

Van de voorzitter

Van de redactie

Editorial

De SWAB krijgt een grotere jas

Prof. dr. H.A. Verbrugh

Artikelen

Tuberculosebestrijding in ontwikkelingslanden

P.C.F.M. Gondrie

De rol van calicivirussen in voedseloverdraagbare infecties

M. Koopmans

Afscheidsrede

Big is powerful

Prof. M.C. Horzinek

In memoriam

Nic Masurel (1926-2002)

Jan Wilterdink (1926-2002)

Rubrieken

Werkgroepen en verenigingen

Personalia

Promoties

Agenda

advertentie Avelox

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. A. Fleer/Dr. T. van Gool/
Dr. A.M. Horrevorts/Mw. L.M. Kortbeek/
Dr. J.G. Kusters/Dr. J.F.G.M. Meis/Dr. M.F. Peeters/
Dr. M. van Rijn/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

€ 35,- per jaar voor niet-leden van de NVMM,
Europa € 41,- per jaar, losse nummers € 10,20.
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., 2002
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeelvoudigd, 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 gedeponneerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

ISSN 0929-0176

Visie	96
Van de redactie	97
Editorial	98
De SWAB krijgt een grotere jas <i>Prof. dr. H.A. Verbrugh</i>	
Artikelen	99
Tuberculosebestrijding in ontwikkelingslanden <i>P.C.F.M. Gondrie</i>	
De rol van calicivirussen in voedseloverdraagbare infecties <i>M. Koopmans</i>	104
Afscheidsrede	109
Big is powerful <i>Prof. M.C. Horzinek</i>	
In memoriam	114
Nic Masurel (1926-2002) Jan Wilterdink (1926-2002)	
Rubrieken	115
Werkgroepen en verenigingen	115
Personalialia	120
Promoties	120
Agenda	121

Vakspecialist, een terechte waardering voor onze analisten

In totaal gaat er voor zo'n 20 miljard euro om aan salarissen in de gezondheidszorg. Er is dus behoefte aan een adequaat beloningssysteem. Voor niet-academische ziekenhuizen dateerde de Functiewaardering Gezondheidszorg (FWG 2.0) alweer uit het begin van de jaren negentig. Het werd dus tijd voor een update. Toch werd het tijdstip vooral bepaald door de CAO-onderhandelingen. Een verbetering in de financiële positie van verpleegkundigen moest het tekort aan handen aan het bed terugdringen.

Bij het 'bouwen' van FWG 3.0 zaten alle sociale partners aan tafel, maar helaas niemand vertegenwoordigde het analytisch personeel. De gevolgen hiervan zijn overal terug te vinden. Kennis en bewegingsvaardigheden worden minder, sociale vaardigheden daarentegen hoger gewaardeerd dan voorheen. Functiewaardering is verworden tot een politiek instrument.

Het principe van FWG 3.0 is als volgt. De functiebeschrijvingen worden rondom negen 'gezichtspunten' opgebouwd: (1) Kennis, (2) Zelfstandigheid, (3) Sociale Vaardigheden, (4) Risico's verantwoordelijkheden en Invloed, (5) Uitdrukkingsvaardigheid, (6) Bewegingsvaardigheid, (7) Oplettendheid, (8) Overige functie-eisen en (9) Inconveniënten. Vervolgens wordt de functie gewogen met zogenaamde 'normteksten'. Dit vindt plaats met behulp van de computer. Naarmate een bepaald gezichtspunt zwaarder scoort, heeft de normtekst een hogere volgletter. Wanneer alle gezichtspunten van de functie zijn gewogen berekent de computer aan de hand van de volgletters in welke functiegroep deze moet worden ingedeeld.

Van elke normtekst en functiegroep bestaan voorbeelden van taken en functies in de zorg. Zoals te verwachten was, zijn deze voor analytische functies slechts spaarzaam terug te vinden en, indien aanwezig, leiden ze tot een lage functiewaardering. De onrust bij aanvang van de start van FWG 3.0 in 2000 was dan ook begrijpelijk. Slecht gehonoreerde analytische functies leiden immers tot afnemende interesse in ons vak, met grote tekorten aan adequaat personeel in de nabije toekomst als gevolg.

In ons ziekenhuis gingen bijna alle verzorgenden en verpleegkundigen er een schaal op vooruit. Gespecialiseerde verpleegkundigen, met veelal niet meer dan een MBO-achtergrond en een 'in house'-training, werden minimaal in schaal 50 ingedeeld; volgens de normteksten voor laboratoriumpersoneel slechts weggelegd voor de hoofdanalist(!).

Een doorbraak kwam vanuit Roermond met de introductie van de 'vakspecialist microbiologie', gehonoreerd met schaal 50. De hoofdanalist werd ingedeeld in schaal 60. Men had daar het gebrek aan normteksten en voorbeelden voor analytische functies in een voordeel weten om te zetten. Dit is te verklaren omdat normteksten met oplopende zwaarte meestal slechts op subtiele wijze van elkaar verschillen. Bijvoorbeeld zelfstandigheid aan de hand van 'richtlijnen', 'globale richtlijnen' of 'hoofdlijnen' scoort met respectievelijk een 'E', 'F' of 'G'.

Deze semantiek wordt in alle negen gezichtspunten teruggevonden. In ons vak worden veel van de analyses naar eigen inzicht uitgevoerd. Dat begint al met de herkenning en selectie van de juiste kolonies op de primaire isolatieplaten. Verkeerde keuzes kunnen ernstige consequenties hebben voor de voortgang en kwaliteit van het eigen werk en voor het leven van de patiënt. In veel gevallen zijn de gevolgen niet meer terug te draaien. Deze bovenstaande zinnen (allemaal normteksten) resulteren in hoge scores. Maar ook sociale vaardigheden kunnen gemakkelijk met 'E' worden gescoord, omdat er sprake is van 'frequente en gevarieerde contacten op uitvoerend niveau en richtinggevend aan gedrag van collega's of medewerkers'. In een laboratorium waar de medische microbiologie in volle omvang wordt uitgeoefend, is het terecht dat de ervaren analisten, gespecialiseerd in een deelgebied van ons vak, de functieomschrijving 'vakspecialist' (schaal 50) krijgen. Afhankelijk van de personeelsgrootte zullen (plaatsvervangend) hoofdanalisten, groepen vakspecialisten aansturen. De 'span of control' hiervan bepaalt hun indeling in FWG schaal 55 dan wel 60. De grondslag van dit alles vormt een op maat gesneden functiebeschrijving.

In ons ziekenhuis is in goed overleg een 'loongebouw' gevormd voor alle laboratoriummedewerkers (dus ook uit de richting klinische chemie en pathologie), dat recht doet aan de hoge opleidingsgraad, ervaring en verantwoordelijkheden van medisch-microbiologische analisten.

Inmiddels zijn alweer FWG 2001 en 2002 aan de orde. Het blijkt dat de normteksten opnieuw zijn gewijzigd. Daarnaast is binnen de academische ziekenhuizen het Functie Waarderingssysteem 'FuWaVAZ' volop gaande. Een uitdaging voor alle collega's om, voor zover nog niet gedaan, hun analytisch personeel als vakspecialist te 'waarderen'.

Dr. J.H. Marcelis, arts-microbioloog
Streklaboratorium voor de Volksgezondheid Tilburg

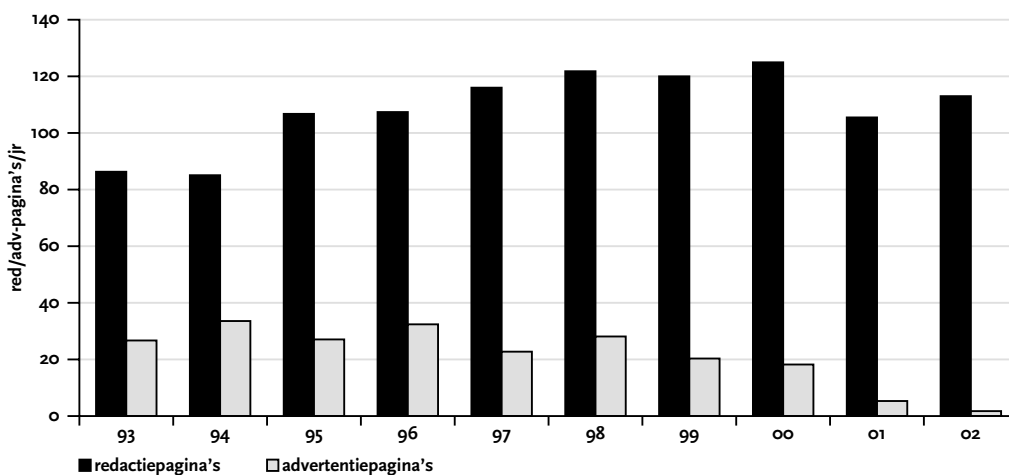
Het uitgeven van een verenigingstijdschrift

Het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie (NTMM) begint in 2003 aan de elfde jaargang; aanleiding om even stil te staan bij de vraag waar we na tien jaar zijn aangeland.

Na een succesvolle start in 1992, onder hoofdredacteurschap van Maarten Visser, werd de inhoud voornamelijk bepaald door spontaan ingezonden artikelen. Maar de behoefte aan kopij groeide en daarom werden promovendi of anderszins gespecialiseerde collega's uitgenodigd tot schrijven. Er ontstond eerst jaarlijks en later, omdat die formule goed beviel, vaker per jaar een themanummer. Daarmee groeide het aandeel artikelen op uitnodiging, maar het bleek niet altijd eenvoudig voldoende aanbod te behouden. Wat is daarvan de oorzaak?

Het is mogelijk dat het NTMM voor de publicatie van oorspronkelijk onderzoek onvoldoende aantrekkelijk is vanwege beperking tot het Nederlandse taalgebied, geen citatie in Medline en daarom geen bonuspunten voor het instituut van herkomst. Binnen de redactie wordt dan ook met enige regelmaat gedacht over publiceren in het Engels. Daar valt tegen in te brengen dat het 'NTMM een typisch Nederlands karakter heeft dat behouden moet blijven; bovendien zijn er 'native speakers' nodig om de kwaliteit van het Engels te garanderen. De discussie hierover gaat voort maar hoe dan ook, schrijven in het NTMM is de manier om een kleine maar zeer gerichte lezersgroep te bereiken. De groepen microbioloog (leden NVMM) en infectiologisch geïnteresseerde internist en kinderarts (leden van de VIZ) zijn nu eenmaal interessant voor een potentiële auteur die zich bezighoudt met uiteenlopende onderwerpen als antibioticumgebruik, infectieziektediagnostiek en -behandeling, infectiepreventieve handelingen en epidemiologische verhandelingen over verwante onderwerpen.

En dan de bekostiging van het tijdschrift. Aanvankelijk was er een goede regeling met de toenmalige uitgever maar in de daarop volgende jaren werd een teruggang in de opbrengsten gezien. Het jaarlijkse aantal redactionele pagina's nam gestaag toe, maar dat van de advertenties – overigens gebeurde precies hetzelfde met andere vergelijkbare periodieken – nam af.



Werden de kosten voor het blad eerst ruimschoots gecompenseerd door de revenuen, nu veranderde dit; na een aantal jaren met gelijke opbrengst ontstond een kostenpost voor de NVMM, dus ook voor de leden. Van velen kwam de suggestie dan maar tot elektronisch publiceren over te gaan, maar bij nader inzien is dat niet de oplossing. De voorbereiding en samenstelling van de inhoud blijkt namelijk de grootste kostenpost met zich mee te brengen. Bovendien verkiezen veel lezers gelukkig de gedrukte versie. Het goede nieuws is dat voor 2003 bestuur, redactie en uitgever weer een afspraak hebben kunnen maken over het in druk uitbrengen van vier nummers NTMM, die we kunnen verantwoorden en waar u als verenigingslid niet extra voor wordt belast. Ook het congresnummer zal weer als vijfde nummer in de reeks worden opgenomen. Voor de liefhebbers van internet verschijnt het NTMM ook in PDF-formaat op de website van de Vereniging (www.nvmm.nl).

Terugkijkend op tien jaar NTMM is het karakter van het tijdschrift stapje voor stapje veranderd. Dat geldt met name voor de thematische aanpak, waarbij alle uithoeken van het spectrum van ons veelzijdige vak worden bezocht. Niet veranderd is de archieffunctie voor de richtlijnen van de Commissie Richtlijnen Gevoeligheid, met als hoogtepunt het CRG-themanummer (nr.3-2000). Verder heeft de redactie veel persoonlijke wisselingen ondergaan. Van de oorspronkelijke starters zijn er nog twee over. De komst van een vertegenwoordiger uit de NVAMM is erg welkom, vergrijzing kun je beter vermijden.

Na een periode van zeven jaar draag ik de fakkel van hoofdredacteur over aan Alphons Horrevorts. Alphons heeft affiniteit met publiceren en redigeren en ik vertrouw erop dat hij de gang er goed in houdt. Graag blijf ik als redactielid aanwezig om deel te nemen aan het voorbereidingsproces. De praktijk van de afgelopen jaren leerde dat potentiële schrijvers goed te motiveren zijn hun teksten voor ons te schrijven. Ook ben ik altijd blij verrast geweest door het enthousiasme waarmee velen onder u bereid waren de stukken te beoordelen en te helpen de eindversie kwalitatief te verbeteren (peer review), waarvoor mijn dank.

Ik wens Alphons veel succes.

Jan A. Kaan, arts-microbioloog

Diakonessenhuis, Bosboomstraat 1, 3582 KE Utrecht

EDITORIAL

De SWAB krijgt een grotere jas

De Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) bestaat nu ruim twee jaar. SWAB is in 1996 opgericht door de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, de Nederlandse Vereniging voor Infectieziekten en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers. Het heeft als hoofddoel het beheersen en zo mogelijk terugdringen van de opkomst van antibioticaresistentie bij (pathogene) micro-organismen. Zij probeert dat doel te bereiken door de kwaliteit van het gebruik van antibiotica te verbeteren. Het initiatief uit het beroepenveld werd indertijd onmiddellijk door de overheid herkend als een waardevol initiatief, dat om die reden door haar van een min of meer structurele subsidie werd voorzien.

In de eerste jaren van de SWAB heeft zij zich vooral gericht op het ontwikkelen van richtlijnen voor het intramuraal antibioticagebruik, die bedoeld zijn als raamwerk voor de lokale antibioticacommissies in de ziekenhuizen (zie ook verder in dit nummer de resultaten van een enquête over de impact van SWAB in de eerste jaren).

Daarnaast werden voorbereidende activiteiten ontplooid die moesten leiden tot de landelijke surveillance van antibioticaresistentie en – gekoppeld daaraan – van het antibioticumgebruik in Nederland. Een en ander heeft geresulteerd in voorstellen aan de overheid. Onafhankelijk van de SWAB heeft de Raad voor Gezondheids Onderzoek (RGO) in december 2000 aan de overheid een advies uitgebracht ten aanzien van antibioticaresistentie. Bij brief aan de Tweede Kamer der Staten Generaal heeft de minister van VWS in november 2001 geschreven dat zij het advies van het RGO grotendeels zal volgen. Voor de SWAB zijn het RGO-advies en het daarop volgende besluit van de minister van groot belang, omdat bij de SWAB de taak wordt neergelegd de surveillance van antibioticumresistentie te coördineren. Ook bij het realiseren van de surveillance van het antibioticumgebruik wordt aan de SWAB om hulp gevraagd. Landelijke surveillance houdt in het systematisch en min of meer permanent verzamelen van gegevens ten aanzien van het voorkomen van antibioticaresistentie en antibioticumgebruik, alsmede de analyses en rapportages van de bevindingen ter zake aan beroepenveld en aan de overheid. Dit betekent voor de SWAB, c.q. de betrokken beroepsgroepen, niet alleen veel extra werk maar ook een extra grote verantwoordelijkheid. Voor het waarmaken van die nieuwe verantwoordelijkheid is medewerking van de betrokken beroepsgroepen alsmede van enkele andere instituten (met name het RIVM, het NIVEL en de Stichting Farmaceutische Kengetallen) strikt noodzakelijk. De SWAB krijgt dus wel een grotere jas maar zal op bovengenoemde partijen moeten kunnen rekenen wil die jas de SWAB ook goed gaan staan. We rekenen op uw medewerking!

Prof. dr. H.A. Verbrugh, voorzitter SWAB, Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam

Tuberculosebestrijding in ontwikkelingslanden

P.C.F.M. GONDRIE

Tuberculose is wereldwijd verantwoordelijk voor ruim acht miljoen nieuwe patiënten en twee miljoen doden per jaar. Deze slachtoffers vallen bijna uitsluitend in ontwikkelingslanden. Tuberculose heeft daar een geweldige impact op gezondheid, welbevinden en sociaal-economische ontwikkelingen. In 1991 werd tuberculose door de WHO tot een mondiale noodtoestand uitgeroepen, werden doelen voor internationale tuberculosebestrijding vastgelegd en werd de DOTS-strategie aanvaard als dé interventiestrategie. Eind negentiger jaren moest worden vastgesteld dat de gestelde doelen in 2000 niet bereikt zouden worden en dat extra inspanningen nodig waren om deze in 2005 wel te bereiken. De oprichting van het 'Global Partnership to Stop TB' is hiervan het belangrijkste resultaat. Het is een mondiaal samenwerkings- en afstemmingsplatform met een publiek-privaat karakter, gehuisvest binnen de WHO. Voornaamste actiepunten betreffen het Wereld-DOTS-programma, de dreiging van de gecombineerde HIV/tuberculose-epidemie en het probleem van multiresistentie. Voor de middellange termijn worden oplossingen gezocht op het gebied van de ontwikkeling van nieuwe medicijnen, diagnostica en vaccins.

Trefwoorden: epidemiologie, ontwikkelingsland, tuberculose

Inleiding

“Een derde van de wereldbevolking is besmet met de tuberkelbacil. Tuberculose eist drie miljoen doden per jaar en kent jaarlijks acht miljoen nieuwe gevallen. Interventiestrategieën worden niet altijd effectief toegepast. HIV/AIDS laat in een aantal landen een toename van tuberculose zien.” Dit zijn enkele conclusies uit een onderzoek dat in 1989 en 1990 naar tuberculose werd verricht.¹ In 1991 sprak de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) haar verontrusting uit over tuberculose. In april 1993 verklaarde de WHO tuberculose tot een wereldwijde noodtoestand.² In mei van dat jaar onderschreef de WHO de basisprincipes ten aanzien van DOTS (Directly Observed Treatment Short-course).³ Hoewel er sindsdien veel werk is verzet, schat de WHO voor 2005 het aantal nieuwe tuberculosepatiënten op niet minder dan 10,2 miljoen, het grootste deel in Afrika vanwege HIV/AIDS. Onderkende problemen voor ontwikkelingslanden zijn de mogelijkheden het DOTS-programma bevolkingsbreed uit te voeren en het kunnen beschikken over geneesmiddelen.

