

# NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE

## Visie

## Van de redactie

## Artikel

Accreditatie bij- en nascholingsbijeenkomsten

*A. van Elsacker-Niele*

## Casuïstiek

Buikwandabces door Panton-Valentine-Leucocidine-positieve MRSA

*H.J.L.M. Timmers, A.S.M Dofferhoff, A.M. Horrevorts*

## Richtlijn

Lyme-borreliose

*A.P. van Dam, J.F.P. Schellekens*

## Oratie

Malaria, de moeder aller koortsen

*R.W. Sauerwein*

## Oratie

Het virus: tussen leven en dood

*A.C.M. Kroes*

## Rubrieken

Werkgroepen en verenigingen

- Nederlandse Vereniging van Arts-assistenten Medische Microbiologie (NVAMM)

Ingezonden

Promoties

Personalia

Agenda

# 3



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

**Eindredactie**  
 Mw. G. Brouwer  
 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 brouwer@zuidencomm.nl

**Oplage**  
 800 exemplaren, 4 x per jaar

**Abonnementen**  
 € 35,- per jaar voor niet-leden van de NVMM,  
 Europa € 42,50 per jaar, losse nummers € 10,20.  
 Opgave abonnementen: telefoon (0172) 47 61 91

**Advertentie-exploitatie**

 **VAN ZUIDEN**  
 COMMUNICATIONS B.V.  
 Van Zuiden Communications B.V.  
 Telefoon (0172) 47 61 91

**Auteursrecht en aansprakelijkheid**  
 ©Van Zuiden Communications B.V., 2004  
 Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

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

ISSN 0929-0176

<b>Visie</b>	74
<b>Van de redactie</b>	75
<b>Artikel</b>	
Accreditatie bij- en nascholingsbijeenkomsten <i>A. van Elsacker-Niele</i>	76
<b>Casuïstiek</b>	
Buikwandabces door Panton-Valentine-Leucocidine-positieve MRSA <i>H.J.L.M. Timmers, A.S.M. Dofferhoff, A.M. Horrevorts</i>	85
<b>Richtlijn</b>	
Lyme-borreliose <i>A.P. van Dam, J.F.P. Schellekens</i>	87
<b>Oratie</b>	
Malaria, de moeder aller koortsens <i>R.W. Sauerwein</i>	92
<b>Oratie</b>	
Het virus: tussen leven en dood <i>A.C.M. Kroes</i>	95
<b>Rubrieken</b>	
Werkgroepen en verenigingen	
• Nederlandse Vereniging van Arts-assistenten Medische Microbiologie (NVAMM)	98
Ingezonden	103
Promoties	
Personalia	104
Agenda	104

# De toekomst van het medisch microbiologisch bedrijf

Decennia geleden overlaptten het vakgebied van de medische microbiologie en het microbiologisch bedrijf elkaar volledig. Immers, de technieken die in het medisch-microbiologisch laboratorium (MML) werden gebruikt waren uniek vergeleken met die van andere medische laboratoria (klinische chemie, pathologie, klinische farmacie). Echter, in de loop der tijd veranderen speelvelden, zo ook dat van de medische microbiologie. Het specialisme ontwikkelt zich qua diagnostische mogelijkheden door technologische innovatie. Er vindt een verbreding plaats (nieuwe diensten en diagnostische mogelijkheden). Ook is er sprake van een verdieping (snellere/nauwkeurige/meer gedetailleerde bepalingen). De ontwikkeling speelt zich af op het terrein van de medische microbiologie, maar door de technologische vooruitgang vervagen de grenzen met de aanpalende laboratoriumspecialismen. Die maken ook gebruik van de nieuwe technieken. Dit plaatst de arts-microbioloog voor een dilemma: gezamenlijke exploitatie van de technologie met aanpalende specialismen of het handhaven van een eigen, organisatorisch zelfstandig MML?

Het vakgebied heeft slechts bestaansrecht indien de klinische rol van de arts-microbioloog in de optiek van de collega-specialist een toegevoegde waarde heeft. Daarop zal dus primair moeten worden ingezet wanneer de arts-microbioloog zijn professie wil handhaven. Directies van ziekenhuizen zijn echter ook klant (ze betalen immers de rekening), en streven naar kostenreductie. Als middel om dat in het microbiologisch bedrijf te realiseren zien ze een schaalvergroting. In eerste instantie wordt deze door hen, zoals bleek in een recent gehouden enquête onder 35 directies van ziekenhuizen (met een respons van 77%), nagestreefd binnen het eigen vakgebied.<sup>1</sup> De tweede mogelijkheid is schaalvergroting door het samenvoegen van verschillende medische laboratoria in het ziekenhuis. Wil de arts-microbioloog het vakgebied instandhouden en de regie over de infectiediagnostiek behouden, zal hij mee moeten in de wens tot schaalvergroting die door een groot aantal ziekenhuisdirecties wordt uitgesproken. Wanneer hij dit niet doet zal het ziekenhuismanagement de regie naar zich toetrekken en op een niet meer door de arts-microbioloog te sturen wijze keuzes maken om tot verhoging van efficiëntie te komen.

Er zijn naar mijn mening twee alternatieven voor de toekomst. In de eerste plaats het handhaven van de medische microbiologie als klinisch vakgebied, waarbij in een model van interdisciplinaire samenwerking de medische laboratoria binnen een ziekenhuis worden aangestuurd. Die laboratoria verzorgen een breed en pluriform pakket aan diagnostiek. Het tweede model is verbreding van het vakgebied, waarbij vanuit die verbreding - door deelspecialisten en generalisten binnen het specialisme - de regie wordt gevoerd over een breed pakket diagnostiek in een regio met meerdere laboratoria. Slechts een beperkt pakket verrichtingen wordt dan op iedere locatie verricht. Alle overige diagnostiek wordt centraal verwerkt. Daardoor kunnen grote volumina in korte tijd op een sterk geautomatiseerde wijze worden afgehandeld. Dagelijks kan het diagnostische pakket in de volle breedte op een kosteneffectieve wijze worden uitgevoerd, waardoor de responstijden kort zijn. Onnodige duplicatuur van apparatuur binnen de regio wordt aldus voorkomen. Ook hoeft specialistische kennis slechts te worden aangeleerd aan en onderhouden bij een beperkt aantal analisten. Een derde, in mijn ogen minder gewenste variant is die zoals wel wordt aangetroffen in het buitenland. Daar zijn, mede door de genoemde branchevervaging, grote productielaboratoria ontstaan. De koppeling van de uitslagen van diagnostiek met de behandelketen is dan de zorg voor de clinicus en niet langer die van de laboratoriumsPECIALIST. Het kunnen plaatsen van uitslagen in de klinische context is echter een noodzakelijke voorwaarde voor het kunnen geven van 'een antwoord op de vraag', in plaats van het produceren van getallen waarvan niet bekend is wat ze voorstellen.

Om het mogelijk te maken dat binnen het vakgebied zowel de klinische activiteiten als de regie over de laboratoriumwerkzaamheden voldoende kunnen worden ingevuld, is het noodzakelijk dat meer artsen-microbioloog worden opgeleid dan er thans in het vak werkzaam zijn. Verdere taakdifferentiatie binnen het MML en het verstevigen van banden met infectiologen, medisch-microbiologisch onderzoekers, medisch-immunologen en ziekenhuishygiënisten kan bijdragen aan een vermindering van het gepercipieerde tekort aan artsen-microbioloog. Wanneer de formatie academici binnen het MML op peil is gebracht, kan men aan markt- en productontwikkeling gaan doen en het bedrijf verder uitbouwen. De branchevervaging die ontstaat door het meer naar elkaar toe groeien van technieken in de diverse medische laboratoria biedt immers over en weer mogelijkheden voor diversificatie en het verbreden van de portfolio.

