - 3 JULI 2001:

22nd International Congress of Chemotherapy (ICC),
RAI Congrescentrum, Amsterdam. Inf.: Eurocongress
Conference Management, Amsterdam. Tel.: (020) 679 34 11,
fax: (020) 673 73 06, e-mail: icc@eurocongres.com,
Internet: www.eurocongres.com/icc/index.html.

4 - 6 JULI 2001:

**Post-ICC-symposium 'Developments in Pk/Pd: optimizing
efficacy and prevention of resistance'**,
Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen. Inf.: International
Society of Anti-Infective Pharmacology, Internet: www.isap.org,
of Congresscare, tel.: (073) 683 12 38,
e-mail: info@congresscare.com.

26 - 31 AUGUSTUS 2001:

**9th International Symposium on Microbial Ecology
'Interactions in the microbial world' (ISME-9)**,
RAI Congrescentrum, Amsterdam. Inf.: Prof. dr. Bauke Oudega,
Inst. voor Moleculaire Biologische Wetenschappen,
Afd. Moleculaire Microbiologie, VU Medisch Centrum,
Amsterdam. Tel.: (020) 444 71 77, fax: (020) 444 71 36,
e-mail: oudega@bio.vu.nl.

1 - 5 SEPTEMBER 2001:

**11th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter
and Related Organisms**,
Freiburg, Duitsland. Inf.: Prof. dr. Manfred Kist, Institut für
Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Freiburg, Duitsland.
Tel.: +49 761 203 6590, fax: +49 761 203 6562,
e-mail: kistman@ukl.uni-freiburg.de, Internet: www.chro2001.de.

2 - 5 SEPTEMBER 2001:

**Najaarsvergadering European Society for Clinical Virology
(ESCV)**,
Lahti, Finland. Inf.: Dr. J. Schirm, Streeklab. voor de
Volksgezondheid, Postbus 30039, 9700 RM Groningen.
Tel.: (050) 512 51 60, fax: (050) 527 14 88,
e-mail: schirmjslg@compuserve.com, Internet: www.escv.org.

2 - 6 SEPTEMBER 2001:

**Second International Eijkman Symposium
'Tropical diseases: from molecule to bedside'**,
Bogor, Indonesië. Inf.: Harm Snippe, Eijkman-Winkler Instituut,
Heidelberglaan 100, UMC Go4.614, 3584 CX Utrecht.
Tel.: (030) 250 75 28, fax: (030) 254 17 70,
e-mail: H.Snippe@lab.azu.nl,
oInternet: www.ewi.med.uu.nl/symposium.