Het uitroepen van tuberculose als een wereldwijde noodtoestand heeft geleid tot de oprichting van het Wereldtuberculoseprogramma van de WHO, een toegenomen betrokkenheid van nationale overheden voor hun tuberculosebestrijdingprogramma's, meer aandacht van multi- en bilaterale organisaties voor de internationale tuberculosebestrijding en de vorming van samenwerkingsverbanden van diverse internationale organisaties (particulier en overheid) ter ondersteuning van tuberculosebestrijdingprogramma's.

Wereldwijd is tuberculose verantwoordelijk voor 2,5 procent van alle ziekteelast⁴ en voor 26 procent van het aantal te voorkomen sterftegevallen. Bij vrouwen in de reproductieve leeftijd eist, van alle infectieziekten, tuberculose het grootste aantal doden. Vijfenzeventig procent van de patiënten met tuberculose

valt in de leeftijdscategorie van 15 tot 54 jaar, economisch gezien de meest productieve leeftijdsgroep. Tuberculose leidt bij hen tot een verlies van drie tot vier maanden aan werktijd, overeenkomend met 20 tot 30 procent van het jaarlijkse huishoudinkomen. Als een dergelijke patiënt sterft, dan leidt dat tot een verlies van gemiddeld 15 jaar aan huishoudinkomen.⁵ Bij bovenstaande mondiale cijfers past het gegeven dat 95 procent van het aantal patiënten met tuberculose en 98 procent van het aantal doden als gevolg van tuberculose valt te betreuren in de ontwikkelingslanden.

DOTS als interventiestrategie

De huidige medicamenteuze behandeling van tuberculose is gebaseerd op inzichten verkregen uit onderzoeken verricht vanaf de veertiger tot tachtiger jaren van de vorige eeuw door de *British Medical Research Council Tuberculosis Units*.⁶

De belangrijkste daarvan zijn:

- Combinatietherapie vermindert de kans op resistentie.
- Chemotherapie thuis is even effectief als in het sanatorium en leidt niet tot meer infecties bij gezinsleden.
- Behandelingsregiems met (gesuperviseerde) inname van combinaties van rifampicine, pyrazinamide, isoniazide en streptomycine gedurende zes maanden, zijn effectief en reduceren het aantal recidieven.

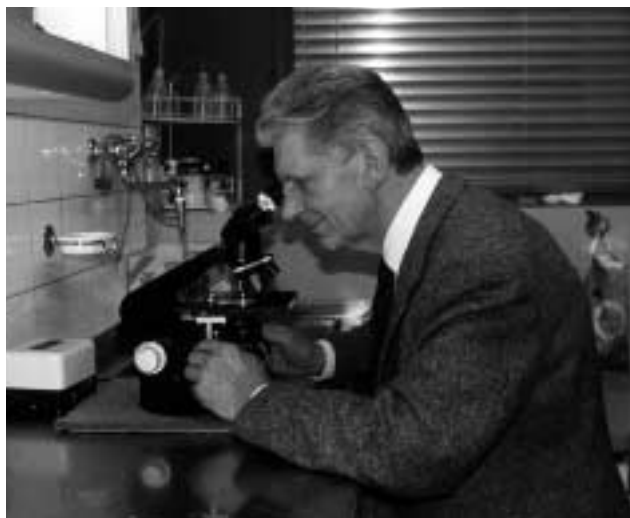
In 1979 startte de toenmalige *International Union Against Tuberculosis* (IUAT, thans IUATLD) een controleprogramma in Tanzania. Het programma was gebaseerd op aanbevelingen uit 1974 van deskundigen van de WHO. De aanbevelingen met betrekking tot het programma waren:

- landelijk van opzet;
- opgenomen binnen de structuur van de algemene gezondheidszorg;
- permanent van karakter;
- centrale sturing en supervisie;

- gericht op patiënten met een positief Ziehl-Neelsen-preparaat van het sputum;
- standaardregiem van streptomycine, thiacetazon en isoniazide gedurende twee maanden gevolgd door 10 maanden thiacetazon en isoniazide.

Vanwege slechte resultaten, onder meer door compliance-problemen, werd het standaardregiem vanaf 1982 vervangen door een regiem van twee maanden (intramuraal) toediening van een combinatie van streptomycine, rifampicine, isoniazide en pyrazinamide, gevolgd door zes maanden (ambulante) toediening van isoniazide en thiacetazon.⁷ Dit leidde tot een succesvolle behandeling in 80 procent van de gevallen. Besloten werd het programma ook uit te voeren in Malawi, Mozambique en Nicaragua.

In 1991 stelde de Wereldgezondheidsorganisatie de doelen vast voor een wereldwijde tuberculosebestrijding, te weten het opsporen van 70 procent van alle patiënten met een besmettelijke tuberculose en het genezen van 85 procent van hen.¹ Bij deze percentages wordt een gunstige invloed op de transmissie verwacht. Beide doelen moesten in 2000 gerealiseerd zijn. De WHO stelde tegelijkertijd DOTS vast als dé interventiestrategie.⁸ DOTS is een onderdeel van een tuberculosebestrijdingprogramma dat is ontwikkeld door Dr. Karel Styblo (foto).



Dr. Karel Styblo (1921 – 1998), Tsjech van geboorte en genaturaliseerd tot Nederlander, was sociaal-geneeskundige, adviseur van de KNCV en directeur van de wetenschappelijk sectie van de *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD). Dr. Styblo ontwikkelde het DOTS-programma.

Het programma omvat vijf essentiële elementen⁹:

- Een langdurige garantie van nationale overheden om menskracht en middelen ter beschikking te stellen voor de tuberculosebestrijding en het zorgdragen voor het integreren van de bestrijding in de structuur van de nationale gezondheidszorg.
- Kwalitatief goed onderzoek van sputum op tuberculose bij patiënten met klachten van langdurig hoesten, waarbij speciale aandacht is voor groepen patiënten met een verhoogd risico (bijvoorbeeld HIV).
- DOTS voor alle patiënten met tuberculose onder speciale voorwaarden, waaronder supervisie van inname van medicatie.
- Het continu kunnen beschikken over medicijnen van goede kwaliteit.
- Een registratie- en rapportagesysteem dat evaluatie van de behandeling van elke individuele patiënt en van het programma in zijn totaliteit, mogelijk maakt.

In *tabel 1* en *tabel 2* wordt een overzicht gegeven van de toegang tot DOTS en de behandelingsresultaten onder het aantal nieuw gediagnosticeerde patiënten met DOTS en zonder DOTS, wereldwijd vanaf 1995. Er is een toename van het aantal landen dat DOTS toepast van 70 in 1995 tot 127 in 1999 (in 1990 pasten nog slechts 10 landen DOTS toe). Het behandelingssucces is overduidelijk groter met DOTS dan zonder DOTS. Echter, in 1999 werd nog slechts 23 procent van het totaal aantal geschatte nieuwe sputum-positieve patiënten wereldwijd onder DOTS opgespoord en behandeld.

Figuur 1 laat zien dat er een aanzienlijk grotere inspanning geleverd moet worden dan thans het geval is om het doel van 70 procent opsporing van nieuwe patiënten met sputum-positieve tuberculose in 2005 te halen. Bij voortzetting van de huidige trend wordt dit doel pas omstreeks 2013 bereikt.

Global Partnership to Stop TB

In 1998 kwam een ad-hoccomité van de WHO tot de conclusie dat de doelen, het opsporen van 70 procent van alle besmettelijke patiënten met tuberculose, en genezing van 85 procent daarvan, in het jaar 2000 niet gehaald zouden worden.¹⁰ Als voornaamste redenen werden opgegeven:

- gebrek aan politieke betrokkenheid;
- gebrek aan menskracht en middelen en het onvoldoende effectief inzetten van het aanwezige potentieel;
- onvoldoende scholing van gezondheidswerkers;
- slechte organisatie van de gezondheidszorg;
- het niet continu kunnen beschikken over medicijnen van goede kwaliteit;

Tabel 1. Dekking met DOTS wereldwijd, 1995 – 1999

JAAR	RAPPORTEREND	LANDEN MET DOTS	DOTS > 90%	WERELDBEVOLKING ONDER DOTS (%)
1995	174	70	34	23
1996	181	96	63	32
1997	173	102	59	35
1998	189	119	66	43
1999	171	127	71	45

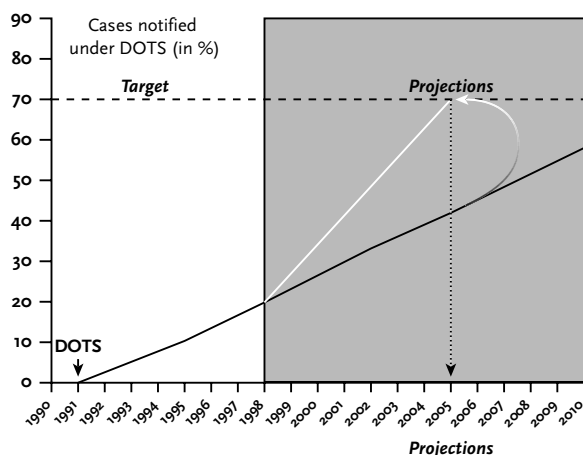
Bronnen WHO Reports 1997-2001

Tabel 2. Behandelingsresultaten DOTS versus non-DOTS van nieuwe sputum-positieve patiënten wereldwijd, 1994-1998

JAAR	BEHANDELINGSSUCCESS (%)	
	DOTS	NON-DOTS
1994	77	41
1995	78	45
1996	78	39
1997	78	38
1998	81	37

Bronnen WHO Reports 1997-2001

Figuur 1. DOTS-expansie: percentage nieuw gediagnosticeerde patiënten (Ziehl-Neelsenkleuring van sputum positief op tuberculose) onder DOTS-behandeling.⁴



- gebrek aan informatie door gebrekkige registratie- en rapportagesystemen.

Het comité stelde voor om bij de bestrijding de hoogste prioriteit te geven aan die 22 landen die samen verantwoordelijk zijn voor 80 procent van de wereldwijde ziektelast aan tuberculose.

De Directeur Generaal van de WHO, Dr. Gro Harlem Bruntland, gaf daarop tijdens de *World Lung Conference* 1998 in Bangkok het startsein voor het *Global Partnership to Stop TB*.¹¹ Dit samenwerkingsverband stelt zich ten doel:

1. De transmissie van tuberculose te verminderen door:
 - het beter en op ruimere schaal inzetten van bestaande strategieën aangaande de diagnostiek en behandeling van tuberculose (DOTS-expansie);
 - de beschikbaarheid en kwaliteit van de medicijnen te verbeteren;
 - de betaalbaarheid van de medicijnen te garanderen.
2. Bestaande strategieën aan te passen aan nieuwe dreigingen, zoals multiresistente tuberculose en HIV-gerelateerde tuberculose.
3. Bij de bestrijding van tuberculose sneller in te spelen op bruikbare nieuwe ontwikkelingen door:
 - het stimuleren van onderzoek naar nieuwe en verbeterde diagnostische tests, medicamenten en vaccins;
 - het garanderen van de toegankelijkheid en betaalbaarheid van voor de praktijk bruikbare ontwikkelingen, voortkomend uit nieuw onderzoek.

Het *Global Partnership to Stop TB* organiseerde in maart 2000 in Amsterdam de conferentie 'Tuberculose en duurzame ontwikkeling'. Dit geschiedde op uitnodiging van de Nederlandse Ministers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en van Ontwikkelingssamenwerking. De conferentie waaraan ministers van de 20 landen met de grootste ziektelast aan tuberculose ('high burden'-landen) deelnamen, resulteerde in de zogenaamde Verklaring van Amsterdam.¹² Deze verklaring roept op tot een grotere politieke betrokkenheid, tot het beschikbaar stellen van meer financiële middelen en tot het versneld uitbreiden van maatregelen ter bestrijding van tuberculose met als inzet de doelen die de Wereldgezondheidsorganisatie in 1991 voor het jaar 2000 had gesteld maar die niet waren gehaald, in 2005 gerealiseerd te hebben. In mei 2000 werd de Verklaring overgenomen door alle lidstaten vertegenwoordigd in de Wereldgezondheidsorganisatie.¹³ Het samenwerkingsverband telt momenteel, naast de 20 landen met de hoogste ziektelast, meer dan 65 leden. Het betreft privaat- en publiekrechtelijke nationale, internationale en multilaterale organisaties die betrokken zijn bij de (inter)nationale tuberculosebestrijding. Binnen het partnership zijn zes werkgroepen actief. Deze worden hierna toegelicht. Naast het partnership draagt het Wereld Tuberculose Fonds bij aan de voorziening van medicijnen. Dit fonds beoogde oorspronkelijk landen met een bruto nationaal product van minder dan 1.000 dollar per hoofd van de bevolking, een tuberculose-incidentie groter dan 100 per 100.000 inwoners en een nationaal plan ter bestrijding van de tuberculose, in bepaalde noodsituaties gratis tuberculostatika ter beschikking te stellen. Dit laatste lijkt zich te verbreden tot een meer algemene schenking aan deze landen, ook buiten noodsituaties. Recent is het Wereldfonds ter bestrijding van AIDS, Tuberculose en Malaria opgericht. Dit fonds beoogt door middel van grote financiële bijdragen impulsen te geven aan de bestrijding van de drie ziekten.

Toekomstperspectieven

De zes hieronder genoemde werkgroepen van het Global Partnership to Stop TB bieden mogelijkheden om een aantal kernproblemen aan te pakken. In dit artikel zijn voor de benamingen van de werkgroepen de Engelse aanduidingen aangehouden.

Global Alliance for TB Drug Development

Van de 1.200 nieuwe medicijnen die gedurende de afgelopen 20 jaar op de markt zijn gebracht, is minder dan 1 procent bestemd voor de behandeling van infectieziekten die met name in ontwikkelingslanden voorkomen. Wat betreft tuberculose huldigt de industrie de opvatting dat met de huidige middelen tuberculose afdoende kan worden behandeld en dat de profijt-marge te gering is om de ontwikkeling van nieuwe tuberculostatika te rechtvaardigen. Toch is de ontwikkeling van nieuwe tuberculostatika wenselijk, met name van middelen waarmee de behandelingsduur bekort kan worden, waarmee een behandeling met grotere intervallen mogelijk wordt, waarmee de behandeling van multiresistente tuberculose verbeterd of mogelijk wordt, en van middelen waarmee een effectievere behandeling van latente tuberculose mogelijk wordt.¹⁴

In 2000 is een wereldwijde alliantie opgericht voor de ontwikkeling van medicijnen tegen tuberculose. Deze moet een leidende rol gaan spelen bij het werven van fondsen en bij het coördineren van alle sectoren die betrokken zijn.¹⁵ De alliantie heeft een blauwdruk ontworpen die alle stappen met

betrekking tot de ontwikkeling van nieuwe middelen beschrijft. In januari 2001 werden 21 projecten geselecteerd voor verdere ontwikkeling: 7 fundamentele, 7 preklinische en 7 klinische. De ontrafeling van het genoom van *M. tuberculosis* kan hopelijk positief tot deze ontwikkeling bijdragen.¹⁶

Stop TB Working Group on DOTS Expansion

Deze werkgroep richt zich op de ondersteuning van de 22 landen met de hoogste ziektelast aan tuberculose. In november 2000 werd tijdens een conferentie in Caïro besloten een World DOTS-expansieplan te ontwikkelen dat gebaseerd is op de nationale DOTS-expansieplannen. Dit plan bouwt voort op de Verklaring van Amsterdam 2000.¹⁷ De werkgroep stelt zich ten doel meer gelden voor de tuberculosebestrijding te verkrijgen, de politieke betrokkenheid voor de gezondheidszorg aan de allerarmsten te verhogen en de deelname van maatschappelijke geledingen in de bestrijding te bevorderen.

TB/HIV Working Group

Er bestaat een dodelijke interactie tussen tuberculose en HIV. Tuberculose verhoogt de ziektelast van de HIV-positieve patiënt en verkort zijn levensverwachting. Anderzijds hebben mensen die besmet zijn met de tuberkelbacil een 30 tot 50 keer grotere kans om tuberculose te ontwikkelen als zij tevens HIV-positief zijn.¹⁸ Afrika telde in 1999 ongeveer twee miljoen patiënten met tuberculose, van wie mogelijk twee derde HIV-positief was. In Afrika wordt door de HIV-epidemie in 2005 een aantal van 3,3 miljoen patiënten met tuberculose voorzien.¹⁹ Dit aantal zou in de jaren daarna nog kunnen toenemen tot meer dan vier miljoen. De impact van de combinatie TB-HIV op economische ontwikkelingen is enorm. Een aanpak vereist onder meer een verdergaande integratie tussen diensten voor HIV- en tuberculosebestrijding, het vergroten van de toegang tot (medicamenteuze) behandeling, het ontwikkelen van preventieve strategieën en het zorgdragen voor de geïnfecteerde patiënten. De DOTS-strategie kan wellicht ook dienen als model voor het (in de toekomst) toedienen van antiretrovirale therapie. De werkgroep ontwikkelt beleid, bevordert effectieve interventies, test nieuwe interventies en verspreidt trainingsmateriaal. Daarnaast wil de werkgroep een coördinatieplatform zijn voor organisaties betrokken bij de bestrijding van de dubbele epidemie.

Stop TB Working Group on DOTS-Plus

Deze werkgroep werd door de WHO in 1999 opgericht en richt zich op multiresistente tuberculose. In het tweede rapport van de WHO over resistentie tegen de tuberkelbacil werden ruim 64.000 patiënten met tuberculose geanalyseerd die tussen 1996 en 1999 in 58 geografische gebieden waren gediagnosticeerd. De resistentie varieerde van 2,9 procent tot 40,8 procent.²⁰ De prevalentie van resistentie is recht evenredig aan het aantal geregistreerde hernieuwde behandelingen en omgekeerd evenredig aan het percentage patiënten behandeld onder de DOTS-strategie. Behandeling met tweedelijnsmedicijnen moet worden overwogen als veel resistentie aanwezig is, maar alleen daar waar een goed functionerend tuberculosebestrijdingprogramma wordt uitgevoerd. Onderdeel van de DOTS-Plus-werkgroep is een 'Groen Licht Comité', dat aanvragen behandelt van landen en projecten om in aanmerking te komen voor tweedelijns tuberculostatica tegen sterk gereduceerde prijzen.

Stop TB Working Group on TB Diagnostics

Deze werkgroep werd opgericht na onderkenning van de noodzaak de diagnostiek van tuberculose uit te breiden. Microscopisch onderzoek van sputum is in veel ontwikkelingslanden nog steeds de enige beschikbare methode tuberculose te diagnosticeren. Er is behoefte aan tests voor het opsporen van resistente en latente tuberculose. De *Bill and Melinda Gates Foundation* stelde hiervoor in 2001 gelden beschikbaar.²¹ De werkgroep stimuleert onderzoek. Onderdeel van de activiteiten is de tuberculosestammenbank, waarin meer dan 10.000 klinische referentiemonsters worden bewaard.