De som van alle activiteiten moet zijn dat klinisch-specialisten de arts-microbioloog zien als een onmisbare schakel in de medische staf van het ziekenhuis, terwijl de directie van het ziekenhuis vindt dat het microbiologisch bedrijf op een kosteneffectieve wijze wordt vormgegeven. De arts-microbioloog als vooral klinisch werkzame dokter, en tevens de logische coördinator van alle infectiediagnostiek.

**Dr. Berry P. Overbeek, arts-microbioloog MHA, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid voor Groningen en Drenthe, Postbus 30039, 9700 RM Groningen**

1. Overbeek B.P. Medische microbiologie: medisch specialisme en bedrijf? Afstudeerscriptie ter verkrijging van de titel Master of Health Administration, Tias, Universiteit van Tilburg. 2004.

# Bij- en nascholing

De commissie Nascholing van de NVMM verzorgt sinds vele jaren voor de vereniging de accreditatie van cursussen, congressen en symposia. De commissie volgt hierbij de regels van de NVMM. Elk specialisme heeft zijn eigen accreditatiecommissie, met elk zijn eigen organisatie en regels. Enige jaren geleden heeft de KNMG het initiatief genomen voor een inventarisatie van het hele 'accreditatieveld'. De diversiteit die zichtbaar werd, leidde tot de wens om tot meer afstemming te komen. Vertegenwoordigers vanuit de verschillende medische disciplines bogen zich in werkgroepen en overleggen over de organisatie, de positionering en de financiering van de accreditatie van bij- en nascholing van artsen. Collega van Elsacker-Niele, secretaris van de commissie Nascholing van de NVMM en vanuit onze vereniging betrokken bij dat proces, doet verslag van de huidige stand van zaken.

Sinds oktober 1998 is de regeling inzake de opleiding en registratie van medisch-specialisten in werking getreden. De regeling is vastgesteld door de algemene vergadering van de KNMG en goedgekeurd door de minister van VWS en omvat ook regels met betrekking tot de behandeling van verzoeken om herregistratie. Om de vijf jaar dienen medisch-specialisten, willen zij de bevoegdheid behouden om de aan het specialisme verbonden titel te voeren en dientengevolge als medisch-specialist werkzaam te zijn, zich hernieuwd in te schrijven in het register van medisch-specialisten. De bevoegdheid als arts staat los hiervan, deze is verbonden aan de inschrijving in het BIG-register.

Al sinds 1991 vindt herregistratie plaats en wel op basis van kwantitatieve criteria. Pas in 2000 zijn deze criteria bij besluit vastgesteld door het Centraal College Medisch Specialisten en kort daarna goedgekeurd door de minister van VWS. Het besluit geeft per specialisme aan hoeveel uur gemiddeld een medisch-specialist regelmatig patiëntgebonden werkzaamheden moet hebben verricht in de vijf jaar voorafgaand aan de expiratedatum van de vigerende registratie. De eisen verschillen per specialisme. Bij- en nascholing is voor herregistratie niet verplicht. Wel is het zo dat als een specialist niet geheel aan de eisen voldoet, bij- en nascholing dat kunnen compenseren, dit ter beoordeling van de Medisch Specialisten Registratie Commissie. Het ligt in de verwachting dat in de toekomst bij- en nascholing wel verplichte onderdelen zullen gaan uitmaken van de herregistratie.

De NVMM kent registerleden en niet-registerleden. Daarnaast zijn er leden van de vereniging die bij de Stichting voor Opleiding tot Medisch Biologisch Wetenschappelijk Onderzoeker ingeschreven staan als medisch-biologisch wetenschappelijk onderzoeker. De commissie Nascholing, waarvan registerleden en niet-registerleden deel uitmaken, regelt voor alle (soorten) leden van de vereniging de accreditatie van cursussen, congressen en symposia, die elkaar overigens grotendeels overlappen. Aan de commissie de dankbare taak alle ontwikkelingen op het gebied van bij- en nascholing voor de vereniging te volgen en daaraan de juiste vorm te geven.

## Referenties

Medisch Specialisten Registratie Commissie. Herregistratie medisch specialisten: Toelichting bij het formulier. Oktober 2003

**Alphons M. Horrevorts, afdeling voor Medische Microbiologie en Infectieziekten, tevens Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen**

# Accreditatie bij- en nascholingsbijeenkomsten

MW. DR. A. VAN ELSACKER-NIELE, SECRETARIS, NAMENS DE COMMISSIE NASCHOLING NVMM

De commissie bij- en nascholing van de NVMM verzorgt sinds vele jaren voor de vereniging de accreditatie van cursussen, congressen en symposia. De commissie hanteert hierbij door haar opgestelde en door de vereniging goedgekeurde regels. Elke wetenschappelijke en beroepsvereniging kent accreditatiecommissies; deze werken volgens eigen opgestelde regels. Reden voor de KNMG het 'accreditatieveld' eens in kaart te brengen. In december 2001 heeft het federatiebestuur (FB) van de KNMG derhalve een Federatie Werkgroep Accreditatie (FWA) ingesteld met als taakopdracht:

1. Het nader verkennen van de problemen die zich voordoen op het gebied van de accreditatie van bij- en nascholing van artsen.
2. Het inventariseren van mogelijke oplossingsrichtingen voor de nader verkende problemen, die kunnen rekenen op het voor implementatie vereiste draagvlak bij betrokken partijen.

De samenstelling van de FWA was als volgt:

- een vertegenwoordiger vanuit iedere Beroepsvereniging;
- een of twee vertegenwoordiger(s) belast met de uitvoering van de accreditatie vanuit meerdere grotere specialisme;
- een vertegenwoordiger vanuit de Colleges;
- een vertegenwoordiger vanuit de Registratiecommissies;
- een toegevoegd secretaris vanuit de KNMG.

De KNMG vervulde als federatie een coördinerende rol.

De FWA onderscheidde drie probleemgebieden, te weten de organisatie, de positionering en de financiering van de accreditatie van bij- en nascholing van artsen.

Voor een accreditatieaanvraag bestaan momenteel meer dan dertig verschillende loketten, die elk hun eigen organisatie kennen. Deze versnippering biedt voordelen voor de afzonderlijke specialismen, o.a. de waarborging van vakinhoudelijke kennis en praktijkkennis en de beperking van kosten door het vele werk om niet. Aan deze versnippering kleven echter ook nadelen, die de voordelen lijken te overstijgen. Er wordt veel dubbel werk gedaan, zowel door aanvragers als door verleners van accreditatie. Een aanbieder van een programma gericht op meerdere specialismen moet bij elk afzonderlijk specialisme accreditatie aanvragen via onderscheiden aanvraagformulieren en in de meeste gevallen daarvoor ook apart betalen. Winkelgedrag van aanvragers kan hiervan het gevolg zijn. De accreditatiecommissies beoordelen vervolgens de aanvraag conform hun eigen normen. Dit kan ertoe leiden dat tussen specialismen ongewenste verschillen ontstaan met betrekking tot de beschikbaarheid van geaccrediteerd cursusaanbod. Verder staat het huidige monodisciplinaire karakter van accreditatie op gespannen voet met ontwikkelingen op het gebied van multidisciplinaire samenwerking en ketenzorg. Tot slot moet men zich afvragen of bij de huidige versnippering ook voldaan kan worden aan de beschikbaarheid van onderwijs-

kundige en organisatorische kennis, en aan de beschikbaarheid van gekwalificeerde menskracht om geaccrediteerde instellingen en geaccrediteerde programma's (in de toekomst) te visiteren.