Stop TB Working Group on TB Vaccine Development Coalition

Er bestaat op dit moment geen vaccin dat effectief beschermt tegen het optreden van pulmonaire tuberculose bij volwassenen. Het BCG-vaccin, in 1921 geïntroduceerd door Calmette Guérin, voorkomt bij jonge kinderen miliaire tuberculose en meningitis tuberculosa. Het geeft ook kruisbescherming tegen lepra. Er is echter geen overtuigend bewijs dat het beschermt tegen tuberculose bij volwassenen. De werkgroep is bezig samenwerkingsverbanden te creëren tussen het Global Partnership to Stop TB en de Wereldalliantie voor Vaccins and Immunisatie (GAVI).^{22,23} Er is nog weinig vooruitgang in de ontwikkeling van een vaccin, hoewel de ontdekking dat het genoom van het huidige BCG-vaccin sterk afwijkt van het oorspronkelijke genoom in dezen, perspectieven biedt.²⁴

Conclusie

Evaluatie, aan het eind van de jaren negentig, van de behaalde resultaten in de internationale tuberculosebestrijding leidde tot de conclusie dat de doelen die de Wereldgezondheidsorganisatie zich in 1991 had gesteld, in 2000 niet bereikt zouden worden. Dit leidde tot een veelheid aan nieuwe initiatieven die aanleiding geven met gematigd optimisme de toekomst tegemoet te zien. Eerste prioriteit bij de nieuwe aanpak is de implementatie van DOTS in landen waar dit nog niet of onvoldoende is doorgevoerd. In Afrika, met name ten zuiden van de Sahara, vormt de aanpak van de gecombineerde HIV-TB-epidemie een eerste additionele prioriteit. In gebieden waar een aanzienlijke resistentieproblematiek is, kan DOTS-Plus worden overwogen. Ontwikkeling van nieuwe medicijnen, diagnostica en vaccins is belangrijk, maar deze zullen pas op de middellange termijn tot resultaten leiden. Gezien de globalisering van onze samenleving zal ook Nederland met het probleem tuberculose geconfronteerd blijven. Dit noopt tot het intact houden en versterken van het huidige tuberculosebestrijdingsapparaat.

Summary

Tuberculosis is world-wide responsible for over 8 million new patients and 2 million deaths yearly. These victims occur almost exclusively in developing countries. Tuberculosis has a tremendous impact on health, well being and social-economic development in these countries. WHO declared tuberculosis in 1991 a global emergency, set targets for international tuberculosis control and accepted the DOTS strategy as the intervention strategy. Despite this it was concluded at the end of the nineties that these targets would not be achieved in 2000 and that additional efforts were needed to reach these targets in 2005. The establishment of the

Global Partnership to Stop TB was the most important result of this reflection. It is a public-private global collaboration and co-ordination platform, housed within WHO. Most important points of action are the Global DOTS Expansion, the threat of the combined HIV-AIDS epidemic and the

approach of the multi-drug resistant problem. For the midterm solutions are as well sought in the field of development of new drugs, diagnostics and vaccines.

Keywords: Tuberculosis, DOTS, HIV/TB

Literatuur

1. World Health Assembly (forty fourth), WHO Geneva, 1991.
2. TB, A Global Emergency. Report on the TB Epidemic WHO/TB/94.177, WHO Geneva.
3. World Health Assembly (forty sixth), 1993.
4. Health Systems: improving performance. WHO report 2000, WHO Geneva.
5. Ahlburg D. The economic impacts of Tuberculosis. The Stop TB 2000 series WHO/CDS/STB/2000.5, WHO Geneva.
6. British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986. Studies on the treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:Suppl 2.
7. Nkinda SJ, Willemsen FMG and Styblo K. Tuberculosis control, including short-course chemotherapy, in the context of the mutual assistance programme of the IUAT. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 1986;61:10-13.
8. Kochi Arata. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991;72:1-6.
9. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes, Second Edition 1997, WHO/TB/97.220, WHO Geneva.
10. Report of the Ad hoc Committee on the Tuberculosis Epidemic. London, 17-19 March 1998 WHO/TB/98.245, WHO Geneva.
11. Stop Tuberculosis, A partnership for Global Action. <http://www.stoptb.org>.
12. Amsterdam Declaration to Stop TB. <http://www.stoptb.org/conference/Decla.access.html>
13. Stop Tuberculosis Initiative, Report by the Director-General of the World Health Organization at the Fifty-third World Health Assembly, A54/5, 5 May 2000, Resolution WHA53.1, 19 May 2000.
14. O'Brien Richard J and Nunn Paul P. The need for new drugs against Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;162:1055-58.
15. <http://www.tballiance.org>.
16. Cole ST, Brosch R, Parkhill J et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998;393:537-44.
17. Global DOTS Expansion Plan. WHO/CDS/STB/2001.11, WHO Geneva.
18. Joint UNAIDS/WHO Press Release. 23 April 2001. <http://www.who.int/gtb> en <http://www.unaids.org>.
19. Harries AD, Maher D. A Clinical Manual. WHO/TB/96.200, WHO Geneva.
20. WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: Prevalence and trends. WHO Report 2000 No. 2. WHO/CDS/TB/2000.278 WHO Geneva.
21. <http://www.who.int/tdr/diseases/tb/default.htm>.
22. <http://www.who.int/vaccines/intermediate/tuberculosis.htm>.
23. <http://www.vaccinealliance.org/>.
24. Behr MA, Wilson MA, Gill WP, et al. Comparative Genomics of BCG Vaccines. Report on Global Tuberculosis Control WHO/CDS/TB/2001.287.2001, WHO Geneva.

De rol van calicivirussen in voedseloverdraagbare infecties

M. KOOPMANS

Door onderzoek in de afgelopen vijf jaar is duidelijk geworden dat virussen als oorzaak van voedselinfecties zijn onderschat. De meest frequent gediagnosticeerde oorzaak is infectie met de zogenaamde 'Norwalk-like' virussen (NLV's), met naar schatting 50 tot 100.000 sporadische gevallen en een onbekend aantal outbreaks dat aan NLV-besmet voedsel kan worden toegeschreven. NLV's zijn virussen die na orale infectie vermeerderen in het epitheel van de dunne darm en in grote aantallen via feces en braaksel worden uitgescheiden. Voedselinfecties door NLV's zijn vaak te herleiden tot een geïnfecteerde voedselbereider die tijdens de maaltijdbereiding of verwerking een product contamineert. NLV's zijn niet kweekbaar, maar zijn met behulp van moleculair-virologische technieken relatief eenvoudig in feces aan te tonen. Genetische typeringstechnieken worden gebruikt om een eventuele bron voor de infectie op te sporen. Met behulp van deze technieken is aangetoond dat internationale verspreiding van virussen via voedsel een belangrijke factor is in de epidemiologie van NLV's, en mogelijk ook van andere enterale virussen.

Trefwoorden: calicivirus, epidemiologie, Norwalk-like virus, voedselinfectie

Inleiding

Voedselinfecties door contaminatie van voedsel of water met virussen zijn meestal toe te schrijven aan een besmette voedselbereider of aan fecale contaminatie. Het gaat hierbij om besmetting met humaan-pathogene virussen, die via de oro-fecale route worden overgebracht. Het ziektebeeld kan variëren van gastro-enteritis tot meningitis en hepatitis, afhankelijk van de verwekker. Voedselinfecties door gastro-enteritisverwekkers, met name calicivirussen, worden het meest frequent gediagnosticeerd.¹ Incidenteel komen voedselinfecties met hepatitis-A-virus voor. De kans daarop neemt zelfs toe met afnemende populatie-immuniteit in combinatie met de globalisering van de voedselmarkt.¹ Overigens is het de vraag of voedselinfecties door hepatitis-A-virus of enterovirussen worden gediagnosticeerd zonder aanvullende moleculaire typering.

Eigenschappen van calicivirussen

Calicivirussen zijn kleine (30 nm) ongemantelde RNA-virussen (Figuur 1).² Het virusdeeltje bestaat voor het grootste deel uit

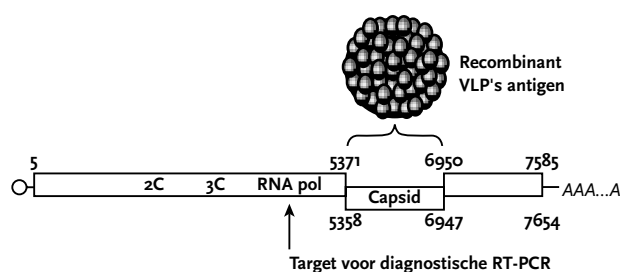
één eiwit, het capsid-eiwit. De caliciviridae-familie wordt op basis van gastheertropisme, ziektebeeld en genetische samenstelling van de virussen, onderverdeeld in vier taxonomische groepen, genera genaamd. De virussen die bij de mens voorkomen behoren tot de genera 'Norwalk-like'-virus (NLV, voorheen SRSV; small round structured viruses genoemd) en 'Sapporo-like'-virus (SLV, voorheen klassieke calicivirussen genoemd).

NLV's veroorzaken gastro-enteritis bij personen van alle leeftijden, terwijl SLV's voornamelijk gezien worden als ziekteoorzaak bij (jonge) kinderen.^{3,4} Epidemieën van virale gastro-enteritis door besmet voedsel worden vrijwel uitsluitend in verband gebracht met NLV. Calicivirussen zijn zeer infectieus, en de dosis die nodig is om infectie te veroorzaken wordt geschat op één tot tien infectieuze virusdeeltjes. De virussen kunnen bij de juiste condities, langdurig (tot maanden), op oppervlakken (bijvoorbeeld in keukens) en in water buiten de gastheer overleven. In Finland werd een epidemie van gastro-enteritis door NLV geassocieerd aan drinkwater in verband gebracht met gevallen van gastro-enteritis in een dorp op 70 km afstand, waar vier maanden eerder een epidemie was veroorzaakt door een identiek virus. Via het riool werd het virus geloosd in een merenstelsel, waarvandaan het water gedurende vier maanden in de winter afzakte naar het volgende dorp. Hier werd dit oppervlaktewater voor drinkwaterproductie gebruikt.⁵ De problemen ontstonden na een tijdelijke verlaging van de chloorconcentratie ten gevolge van een technische storing in de drinkwaterproductie in het tweede dorp.

Diagnostiek

Calicivirussen kunnen worden aangetoond met behulp van elektronenmicroscopie van een fecessuspensie waaruit virus is geconcentreerd door middel van ultracentrifugatie. Deze bewerkelijke methode is echter vrijwel volledig verlaten na de ontwikkeling van moleculaire detectiemethoden voor zowel NLV als SLV. Voor beide virusgroepen zijn reverse-

Figuur 1. Genoom van Norwalkvirus, met de drie open leesramen: ORF1 bevat niet-structurele eitwitten met weinig variabele gebieden die als target dienen voor de diagnostische RT-PCR (RNA-polymerase (RNA-pol)). Het virusdeeltje wordt voornamelijk gevormd door producten van het capsid-gen en kan als 'recombinant virus-like particles' worden geproduceerd (bijvoorbeeld als antigeen in ELISA of vaccins)



transcriptase(RT)-PCR-testen ontwikkeld, die echter lastig te implementeren zijn in routinelaboratoria. Door de grote genetische diversiteit binnen de genera zijn reactieomstandigheden nodig waarbij de primers ook kunnen binden als het virale RNA-mutaties bevat in de primerbindingsplaats (consensus PCR; *Figuur 1*).^{6,7} Dit heeft het nadeel dat soms specifieke PCR-producten worden gevormd. Confirmatie door middel van hybridisatie is dan ook essentieel. Calcivirussen zijn niet kweekbaar *in vitro* en er is geen diermodel.

Door expressie van het capsid-eiwit met behulp van recombinant baculovirussen is het mogelijk om grote hoeveelheden viraal eiwit en virusachtige deeltjes (VLP's) te produceren (zie *Figuur 1*). Inmiddels zijn op basis van VLP's als antigeen ELISA-testen ontwikkeld voor het aantonen van NLV in feces.^{8,9} De nu beschikbare testen zijn echter uitsluitend geschikt voor het aantonen van NLV die tot hetzelfde subtype behoren dat als controle-antigeen wordt gebruikt, en zijn daardoor beperkt bruikbaar voor routinediagnostiek. Inmiddels worden ELISA-kits ontwikkeld waarbij gebruik wordt gemaakt van combinaties van de meest voorkomende antigeentypes. Het is mogelijk dat deze testen beter geschikt zijn voor diagnostiek. In het winterseizoen 2001-2002 worden bij het RIVM twee verschillende commerciële ELISA's getest in parallel met RT-PCR voor diagnostiek van epidemieën van gastro-enteritis. NLV's worden frequent als ziekteoorzaak bij sporadische gevallen gevonden, waardoor een enkel positief monster niet de verklaring kan zijn voor een epidemie. Om die reden wordt bij diagnostiek van epidemieën bij voorkeur een minimum aantal van vijf fecesmonsters onderzocht, en wordt een epidemie toegeschreven aan NLV als ten minste 50 procent van de monsters van personen met klachten positief is.

Moleculaire typering

De calcivirussen zijn op basis van verschillen in de aminozuur-samenstelling van het capsid-eiwit en antigenen verschillen (aangetoond door middel van immuno-electronmicroscopie) onderverdeeld in genogroepen en in sub- of genotypes. De NLV's zijn verdeeld in drie genogroepen met in totaal 15 genotypes, de SLV's in vier genotypes.¹⁰ Hun aantal neemt echter nog toe. De criteria voor het indelen in genogroepen zijn vaag. Voor indeling in genotypen zijn duidelijke grenzen vastgesteld: virussen behorend tot hetzelfde genotype hebben minimaal 80 procent overeenkomst in de aminozuursamenstelling van het capsid. De indeling wordt met behulp van computerprogramma's vastgesteld, waarbij aan virussen onderlinge verwantschappen worden toegekend op basis van nucleotideverschillen en overeenkomsten van de capsidegenen (fylogenetische clustering). Door vergelijkend sequentieonderzoek van verschillende delen van het genoom is gebleken dat de clustering meestal onafhankelijk is van de gebruikte genoomregio. Dat impliceert dat – in plaats van de lastig te bepalen complete capsidesequentie – partiële genoomsequenties van het diagnostische RT-PCR-fragment (in het virale polymerasegen) kunnen worden gebruikt voor een initiële clusterindeling.^{11,12} Op basis van dit gegeven is er een reverse-line-blothybridisatietest (RLB) ontwikkeld voor confirmatie en typering van de RT-PCR.¹³ Hierbij zijn binnen het diagnostische RT-PCR-fragment genotypespecifieke probes geselecteerd, die irreversibel worden gebonden aan een membraan. Door een biotinelabeld RT-PCR-product toe te voegen in een hybridisatiereactie kan worden bekeken met welke probes dat product hybridiseert. Deze test kan niet

het typeren op basis van sequenties vervangen, maar wordt gebruikt om een selectie te maken van virussen voor verdere typering. Daarmee wordt de hoeveelheid werk gereduceerd. Bovendien is met behulp van RLB een gestandaardiseerde typering snel in te voeren. Daarnaast zijn typeringstesten die zich richten op migratiegedrag (hybrid-mobility assay)¹⁴, of andere vormen van hybridisatie met typespecifieke probes (microplate hybridisation, liquid hybridisation)^{15,16} beschreven. Met deze technieken is het echter nog niet mogelijk om het complete panel van bekende genotypes te typeren.

Moleculaire epidemiologie van calcivirussen

Uit recent bevolkingsonderzoek is gebleken dat calcivirussen circa 500.000 ziektegevallen per jaar, en een onbekend aantal infecties zonder klinische verschijnselen veroorzaken.⁴ Informatie uit vragenlijsten staat een schatting toe van 50 tot 100.000 episodes die door consumptie van besmet voedsel of water worden veroorzaakt. Hoewel calcivirussen met een relatief mild ziektebeloop zijn geassocieerd, worden problemen veroorzaakt als de pathogenen opduiken in zorginstellingen of als voedselcontaminant bij gecaterde maaltijden of in restaurants. Tot nu toe is van de gastro-enteritis-epidemieën, waarvan feces werd onderzocht bij het RIVM, bijna 80 procent geassocieerd met NLV.¹⁰ Uiteraard is dit een selectie. Door het eXplosie-project zal dit jaar worden getracht een nauwkeurige schatting te geven van het aandeel van virussen in het totaal aan epidemieën, gerapporteerd via GGD'en en Keuringsdiensten van Waren (KvW).¹⁷

Typering van de calcivirussen uit de diverse studies laat twee verschillende epidemiologische patronen zien. Gebruikelijk is de cocirculatie van diverse genotypes calcivirus in de populatie, waarbij die diversiteit wordt gereflecteerd in de epidemieën van gastro-enteritis (endemische situatie). Af en toe zijn er echter verschuivingen te zien, waarbij clusters van epidemieën worden gezien met één bepaalde variant die tijdelijk de overhand krijgt en die de endemisch voorkomende types verdringt. In de periode 1995-1996 is dat wereldwijd opgetreden na (her)introductie van virussen van het genotype Lordsdale.¹⁸ In de winter van 2000-2001 werd een soortgelijke verschuiving gezien ten gunste van twee nieuw geïdentificeerde genotypes in Nederland en in zeven andere Europese landen. Uiteraard is het de vraag wat het mechanisme is achter deze epidemische verheffingen. Die vraag vormt het uitgangspunt voor een Europees samenwerkingsproject waarbij de rol van virussen als oorzaak van voedselinfecties in Europa, wordt onderzocht.

Moleculaire typering voor brononderzoek

De grote diversiteit van calcivirussen heeft voordelen en nadelen. Nadeel is dat het lastig is om diagnostiek op genust-niveau te ontwikkelen. Voordeel is echter dat de diversiteit mogelijkheden biedt voor het traceren van virussen tijdens hun verspreiding door de populatie en daarmee dus voor brononderzoek. Het vinden van identieke virussen in verschillende epidemieën duidt vrijwel zeker op het bestaan van een epidemiologisch verband tussen deze gevallen, hoe lastig dat soms ook te vinden is. Daarbij is wel van belang dat de stammenvergelijking wordt gedaan op basis van een voldoende lange sequentie. Probleem daarbij is dat diagnostische RT-PCR's voor NLV niet zijn geharmoniseerd, waardoor tussen de PCR-producten die worden gegenereerd in verschillende diagnostische laboratoria slechts geringe overlap

bestaat.¹⁹ Om deze reden is binnen het Europese samenwerkingsproject een vergelijkend onderzoek gedaan met behulp van een panel virussen, samengesteld door vier laboratoria. Op grond van die vergelijking wordt inmiddels één bepaald protocol aanbevolen voor nieuwstartende laboratoria. Dit protocol is vrij verkrijgbaar (marion.koopmans@rivm.nl).