Problemen op het gebied van de positionering betreffen met name de onafhankelijkheid van de beoordeling. Positionering van de accreditatiefunctie in een beroepsvereniging (belangenbehartiging) of registratiecommissie (herregistratie) roept in die zin vragen op. Accreditatie moet niet alleen acceptabel zijn voor artsorganisaties, maar ook voor derden, zoals aanbieders van nascholing, de overheid, de financiers en patiënten- en consumentenorganisaties. Deze partijen zijn over het algemeen tevreden als een kwalitatief hoogwaardig en objectief oordeel is gewaarborgd en zullen derhalve een professionalisering van de accreditatiefunctie verlangen.

Thans moet aan iedere accreditatiecommissie voor elkaar overlappende werkzaamheden het volle tarief worden betaald. Veel werk gebeurt nu om niet. Door centralisering van een deel van de werkzaamheden kunnen financiële voordelen worden gecreëerd.

## Toekomstvisie

Aan de hand van de drie probleemgebieden heeft de FWA een toekomstvisie inzake accreditatie opgesteld. Deze visie behelst in het kort het volgende.

Met het oog op de effectiviteit en efficiëntie van de accreditatiefunctie is het een meerwaarde te komen tot uniforme procedures voor de accreditatie van bij- en nascholing voor alle artsen. Het accrediteren van bij- en nascholing behelst meer dan het administratief afhandelen van een accreditatieaanvraag op basis van criteria die zijn ontwikkeld door de diverse wetenschappelijke verenigingen. Er dient een inhoudelijke beoordeling van de aanvragen plaats te vinden, waarbij naast aandacht voor medische aspecten, ook aandacht is voor onderwijskundige en organisatorische zaken.

Er worden twee soorten aanbieders onderscheiden, aanbieders met (bijvoorbeeld universiteiten) en aanbieders zonder een instellingsaccreditatie. Om verschraving van het aanbod en een inperking van het aantal aanbieders te voorkomen is de FWA een voorstander van een combinatie van instellings- en programma-accreditatie.

Klantvriendelijkheid is een ander belangrijk aspect, zowel voor de afnemers van bij- en nascholing (een kwalitatief hoogwaardig, gevarieerd en ruim aanbod) als voor de aanbieders van programma's (één loket). Wat betreft doelmatigheid en kosten kan worden gedacht aan het bundelen van versnipperde expertise en aan het ontdebellen van werkzaamheden. Het is de verwachting dat het volgen van geaccrediteerde bij- en nascholing als herregistratie-eis wordt gesteld. Bij herregistratie spelen onafhankelijkheid, rechtsgelijkheid en externe verantwoording een belangrijke rol. Het ligt dan in de lijn deze aspecten ook van toepassing te verklaren op de accreditatiefunctie.

## Voorstellen

De toekomstvisie is als uitgangspunt genomen voor het formuleren door de FWA van voorstellen voor de toekomstige organisatie, positionering en financiering van de accreditatiefunctie. Organisatorisch lijkt er draagvlak te bestaan voor reductie van het aantal aanvraagformulieren en voor uniformering van aanvraagformulieren. Of het ook komt tot één bureau of instituut voor de accreditatie van alle artsen is tot nu toe onduidelijk, er zijn voor- en tegenstanders. Dit leidde tot de introductie van het idee van het 'cafetaria-model'. In dit model wordt onderscheid gemaakt tussen basisfuncties en aanvullende modules. Als basisfuncties worden genoemd deelname aan het ontwikkelen en implementeren van een uniform aanvraagformulier en deelname aan het creëren van één loket voor het aanvragen van alle accreditaties van artsen. Daarboven zijn de volgende modules denkbaar: samenwerking met andere accreditatiecommissies op het gebied van administratieve afhandeling, onderwijskundige beoordeling, programma-evaluaties, visiteren van geaccrediteerde programma's/instellingen en op het gebied van het verlenen van instellingsaccreditatie. Het streven is de accreditatie van bij- en nascholing voor artsen 'van, voor en door artsen' te behouden. Dit waarborgt het best de gewenste betrokkenheid van artsen bij de beoordeling van het bij- en nascholingsaanbod. Wanneer de accreditatiefunctie wordt overgelaten aan derden brengt dat het risico met zich mee dat de greep van niet-artsenorganisaties en commerciële organisaties, zoals accreditatiebureaus, zorgverzekeraars en industrie, op de bij- en nascholing wordt versterkt. Het lijkt om diverse redenen voor de hand te liggen de accreditatiefunctie qua positionering te liëren aan de KNMG, maar niet onder verantwoordelijkheid van de KNMG.

Kwaliteit mag wat kosten. In het algemeen kan worden gesteld dat het verplicht volgen van geaccrediteerde bij- en nascholing in het kader van herregistratie het draagvlak van financiering ervan vergroot.

In december 2002 heeft de FWA de diverse voorstellen ter *beoordeling* voorgelegd aan de 35 wetenschappelijke en beroepsverenigingen. In maart 2003 zijn met de wetenschappelijke en beroepsverenigingen onduidelijkheden in de voorstellen verhelderd, zijn de voorstellen verder aangescherpt en is op hoofdlijnen consensus bereikt over de voorstellen. In mei 2003 zijn de aangepaste voorstellen vastgelegd in het rapport *Rapportage van de FWA aan het FB van de KNMG inzake accreditatie*. In juli 2003 heeft het FB van de KNMG dit rapport formeel vastgesteld. Vervolgens is de FWA gedechargeerd en is ter opvolging een *Accreditatie Overleg* (AO) ingesteld. Het AO bestaat uit een vertegenwoordiging van de 35 wetenschappelijke en beroepsverenigingen van erkende specialismen en heeft tot doel de accreditatie van de bij- en nascholing tussen de erkende specialismen inhoudelijk en logistiek te stroomlijnen. Namens de NVMM nemen de secretaris en de voorzitter van de nascholingscommissie van de NVMM aan het AO deel.

De *taken* van het AO behelzen het ontwikkelen van voorstellen over:

1. Inhoudelijke en organisatorische uniformiteit. Een uniform beoordelingskader, een uniform aanvraagformulier en uniforme eisen te stellen aan samenstelling en werkwijze van accreditatiecommissies;

2. Logistieke efficiency van de accreditatie van bij- en nascholing, onder andere het voor elkaar accrediteren (delegatieprincipe);
3. Maatwerk met betrekking tot de eisen aan te volgen bij- en nascholing per erkend specialisme (differentiatieprincipe);
4. Harmonisatie van tarieven.

Om invulling te geven aan de uitvoering van taken heeft het AO twee werkgroepen en een stuurgroep ingesteld. Werkgroep I houdt zich bezig met procedures en formulieren, werkgroep II buigt zich over algemene voorwaarden, buitenland, financiering etc. Elke werkgroep kent drie clusters, bestaande uit vertegenwoordigers van huisartsen, verpleeghuisartsen en artsen voor verstandelijk gehandicapten (cluster 1), medisch-specialisten (cluster 2) en sociaal-geneeskundigen (cluster 3). De stuurgroep, die ook uit drie clusters bestaat, stuurt de werkgroepen aan, ontvangt rapportages en koppelt deze door naar het AO.

Bij de taken van het AO worden onder 2 en 3 het *delegatieprincipe* en het *differentiatieprincipe* genoemd.

Onder het *delegatieprincipe* wordt verstaan dat elke aangeboden cursus door maximaal één vereniging in een cluster wordt beoordeeld voor alle overige verenigingen binnen het betreffende cluster.