Mits aan bovenstaande harmonisatie wordt voldaan, kan vergelijkende typering informatie opleveren voor epidemiologisch onderzoek. Op basis daarvan kan steeds vaker verband worden gelegd tussen voedselbereiders en epidemieën van gastro-enteritis, waarbij de medewerking van GGD'en, Keuringsdiensten van Waren en microbiologen overigens onontbeerlijk is. Gebleken is dat NLV's gastro-enteritisepidemieën kunnen veroorzaken door transmissie van mens-op-mens, via voedsel, via water en via omgevingsbesmetting. Daarnaast is niet uitgesloten dat zoönotische transmissie optreedt. Besmetting treedt op door contact met feces of braaksel van een geïnfecteerd persoon. Overigens blijft de bron van een epidemie vaak onbekend doordat verschillende manieren van overdracht voorkomen: een voedselbereider kan een product besmetten, waarna enkele ziektegevallen volgen, die weer leiden tot verdere verspreiding van mens tot mens.

Transmissie van mens-op-mens

NLV's zijn zeer infectieus en veruit de meeste besmettingen zijn terug te voeren tot contact met een geïnfecteerde uitscheider. De hoge aanvalsdruk van NLV-infecties (circa 50 procent) wordt verklaard door de lage infectieuze dosis (opname van één tot tien virusdeeltjes is voldoende voor infectie), en uitscheiding van virus vóór, maar vooral ook na ziekte. Bij 30 procent van de geïnfecteerde personen is met RT-PCR het virus aantoonbaar in de feces, tot drie weken na de eerste ziektedag. Naast fecaal-oraal transmissie is transmissie ook mogelijk door contact met virushoudende aerosolen die gegenereerd worden tijdens het explosieve braken dat vaak wordt gezien bij NLV-infecties.²⁰ Deze aerosolen kunnen de wijde omgeving van de patiënt besmetten. In een bekend voorbeeld werden personen met gastro-enteritis 36 uur na het bezoek aan een restaurant, onderzocht. De personen waren aanwezig in het restaurant toen een van de gasten braakte.²¹ Door middel van virustypering werd deze indexcase gekoppeld aan de daaropvolgende ziektegevallen. De kans op besmetting was hoger naarmate de patiënten hadden gedineerd aan een tafel dicht bij de zieke gast. Eenmaal gecontamineerde ruimten kunnen langdurig besmet blijven doordat NLV's langdurig buiten de mens kunnen overleven.

Transmissie via voedsel

Er is veel casuïstiek te vinden van voedselinfecties door NLV, maar het is niet eenvoudig om een schatting te maken hoeveel voedselinfecties door NLV werkelijk voorkomen. De schatting op basis van bevolkingsonderzoek bedraagt 50 tot 100.000 sporadische gevallen. Daarnaast is voor 15 procent van de epidemieën die sinds 1994 bij het RIVM worden onderzocht, voedsel aangemerkt als waarschijnlijke bron, met NLV als diagnose in 75 procent van deze epidemieën.¹⁰ Omdat dit echter een selectie is, wordt het komende jaar in het eXplosie-project onderzocht hoe groot het aandeel van NLV als oorzaak van voedselinfecties nu werkelijk is. Internationaal varieert het percentage voedselgeredeerde epidemieën dat aan NLV wordt toegeschreven sterk: van 5 procent in het Verenigd Koninkrijk tot 40 procent in de

Verenigde Staten.^{1,22} Deze verschillen zijn waarschijnlijk grotendeels toe te schrijven aan verschillen in surveillance en de selectie van epidemieën die wordt onderzocht. Duidelijk is wel dat voedselinfecties door NLV regelmatig voorkomen.

Voedselinfecties door virussen zijn onder te verdelen in drie categorie, te weten:

1. infecties door consumptie van fecaalbesmette schelpdieren;
2. infecties door consumptie van voedsel dat door geïnfecteerde voedselbereiders is besmet;
3. infecties door consumptie van fruit/groenten die besmet zijn door wassen of irrigatie met besmet water.

Infecties door consumptie van fecaalbesmette schelpdieren

Oesters zijn berucht als bron van virusinfecties, doordat als water met rioolwater is gecontamineerd, zij in staat zijn om het virus effectief te concentreren (tot circa 100-voud). Eenmaal besmet blijken virussen langdurig in de oesters te kunnen overleven.²³ Ook het eten van mosselen is een bekend risico, hoewel deze minder vaak rauw worden geconsumeerd. De meest gebruikelijke bereidingswijze, het kort opstomen, is waarschijnlijk niet afdoende om het virus te inactiveren: door het ontbreken van een kweekstelsel is niet bekend onder welke omstandigheden NLV's worden geïnactiveerd. Hepatitis-A-virus in schelpdiervlees wordt bij vijf minuten bij 80 °C nog niet geïnactiveerd, terwijl een minuut bij 80 °C afdoende is als het virus zich in een vloeistof bevindt.²⁴ De microbiologische kwaliteit van schelpdieren wordt gemeten aan de hand van bacteriologische bepalingen (coliforme bacteriën), hetgeen slecht correleert met aanwezigheid of afwezigheid van virussen (Council Directive 91/42/EEC). Daarnaast is het zogenaamde 'verwateren', een proces waarbij licht-bacterieelverontreinigde schelpdieren worden schoongespoeld door een verblijf van enkele uren tot dagen in schoon water, niet effectief in het verminderen van viruscontaminatie.²³

Er zijn inmiddels RT-PCR-testen voor virusdetectie in oesters beschikbaar, maar deze worden nog slechts op kleine schaal gebruikt. In Nederland kunnen deze testen worden uitgevoerd door de KvW in Zutphen en door het RIVM. De KvW is begonnen met het op beperkte schaal monitoren van schelpdieren in Nederland. Hoewel schelpdiergeassocieerde infecties in Nederland niet veel voorkomen kan de impact groot zijn: in de winter van 2000-2001 werd een drastische verschuiving van de prevalentie NLV-types gezien in het bewakingssysteem van het RIVM ten gunste van een niet eerder gesignaleerde variant, de GGIIb-variant. Deze variant, die in dezelfde periode in zeven landen in Europa opdook, is vrijwel zeker te herleiden tot introductie van besmette oesters uit Frankrijk.

Infecties door consumptie van voedsel dat door geïnfecteerde voedselbereiders is besmet

Veruit de meeste gevallen van voedselinfecties door NLV zijn veroorzaakt door voedselbereiders. Lastig hierbij is dat circa de helft van de NLV-infecties asymptomatisch verloopt en dat virusuitscheiding via de feces vrij langdurig kan zijn (30 procent van de gevallen, ten minste drie weken na de eerste ziektedag). Toch ligt de piek van de virusuitscheiding binnen de eerste week na infectie, enkele dagen na de eerste ziekteverschijnselen is het virus elektronenmicroscopisch nauwelijks nog aan te tonen. Er is een lange lijst met voedings-

middelen beschreven, maar meestal gaat het om producten die na bereiding niet of nauwelijks verhit worden. Voorbeelden uit de literatuur zijn onder andere: aardbeien, frambozen, gebak, broodjes, vleeswaren, salades, vruchtensap.²⁵ Eenmaal besmet voedsel kan bij koelkasttemperaturen (minder dan 7 °C) of na invriezen langdurig een virus blijven bevatten. Wassen van het voedsel voor consumptie heeft weinig invloed op de virustiters.

Naast fecale verontreiniging kan ook braaksel zorgen voor verspreiding van virussen via voedsel. In een opmerkelijk voorbeeld werd een epidemie in een hotel in Engeland veroorzaakt doordat aardappelsalade in een wasbak was bereid, waarin een dag eerder iemand had gebrakt. De bak was gereinigd en ontsmet met chloor.

Infecties door consumptie van fruit en groenten die besmet zijn door wassen of irrigatie met besmet water

Er zijn enkele voorbeelden van internationale epidemieën door de consumptie van geïmporteerde vruchten in Europa en Canada, waarbij het bewijs van internationale verspreiding van de voedselinfectie werd geleverd met behulp van moleculaire typering.²⁶ Hoe vaak dergelijke infecties voorkomen is echter niet bekend. In Finland worden regelmatig voedselinfecties door geïmporteerde bosvruchten, vaak afkomstig uit Oost-Europa, gezien.²⁷ Dat heeft geleid tot een advies om in zorginstellingen deze producten niet meer onverhit te serveren. Sindsdien is een drastische teruggang in het aantal epidemische verheffingen gemeld (Von Bonsdorff, persoonlijke mededeling). Het is moeilijk te zeggen of in Nederland dergelijke producten een risico vormen. De bron wordt zelden gevonden, en de relatie tot verse bosvruchten met een hoger risico voor virusinfecties, wordt vaak niet gelegd.

Overige transmissieroutes

Ook water kan als vector voor NLV dienen, maar dit is in Nederland nog nooit aangetoond. In Finland, Frankrijk en de Verenigde Staten zijn drinkwatergeassocieerde epidemieën beschreven, maar die zijn te herleiden tot een probleem in het productieproces.^{28,29} Opmerkelijk is een publicatie waarbij een Zwitserse KvW in 21 van de 63 flessen mineraalwater uit enkele supermarkten een 'nested' RT-PCR-NLV-RNA had aangetoond.³⁰ Dit resultaat kon totnogtoe niet door andere onderzoekers worden bevestigd.

Ten slotte is er de mogelijkheid dat zoönotische transmissie optreedt. Calicivirussen van het genus vesivirus zijn zeer promiscue wat gastheerbereik betreft, en zoönotische transmissie is beschreven. Ook bij landbouwhuisdieren (runderen en varkens) zijn inmiddels NLV's aangetoond.³¹ De bovine NLV's veroorzaken gastro-enteritis bij geïnfecteerde kalveren; het is niet bekend of NLV bij varkens ziekte veroorzaakt. De animale NLV's zijn verwant aan de virussen die bij de mens worden gevonden, maar totnogtoe zijn er geen aanwijzingen voor directe transmissie. De genetische verwantschap is echter dusdanig dat incidentele transmissies niet worden uitgesloten en daarmee het risico van het genereren van recombinante virussen, die ontstaan door vermeerdering van twee verschillende varianten binnen een gastheercel. Overigens hoeft zoönotische transmissie niet te betekenen dat er direct diercontact is. Ook virusgecontamineerd oppervlaktewater speelt een rol in de verspreiding van calicivirussen, hoewel nog onvoldoende duidelijk is in welke mate. Virus wordt in grote hoeveelheden uitgescheiden via rioolwater

dat onder bepaalde omstandigheden aanleiding kan geven tot voedselcontaminatie (bijvoorbeeld door besmetting van oesterbedden, besproeien van bosvruchten met 'grijs' water). Datzelfde geldt waarschijnlijk voor animale virussen waarmee een ideale recombinatiemogelijkheid wordt gecreëerd. De controle op virale besmettingen door middel van nationale regelgeving is moeilijk uitvoerbaar, aangezien voedsel uit grote delen van de wereld wordt geïmporteerd. Bovendien is microbiologische kwaliteitscontrole gericht op het aantonen van bacteriële contaminatie, hetgeen weinig zegt over de aanwezigheid of afwezigheid van virale besmetting. De risico's van deze transmissieroute worden momenteel op Europees niveau besproken.

Preventie

NLV-infecties komen zeer veel voor, maar kennen een vrij mild beloop. Het ligt voor de hand preventiemaatregelen te richten op die infecties die tot problemen leiden. Daarbij gaat het om epidemieën in zorginstellingen, en voedselinfecties. Aangezien de primaire wijze van transmissie van mens-op-mens verloopt is strikte handhaving van de hygiëne een eerste vereiste voor personen die in deze sectoren werkzaam zijn. Specifieke voorlichting over verspreiding en overleving van virussen is daarbij van belang. Bij verdenking op voedselinfecties moet ook aan de risicoproducten voor NLV-infectie worden gedacht.

Conclusie

Hoewel calicivirussen inmiddels bekend zijn als een van de meest voorkomende oorzaken van gastro-enteritis bij personen van alle leeftijden, is minder bekend dat een aanzienlijk deel van deze infecties voedselgerelateerd is (50 tot 100.000 sporadische gevallen en een onbekend aantal epidemieën). Exacte gegevens zijn niet bekend, omdat virale epidemieën van gastro-enteritis in Nederland niet systematisch worden onderzocht. Door middel van combinatie van epidemiologische gegevens met virustypering, en uitwisseling van data in Europa met behulp van een centrale databank, is aangetoond dat internationale epidemieën een merkbare invloed kunnen hebben op de epidemiologie van NLV in ons land. De mogelijkheid van het genereren van nieuwe virussen door recombinatie tussen humane NLV's en wellicht ook tussen humane en animale NLV's is een ongewenste situatie die wordt bevorderd door contact met voedsel dat is besmet met verschillende virustypes, zoals vaak wordt gezien bij epidemieën die geassocieerd zijn met het gebruik van schelpdieren. Preventie van epidemieën, veroorzaakt door NLV's, zou in ieder geval gericht moeten zijn op deze complicatie en op ziekte bij risicogroepen, zoals ouderen in zorginstellingen. Het vergroten van het inzicht in de rol van voedsel in de verspreiding van NLV's is daarbij een belangrijke eerste stap.

Summary

Progress of enteric virus research in the past five years has shown that viruses as causes of food-borne illness may have been underestimated. The most commonly diagnosed cause of illness is infection with Norwalk-like viruses (NLVs), with an estimated 50 to 100,000 sporadic cases and an unknown number of outbreaks that can be attributed to consumption of food contaminated with NLV. Following oral ingestion, NLVs replicate in the intestinal epithelium and are shed in high numbers via stool and vomit. Food-borne NLV infections often can be traced back to infected food handlers that con-

taminate a product during handling. NLVs can't be grown in tissue culture, but are readily detected in stools by molecular techniques. Genetic typing of strains is used to trace infections to a source. Using these methods, it has become clear that international spread of viruses by food plays an important role in the epidemiology of these, and possibly other, enteric viruses.

M. Koopmans, dierenarts-viroloog, laboratorium voor Infectieziekten, diagnostiek en perinatale screening, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, A. van Leeuwenhoeklaan 9, 3720 BA Bilthoven, tel. (030) 274 39 45, fax (030) 274 44 18, e-mail: marion.koopmans@rivm.nl

Literatuur

- Mead PS, Slutsker L, Dietz V, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999;5:607-25.
- Green KY, Ando T, Balayan MS, et al. Taxonomy of the caliciviruses. *J Infect Dis* 2000;181(suppl. 2):322-30.
- Wit MA de, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2001;33:280-8.
- Wit MA de, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol* 2001;154:666-74.
- Kukkula M, Maunula L, Silvennoinen E, Bonsdorff CH von. Outbreak of viral gastroenteritis due to drinking water contaminated by Norwalk-like viruses. *J Infect Dis* 1999;180:1771-6.
- Vinje J, Koopmans MP. Molecular detection and epidemiology of small round-structured viruses in outbreaks of gastroenteritis in the Netherlands. *J Infect Dis* 1996;174:610-5.
- Vinje J, Deijl H, Heide R van der, et al. Molecular detection and epidemiology of Sapporo-like viruses. *J Clin* 2000;38:530-6.
- Sharp TW, Hyams KC, Watts D, et al. Epidemiology of Norwalk virus during an outbreak of acute gastroenteritis aboard a US aircraft carrier. *J Med Virol* 1995;45:61-7.
- Jiang X, Wilton N, Zhong WM, et al. Diagnosis of human caliciviruses by use of enzyme immunoassays. *J Infect Dis* 2000;181(suppl. 2):349-59.
- Koopmans M, Vinje J, Duizer E, Wit M de, Duijnhoven Y van. Molecular epidemiology of human enteric caliciviruses in The Netherlands. *Novartis Found Symp* 2001;238:197-214-8.
- Green J, Vinje J, Gallimore CI, Koopmans M, Hale A, Brown DW. Capsid protein diversity among Norwalk-like viruses. *Virus Genes* 2000;20:227-36.
- Vinje J, Green J, Lewis DC, Gallimore CI, Brown DW, Koopmans MP. Genetic polymorphism across regions of the three open reading frames of "Norwalk-like viruses". *Arch Virol* 2000;145:223-41.
- Vinje J, Koopmans MP. Simultaneous detection and genotyping of "Norwalk-like viruses" by oligonucleotide array in a reverse line blot hybridization format. *J Clin Microbiol* 2000;38:2595-601.
- Mattick KL, Green J, Punia P, Belda FJ, Gallimore CI, Brown DW. The heteroduplex mobility assay (HMA) as a pre-sequencing screen for Norwalk-like viruses. *J Virol Methods* 2000;87:161-9.
- Maunula L, Piiparinen H, Bonsdorff CH von. Confirmation of Norwalk-like virus amplicons after RT-PCR by microplate hybridization and direct sequencing. *J Virol Methods* 1999;83:125-34.
- Belliot GM, Fankhauser RL, Monroe SS. Characterization of "Norwalk-like viruses" and astroviruses by liquid hybridization assay. *J Virol Methods* 2001;91:119-30.
- Duynhoven YTHP van. Voedselinfecties in Nederland. *Ned Tijdschr Medische Microbiol* 2002;3:79-83.
- Noel JS, Fankhauser RL, Ando T, Monroe SS, Glass RI. Identification of a distinct common strain of "Norwalk-like viruses" having a global distribution. *J Infect Dis* 1999;179:1334-44.
- Ando T, Noel JS, Fankhauser RL. Genetic classification of "Norwalk-like viruses." *J Infect Dis* 2000;181(suppl. 2):336-48.
- Chadwick PR, McCann R. Transmission of a small round structured virus by vomiting during a hospital outbreak of gastroenteritis. *J Hosp Infect* 1994;26:251-9.
- Marks PJ, Vipond IB, Carlisle D, Deakin D, Fey RE, Caul EO. Evidence for airborne transmission of Norwalk-like virus (NLV) in a hotel restaurant. *Epidemiol Infect* 2000;124:481-7.
- Evans HS, Madden P, Douglas C, et al. General outbreaks of infectious intestinal disease in England and Wales: 1995 and 1996. *Commun Dis Public Health* 1998;1:165-71.
- Lees D. Viruses and bivalve shellfish. *Int J Food Microbiol* 2000;59:81-116.
- Croci L, Ciccozzi M, Medici D de, et al. Inactivation of hepatitis A virus in heat-treated mussels. *J Appl Microbiol* 1999;87:884-8.
- Seymour IJ, Appleton H. Foodborne viruses and fresh produce. *J Appl Microbiol* 2001;91:759-73.
- Gaulin C, Frigon M, Poirier D, Fournier C. Transmission of calicivirus by a foodhandler in the pre-symptomatic phase of illness. *Epidemiol Infect* 1999;123:475-8.
- Ponka A, Maunula L, Bonsdorff CH von, Lytikainen O. An outbreak of calicivirus associated with consumption of frozen raspberries. *Epidemiol Infect* 1999;123:469-74.
- Kukkula M, Arstila P, Klossner ML, Maunula L, Bonsdorff CH von, Jaatinen P. Waterborne outbreak of viral gastroenteritis. *Scand J Infect Dis* 1997;29:415-8.
- Hedberg CW, Osterholm MT. Outbreaks of food-borne and waterborne viral gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:199-210.
- Beuret C, Kohler D, Luthi T. Norwalk-like virus sequences detected by reverse transcription-polymerase chain reaction in mineral waters imported into or bottled in Switzerland. *J Food Prot* 2000;63:1576-82.
- Poel WH van der, Vinje J, Heide R van der, Herrera MI, Vivo A, Koopmans MP. Norwalk-like calicivirus genes in farm animals. *Emerg Infect Dis* 2000;6:36-41.