Onder het *differentiatieprincipe* wordt verstaan dat een vereniging desgewenst aanvullende eisen aan eigen leden kan stellen boven de eisen die in het kader van de wettelijke herregistratie worden gesteld. Er is dan sprake van een 'License Certificate' (wettelijke herregistratie door de Registratie Commissies) en een 'Board Certificate' (certificering door de Wetenschappelijke Vereniging of Beroepsvereniging).

Over beide principes wordt in de werkgroepen van het AO nagedacht.

## Stand van zaken

De huidige stand van zaken is dat binnen de AO consensus is bereikt over een uniform beoordelingskader en een uniform aanvraagformulier. De wetenschappelijke en beroepsverenigingen krijgen dit najaar de gelegenheid zich hierover uit te spreken en met implementatie te beginnen (geleidelijke invoering vanaf september 2004). In een later stadium volgt een evaluatie.

Dit geheel heeft gevolgen voor het aanvragen van accreditatie van bij- en nascholing bij de Commissie Nascholing van de NVMM. De Commissie ondersteunt het uniforme aanvraagformulier en het uniforme beoordelingskader van harte, en zal deze – gegeven verkregen instemming van de leden bij de Najaarsvergadering – zo snel mogelijk implementeren. Beide zijn hieronder afgedrukt.

Aan de overige taken van het AO wordt gewerkt. Belangrijk is daarbij op te merken dat de wetenschappelijke en beroepsverenigingen zich op geen enkele manier hebben gecommitteerd in te stemmen met toekomstige voorstellen vanuit de werkgroepen binnen het AO.

*Bij het samenstellen van dit overzicht is gebruikgemaakt van tekstdelen uit notities opgesteld door de FWA en het AO.*

**Dr. A. van Elsacker-Niele, arts-microbioloog, secretaris commissie Nascholing NVMM, Streklaboratorium voor de Volksgezondheid in Friesland, Leeuwarden.**

## Accreditatie bij- en nascholingsbijeenkomsten

### Deel A: Aanvraagformulier

<b>1. Contactpersoon die accreditatie aanvraagt</b>	
Naam:	
Instelling / organisatie:	
Adres / postbus:	
Postcode / plaats:	
Telefoon:	
Fax:	
E-mail:	
De organisatiecommissie heeft kennis genomen van en stemt in met de algemene voorwaarden (deel B) van dit aanvraagformulier: ja / nee	
Altijd het (concept)programma met dit aanvraagformulier meezenden.	

<b>2. Beknopte omschrijving van de bij- of nascholingsbijeenkomst</b>	
Titel:	
Datum / data:	
Plaats:	
Locatie:	
Website met congresinformatie:	
Beoogd aantal deelnemers:	
Inschrijfgeld per deelnemer:	
Aantal onderwijsuren (pauzes, maaltijden, sociale activiteiten, enz. niet meetellen):	

<b>3. Eerdere edities van deze bijeenkomst</b>	
Is een eerdere editie van deze bij- of nascholingsbijeenkomst geaccrediteerd: ja / nee	
Door welke wetenschappelijke verenigingen / beroepsverenigingen:	
Data van eerdere bijeenkomsten en administratienummers:	
Zo mogelijk een <u>overzicht</u> van de resultaten van de meest recente evaluatie onder de deelnemers met dit aanvraagformulier meezenden.	
<b>Instructie bij vraag 4 en 5</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Leden van de organisatiecommissie zijn vrij om zelf de rol van programmacommissie te vervullen dan wel een aparte programmacommissie te benoemen (en vice versa).</li><li>• Uitsluitend aan de <u>voorzitter</u> van de <u>programmacommissie</u> wordt de eis van onafhankelijkheid gesteld van voor deze bijeenkomst relevante (farmaceutische) bedrijven en sponsors. Zie deel B van dit aanvraagformulier.</li><li>• Zie voor de definities en verantwoordelijkheden van de organisatiecommissie en programmacommissie deel B van dit aanvraagformulier.</li><li>• Voor zover het mee te zenden programma vraag 4 en 5 beantwoordt, kunt u hiernaar verwijzen en hoeft u vraag 4 en 5 niet in te vullen.</li></ul>	



4. Leden van de <u>organisatie</u> commissie	
Naam	Instelling/ organisatie

5. Leden van de <u>programma</u> commissie		
Naam	Instelling/ organisatie	Geregistreerd als specialist bij HVRC, MSRC of SGRC
		ja / nee specialisme:
		ja / nee specialisme:
		ja / nee specialisme:
		ja / nee specialisme:
Welk lid is voorzitter van de programmacommissie:		

6. Doelgroep van de bij- of nascholing
Erkende specialismen die tot de doelgroep behoren:
Wie behoren nog meer tot de doelgroep (artsen en/of niet-artsen):

7. Inhoud van de bij- of nascholing
Korte omschrijving van de inhoud en leerdoelen (maximaal 50 woorden):

<b>8. Documentatie</b>	
Wordt documentatie verstrekt aan deelnemers	Datum van verstrekking
Documentatielijst: ja / nee	
Syllabus / abstracts : ja / nee	
Boek: ja / nee	
Anders: ja / nee namelijk:	

<b>9. Toetsing en evaluatie</b>
Leggen deelnemers aan het begin van de bij- of nascholing een schriftelijke toets af: ja / nee
Leggen deelnemers aan het eind van de bij- of nascholing een schriftelijke toets af: ja / nee
Een schriftelijke evaluatie van de bijeenkomst onder de deelnemende artsen verdient de voorkeur en kan verplicht worden gesteld. Zie deel B van dit aanvraagformulier.

<b>10. Sponsoring en reclame</b>
Ontvangt u sponsorgelden: ja / nee
Naam sponsor(s):
Zijn er aan de sponsoring inhoudelijke voorwaarden verbonden: ja / nee Welke:
Voldoet de bij- of nascholingsbijeenkomst aan de voorwaarden die hieraan in de Code Geneesmiddelen Reclame ( <a href="http://www.cgr.nl">www.cgr.nl</a> ) worden gesteld m.b.t.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• objectiviteit en onafhankelijkheid van de programmaonderdelen waarvoor accreditatie wordt aangevraagd: ja / nee</li> <li>• gunstbetoon: ja / nee</li> <li>• reclame: ja / nee</li> </ul>

## Deel B: Algemene voorwaarden

### 1) Aanvraagtermijn

- a Iedere accreditatiecommissie stelt voor zichzelf vast hoe lang van tevoren een accreditatieaanvraag moet worden ingediend.
- b Aanbieders van bij- of nascholing kunnen accreditatie uitsluitend voorafgaand aan een bij- of nascholingsbijeenkomst aanvragen.
- c Bij uitzondering kunnen specialisten die aan een bij- of nascholing hebben deelgenomen, bij de wetenschappelijke vereniging of beroepsvereniging van het eigen specialisme, achteraf accreditatie aanvragen.

### 2) Elektronische of 'papieren' aanvraag

- a Iedere accreditatiecommissie stelt voor zichzelf vast of een accreditatieaanvraag elektronisch dan wel 'op papier' dient te worden ingediend, of dat beide vormen worden toegestaan.