Big is powerful

PROF. M.C. HORZINEK

Rede

uitgesproken ter gelegenheid van het afscheid van prof. M.C. Horzinek, gewoon hoogleraar Virologie en Virusziekten aan de Faculteit der Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht op 29 november 2001

Beste vrienden, gewaardeerde collegae, geachte toehoorders,
Deze afscheidslezing gaat over afmetingen. Haar titel 'Big is powerful' is een parafrase, mijn oratie in 1979 in de Domkerk heette 'Small is beautiful'. Ik besprak toen de historische ontwikkeling van mijn vak, de virologie, en had het over de charme van de kleine, overzichtelijke onderzoeksgroep. Vandaag ben ik in de gelegenheid om te mijmeren over wat er intussen in de virologie is gebeurd, en wat wij in Utrecht hebben bijgedragen. 'Big is powerful' zal gaan over grote virussen, grote viruspopulaties en uiteindelijk over grote beheerseenheden.

Ik werd in 1971 bij Koninklijk Besluit benoemd en kreeg het 17^e-eeuwse bouwwerk 'Gildestein' aan de Biltstraat toegewezen, tot 1909 de directeursvilla van de veeartsenijschool. Als lab was dit herenhuis minder geschikt, muizen vierden wilde partijtjes op de labtafels en de ter bestrijding ingehuurde katten paradeerden door de gangen. De faculteit zag iets in mijn bezwaren en één jaar later kon de kleine groep virologen nieuwe laboratoria in het Androclusgebouw op de Uithof in gebruik nemen. Androclus wordt altijd met een leeuw afgebeeld, een felide, en katachtigen zullen in mijn betoog nog een rol spelen.

Het onderzoek begon goed op gang te komen nadat bioloog Ben van der Zeijst mijn eerste zelfgekozen medewerker werd. Wij startten met de chemische karakterisering van het arteritisvirus van het paard, dat ik in een koelthermos van de *Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere* uit Tübingen had meegenomen. De eerste publicatie in *Virology* ging over de karakterisering van het virale genoom – drie decennia en twintig publicaties later zijn wij nog steeds met dit virus bezig – dat inmiddels als prototype van het nieuwe genus arterivirus ingang heeft gevonden in de taxonomie. Sterker nog, mijn opvolger op de leerstoel virologie, prof. Peter Rottier, is deze maand voor zijn *sabbatical leave* naar San Diego vertrokken, waar hij met behulp van cryo-elektronenmicroscopie zal proberen om de driedimensionale structuur van het arterivirale oppervlak te reconstrueren.

In de vroege jaren zeventig, onze pionierperiode, waren wij op zoek naar een onderzoeksveld waarmee wij Utrecht op de virologische kaart wilden zetten. Ik heb toen ondemocratisch besloten om aan virussen van vleeseters te werken, uiteindelijk werden het virussen van de kat. Toevallig – het toeval komt later nog meer aan bod – trof ik dr. Joop Richter als vast staflid aan, hij had net het ziektebeeld van feliene infectieuze peritonitis (FIP) voor het eerst in Nederland aangetoond. Zijn vriez-

zaten vol met buikholtevloeistof van overleden katten, en mijn eerste veterinaire promovendus, Ab Osterhaus, thans hoogleraar in de Medische Virologie in Rotterdam, begon zijn onderzoek met dit materiaal. Toen onze zuiveringspogingen een coronavirus opleverden was de beslissing gevallen: wij zouden gaan werken aan virussen van de kat en aan coronavirussen. Deze zijn virologisch interessant, want ze behoren tot de grootste virussen met een mantel en een positief strengsRNA-genoom. Verder zijn ze veterinair relevant, want het zijn verwekkers van epidemische ademhalings- en darmziekten bij vele zoogdieren en vogels.

De coronavirologie nam een vlucht met het promotieonderzoek van Willy Spaan. Zijn dissertatie in 1984 was een mijlpaal op de weg door de 'terra incognita' van de RNA-virusrepliatie. Meer dan dertig publicaties in toptijdschriften en een half dozijn promovendi werden door hem begeleid, voordat hij op de leerstoel Medische Virologie in Leiden werd benoemd. Na zijn vertrek richtte met name Peter Rottier zich meer op de virusassemblage en -maturatie, en op de sympathierelaties tussen virale eiwitten in de geïnfecteerde cel, die uiteindelijk een infectieus deeltje opleveren.

Wij hadden dus het paardenarteritisvirus, de coronavirussen en de kat als studieobjecten gekozen, maar er kwam nog iets bij. Na een zeiltocht op het IJsselmeer met een bevriende Zwitserse viroloog (Frans Steck) toonde hij mij in de haven bij een borrel behalve foto's van zijn kinderen, ook een elektronenmicroscopische opname van een celcultuur. Ik zag meteen dat de deeltjes op deze foto een nieuw virus moesten zijn en mijn adrenalinespiegel steeg. Wij maakten een afspraak na de volgende skivakantie, in zijn laboratorium in Bern waar ik zou proberen om de deeltjes te zuiveren en fysisch te karakteriseren. Bernvirus, zoals ik het later doopte, bleek inderdaad een vertegenwoordiger van een onbekende groep virussen te zijn, en waarvoor wij in Utrecht in meer dan twintig artikelen het bewijs leverden, en waar Raoul de Groot met een promovenda nog steeds aan werkt.

Het toeval wilde dus dat op de vijfde verdieping van het Androclusgebouw parallel gewerkt werd aan een klein bolvormig paardenvirus, aan de grote spiegeleivormige coronavirussen van muis en kat, en aan het croissantvormige Bernvirus. Niemand kon vermoeden dat deze morfologisch en structureel zo verschillende deeltjes ooit gezamenlijke voorouders hadden, voortkomend uit dezelfde stamboom, en evolutionair aan elkaar verwant. Willy Spaan's onderzoek naar de transcriptie van het coronavirusgenoom leidde ertoe

dat wij een zogenaamde 3'-accent coterminal *nested set* van subgenome messenger-RNA's in geïnfecteerde cellen ontdekten, en wel uiteindelijk bij alle drie de virussen. Hieronder is te verstaan dat er behalve het virale genoom (dat is het RNA van de gehele lengte) ook nog kleinere RNA's (*messenger-RNA's*) in geïnfecteerde cellen zijn aan te treffen, die als een waaier van kleinere moleculen optreden.

Van elk van deze moleculen wordt slechts het unieke 5'-zijdige gedeelte in een eiwit vertaald. Aanvankelijk geloofde niemand dat hetzelfde pas ontdekte vermeerderingsmechanisme bij drie anatomisch zo verschillende virussen zou voorkomen. Dat die drie ook nog toevallig studieobjecten in hetzelfde lab waren leidde tot verbaasde, sceptische en soms laatdunkende reacties. Uiteindelijk konden wij de internationale virologiescène overtuigen, hetgeen een omwenteling in de taxonomie inleidde, waarna de replicatie en niet de anatomie de virusclassificatie zou beheersen. De nieuwe orde 'nidovirales' werd ten doop gehouden, als tweede orde in de animale virologie. De term is afgeleid van het Latijnse *nidus* = het nest, omdat in elk subviraal RNA steeds het navolgende kleinere RNA aanwezig is, zoals de poppetjes in de pop. Ook ons Bernvirus werd prominent als prototype van een nieuw genus, die ik 'torovirussen' heb genoemd. Dit is ook afgeleid uit het Latijns, *torus* = een ringvormig structureel element in de architectuur van een Griekse kolom, dat nog het meest op een *doughnut* lijkt.

Het onderzoek van de vakgroep Virologie was aanvankelijk virocentrisch. In een Faculteit der Diergeneeskunde ligt echter een andere benadering voor de hand, waar het dier – de gastheer – centraal staat. In deze door ons 'klinische virologie' genoemde onderzoeklijn richtte de aandacht zich op de genoemde FIP. Dit is voor de huiskat en exotische feliden altijd een dodelijke coronavirusinfectie, of eerder: een infectie met dodelijke varianten van onschuldige coronavirussen. Deze groeien in de darm en veroorzaken bij katten op zijn hoogst een milde diarree. Men spreekt daarom van feliene enterale coronavirussen, om ze van de FIP-killer-virussen te onderscheiden, die ook in andere celsoorten groeien. Gezonde katten, chronisch geïnfecteerd met die onschadelijke virussen, spelen de hoofdrol bij het ontstaan van FIP. Mijn vroegere promovendus Harry Vennema, thans evolutieviroloog bij het RIVM, heeft aangetoond dat mutaties in één gen ervoor verantwoordelijk kunnen zijn om van een onschuldig virus een killer te maken (van een vriendelijke dr. Jekyll naar de kwaadaardige mr. Hyde). Omdat de mutaties stochastisch over het RNA verdeeld voorkomen zouden de virulentiemutaties in dit zogenaamde 3C-gen slechts zeldzaam moeten zijn, en inderdaad: FIP is een sporadische ziekte. De belangrijkste waarneming echter was dat de genetische ongelukken elke keer opnieuw gebeuren, dat elk geval van FIP door een andere mutant veroorzaakt wordt. Omdat die mutant nauwelijks uitgescheiden worden, zien wij geen FIP-epidemieën. Je zou het een oxymoron kunnen noemen: een sporadische infectieziekte.

Het fatale scenario zou er dus als volgt uit kunnen zien. Een kat wordt geboren, de gezonde maar geïnfecteerde poes zoogt het diertje en de antilichamen in haar melk beschermen het kroost tijdens de eerste paar levensweken. Geleidelijk zijn de maternale antilichamen zo ver gedaald dat de slijmvliezen geïnfecteerd kunnen raken door een virus uit de darm van

de poes. Na een korte diarreefase bouwt het katje zelf een actieve immuniteit op die echter niet steriel is en niet tot verwijdering van het virus uit het organisme leidt. Virus en antilichamen blijven in een immunologische balans naast elkaar bestaan en een efficiënte cellulaire immuniteit houdt de geïnfecteerde cellen onder controle. In een kleine, sociaal stabiele groep van katten kan dit evenwicht lang, soms levenslang behouden blijven.

De ziekte FIP treedt op als het immuunsysteem van dit katje wordt aangetast, bijvoorbeeld door een infectie met het katten-AIDS-virus. Maar ook *crowding* in een asiel, verplaatsing van de fokker naar het huis van de nieuwe eigenaar, veranderingen in de groepshierarchie en dominantie binnen een groep katten zijn immunosuppressieve stresssituaties. Immers, de kat is het enige huisdier dat van nature niet in roedels, kudden of scholen voorkomt en voor een solitair leven is geprogrammeerd. De massaproductie van met name raskatten is daarom ook onethologisch en in mijn opvatting onethisch. Wat gebeurt er tijdens zo'n *crowding-stress*? Door het wegvallen van de immunologische rem dijt de viruspopulatie in het dier uit, en meer virusvermeerdering betekent ook meer gelegenheid tot mutatie. Onder de miljarden varianten kan soms het kwaadaardige FIP-mutant zitten, dat zich in de macrofaag, een sleutelcel van het immuunsysteem, vermeerderd en – kort door de bocht – de kat sterft.

Mutaties zijn de basis van elke evolutie, zij vormen als het ware de grondstof waaruit succesvolle varianten worden geselecteerd. Virusevolutie werd een hoofdaandachtveld dat uit ons onderzoek naar Nidovirales en FIP voortkwam. Voor mij heeft dit tot de meest boeiende inzichten geleid, waarvan sommige zonder meer plausibel zijn. Een voorbeeld: als een virus geen ziekte veroorzaakt, dan is dat ook gunstig voor zijn eigen overleven, vooral als de infectie persisteert. De katten, dragers van onze feliene coronavirussen, herbergen de succesvolle mutanten, zij hebben een *entente* met de gastheer bereikt. De fatale mutant, de dodelijke FIP-parvenu is de sukkel, *de looser*. Een dode kat heeft voor de virusevolutie geen betekenis, het virus sterft met de kat. Van haar kunnen immers geen nieuwe infecties uitgaan. Maar de dierenarts is meer in zieke katten geïnteresseerd dan in virusevolutie en vraagt aan ons: hoe komt het tot FIP?

Tijdens hun maandenlange vermeerdering 'op kleine vlam' in het organisme treden voortdurend veranderingen in het coronavirale RNA op, puntmutaties betreffende een enkel nucleotide, maar ook grotere deleties en recombinaties. De meeste hebben geen gevolgen voor het ziekteverwekkend vermogen. De replicase, het enzym dat RNA kopieert, gaat uiterst slordig te werk en schrijft bij elke vermeerderingsronde ten minste 1 van de 10.000 nucleotiden fout over. Omdat het coronavirale genoom ongeveer 30.000 nucleotiden bevat verschilt dus elk virusdeeltje van een ander op ten minste één plaats, meestal zelfs op meer dan één plaats. Met andere woorden: er zijn geen twee coronavirussen die genomisch identiek zijn. Dit inzicht heeft tot het zogenaamde *quasi-speciesconcept* geleid, waarover ik het wil hebben.

In de biologie verstaat men onder een species een soort van een dier of plant waarbinnen DNA seksueel uitgewisseld kan worden. De nucleotidesequenties tussen de individuen van een soort is vrijwel identiek. De kleine toegestane variaties

zijn de basis van individuele eigenschappen, zij het rood haar, aanleg voor spataderen of criminele neigingen. Gewervelde dieren hebben slechts weinig vrijheidsgraden voor variatie. Bij virussen daarentegen worden grote veranderingen getolereerd, en er blijft dan nog steeds een genoom over voor een infectieus virus. Virussen evolueren daardoor meer dan een miljoen keer sneller dan cellulaire micro-organismen. Men kan zich afvragen hoe zij überhaupt hun identiteit als ziekteverwekkers kunnen behouden. De Nobelprijswinnaar Manfred Eigen, die bijgedragen heeft tot de ontwikkeling van het quasi-speciesconcept, heeft eens in de *Scientific American* geschreven: Waarom hebben ze zich eigenlijk niet kapotgemuteerd? (*Why didn't they mutate out of existence?*). Het antwoord ligt in het feit dat niet enkele virusdeeltjes voor de evolutie van betekenis zijn, maar het totaal van een wolk varianten, die elke keer opnieuw ontstaat in elk geïnfecteerd individu. Quasi-speciespopulaties zijn geen abstractie, zij komen *de facto* in geïnfecteerde mensen, dieren en planten voor. Telkens weer worden tijdens infecties quasi-specieswolken – zwermen van lichtelijk verschillende virussen – gevormd in een soort genetisch roulette.

Ons kleine paardenarteritisvirus heeft een genoom van minder dan 10.000 nucleotiden, maar vanuit een moleculair perspectief is het onvoorstelbaar complex. Laten wij even een gedachte-experiment doen: in elk van de 10.000 nucleotideposities op het RNA kan één van de vier basen voorkomen: óf adenine, óf guanine, óf cytosine, óf uracyl. Het arteritisvirusgenoom kan daarom opgevat worden als een keus uit 4 tot de macht 10.000 mogelijkheden, dit is een 1 met 6000 nullen erachter. Ter vergelijking: als het heelal volledig gevuld zou zijn met waterstofatomen, waarvan elk ongeveer een triljoenste deel van een triljoenste kubieke centimeter zou innemen (voor de quantitatieve lingen onder u: 10 tot min 24^e kubieke centimeter), dan zouden erin ongeveer 'slechts' 10 tot de macht 10⁸ atomen plaats hebben. Dit is onvoorstelbaar veel, en 10 tot de macht 6000 verschillende RNA-sequenties is net zo onvoorstelbaar veel. Veruit de meeste sequenties die wij door dit permutatiemodel zouden verkrijgen, bevatten vanzelfsprekend geen arterivirale informatie. Maar als er een minuscule, een onvoorstelbaar kleine fractie ervan voor infectieuze deeltjes kan coderen, dan is het getal nog steeds gigantisch.

Wat kunnen wij leren van deze beschouwingen over infecties? Een ding staat vast: bijna elke virusoverdracht tussen twee organismen stelt een selectie voor, vormt een *population bottleneck*, een toevallige begunstiging van slechts een paar varianten uit een viruspopulatie. Bij de meeste infecties komen immers maar weinig deeltjes bij het 'slachtoffer' terecht. Ik zal u dit direct demonstreren met een nog niet eerder vertoond experiment.

Ik kies hiervoor de aerosoloverdracht van het griepvirus als gevolg van een niesbui. De volgende situatie doet zich voor: mijn medewerkers Theobald Tijger en Peter Panter zijn ondanks koorts en loopneus naar de faculteit gekomen, hebben mij aangestoken en het virus – ik weet niet van wie – heeft zich weelderig in mijn neusepitheel genesteld. Ten gevolge van zijn vermeerdering werden mijn slijmvliezen ontstoken, zij zijn opgezwollen en produceren een sereus secreet, een katarh, de zenuwen in mijn neus zijn geprikkeld met als gevolg een paroxysmale expiratie, in gewone termen: ik moet niezen. Ook dit is een gevolg van virale evolutie:

door de symptomen, het niezen, bevordert het virus zijn eigen verspreiding. Immers, elk van de geproduceerde slijm-druppeltjes maakt kans om ingeademd te worden. En elk van deze slijm-druppeltjes bevat een steekproef, een toevallige selectie van virale mutanten. En nu zal ik het aangekondigde experiment uitvoeren en verwacht van u uw onverdeelde aandacht.

Confettiwolk

Wat u zojuist kon gadeslaan is de aerogene verspreiding van mutanten, door de verschillende kleuren in mijn confettiwolk aangeduid. Voor het gemak zullen wij elke kleur als een andere mutant opvatten. Bijna elke mutant zal bij inademing toch weer tot griep leiden. Maar hoe kan dat? Het gebeurt omdat de varianten zich in de nieuwe gastheer explosief zullen vermeerderen, wederom met de voor RNA-replicatie typerende onnauwkeurigheid (dus zonder *proof reading*) en er ontstaat wederom een quasi-specieswolk. Deze, en niet een standaardvirus, is voor het ziektebeeld verantwoordelijk. Laat ik het nog even over de varianten hebben. Inademing van een slijmdruppel dat één virusdeeltje bevat betekent het doorlopen van een evolutionaire *bottleneck*. Voordat ziektesymptomen ontstaan moeten er ongeveer 10 tot de macht 9 (dat zijn duizend miljoen) virusdeeltjes zijn gevormd of ongeveer 30 virusgeneraties zijn doorlopen. Als het aantal genetische fouten recht evenredig is aan de lengte van het genoom, dan zullen langere genomen, bijvoorbeeld van onze coronavirussen, meer mutaties bevatten dan korte genomen. Toen onderzoekers voor het eerst de sequentie-diversiteit bij HIV bij een enkele patiënt onderzochten, vonden zij zodanig verschillende virussen dat zij eerst aan een menginfectie met verschillende virusstammen dachten. Voor het gemak heb ik het hier alleen over puntmutaties gehad. Wij hebben echter ook in het kattencoronavirus grote stukken van het hondencoronavirusgenoom gevonden, en nieuwe antigene eigenschappen bij de hybride. Deze recombinantie was niet een eenmalige, historische gebeurtenis. Zoals wij uit de verschillende cross-overpunten in het genoom kunnen afleiden, gebeurt zij telkens weer. Voor de diergeneeskunde is de meeneembodschaft dat promiscuïteit in het houden van dieren tot nieuwe virussen kan leiden. Het samen houden van honden en katten in dezelfde woning is strikt genomen een ecologievervalsing van deze vleeseters, die van nature niet hetzelfde biotoop deelden.

Voordrachten over virale evolutie werden tijdens de vroegere internationale congressen voor virologie in achterkamertjes gehouden, en er werd een beetje verlegen over gedaan. Vandaag kan een serieuze viroloog er niet meer omheen, noch de epidemioloog die de herkomst van een ziekteverwekker geografisch traceert, nog de moleculaire patholoog die de verwantschap tussen ziekteverwekkers wil ophelderen. Daarbij komt dat een menselijke waarnemer de virale evolutie kan volgen, terwijl dat bij gewervelde dieren niet kan, wij leven te kort. De viroloog zou daarom ook voor evolutieonderwijs op middelbare scholen moeten strijden om te voorkomen dat het gediscredeerd of zelfs geschrapt wordt.

Gaandeweg ben ik bij de tweede kernactiviteit van een universiteit aangekomen, het academisch onderwijs. Ik doceer graag, of het nu voor het Gronings Natuurkundig Gezelschap is of aan de leerlingen uit groep 8 op de school van mijn vrouw. De meest traumatische ervaringen, laat ik het maar

uitspreken, had ik echter bij het onderwijs aan tweedejaars veterinaire studenten in Utrecht. De enige keer dat ik uit een collegezaal ben weggelopen, na drie waarschuwingen, was toen het krantenlezende, koffieslurpende, gezellig keuvelende publiek mij te veel werd. Bij de lift haalde een student mij in en vroeg mij om toch alstublieft door te gaan, want hij wilde weten wat ik te vertellen had. Ik was ontroerd, en dit verzoek bracht mij tot de realiteit terug: in een basisvak doceer je inderdaad slechts voor een kleine fractie van het studiejaar. Ik sta trouwens met mijn waarnemingen niet alleen. Het respectabele NRC Handelsblad heeft onlangs bevestigd dat er aan de Nederlandse universiteiten andere omgangsvormen heersen dan in de omringende landen, laat staan in de Verenigde Staten.

Voor een wetenschapper is het doorgeven van denkbeelden een belangrijk motief om zich voor jonge mensen te engageren. Het was en is mijn ambitie om hen te laten ervaren hoe spannend en lonend, hoe motiverend, hoe persoonlijkheidsvormend dit beroep is. Een beroep dat door het begrip 'experiment' is gekenmerkt bevat echter de teleurstelling als integraal element, de frustratie over een mislukte proef, een gefalsificeerde hypothese, een afgewezen manuscript. Hiermee moet men kunnen omgaan. De veterinaire denkwereld is een natuurwetenschappelijke, ook al wordt dit niet vaak zo gezien. Dierenartsen zijn manipulerende biologen, en ik wilde veterinaire studenten in die wereld op weg helpen.

Van mijn didactische initiatieven wil ik er twee noemen: de seminars virusziekten en het openboektentamen virologie. De seminars, een *problem based learning avant la lettre*, hebben een kort, bewogen leven mogen leiden. Het *format* was dat een onderwerp door een groep van acht à negen studenten moest worden voorbereid en in een lezing met verdeelde rollen voorgedragen. *Coaching* was intensief en had voornamelijk betrekking op het vinden en interpreteren van wetenschappelijke gegevens. Gaandeweg wilde ik de studenten duidelijk maken dat zij verwaterde informatie krijgen aangeboden:

- door hun docent uit leerboeken gehaald;
- uit overzichtsartikelen samengesteld;
- uit originele publicaties gecompileerd;
- op basis van originele waarnemingen geschreven.

De primaire informatiebron, de onderzoeker en zijn primair product – de publicatie – waren voor de meeste veterinaire studenten onbekenden, en dat wilde ik graag veranderen. Het is veranderd in het huidige curriculum met zijn breed spectrum van onderwijsvormen. Onze onderwijsorganisatie en onderwijsadministratie is machtig en krachtig, *big and powerful*, en het doet mij genoegen te zien dat toponderzoekers van onze faculteit aan die organisatie leiding geven.

Het openboektentamen was een grandioze mislukking. Ik had *multiple choice*-vragen zodanig geformuleerd dat men een correct antwoord alleen kon geven als men mijn compendium geheel had gelezen en begrepen, althans dat dacht ik, naïeveling. Binnen enkele maanden was er een crossindex op de markt van welhaast elk woord in het leerboek, die ik als aantekening bij het openboek moest toestaan. Men prefereerde een algoritmische oplossing van het tentamenprobleem boven een intellectuele. Mijn tentamen toetste uiteindelijk toch geen inzicht maar de snelheid waarmee een student

kon bladeren; het stierf een roemloze dood. Ik werd trouwens ook de eindeloze discussies beu tussen de marginale student en de defensieve professor over de exegese van een zin, een woord, die voor een streng tribunaal, genoemd 'commissie van beroep' moest worden uitgevochten. Het studentikoze vocabulaire had daarvoor een treffende formulering: ...een puntje bijlullen...

Het zal u duidelijk zijn, gewaardeerde toehoorders, mijn liefde voor het onderwijs bleef in de eerste studiejaren grotendeels onbeantwoord. Later in het curriculum, in het *excellent tracé* en het *Cornell Leadership Program* kreeg ik de positieve terugkoppeling in ruime mate, en kon ik enkele veterinaire studenten voor het onderzoek enthousiasmeren. Onderzoek was de passie in mijn professionele leven, en ik kon deze in de Utrechtse academische omgeving uitleven. Wederom speelde het toeval een rol. Ik kwam door mijn benoeming in een land terecht waarvan de democratische traditie, het consensus-principe van besluitvorming, en de liberale houding helemaal naar mijn smaak zijn. Ik ben Pool van geboorte, werd Duitser door annexatie, en ben nu Nederlander uit neiging, en *plus royaliste que le roi*, zoals je dat bij gastarbeiders vaker ziet. Ik heb ook onderwijs in Nederlanderschap genoten, door mijn vrouw Yvonne, zelf lerares, en de passie in mijn persoonlijke leven. Toen ik hier met mijn onderzoek begon, werden universitaire regels eerder als aanbevelingen opgevat dan als bindende wetten. Dit stelde mij in de gelegenheid om met virusdeeltjes en moleculen te jongleren, terwijl de faculteit eerder iets van meer directe veterinaire relevantie had verwacht. Gestaag groeide het gevoel dat ik iets terug moest doen voor een alma mater die mij deze academische vrijheden toestond. De gelegenheid liet niet op zich wachten. In 1992 werd het Instituut voor Veterinaire Wetenschappen opgericht en iets later de *Graduate School of Animal Health* (GSAH), en ik werd directeur van beide. Het was mijn adjunct, dr. Wim Vaartjes, die het monnikenwerk voor zijn rekening nam. Samen ontwikkelden wij de beheersstructuur, namen mensen in dienst, verfijnden het beoordelings- en bewakingssysteem, startten de nieuwsbrief *Curious*, organiseerden een industriedag en de jaarlijkse Wetenschapsdag, en ontwikkelden voor de promovendi een curriculum, een administratie- en volgsysteem. Ons adagium was 'grenzen slechten' (*break down frontiers*) tussen de disciplines, de vakgroepen, het klinisch en niet-klinisch onderzoek, en vaak ook nog tussen incompatibele onderzoekers.

Het principe 'grenzen slechten' wordt op het ogenblik door onze universiteit op een hoger echelon verwezenlijkt: het Academisch Biomedisch Centrum (ABC genaamd) beoogt een convergentie tussen vijf faculteiten, een superstructuur voor onderzoek en onderwijs. Onze decaan geeft hieraan leiding en ook dit gaat hem lukken, *watch my lips*.

Het zal u niet zijn ontgaan dat ook het universitaire management het principe '*big is powerful*' hanteert, met het impliciete '*bigger is even more powerful*'. Van extremen gaat fascinatie uit, zoals het blijvende succes van het *Guinness Book of Records* aantoonde. Als viroloog ben ik aan het minuscule gewend en als ik een adagium als '*big is powerful*' citeer, dan denk ik eerder aan grote hoeveelheden (zoals de varianten in een quasi-specieswolk) dan aan grote afmetingen. Grote lichamen willen echter een machtige indruk achterlaten, of het nu om monumentale architectuur gaat (in het fascisme zowel als in het socialisme) of om de woedend op twee benen strompelende

gorilla met zijn opgerichte schouderharen (ik had bijna gezegd: de schoudevulling in een colbertje van een directeur). Het gaat om de machtige impressie, ook om intimidatie.

In de vergelijking *big is powerful* schuilt echter een ernstige misvatting. Laat ik voor de afwisseling een literair voorbeeld aanhalen. In Rabelais' beroemde fabel reed de adolescente reus Gargantua naar Parijs op een merrie zo groot als zes olifanten, en hij hing de klokken van de Notre Dame als bellen om haar nek. Op zijn terugweg werd hij onder vuur genomen en hij kamde de kanonnenkogels met een 300 meter lange hark uit zijn haar, etc. Ik zou Rabelais op een paar feiten moeten wijzen. Een man van zeg 1 meter 80 lengte (overigens niet de mijne) kan niet zo maar tot 10 meter worden opgeschaald. Als je de lichaamslengte met een factor 5 vermenigvuldigt zal het gewicht namelijk met de 5^e tot de 3^e macht toenemen, dus met de factor 125, terwijl de draagkracht gemeten als dwarsdoorsnede van bijvoorbeeld het dijbeen, maar met de 2^e macht, dus in 25-voud toeneemt. Olifanten zijn inderdaad groot, maar op kosten van tamelijk oncharmante dikke benen.

Als u *Jurassic Park* als informatiebron accepteert, waren imponeergedrag en agressiviteit van dinosaurussen indrukwekkend, maar hun lot in de evolutie is bekend: zij zijn er niet meer. Kleinere, snellere, slimmere organismen hebben deze planeet weten te bevolken. Er is maar een kleine stap van organismen naar organisaties, beide zijn ten slotte volgens dezelfde principes van werkdeling gebouwd en hebben dezelfde doelstellingen: overleven, vermeerdering, verspreiding. Grote organisaties lijken niet verhoudingsgewijs efficiënter en hun *power* wordt alom met argusogen bekeken. Het voorbeeld van Microsoft schiet te binnen, maar ook de economische globalisering met haar intimiderende en agressieve gevolgen.

Wij zijn echter burgers van academia, van de universiteit, door sommigen als een bedrijf gezien, waarvan wetenschappelijke

kennis en afgestudeerde professionals de producten zijn. Wij hebben de veelgeciteerde pendelbewegingen meegemaakt, van WUB tot MUB, van centraal tot decentraal, en – hoe onwaarschijnlijk ook – dit pendel is een *perpetuum mobile*. Gelukkig voor ons burgers is de universiteit een pluriforme organisatie, een duiventil voor vreemde vogels van zeer gevarieerd pluimage, die hun nesten en niches her en der bouwen en niet zonder meer opgeven. Productieve niches worden getolereerd, zelfs geaccepteerd, ook al passen zij niet in het duiventilbeleid. Met 14 faculteiten, 7.000 werknemers (waarvan 340 professoren), meer dan 21.000 studenten en een budget van 1,2 miljard gulden is de Universiteit Utrecht voorwaar een gargantuesk bedrijf. Haar administratieve lijf wordt door de gespierde benen van onderzoek en onderwijs gesteund en voortbewogen. Het doet mij deugd om te constateren dat de net gemaakte berekeningen niet op de UU van toepassing zijn: 86 procent van de universitaire fte's zitten in de faculteiten en instituten, 12 procent in de ondersteunende diensten en slechts 1,7 procent in de centrale administratie. Er is dus ruimte voor nieuwe initiatieven in onderzoek en onderwijs zoals het ABC, en ik acht het hoogst onwaarschijnlijk dat de bureaucratie met de derde macht van de wetenschappelijke staf zal groeien. Onze rector heeft ooit het ABC geïnaugureerd met een vlammend oproep tot altruïsme. Dit heeft indruk gemaakt en nieuwe wetenschappelijke allianties zullen ontstaan, extroverter dan voordien, als wij de krachten gaan bundelen van diergeneeskunde, geneeskunde, biologie, scheikunde en farmacie. *Big is powerful*. Ik verwacht een bondgenootschap, gericht op gebruik, behoud en bevordering van de regionale expertises. Dit moet het worden: samen verder te groeien en verder samen te groeien, zonder de schoonheid van de intimiteit te verliezen. Want: *small is beautiful*.

**Prof. M.C. Horzinek, Haydnlaan 15, 3723 KE Bilthoven,
m.c.horzinek@vet.uu.nl**

Nic Masurel (1926-2002)



Nic Masurel, overleden op 21 september 2002, heeft het Instituut Virologie aan de Erasmus Universiteit opgericht in 1969. Zijn levenswerk, opgezet in Leiden, – de orthomyxovirussen – werd hier door hem en zijn groep geconsolideerd. Lang hebben wij hem elk jaar ergens tussen november en februari op de televisie en radio de komst van de nieuwe griepgolf zien en horen aankondigen met het welgemeende advies: vaccinatie, vooral voor de zwakken, maar eigenlijk voor iedereen. Zijn uitspraken over de oversterfte door influenza buiten de grote epidemieën werden aanvankelijk niet door iedereen serieus genomen, maar bleken toch vaak juist, zij het voor de oudere bevolking.

Nic Masurel was een bescheiden mens die zich vooral thuis voelde in een kleine afdeling: *small is beautiful* was daarbij het thema, waar nu vooral *big is powerful* geldt.

Binnen die kleine afdeling was hij wel duidelijk aanwezig, vooral als het om onderzoek rondom 'zijn' orthomyxovirussen ging. Buiten onderzoek naar deze virussen gaf hij zijn medewerkers echter veel vrijheid, waarvan ik kon genieten toen ik nog maar kort op de afdeling werkzaam was, en dat nog wel als kinderarts en niet als viroloog.

Ook na zijn afscheid van de afdeling heeft hij nog lang contacten onderhouden met de influenzagroep, waarop hij altijd trots is gebleven.

Ook internationaal heeft hij aandacht getrokken: hoewel zelf weinig op pad, is mij toch vaak gevraagd, als bleek dat ik uit Rotterdam kwam, of ik van Nic's groep afkomstig was.

Nic behoorde ook tot de kern van de *European Group of Rapid Viral Diagnosis*, waarvan hij een trouw *board member* was tot begin jaren '80, waarbij hij veel contact had met mensen als Monica Grandien, Ivar Ostravik en Philip Gardner. Toen halverwege de jaren tachtig zijn altijd al zwakke gezondheid het liet afweten, moest hij deze contacten meer en meer loslaten.

Zijn soms wat aarzelende, maar o zo enthousiaste reactie op het slagen van een experiment, de acceptatie van een artikel of het eerste influenza-isolaat van het seizoen, zullen wij die met hem hebben samengewerkt, missen.

Flip Rothbarth,
Leiderdorp

Jan Wilterdink



Prof. dr. Jan B. Wilterdink, een van de pioniers van de medische virologie in Nederland, is op zondag 6 oktober 2002 in zijn huis in Vries (Dr.) overleden.

Jan Berend Wilterdink werd geboren op 27 december 1926 in een onderwijzersgezin in Neede, in de Achterhoek. Kort voor de Tweede Wereldoorlog verhuisde het gezin Wilterdink naar Leiden, waar Jan het gymnasium bezocht en geneeskunde studeerde.

Tijdens zijn studie deed hij bij het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde onder leiding van prof. dr. Koos Verlinde onderzoek naar virale hepatitis en tekenencefalitis. Nog voor zijn artsexamen promoveerde hij in 1953 op het proefschrift 'Hepatitis Infectiosa: een Epidemiologische Studie'. Al tijdens zijn militaire dienst kwam hij terug bij het NIPG om onderzoek te doen naar enterovirussen, waarvan de poliovirussen al snel de meeste aandacht kregen door de epidemieën van kinderverlamming in de jaren '50. Leiden trok vermaarde bezoekers zoals Jonas Salk en Albert Sabin, contacten die leidden tot een sabbatical year bij Sabin in Cincinnati.

Jan was al vroeg actief in de 'Association contre la Poliomyélite'. Na de naamsverandering tot *European Society against Virus*

Diseases is hij als voorzitter betrokken geweest bij de toenadering tot de *European Group for Rapid Viral Diagnosis*, die ten slotte heeft geresulteerd in een krachtenbundeling tot de huidige *European Society for Clinical Virology*.

In 1971 werd Jan benoemd tot hoogleraar Medische Microbiologie, in het bijzonder de virologie, en was daarmee de eerste hoogleraar virologie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Met zijn Betsy trok hij in een fraai verbouwde boerderij nabij Vries, Drenthe. Zijn nieuwe rol als vakgroepvoorzitter en hoofd van het laboratorium voor Medische Microbiologie heeft hij ruim 20 jaar met toewijding en verve vervuld. Daarbij had hij niet alleen een onuitputtelijke bron van grappen en anekdotes, maar was hij ook de samenbindende factor in een heterogene en lastig te besturen groep; zijn deur stond letterlijk altijd open. Vanaf het begin heeft hij gestreefd naar een multidisciplinair karakter van de staf, omdat hij inzag dat disciplines als biochemie, (moleculaire) biologie en farmacie onmisbaar zijn voor onderzoek en eigentijdse diagnostiek in de medische microbiologie. Zijn bestuurlijke kwaliteiten kwamen aan bod in het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Microbiologie, in het Consilium Bacteriologicum en in diverse commissies van de Gezondheidsraad, zoals de Beraadsgroep Infectie en Immunitieit, de Beraadsgroep Omgevingsfactoren en Gezond-

heid, de Presidiumcommissie, en de Permanente Commissie Aids waaraan hij als eerste voorzitter een belangrijke bijdrage heeft geleverd.