### 3) Mogelijkheid tot het stellen van aanvullende eisen

- a Ieder specialisme heeft de mogelijkheid om als aanvullende eis te stellen, dat ten minste één van de leden van de programmacommissie is geregistreerd als specialist bij de HVRC, MSRC of SGRC op het vakgebied van de betreffende scholingsbijeenkomst.
- b Ieder specialisme heeft de mogelijkheid om als aanvullende eisen te stellen, dat een evaluatie onder de deelnemers verplicht is en/of dat een evaluatieformulier ter beoordeling met de accreditatieaanvraag moet worden meegezonden.
- c Accreditatiecommissies die van de mogelijkheid om aanvullende eisen te stellen gebruikmaken, voegen deze eis(en) toe als bijlage aan hun beoordelingskader.
- d Het is de verantwoordelijkheid van de aanvrager van de bij- of nascholing om zich ervan te vergewissen of de betreffende accreditatiecommissie de onder a en b beschreven aanvullende eisen stelt.

#### 4) In te sturen informatie en betaling

- a Een accreditatieaanvraag wordt pas in behandeling genomen, nadat:
  - de accreditatiecommissie een volledig ingevuld aanvraagformulier heeft ontvangen;
  - de accreditatiecommissie het (concept)programma heeft ontvangen;
  - aan de eventuele betalingsvoorwaarden van de betreffende accreditatiecommissie is voldaan.
- b Indien een eerdere editie van de bij- of nascholingsbijeenkomst is geaccrediteerd, wordt u verzocht zo mogelijk een overzicht van de resultaten van de meest recente evaluatie onder de deelnemers met dit aanvraagformulier mee te zenden.
- c Indien de accreditatiecommissie dat verzoekt, dient u binnen 6 weken na afloop van de (laatste) bijeenkomst een overzicht aan de accreditatiecommissie te zenden van de:
  - Resultaten van de evaluatie onder de deelnemende artsen (mits deze heeft plaatsgevonden).
  - Aan artsen verstrekte deelnamecertificaten. Dit overzicht bevat:
    - namen van de artsen die een deelnamecertificaat hebben ontvangen;
    - specialisme van de betreffende artsen;
    - aantal accreditatiepunten of -uren dat aan de betreffende artsen is toegekend.

#### 5) Deelnamecertificaat

- a Aan een arts van een specialisme waarvoor accreditatie is verkregen, dient aan het eind van zijn/haar deelname aan de bij- of nascholingsactiviteit een certificaat als bewijs van deelname te worden uitgereikt. Een elektronisch bewijs van deelname is ook toegestaan.
- b Op ieder certificaat wordt vermeld welke verenigingen accreditatie hebben toegekend en hoeveel accreditatiepunten/-uren zij hebben toegekend.
- c Indien de arts niet de gehele bij- of nascholing heeft bijgewoond, wordt op het certificaat het aantal accreditatiepunten/-uren vermeld, dat de arts daadwerkelijk aan de bij- of nascholing heeft deelgenomen. In dat geval afronden op hele accreditatiepunten/-uren (minder dan 30 minuten = 0 accreditatiepunten/-uren; gelijk aan of meer dan 30 minuten = 1 accreditatiepunt/-uur).
- d Aan artsen van specialismen waarvoor geen accreditatie is verkregen of aangevraagd, dient op hun verzoek eenzelfde certificaat te worden uitgereikt. Zij kunnen hiermee aantonen dat zij geaccrediteerde scholing buiten hun eigen vakgebied hebben gevolgd.

#### 6) Toegankelijkheid

- a Deelname staat open voor iedere specialist van een specialisme dat tot de doelgroep behoort.

#### 7) Evaluatie, toetsing en visitatie

- a Bij voorkeur worden de kwaliteit van het programma en van de docenten schriftelijk door de deelnemers geëvalueerd.
- b Bij voorkeur worden de leervorderingen van de deelnemers getoetst.
- c De vereniging die accreditatie heeft toegekend, kan de bijeenkomst onaangekondigd visiteren, zonder dat deelnemerskosten worden berekend.

#### 8) Zichtbaarheid van relaties met farmaceutische bedrijven of sponsors

- a Van een relatie met een farmaceutisch bedrijf (inclusief koepelorganisaties) of sponsor, wordt geacht sprake te zijn als iemand werknemer, directeur, bestuurslid, of grootaandeelhouder is bij een farmaceutisch bedrijf of sponsor, of als een farmaceutisch bedrijf of sponsor iemand onderzoeks- of onderwijsfondsen verstrekt, of betaalt als consultant of adviseur.
- b Van een voor deze bijeenkomst relevante relatie met een bedrijf of sponsor wordt geacht sprake te zijn als deze bedrijven of sponsors belang kunnen hebben bij de bijeenkomst.
- c Een voor deze bijeenkomst relevante relatie van een lid van de organisatiecommissie, programmacommissie, spreker, dagvoorzitter, of sessievoorzitter met een (farmaceutisch) bedrijf of sponsor, moet uit de aankondiging en het programma blijken en mag de programmacommissie niet beknotten in haar autonomie.
- d De voorzitter van de programmacommissie dient onafhankelijk te zijn, d.w.z. dat hij geen voor deze bijeenkomst relevante relatie heeft met een (farmaceutisch) bedrijf of sponsor, zoals gedefinieerd in dit artikel onder a en b.

#### 9) Organisatiecommissie

- a De leden van de organisatiecommissie (de voor de organisatie van de bijeenkomst verantwoordelijke groep/het verantwoordelijk comité) worden eindverantwoordelijk gesteld voor:
  - de organisatorische/logistieke kwaliteit van de bij- of nascholingsbijeenkomst;
  - het voldoen van de bij- of nascholingsbijeenkomst aan de voorwaarden die hieraan in de Code Geneesmiddelen Reclame (www.cgr.nl) worden gesteld;
  - de onafhankelijkheid van de voorzitter van de programmacommissie van de bij- of nascholingsbijeenkomst ten opzichte van voor deze bijeenkomst relevante (farmaceutische) bedrijven en sponsors.
- b Het staat leden van de organisatiecommissie vrij zelf de rol van programmacommissie te vervullen dan wel een aparte programmacommissie te benoemen (en vice versa). In alle gevallen gelden voor de programmacommissie de onderstaande eisen.

## 10) Programmacommissie

- a De voorzitter van de programmacommissie (de voor de inhoud en programmering van de didactische activiteiten verantwoordelijke groep/het verantwoordelijk comité) dient onafhankelijk te zijn, d.w.z. dat hij geen voor deze bijeenkomst relevante relatie heeft met een (farmaceutisch) bedrijf of sponsor, zoals gedefinieerd in artikel 8.
- b Het verdient de voorkeur dat ten minste één lid van de programmacommissie beschikt over een registratie als specialist bij de HVRC, MSRC of SGRC op het vakgebied van het beoordelende specialisme.
- c De voorzitter van de programmacommissie is eindverantwoordelijk voor de:
  - inhoudelijke (wetenschappelijke) kwaliteit van het programma;
  - objectiviteit van het programma;
  - didactische kwaliteit van het programma;
  - relevantie van het programma voor de doelgroep.

## 11) Promotioneel programmaonderdeel

- a Een promotioneel programmaonderdeel is een programmaonderdeel dat tot doel heeft een of meer producten van een bedrijf met winst oogmerk onder de aandacht te brengen.
- b Een promotioneel programmaonderdeel komt niet in aanmerking voor accreditatie.
- c Een eventueel promotioneel programmaonderdeel dient als zodanig duidelijk herkenbaar in het (concept)programma te worden aangegeven.
- d Deelnemers moeten zich probleemloos aan een promotioneel programmaonderdeel kunnen onttrekken.

## 12) Code Geneesmiddelen Reclame

- a De bij- of nascholingsbijeenkomst dient te voldoen aan de voorwaarden die hieraan in de Code Geneesmiddelen Reclame ([www.cgr.nl](http://www.cgr.nl)) worden gesteld.

## Beoordelingskader

### Accreditatie bij- en nascholingsbijeenkomsten

*Beoordelingskader is alleen van toepassing op bij- en nascholingsbijeenkomsten.*

Het voorliggende beoordelingskader is van toepassing op bij- en nascholingsbijeenkomsten, maar voorlopig nog niet op:

- 1) Individuele deskundigheidbevorderende activiteiten: huiswerkopdrachten ten behoeve van een scholingsbijeenkomst; spreken of doceren tijdens een scholingsbijeenkomst of voorbereiding daarvan; organiseren van een scholingsbijeenkomst; schrijven van een wetenschappelijk artikel; doen van wetenschappelijk onderzoek; promoties; oraties; enz.;
- 2) Internetonderwijs;
- 3) Refereerbijeenkomsten.

In welke mate individuele deskundigheidsbevorderende activiteiten, internetonderwijs en refereerbijeenkomsten met accreditatiepunten/-uren worden gehonoreerd, bepalen de afzonderlijke wetenschappelijke verenigingen en/of beroepsverenigingen voor de eigen discipline.

### Naleving van CGR is verantwoordelijkheid van aanbieder en deelnemers

De accreditatiecommissie beoordeelt uitsluitend de kwaliteit en objectiviteit van de educatieve programmaonderdelen. Accreditatiecommissies rekenen het niet tot hun verantwoordelijkheid om te beoordelen of de bij- of nascholingsbijeenkomst voldoet aan de voorwaarden die de Code Geneesmiddelen Reclame ([www.cgr.nl](http://www.cgr.nl)) aan dergelijke bijeenkomsten stelt. Dit is en blijft de verantwoordelijkheid van de aanbieder van en deelnemers aan de bij- of nascholingsbijeenkomst. De aanbieders zijn hierop toetsbaar.

Om de deelnemende artsen behulpzaam te zijn, vraagt de accreditatiecommissie een verklaring van de aanbieder van de bij- of nascholing, dat deze zich zal houden aan de Code Geneesmiddelen Reclame. Dit biedt geen 100 procent waarborg dat dit ook gebeurt. Indien artsen onverhoopt toch hebben deelgenomen aan een geaccrediteerde bijeenkomst, waarbij de Code Geneesmiddelen Reclame is overtreden en hierop door de Inspectie voor de Gezondheidszorg worden aangesproken, kunnen zij genoemde verklaring opvragen bij de accreditatiecommissie en gebruiken bij hun verdediging. De genoemde verklaring ontslaat individuele artsen overigens niet van hun eigen verantwoordelijkheid om zelfstandig te beoordelen of een bij- of nascholingsbijeenkomst voldoet aan de Code Geneesmiddelen Reclame en om niet deel te nemen aan bijeenkomsten die hieraan niet voldoen. Overtredingen van de Code Geneesmiddelen Reclame, die de accreditatiecommissie ter kennis zijn gekomen, kunnen ertoe leiden dat aan de betreffende bijeenkomsten en/of aanbieder gedurende twee jaar geen accreditatie meer wordt toegekend.

### Beoordelingscriteria voor bij- en nascholingsbijeenkomsten

Een accreditatieaanvraag wordt aan de hand van vijf criteria beoordeeld:

1. Inhoudelijke (wetenschappelijke) kwaliteit van het programma:
  - De inhoud van het programma is conform de door het beoordelende specialisme aanvaarde (wetenschappelijke) standaard;
  - De inhoud van het programma is conform de door het beoordelende specialisme algemeen aanvaarde inzichten met betrekking tot een adequate beroepsuitoefening;
  - Relevante (wetenschappelijke) standaarden en/of richtlijnen (NHG, wetenschappelijke verenigingen, enz.) worden bij het onderwijs betrokken.

2. Objectiviteit van het programma:
  - Aan de deelnemers wordt uitsluitend objectieve informatie verstrekt. Hieronder wordt verstaan een objectieve en evenwichtige weergave van de leerstof, in het bijzonder diagnostische mogelijkheden, behandelingsmogelijkheden, enz. Promotie bijeenkomsten en/of programmaonderdelen worden niet geaccrediteerd;
  - Waar mogelijk worden stofnamen (bijvoorbeeld bij geneesmiddelen) of soortnamen (bijvoorbeeld bij apparatuur) in plaats van merknamen vermeld.
3. Didactische kwaliteit van het programma en docenten:
  - De werkvormen zijn geschikt voor het bereiken van de gestelde leerdoelen;
  - Docenten zijn zowel vakinhoudelijk als didactisch gekwalificeerd;
  - Met het oog op de opnamecapaciteit van informatie door de deelnemers verdient het de voorkeur dat voldoende pauzes worden ingepland;
  - Ieder specialisme heeft de mogelijkheid om als aanvullende eis te stellen, dat ten minste één van de leden van de programma commissie is geregistreerd als specialist bij de HVRC, MSRC of SGRC op het vakgebied van de betreffende scholingsbijeenkomst. Accreditatiecommissies die van deze mogelijkheid gebruikmaken, voegen deze eis toe als bijlage aan hun beoordelingskader.
4. Relevantie van het programma
  - Het programma is relevant voor de beroepsuitoefening van het specialisme dat de accreditatieaanvraag beoordeelt en sluit aan op het beroepsprofiel en/of basistakenpakket van het beoordelende specialisme;
  - Het programma sluit aan bij het kennis- en/of vaardigheidsniveau van de beoogde deelnemers aan de bij- of nascholing van het beoordelende specialisme.
5. Evaluatie en toetsing
  - Bij voorkeur worden de kwaliteit van het programma en de docenten schriftelijk door de deelnemers geëvalueerd;
  - Bij voorkeur worden de leervorderingen van de deelnemers getoetst;
  - Ieder specialisme heeft de mogelijkheid om als aanvullende eisen te stellen, dat een evaluatie onder de deelnemers verplicht is en/of dat een evaluatieformulier ter beoordeling met de accreditatieaanvraag moet worden meegezonden. Accreditatiecommissies die van deze mogelijkheid gebruikmaken, voegen deze eis(en) toe als bijlage aan hun beoordelingskader.

#### **Toekenning van accreditatiepunten/-uren aan bijeenkomsten**

- Internationaal worden zowel accreditatiepunten als accreditatie-uren toegekend. Sommige wetenschappelijke verenigingen spreken over accreditatiepunten en sommige over accreditatie-uren. Omdat verenigingen hieraan vast willen houden, wordt gekozen voor de dubbele benaming 'accreditatiepunten/-uren'.
- 1 Klokuur onderwijs = 1 accreditatiepunt/-uur.
- Totaliseren en afronden op hele accreditatiepunten/-uren:
  - Het aantal accreditatiepunten/-uren wordt per (meerdaagse) cursus getotaliseerd en daarna wordt het totaal aantal accreditatiepunten/-uren afgerond;
  - Minder dan 30 minuten = 0 accreditatiepunten/-uren;
  - Gelijk aan of meer dan 30 minuten = 1 accreditatiepunt/-uur.
- Uitsluitend educatieve programmaonderdelen tellen mee:
  - Kennisoverdracht;
  - Kennisuitwisseling;
  - Individuele en groepsoefeningen (tijdens het programma);
  - Vaardigheidsoefeningen onder supervisie (tijdens het programma).
- Levert een programmaonderdeel wel of geen accreditatiepunten/-uren op:
  - Opening en afsluiting van de bijeenkomst tellen niet mee, tenzij deze een inhoudelijke bijdrage aan het programma betreffen;
  - Een voorbereidende bijeenkomst of een voorprogramma tellen niet mee, tenzij deze in verband staan met het inhoudelijke programma en aan de beoordelingscriteria voor bij- en nascholing voldoen;
  - Speeches van politici, bestuurders, enz. tellen niet mee, tenzij deze een inhoudelijke bijdrage aan het programma betreffen;
  - Plenaire discussies en paneldiscussies tellen mee;
  - Subsessies tellen mee;
  - Pauzes tellen niet mee;
  - Cabaret, prijsuitreiking, enz. tellen niet mee;
  - Informatiemarkt telt niet mee;
  - In het programma opgenomen postersessies met uitleg (*poster walks*) tellen mee, maar posterpresentaties in pauzes tellen niet mee;
  - In het programma opgenomen internetessies met uitleg tellen mee, maar internetessies in pauzes tellen niet mee.
  - Aan de opening en afsluiting door de dagvoorzitter en aan toespraken van hoogwaardigheidsbekleders worden alleen accreditatiepunten/-uren toegekend, als deze een inhoudelijke bijdrage aan het programma betreffen.