Het onderwijs was echter zijn grote liefde. Dat bleek uit het verschijnen van het succesvolle leerboek 'Medische Virologie', waarvan hij de redactie heeft verzorgd tot aan de 5^e editie in 1992. Het bleek vooral ook uit zijn betrokkenheid bij alle aspecten van het facultaire onderwijs. Zo ontving hij voor het ontwerpen en uitvoeren van het multidisciplinaire onderwijsblok 'Infectie' de facultaire Onderwijsprijs. Als docent en adviseur was Jan populair onder de studenten. Hij is na zijn emeritaat eind 1991 nog vijf jaar lang doorgedaan met zijn colleges, omdat er geen opvolger was voor de leerstoel virologie.

Voor zijn bestuurlijke taken was hij veel op reis, maar opmerkelijk genoeg hadden wij niet het gevoel dat dat zo was. Want als Jan er was, dan was hij er ook. Hij bedreef 'management by walking around', zoals een in Groningen opgeleide medisch-microbioloog zijn stijl eens heeft omschreven. Dat deed hij vanuit een grote en warmhartige interesse in mensen. Wij verliezen in Jan Wilterdink niet alleen een collega, maar ook een vriend.

Albert Jan Scheffer

Vijf jaar Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, een inventarisatie vanuit het veld

Inleiding

In 1996 werd vanuit de Nederlandse Vereniging van Medische Microbiologie, de Vereniging voor Infectieziekten en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers, de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) opgericht. Deze werkgroep heeft tot doel de kwaliteit van het antibioticagebruik in Nederland te optimaliseren, en zo een bijdrage te leveren aan de beheersing van de resistentieontwikkeling en de beheersing van de omvang van het antibioticagebruik. Om deze doelstelling te realiseren concentreerde de SWAB zich aanvankelijk op drie kernactiviteiten.

1. Het ontwikkelen van richtlijnen voor intramuraal antibioticagebruik die bedoeld zijn als raamwerk voor lokale antibioticacommissies.
2. Het ontwikkelen van een gestandaardiseerd systeem voor surveillance van antimicrobiële resistentie.
3. Het ontwikkelen van deskundigheidsprogramma's voor deelspecialisten op het gebied van antibioticaprescriptie.

In 2000 werd hieraan een vierde kernactiviteit toegevoegd: het ontwikkelen van een gestandaardiseerd registratiesysteem voor intramuraal antibioticagebruik.

In de beginjaren van de SWAB lag het accent van de activiteiten vooral op het ontwikkelen van de surveillancstandaard voor microbiële resistentie en het ontwikkelen van richtlijnen voor antibioticagebruik. Deze richtlijnen werden voorbereid door een projectmedewerker, ondersteund door een kleine werkgroep. Vervolgens werden de richtlijnen van commentaar voorzien door een dertigtal consultants: artsen-microbioloog, microbiologen, internisten-infectioloog, ziekenhuisapothekers en deelspecialisten, werkzaam in ziekenhuizen verspreid over Nederland. De richtlijnen waren zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk bewijs en daar waar dit ontbrak op de ervaringen van de consultants. Met enige regelmaat zijn deze SWAB-richtlijnen de afgelopen jaren in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (NTvG) gepubliceerd.¹⁻⁴

In mei 2000 werd aan de antibioticacommissies van de Nederlandse ziekenhuizen een enquête gestuurd die betrekking had op de SWAB en haar activiteiten. Het doel van deze enquête was om vanuit het veld een indruk te krijgen van de bekendheid van de SWAB, van het draagvlak voor de SWAB-activiteiten, met name de SWAB-richtlijnen, en om suggesties te krijgen voor eventuele verbeteringen.

Methode

De enquête was anoniem en werd verstuurd naar de voorzitters van de antibioticacommissies van alle Nederlandse ziekenhuizen. Bij ontbreken van een antibioticacommissie werd de enquête gestuurd naar de geneesmiddelencommissie van het betreffende ziekenhuis. De enquête ging vergezeld van een portvrije retourenvelop en een bijlage in de vorm van een los faxformulier waarmee SWAB-richtlijnen konden worden opgevraagd. Na zes weken werd aan alle geënquêteerden een herinnering gestuurd voor het inzenden van de enquête.

De vragenlijst bestond uit 30 vragen, gegroepeerd rond de volgende onderwerpen: demografische gegevens, resistentie van micro-organismen en antibioticabeleid, de SWAB-activiteiten, SWAB-richtlijnen voor antibioticabeleid en het gebruik ervan in de praktijk.

Resultaten

Negenenvijftig van de 96 formulieren werden geretourneerd (65 procent). De respondenten bleken betrokken te zijn bij het opstellen van het antibioticabeleid op 149 ziekenhuislocaties in Nederland. Van de 59 respondenten waren er 31 werkzaam in een perifere ziekenhuis met opleidingsbevoegdheid voor de grote specialismen, zoals interne geneeskunde en heelkunde (PMO), 19 waren werkzaam in een perifere ziekenhuis zonder opleidingsbevoegdheid voor deze specialismen (PZO), en zeven in een academisch ziekenhuis (AZ). In twee gevallen was de respondent verantwoordelijk voor zowel een PMO als een PZO. Zij werden bij de verwerking van de gegevens tot de groep van PMO gerekend.

Resistentieproblematiek

Hoewel in Nederland, ten opzichte van de omliggende landen, microbiële resistentiecijfers laag zijn, oordeelde toch 48 procent van de ondervraagden dat er in Nederland sprake is van een probleem waar het resistentie betreft. Zesentwintig procent ervoer ook in eigen ziekenhuis een resistentieprobleem, dit was vooral het geval in AZ's. Meer actie tegen microbiële resistentie in Nederland en in het eigen ziekenhuis was volgens respectievelijk 26 en 19 procent gewenst. Unaniem (98 procent van de respondenten) was men het erover eens dat een restrictief antibioticabeleid kan bijdragen aan het afremmen van resistentieontwikkeling. Eén respondent had geen mening.

SWAB en SWAB-activiteiten

Van de ondervraagden was 85 procent voordat zij de enquête ontving, reeds op de hoogte van het bestaan van de SWAB. De SWAB was het meest bekend onder AZ-respondenten. De doelstellingen van de SWAB werden door alle respondenten (59) onderschreven. Het oordeel over de kernactiviteiten was over het algemeen positief. Surveillance van intramuraal antibioticagebruik werd als iets minder zinvol ervaren dan de andere kernactiviteiten. Voor PZO's was vooral de richtlijnontwikkeling en surveillance van resistentie erg waardevol. De AZ's beoordeelden de surveillance van resistentie en de deskundigheidsbevordering het meest positief. Het oordeel van de PMO's was over alle kernactiviteiten nagenoeg gelijk.

SWAB-richtlijnen antibioticagebruik

De bekendheid met de SWAB-richtlijn pneumonie, bronchitis en sepsis was met respectievelijk 69, 57 en 64 procent van de respondenten matig en was vooral laag onder de respondenten uit PZO's. Door 28 van de 96 geënquêteerden (29 procent) werden de richtlijnen met behulp van het bijgevoegd faxformulier opgevraagd.

De grootte en de samenstelling van de groep consulenten werd door respectievelijk 52 van de 54 en 45 van de 59 respondenten als correct beoordeeld. Een enkeling had als kritiek dat er te weinig deelspecialisten in de consulentengroep zaten, dat er te veel sprake was van een 'ons kent ons'-verhouding of dat er sprake was van een 'top-down'-benadering met te weinig draagvlak.

Het oordeel over de werkwijze die gevolgd werd bij de totstandkoming van de richtlijnen, was in het merendeel van de gevallen (51 van de 54 respondenten) positief. Drie respondenten waren van mening dat de richtlijnen alleen op literatuuronderzoek gebaseerd zouden moeten zijn. De belangrijkste suggesties om de richtlijnontwikkeling te verbeteren waren het rond sturen van conceptrichtlijnen aan alle antibioticacommissies, het op internet plaatsen van de conceptrichtlijnen, en het duidelijker aangeven met welke mate van wetenschappelijk bewijs de richtlijnen tot stand zijn gekomen.

Gebruik van SWAB-richtlijnen

Met uitzondering van twee PMO's en twee PZO's was anno 2000 in 93 procent van de geënquêteerde ziekenhuizen een antibioticaboekje aanwezig. Het jaartal van de laatste versie varieerde van 1992 tot 2000. In 43 procent van de gevallen was bij het opstellen van het huidige antibioticaboekje gebruikgemaakt van de SWAB-richtlijnen. Van de respondenten was 93 procent van plan om in de toekomst bij het opstellen van een nieuw antibioticaboekje de SWAB-richtlijnen te gebruiken. Onderwerpen waarvoor men in de toekomst graag SWAB-richtlijnen ontwikkeld zou zien, waren met name: perioperatieve profylaxe, urineweginfecties, selectieve darmedecontaminatie en andere frequent voorkomende infecties die in antibioticaboekjes behandeld worden.

Veertig van de 56 respondenten gaf aan de SWAB-richtlijnen ook nog op andere wijze in het ziekenhuis te gebruiken: als discussiestuk (30), als raamwerk voor antibioticakeuzen (20), voor toetsing (8), of voor onderwijs (1). Van de 16 respondenten die de SWAB-richtlijnen niet op andere wijze gebruikten gaven drie aan dat ze te veel afweken van eigen inzichten en twee dat de richtlijnen geen toegevoegde waarde hadden.

Samenvatting en conclusies

De respons op deze schriftelijke enquête was met 65 procent zeer redelijk. Hoewel niet uitgesloten is dat juist zij die positief stonden tegenover de SWAB hebben gereageerd, geeft de enquête toch aan hoe een belangrijk deel van het veld tegen de SWAB en haar activiteiten aankijkt.

Het draagvlak van de SWAB onder de respondenten was goed te noemen. Het merendeel van hen waardeerde de activiteiten van de SWAB en onderschreef haar doelstelling. Een enkeling had als kritiek dat de activiteiten van de SWAB te veel gecoördineerd werden vanuit één academische kliniek. Aan deze kritiek is tegemoet gekomen door het centrum van de richtlijnontwikkeling tussen diverse (academische) klinieken te laten rouleren. De bekendheid met de SWAB-richtlijnen was nog voor verbetering vatbaar. Omdat diverse commissies via de enquête richtlijnen hebben opgevraagd, heeft deze peiling bijgedragen tot een verdere verspreiding

ervan. In de toekomst zullen de richtlijnen, na publicatie in het NTvG, aan alle antibioticacommissies worden toegezonden. Tevens is er een SWAB-website ontwikkeld waar, met toestemming van het NTvG, de richtlijnen beschikbaar zijn (www.SWAB.nl). Om de totstandkoming van de richtlijnen transparanter te maken zal de SWAB, analoog aan de CDC-richtlijnen in Amerika, in de toekomst richtlijnen uitbrengen waarbij door middel van een code wordt aangegeven, met welke mate van bewijs de richtlijnen tot stand zijn gekomen.⁵ Door de richtlijnen in concept via de website een bepaalde periode open voor commentaar te stellen, zou de inspraak op de inhoud ervan kunnen worden vergroot.

Er bestond duidelijk behoefte aan SWAB-richtlijnen over andere onderwerpen. Een richtlijn over profylactisch antibioticagebruik bij chirurgische ingrepen en een richtlijn over SDD zijn inmiddels verschenen.^{6,7} Richtlijnen voor osteoarticulaire infecties en het topisch gebruik van antibiotica zijn in voorbereiding. Daarnaast wordt gewerkt aan het actualiseren van reeds gepubliceerde richtlijnen zoals de richtlijn pneumonie.

Geïnteresseerden kunnen de tabellen met uitkomsten van deze enquête via de website raadplegen: www.SWAB.nl.

Literatuur

1. Kasteren MEE van, Wijnands WJA, Stobberingh EE, Janknegt R, Verbrugh HA, Meer JWM van der. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. I. De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:949-51.
2. Kasteren MEE van, Wijnands WJA, Stobberingh EE, Janknegt R, Meer JWM van der. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. II. SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij thuis opgelopen pneumonie en nosocomiale pneumonie. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:952-6.
3. Kasteren MEE van, Wijnands WJA, Stobberingh EE, Janknegt R, Meer JWM van der. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. III. SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij bronchitis. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:2512-5.
4. Kasteren MEE van, Wijnands WJA, Stobberingh EE, Janknegt R, Meer JWM van der. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. IV. SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie in het ziekenhuis bij volwassenen met sepsis. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:611-7.
5. Gross PA, Barrett TL, Dellinger P, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Clin Infect Dis 1994;18:421.
6. Kasteren MEE van, Gyssens IC, Kullberg BJ, Bruining HA, Stobberingh EE, Goris RJA. Optimaliseren van antibioticagebruik in Nederland. V. SWAB-richtlijnen voor perioperatieve antibiotische profylaxe. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:2049-55.
7. Bonten MJ, Kullberg BJ, Filius PM. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. VI. SWAB-advies: geen selectieve decontaminatie bij beademde patiënten op de intensive-care. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:353-7.

correspondentieadres:

Mw. Drs. M.E.E. van Kasteren, internist, afdeling Algemene Interne Geneeskunde, UMC St Radboud, huispost 541, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

Mw. Drs. L. van de Nieuwenhof, arts, destijds student UMC St Radboud, thans arts-assistent Universitair Longcentrum Dekkerswald, Nijmeegsebaan 31, 6560 GB Groesbeek

Mw. Dr. I.C. Gyssens, internist-infectioloog, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD, Rotterdam

Prof. dr. J.W.M. van der Meer, internist-infectioloog, UMC St Radboud, huispost 541, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

Gebruik van parenterale medicatie bij meerdere patiënten: veiligheid voor alles

In het ziekenhuis is het risico aanwezig om via bloedcontact een bloedoverdraagbare aandoening (BOA) op te lopen. Met de opkomst van HIV heeft BOA hernieuwde belangstelling gekregen. Uitgebreide preventieve maatregelen waaronder donorselectie, screening van bloed en bloedproducten en veilig omgaan met naalden, hebben geleid tot een sterke reductie van de incidentie van iatrogene BOA in de Westerse wereld. Een van de maatregelen om de overdracht van BOA te voorkomen is dat een bij een patiënt aangesloten infuusfles of -zak onder geen enkele voorwaarde bij een andere patiënt mag worden gebruikt (Werkgroep InfectiePreventie, richtlijn 11B, februari 2000, pagina 9). De achterliggende gedachte is dat er op enig moment een open verbinding is geweest tussen de patiënt en de infuusvloeistof waarbij het risico van besmetting niet is uit te sluiten.

Recent is een aantal parenterale middelen in Nederland geregistreerd waarbij het de bedoeling is dat deze bij meerdere patiënten worden gebruikt. Het betreft voornamelijk parenterale contrastmiddelen, waaronder Iomeron[®], Xenetix[®], Magnevist[®], Optiray[®] en Ultravist[®]. In de registratietekst wordt in eerste instantie aangegeven dat de middelen niet bedoeld zijn voor meervoudig gebruik, echter bij de grotere volumina wordt gesteld dat zij bij meerdere patiënten gebruikt mogen worden mits toegediend met behulp van een automatisch toedieningsstelsel. Hierbij wordt beoogd, met behulp van terugslagkleppen in het stelsel, besmetting van de infuuszak te voorkomen. Het terminale gedeelte van het infuussysteem (inclusief de terugslagklep) wordt tussen de patiënten vervangen. Aldus wordt betoogd dat dit volledig veilig is voor een volgende patiënt. Onderzoek met bacteriën en virussen in een profopstelling die de normale klinische situatie simuleert, zou dit moeten staven. Dit onderzoek laat zien dat, mits juist gebruikt, de kans op retrograde besmetting klein is en dat de terugslagklep in het overgrote deel van de gevallen besmetting van de infuuszak voorkomt. De kans op besmetting van de infuuszak is dus bij juist gebruik zeer klein. Hierbij kan worden opgemerkt dat de incidentie van BOA in de Nederlandse populatie laag is. Het uiteindelijke risico op secundaire besmetting wordt daardoor gunstig beïnvloed. Aan de andere kant blijkt keer op keer dat in de praktijk vaak niet conform de voorschriften van de fabrikant wordt gewerkt, hetgeen een verhoogd risico op besmetting met zich meebrengt. Bij het gebruik van medische hulpmiddelen is de menselijke factor een erkende zwakke schakel. Derhalve moeten procedures en hulpmiddelen zodanig worden opgezet dat zij niet of nauwelijks foutief zijn te gebruiken en dat foutief gebruik geen ernstige gevolgen

heeft. In het onderhavige geval is de huidige richtlijn van de Werkgroep InfectiePreventie, waarbij een eenmaal aangesloten infuusvloeistof niet bij een andere patiënt wordt toegediend, zonder meer veilig te noemen. Bij hergebruik ontstaan risico's die ernstige gevolgen kunnen hebben. Het risico is klein maar aanwezig.

Desondanks heeft de Amerikaanse *Food and Drugs Administration* het gebruik van een aantal van deze systemen goedgekeurd. Hierbij worden dan wel randvoorwaarden geformuleerd. In Nederland is deze handelswijze inmiddels in vele ziekenhuizen ingeslopen. De belangrijkste argumenten zijn gebruiksgemak en kostenbesparing.

Recent is opnieuw aan de Werkgroep InfectiePreventie gevraagd om het standpunt ten aanzien van hergebruik van infuusvloeistoffen te heroverwegen. Dit heeft niet geleid tot een herziening, een infuuszak die bij een patiënt aangesloten is geweest mag niet bij een volgende patiënt worden gebruikt.

Een analoge situatie wat betreft de preventie van BOA doet zich voor bij de Nederlandse bloedbank. Hier wordt een 'nul risico' nagestreefd. Dat dit wat mag kosten blijkt uit de screening op humaan T-cel lymphotroopvirus (HTLV). Om tien gevallen van met HTLV-samenhangende myelopathie en één geval van T-cel leukemie te voorkomen wordt 600 miljoen gulden uitgegeven.¹ Hieruit mag blijken dat in de huidige Nederlandse situatie bij het voorkomen van BOA hoge kosten acceptabel zijn om kleine risico's uit te sluiten.

Omdat de betreffende geneesmiddelen wel voor gebruik bij meerdere patiënten zijn geregistreerd, is dit probleem voorgelegd aan het College ter beoordeling van geneesmiddelen. Dit heeft na hernieuwde overweging van de argumentatie van de Werkgroep InfectiePreventie geconcludeerd dat de registratie wordt herzien.

Dit betekent dat het gebruik van een parenteraal middel strikt patiëntgebonden is. Een eenmaal bij een patiënt aangesloten infuuszak mag dus onder geen enkele omstandigheid bij een andere patiënt worden toegepast. Met deze herziening wordt een einde gemaakt aan de discrepantie tussen de richtlijnen van de Werkgroep InfectiePreventie en de regelgeving van het College ter beoordeling van geneesmiddelen.

Dr. J. Kluytmans, arts-microbioloog, namens de Werkgroep InfectiePreventie

Literatuur

1. College van de Bloedtransfusie. Screening op HTLV-1. Bijlage bij een brief van minister Borst aan directeur-generaal Sangster. 3 december 1993.

PREZIES-netwerk

Het PREZIES-netwerk (PREventie van ZIEkenhuisinfecties door Surveillance) 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 interventiestrategieën te ontwikkelen en uit te testen. Het uiteindelijke doel is de preventie van ziekenhuisinfecties.