## Voorbeeld van toekenning accreditatiepunten/-uren aan een bijeenkomst

### Programma

	<u>Accreditatie</u>		
10.00 - 10.15 uur	Opening door de dagvoorzitter	15 minuten	
10.15 - 10.45 uur	Inhoudelijke toespraak door de Minister	30 minuten	<b>30 minuten</b>
10.45 - 11.30 uur	Lezing	45 minuten	<b>45 minuten</b>
11.30 - 12.00 uur	Pauze + posters	30 minuten	
12.00 - 13.30 uur	Lunch + informatiemarkt	90 minuten	
13.30 - 15.30 uur	Subgroepsessies	120 minuten	<b>120 minuten</b>
15.30 - 15.45 uur	Pauze	15 minuten	
15.45 - 16.30 uur	Lezing	45 minuten	<b>45 minuten</b>
16.30 - 17.00 uur	Paneldiscussie	30 minuten	<b>30 minuten</b>
17.00 - 17.15 uur	Conclusies door de dagvoorzitter	15 minuten	<b>15 minuten</b>
17.15 - 18.00 uur	Borrel	45 minuten	

**Totaal:**  $(30 + 45 + 120 + 45 + 30 + 15) / 60 \text{ minuten} = 285 / 60 = 4,75 \text{ uren} = 5 \text{ accreditatiepunten/-uren}$

# Buikwandabces door Panton-Valentine-Leucocidine-positieve MRSA

H.J.L.M. TIMMERS, A.S.M. DOFFERHOFF, A.M. HORREVORTS

*Het afgelopen jaar is in Nederland meermaals melding gemaakt van patiënten met abcederende ontstekingen door infecties met meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) met het gen coderend voor het exotoxine Panton-Valentine Leucocidine (PVL).<sup>1,2</sup> Tot op heden zijn in Nederland geen grote clusters van dit type MRSA-infecties gezien, dit in tegenstelling tot de Verenigde Staten. We beschrijven een patiënt met een buikwandabces op basis van een community-acquired PVL-positieve MRSA.*

Trefwoorden: MRSA, Panton-Valentine Leucocidine (PVL)

## Casus

Een zeventigjarige man wordt door de huisarts ingestuurd naar de afdeling Spoedeisende hulp van het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis in Nijmegen in verband met verdenking op een buikwandabces. Behoudens een maagoperatie op tweeëndertigjarige leeftijd was zijn medische voorgeschiedenis blanco. Vijf dagen voor presentatie had zich ter hoogte van de prepubische buikwand vanuit een pustel een pijnlijke, warme, rode zwelling van ongeveer drie centimeter ontwikkeld. Patiënt had geen koorts en was niet ziek. Naast een prepubisch infiltraat waren er verspreid over het lichaam enige furunkels zichtbaar. Aanvullend laboratoriumonderzoek leverde een CRP van 54 mg/ml en een leukocytenaantal van  $10,9 \times 10^9/\text{ml}$  op. Bij een poging tot incisie en drainage werd een waterige ietwat purulent vocht verkregen. Een drain werd achtergelaten en patiënt werd uit het ziekenhuis ontslagen.

Bij poliklinische controle, drie dagen later, werd een drukpijnlijke zwelling met een diameter van vier centimeter met pus in de incisiewond gevonden. Patiënt had geen koorts. Er werd onder narcose een tweede incisie en drainage verricht. Er werd een biopt genomen uit de grotendeels solide zwelling en er werd een geringe hoeveelheid pus gedraineerd. Postoperatief werd hij op een zaal van de chirurgische verpleegafdeling opgenomen zonder antibiotische (na)behandeling. Uit de pus die werd afgenomen tijdens het eerste bezoek werd een meticillineresistente *Staphylococcus aureus* gekweekt, die behoudens resistentie voor  $\beta$ -lactamantibiotica, goed gevoelig was. Dit gegeven werd daags na de chirurgische ingreep onder narcose, bekend. Patiënt was nooit opgenomen geweest in een buitenlands ziekenhuis en was niet langdurig behandeld geweest met antibiotica. Na afnemen van inventarisatiekweken uit neus, keel en perineum, die later eveneens positief bleken voor MRSA, werd patiënt uit het ziekenhuis ontslagen.

De gebruikelijke ziekenhuishygiënische maatregelen bij MRSA werden genomen. Pathologisch onderzoek van het biopt toonde een chronisch granulerende ontsteking met plaatselijk abcedering. Bij poliklinische controle, tien dagen na de operatie, was de zwelling afgenomen. Er was geen indicatie voor chirurgische nacontrole. Contactonderzoek

naar MRSA-dragerschap bij familieleden, medepatiënten en medisch personeel, bleek positief bij de echtgenote van patiënt. Retrospectief had zij reeds jaren recidiverend last van furunculose bij diabetes mellitus. Ook zij was niet in een buitenlands ziekenhuis opgenomen geweest.

De bij de patiënt en zijn vrouw gekweekte MRSA werd nader getypeerd door het RIVM. In beide gevallen betrof het een PVL-positieve stam uit PFGE-cluster 28. Met het oog op eradicatie van het dragerschap werden beide patiënten, naast mupirocine neuszalf, povidon-jodiumshampoo en chloorhexidine-zeep, op geleide van het antibiogram behandeld met ciprofloxacine, tweemaal daags 750 mg en rifampicine, tweemaal daags 600 mg gedurende veertien dagen.

## Bespreking

Bij de hierboven beschreven patiënt was er sprake van een buikwandabces door infectie met een PVL-positieve MRSA-stam. Meest waarschijnlijk is patiënt besmet geraakt via zijn echtgenote, gezien haar voorgeschiedenis van recidiverende furunculose bij dragerschap van een identieke MRSA-stam. Het PVL-gen codeert voor een exotoxine dat de bacterie in staat stelt de intacte huid te penetreren en vervolgens ernstige wekedeleninfecties te veroorzaken.<sup>3</sup> Minder dan 5 procent van de stafylokokken in het ziekenhuis produceert PVL.<sup>4</sup> PVL-positieve stafylokokken veroorzaken furunculose, huidabcessen en necrotiserende pneumonieën.<sup>3</sup> In de literatuur werd een PVL-positieve stafylokokkenpneumonie, gekenmerkt door een prodromomaal beeld met griepachtige symptomen, koorts, purulent sputum, hemoptoë, leukopenie en een ARDS-beeld. De mortaliteit bedroeg 75 procent, ondanks drainage en antibiotische behandeling.<sup>5</sup>

PVL-positieve stafylokokken, resistent voor meticilline, werden in 2002 voor het eerst in Frankrijk gerapporteerd bij jonge, immunocompetente patiënten met een necrotiserende, hemorrhagische pneumonie.<sup>6</sup> PVL-producerende MRSA-stammen zijn inmiddels wereldwijd gerapporteerd,<sup>7,8</sup> inclusief Nederland.<sup>1,2</sup> Onderzoek door het RIVM leert dat circa 10 procent van de MRSA-stammen in Nederland dit toxinegen bezit en dat dit in de helft van de gevallen stammen uit PFGE-cluster 28 betreft<sup>1</sup>, zoals ook bij onze patiënten het geval is.