Op de website (www.prezies.nl) staat naast algemene informatie ook vermeld hoe u aan de landelijke surveillance kunt deelnemen. Daarnaast is er specifieke informatie beschikbaar voor de contactpersonen van het netwerk, bijvoorbeeld over workshops. Om standaardisatie in het gebruik van de criteria te bevorderen wordt iedere twee maanden een casus gepresenteerd.

PREZIES is telefonisch (030-284 39 19) en via e-mail (prezies@cbo.nl) bereikbaar. Postadres Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Postbus 20064, 3502 LB Utrecht. Fax (030) 294 36 44.

J. Wille



Studente Helen Leavis wint achtste GSK ICAAC-2002 Award

Tijdens de *Interscience Conference for Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (ICAAC) te San Diego is voor de achtste maal de GlaxoSmithKline ICAAC Award uitgereikt.

De jury bestond dit jaar uit prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls, prof. dr. J. Degener en prof. dr. I.M. Hoepelman (voorzitter). Naast relevantie, originaliteit, methodologie en conclusie wordt door de jury gelet op de presentatie.

De prijs werd dit jaar uitgereikt aan H.E. Leavis. Mevrouw Leavis is studente Geneeskunde (22 jaar) van het UMC te Utrecht. Zij heeft in het RIVM onderzoek gedaan naar de moleculaire epidemiologie en evolutionaire aspecten van vancomycine-resistente *Enterococcus faecium*. De jury was met name onder de indruk van de volwassenheid van het onderzoek, de zelfstandigheid waarmee het onderzoek is verricht, het overzicht over het onderzoeksveld, tentoongespreid door de kandidate en de wijze van presenteren van het onderzoek (Evidence for Selection of a subtype of *E. faecium* associated with nosocomial Outbreaks and Infections).

Het aantal Nederlandse bijdragen is voor het eerst dit jaar gedaald naar 74. Dit betekent een daling met ruim 25 procent ten opzichte van de vorige prijsuitreiking. Dit is een internationale trend, het totaal aantal abstracts op het congres was eveneens met ruim 20 procent gedaald. Ook waren er duidelijk minder deelnemers. Voor een deel zal dit met de internationale ontwikkelingen te maken hebben, maar voor een deel ook met de toenemende differentiatie en specialisatie van de internationale congressen.

Opvallend was wel dat de Nederlandse bijdragen zich nog verder dan voorheen concentreerden in drie universitaire centra. Deze centra waren verantwoordelijk voor het merendeel

van de inzendingen. Het AMC, Amsterdam was koploper met 26, gevolgd door 14 uit het UMC Utrecht en 11 vanuit het UMC St Radboud te Nijmegen. Er waren, in tegenstelling tot het verleden, weinig bijdragen uit niet-academische centra; wel waren er dit jaar meer gecombineerde bijdragen vanuit UMC St Radboud en het Canisius Wilhelmina ziekenhuis in Nijmegen.

Een interessant fenomeen is dat 70 procent van de inzendingen op het ICAAC, een relatie had met voorgaande GSK-prijswinnaars waar Tom van der Poll uit het AMC de kroon spande.

Naast de winnende bijdrage had de jury veel lof voor het originele onderzoek van Eelco Hak van het Julius Centrum (UMCU) naar complicaties van influenza, voor het onderzoek naar *Legionella*-infecties van mw. Lettinga (AMC), voor het onderzoek van mw. J. Leeman (AMC) naar TBC, voor het onderzoek van mw. Borgen (RIVM) naar resistentie, voor het onderzoek van collega Becker (UMC Rotterdam) naar galactomannandetectie in BAL als detectiemethode voor *Aspergillus*-infecties, en voor het onderzoek van collega Kullberg (UMC Nijmegen) naar de 'innate immunity' bij schimmelinfecties. Veel discussie is gevoerd over het zeer goede onderzoek van collega De Jonge (AMC) naar de rol van SDD en de preventie van mortaliteit op de IC en het onderzoek van collega De Gans en Van Beek uit het AMC naar de waarde van behandeling van adjuvantbehandeling met corticosteroiden bij pneumokokkenmeningitis. Een belangrijke overweging, om hen voor deze zeer goede onderzoeken de prijs toch niet toe te kennen, is het stimuleringskarakter van de prijs. Wel is relevant te melden dat collega

Van Beek de Award van het ICAAC Programma Comité heeft gekregen voor dit onderzoek.

De prijsuitreiking, bijgewoond door vrijwel alle Nederlandse deelnemers, was aangenaam en gezellig. GlaxoSmithKline heeft, bij monde van de heer Gijzenmijter en Dirk Aelvoet, inmiddels aangegeven dat de prijs zeker gecontinueerd wordt, mede ook door het bindend karakter en het feit dat dergelijk initiatief niet alleen de competitie en de kwaliteit maar tevens de contacten tussen Nederlandse onderzoekers stimuleert.

De voorbereidingen voor ICAAC 2003 te Chicago zijn inmiddels gestart.

Prof. dr. I.M. Hoepelman, namens de jury



De oprichting van het Ethiopian HIV Vaccine Initiative

HIV en aids zijn en blijven voorlopig wereldwijd een groot probleem. Dat geldt vooral voor 'Sub Saharan Africa', waar bijna drie kwart van de 40 miljoen HIV-geïnfecteerden woont.¹ In Ethiopië, een dichtbevolkt land met 65 miljoen inwoners, wordt geschat dat 2,1 miljoen mensen met HIV/aids leven; het land komt daarmee na Zuid-Afrika, Nigeria en Kenia op de vierde plaats wat betreft het absolute aantal HIV-geïnfecteerden in Afrika.

In maart 2000 werd door het *Ethiopian Health and Nutrition Research Institute* het initiatief genomen tot het oprichten van een *HIV-vaccine Task Force*. Deze TF had tot doel een nationale consensus te bereiken op het gebied van HIV-vaccinonderzoek en promotie. Een jaar na de oprichting van de TF werd ik uitgenodigd zitting te nemen in één van de subcomités, namelijk de *Scientific & Technical subcommittee*; naast biomedische wetenschappers namen ook sociologen, psychologen, juristen en maatschappelijk werkers deel aan de *Legal & Ethical* en *Psychosocial & Advocacy subcommittees*. De plenaire bijeenkomsten van de TF waren dus dermate massaal dat er van gestructureerd vergaderen niet veel terecht kwam. In de loop van het bestaan van de TF nam het enthousiasme voor participatie dan ook zienderogen af en uiteindelijk bleef er een select gezelschap over, dat nog over één heikel punt discussieerde, namelijk: 'moet Ethiopië zich inlaten met (lees: zich laten gebruiken voor) klinisch onderzoek, waarbij in het buitenland gefabriceerde vaccinkandidaten worden getest of moet het land zijn eigen HIV-vaccin ontwikkelen en produceren?'

Ethiopiërs zijn trotse mensen en eigenlijk wil men hier zijn eigen vaccin, gebaseerd op het in Ethiopië circulerende HIV-1 subtype C ontwikkelen en testen. Dat stelt men zich dan als volgt voor: het Westen brengt de expertise en productiecapaciteit naar Ethiopië en het land gaat vervolgens zelf het vaccin maken, dierproeven doen en klinisch onderzoek uitvoeren. Dat in landen als Zuid-Afrika, Oeganda en Kenia al fase I- en II-onderzoeken lopen met Westerse kandidaatvaccins, dat in Amsterdam al een fase III-efficacy trial loopt met een

Amerikaans product (bivalent rgp 120/HIV-1 vaccine), dat doet allemaal niet ter zake. Vaak lijkt het erop dat het puur en alleen gaat om het opbouwen van expertise in eigen land (het woord 'capacity building' ontbreekt in geen enkel voorstel voor ontwikkelingssamenwerking), meer dan om de manier waarop die expertise wordt opgebouwd en de spin-off die dat voor het land heeft.

Uiteindelijk leverden de discussies binnen de TF een lijst met voor- en nadelen voor fundamenteel onderzoek en clinical trials op en vormden de uitkomsten de basis voor een *International HIV/aids Vaccin Workshop* in Addis Abeba, oktober 2002. Daar waren sprekers aanwezig uit ontwikkelingslanden waar HIV-vaccinonderzoeken lopen, vertegenwoordigers van WHO en IAVI (*International AIDS Vaccine Initiative*). Op de tweede dag van de workshop waren er verhitte discussies hoe een vaccinonderzoek 'verkoch' moet worden aan de veelal onwetende en vaak analfabete populatie van dit land en wat de deelnemers aan therapie geboden moet worden in geval van een doorbraakinfectie. Aan het eind van de workshop werden aanbevelingen geformuleerd: zowel fundamenteel onderzoek als klinisch onderzoek kunnen worden uitgevoerd in Ethiopië, vrijwilligers aan HIV-vaccinonderzoek moeten de best mogelijke behandeling en ondersteuning krijgen, de TF heeft haar taak volbracht en wordt opgeheven, en het *Ethiopian HIV Vaccine Initiative* (EHVI) wordt opgericht.

Referentie

1. Report on the global HIV/AIDS epidemic. UNAIDS, July 2002.

Dr. J.W. Dorigo-Zetsma, arts-microbioloog
Expatriate Laboratory Manager Ethiopia Netherlands AIDS
Research Project
Postbus 1242,
Addis Abeba, Ethiopia
E mail: wendelien@enarp.com

oktober 2002

Nieuwe aanmeldingen NVMM

- Drs. B. Zwart, Ohmstraat 20, 1171 BN Badhoevedorp

Adreswijzigingen

- Dr. E.R. van der Vorm, VU medisch Centrum, Afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten, Van der Boechorststraat 7,

1081 BT Amsterdam (voorheen Streeklaboratorium, Groningen)

- Dr. A.J.C. van den Brule, PAMM-instituut, laboratoria voor Pathologie en Medische Microbiologie, Michelangeloan 2, 5623 EJ Eindhoven (voorheen VU medisch centrum, Amsterdam)

PROMOTIES

4 september 2002 – R. van Spaendonk

Further characterization of the ribosomal RNA genes of a malaria rodent parasite.

Promotor: prof. dr. A.M. Deelder.

Co-promotor: dr. A.P. Waters. Leids Universitair Medisch Centrum, vakgroep Parasitologie.

6 september 2002 – A. Borst

Candida infections, detection and epidemiology.

Promotor: prof. dr. J. Verhoef.

Co-promotor: dr. A.C. Fluit. Universitair Medische Centrum Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut voor Microbiologie, Infectieziekten en Ontsteking, afd. Medische Microbiologie.

10 september 2002 – J.C. Leemans

Pulmonary immune response during (Myco)bacterial infection.

Promotor: prof. dr. S.J.H. van Deventer.

Co-promotor: dr. T. van der Poll. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Experimentele Inwendige Geneeskunde.

11 september 2002 – A. van Kooij

Glycoprotein D of herpes simplex virus type 1: expression, production and interaction.

Promotor: prof. dr. T.H. The.

Co-promotor: dr. S. Welling-Wester. Rijksuniversiteit Groningen, Faculteit Medische Wetenschappen, afd. Medische Microbiologie.

13 september 2002 – M.D. Hazenberg

T cell turnover and thymic function in HIV-1 infection.

Promotor: prof. dr. F. Miedema.

Co-promotors: dr. Dörte Hamann, dr. R.J. de Boer. Universiteit van Amsterdam, AMC, lab. Experimentele en Klinische Immunologie en Sanquin – CLB, afd. Klinische Viro-Immunologie.

19 september 2002 – M.J. Schultz

Innate immunity against respiratory pathogens.

Promotors: prof. dr. S.J.H. van Deventer, prof. dr. P. Speelman. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Experimentele Inwendige Geneeskunde.

20 september 2002 – N. Dukers

Epidemiology of HIV-1, HHV-8 and HSV among homosexual men.

Promotors: prof. dr. R.A. Coutinho, prof. dr. J. Goudsmit.

Universiteit van Amsterdam, GGGD, Divisie Volksgezondheid en Milieu.

25 september 2002 – B. Meek

Natural and adaptive immune responses in humans against *Toxoplasma gondii* and herpes simplex virus type 1.

Promotors: prof. dr. M.D. de Smet, prof. dr. P.T.V.M. de Jong.

Co-promotor: dr. R. Peek. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Oogheelkunde.

3 oktober 2002 – J.B.M. van Woensel

The lower respiratory tract infection caused by Respiratory Syncytial Virus. The short-term and long-term efficacy of corticosteroids.

Promotors: prof. dr. W.M.C. van Aalderen, prof. dr. J.L.L. Kimpen.

Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Kindergeneeskunde. Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Kindergeneeskunde.

4 oktober 2002 – M.A. Leverstein-van Hall

The growing problem of drug resistant bacteria.

Promotor: prof. dr. J. Verhoef.

Co-promotor: dr. A.C. Fluit. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut voor Microbiologie, Infectieziekten en Ontsteking, afd. Medische Microbiologie.

10 oktober 2002 – A. de Greeff

Identification of virulence factors of *Streptococcus suis*.

Promotor: prof. dr. J. Dankert.

Co-promotors: dr. H.E. Smith, dr. A.J.W. van Alphen. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Medische Microbiologie.

15 oktober 2002 – A.M.E. Walenkamp

Cryptococcus neoformans.

Promotor: prof. dr. I.M. Hoepelman. Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Interne Geneeskunde, onderafd.

Infectieziekten en AIDS.

15 oktober 2002 – J.G.M. Ayisi

HIV infection and malaria in pregnancy in western Kenya.

Promotor: prof. dr. P.A. Kager.

Co-promotor: dr. F.O. ter Kuile. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Inwendige Geneeskunde, Tropische Infectieziekten en AIDS.

15 oktober 2002 – A.M. van Eijk

Malaria and HIV in pregnancy and effects on the infant in western Kenya.

Promotor: prof. dr. P.A. Kager.

Copromotor: dr. F.O. ter Kuile. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Inwendige geneeskunde, Tropische Infectieziekten en AIDS.

17 oktober 2002 – S.C. Yates

HBV load in treated and untreated individuals.

Promotor: prof. dr. J. Goudsmit. Universiteit van Amsterdam, AMC, afd. Humane Retrovirologie.

21 oktober 2002 – M. Ikoma

Glycoprotein G of herpes simplex virus type 1 and type 2: cloning and serology.

Promotor: prof. dr. T.H.The.

Co-promotor: dr. S. Welling-Wester. Rijksuniversiteit Groningen, Faculteit Medische Wetenschappen, afd. Medische Microbiologie.

AGENDA

* = nieuw

19 DECEMBER 2002: *

Infectieziekten Symposium Amsterdam (VII),

Academisch Medisch Centrum, collegezaal 5, Amsterdam.

Onderwerpen: Case report infectieziekten met relevantie voor de dagelijkse praktijk. Inf.: Nicolaes Tulp Instituut.

Tel.: (020) 566 85 85, fax: (020) 696 32 28,

e-mail: tulpinst@amc.uva.nl.

9 – 11 JANUARI 2003: *

Winter meeting van de European Society for Clinical Virology (ESCV),

Estoril, Portugal. Inf.: J. Schirm, Streeklaboratorium

Volksgezondheid, Postbus 30039, 9700 RM Groningen.

Tel.: (050) 521 51 60, fax: (050) 527 14 88,

e-mail: schirmjsg@compuserve.com, <http://www.escv.org>.

11 – 13 JANUARI 2003:

European Society for Clinical Virology (ESCV) Winter Meeting,

Lissabon, Portugal. 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: schirmjsg@compuserve.com, Internet: www.escv.org.

17 JANUARI 2003: *

Boerhaave-cursus 'Towards pre-emptive infectiology?',

Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, Leiden. Inf.:

Bureau Boerhaave-commissie, Mw. S. Kinneging,

cursusmanager, Postbus 2084, 2301 CB Leiden,

Wassenaarseweg 62, Gebouw 7A, Leiden.

Tel.: (071) 527 53 57, e-mail: s.b.m.kinneging@lumc.nl.

www.boerhaavenet.nl.

21 JANUARI 2003: *

Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie,

GG & GD, Amsterdam. Inf.: Secretariaat Nederlandse

Werkgroep Klinische Virologie, p/a Klinisch Microbiologisch

Laboratorium, LUMC, E4-P, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

E-mail: p.rothbarth@rijnland.nl

7 FEBRUARI 2003: *

Life-Threatening Infections;

a Farewell Symposium for prof. dr. L.G. Thijs, Vrije Universiteit,

Amsterdam. Inf.: PAOG cursus- en congresorganisatie.

Tel.: (020) 444 84 44, e-mail: post.paog@med.vu.nl,

internet: www.med.vu.nl/edu/paog.

20 FEBRUARI 2003: *

10^e Symposium NVAMM,

Onderwerp: 'Ken uw genen, kennis van het genoom en de

toepassing binnen de microbiologie'. KNAW-gebouw,

Amsterdam. Inf.: M. Wulf, UMC St. Radboud, Nijmegen.

Tel.: (024) 361 43 56, e-mail: nvamm2003@yahoo.com.

17 – 21 FEBRUARI 2003: *

Cursus Epidemiology of Infectious Diseases (CE05).

Internet: <http://www.nihes.nl>.

6 – 8 APRIL 2003:

13th Annual Scientific Meeting of SHEA,

Arlington, Virginia, USA. Inf.: SHEA Meetings Department,

New Jersey, USA. Fax: +1 (0) 856 423 3420.

15 – 16 APRIL 2003:

Voorjaarsvergadering Nederlandse Vereniging voor Microbiologie,

Papendal. Inf.: C.H.E. Boel, Stichting PAMM, Laboratorium

voor Medische Microbiologie, Veldhoven. Tel.: (040) 888 81 00,

fax: (040) 888 81 12, e-mail: E.Boel@pamm.nl.

10 – 13 MEI 2003: *

13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,

Glasgow, Verenigd Koninkrijk. Inf.: ESCMID Executive Office,

c/o AKM Congress Service, PO Box, CH-4005 Basel,

Zwitserland. E-mail: info@escmid.org.

22 – 24 MEI 2003:

4th International Symposium on The Diabetic Foot,

Conferentiecentrum De Leeuwenhorst, Noordwijkerhout. Inf.:

Convenience Conference Management, Postbus 77, 3480 DB

Harmelen. Tel.: (0348) 56 76 67, fax: (0348) 56 75 24,

e-mail: info@diabeticfoot.nl, internet: www.diabeticfoot.nl.

3 JUNI 2003: *

Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie,

St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg. Inf.: Secretariaat Nederlandse

Werkgroep Klinische Virologie p/a Klinisch Microbiologisch

Laboratorium LUMC, E4-P, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

E-mail: jkaan@diakhuis.nl.

7 – 10 JUNI 2003: *

23rd International Congress of Chemotherapy,

Durban, Zuid-Afrika. Congrex Holland BV, Postbus 302,

1000 AH Amsterdam. <http://www.congrex.nl/icc2003>.