Het RIVM inventariseert de klinische achtergrond van PVL-positieve isolaten, om na te gaan of de infecties zich daadwerkelijk kunnen verspreiden in de gemeenschap, in de afwezigheid van selectieve antibioticadruk, zoals in het ziekenhuis. Dit lijkt bij de hier beschreven casus het geval. In tegenstelling tot de nosocomiale MRSA-stammen zijn *community-acquired*-stammen (al dan niet PVL-positief) over het algemeen nog goed gevoelig voor de meeste antibiotica, behoudens voor  $\beta$ -lactamantibiotica. Ter preventie van uitbreiding van de resistentie dient epidemische verspreiding van PVL-positieve MRSA-stammen zoveel mogelijk te worden voorkomen.

## Referenties

1. Wannet WJB, Neeling AJ de, Spalburg E, Heck MEOC, Pluister GN. Bijzondere MRSA's in Nederland. Stammen in het bezit van het Panton-Valentine Leucocidine-gen (PVL). Infectieziekten Bulletin 2003;3:72-3.
2. Flier FM van der, Dijk NB van, Fluit AC, Flier A, Wolfs TF, Gestel JP van. Fatale pneumonie bij een adolescent door thuis opgelopen meticillineresistente *Staphylococcus aureus* positief voor Panton-Valentine-leukocidine. Ned Tijdschr Geneesk 2003;147(22):1076-9.
3. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 1999;29(5):1128-32.
4. Prevost G, Couppie P, Prevost P, Gayet S, Petiau P, Cribier B, et al. Epidemiological

data on *Staphylococcus aureus* strains producing synergohymenotropic toxins. J Med Microbiol 1995;42(4):237-45.

5. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. Lancet 2002;359(9308):753-9.
6. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. Clin Infect Dis 2002;35(7):819-24.
7. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerg Infect Dis 2003;9(8):978-84.
8. From the Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--Minnesota and North Dakota, 1997-1999. JAMA 1999;282(12):1123-5.

Dr. H.J.L.M. Timmers, internist in opleiding\*<sup>1</sup>, Dr. A.S.M Dofferhoff, internist-infectioloog<sup>1,2</sup>, Dr. A.M. Horrevorts, arts-microbioloog,<sup>2</sup>

1. Afdeling Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Mijmegen; 2. Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten; Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen, tel. (024) 365 75 15, e-mail: h.timmers@aig.umcn.nl



# Richtlijn Lyme-borreliose

A.P. VAN DAM, J.F.P. SCHELLEKENS

**Lyme-borreliose is een ziekte waarover veel onzekerheden en controversen met betrekking tot epidemiologie, diagnostiek, therapie en preventie bestaan. Op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Lyme-patiënten is vanuit het CBO de werkgroep Lyme-borreliose gestart. Hierin participeerden 14 wetenschappelijke verenigingen, waaronder de verenigingen van Interne Geneeskunde, Dermatologie, Neurologie, Reumatologie, Cardiologie, Kindergeneeskunde, Infectieziekten en ook de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. Onderstaand artikel is een korte synopsis van de voor arts-microbiologen belangrijkste overwegingen en conclusies van de werkgroep, die neergelegd zijn in de Richtlijn 'Lyme-borreliose' (te bestellen via [www.zuidencomm.nl](http://www.zuidencomm.nl), ISBN 90-76906-89-0).<sup>1</sup>**

## Epidemiologie

Lyme-borreliose (LB) is een door teken overgedragen infectieziekte. De specie *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii* en *B. afzelii* zijn beschreven als etiologische agentia van de infectie. Van deze species komt in de V.S. uitsluitend *B. burgdorferi* sensu stricto voor, terwijl de species *B. afzelii* en *B. garinii* verreweg de meeste infecties in Europa veroorzaken. *B. afzelii* is de meest frequente verwekker van erythema migrans (EM) in Europa, en is vrijwel de enige verwekker van acrodermatitis chronica atrophicans.<sup>2</sup> De diagnose erythema migrans (EM), het karakteristieke eerste symptoom van LB, werd in 2001 bij naar schatting 13.000 patiënten in Nederland gesteld.<sup>3</sup> Een epidemiologisch onderzoek in Zweden liet zien van alle patiënten met Lyme, 77 procent zich presenteerde met EM, 16 procent met neuroborreliose, 7 procent met artritis, 3 procent met acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), 3 procent met lymfocytose en minder dan 1 procent met carditis.<sup>4</sup> Kuiper vond echter in 2001 bij een retrospectief onderzoek in neurologische praktijken (respons 35 procent) in Nederland slechts 20 gedocumenteerde gevallen van neuroborreliose. Ook rekening houdend met lage respons, onderrapportage en met behandeling van neuroborreliose door kinderartsen, lijkt neuroborreliose zeldzaam in Nederland ten opzichte van EM.

## Diagnostiek

De gouden standaard voor de diagnostiek van LB is de kweek. Deze is echter alleen bij huidafwijkingen in een redelijke frequentie (60-80 procent) positief en wordt hiervoor dan ook aanbevolen indien faciliteiten in het laboratorium beschikbaar zijn. PCR, indien beschikbaar, wordt met name aanbevolen bij de diagnostiek van huidmanifestaties en artritis; voor de sensitiviteit van PCR bij neuroborreliose zijn zeer wisselende resultaten beschreven, zodat een negatief resultaat weinig zegt. Hetzelfde geldt voor de PCR op urine.

Serologie is de laboratoriumdiagnostiek van eerste keuze. IgM-antistoffen tegen *Borrelia* zijn doorgaans drie weken na infectie aantoonbaar, IgG-antistoffen na zes weken. Zoals bekend, is de specificiteit van de serologie niet 100 procent en breed routinematig testen zal dus een hoog aantal vals-

positieve resultaten opleveren. De gebrekkige specificiteit heeft twee oorzaken. De eerste oorzaak is kruisreactiviteit van niet specifiek tegen *Borrelia* gerichte antistoffen (met name in IgM). Met behulp van een immunoblot kan tot op zekere hoogte onderscheid worden gemaakt tussen specifieke en niet-specifieke antistoffen. Daarnaast bestaat reactiviteit van antistoffen die wel specifiek tegen *Borrelia* gericht zijn, maar waarbij de aandoening van de patiënt geen verband houdt met de aangetoonde antistoffen. De patiënt heeft dan eerder een – vaak asymptomatische – infectie met *Borrelia* doorgemaakt en de hierbij gevormde antistoffen kunnen jaren persisteren. Een voorbeeld van deze laatste categorie patiënten: bij een boswachter die zich presenteert met een polyarthritis en erosieve afwijkingen in de gewrichten en een positieve *Borrelia*-serologie heeft vrijwel zeker geen Lyme-borreliose, maar reumatoïde artritis. In deze situatie zal het uitvoeren van een meer specifieke test als een immunoblot dus ook geen meerwaarde hebben, omdat ook deze positief zal zijn; het betreft hier immers 'ware' antistoffen tegen *Borrelia*. De werkgroep adviseert in het algemeen niet te testen bij situaties waarin de a priori kans op Lyme-borreliose zeer klein is; een positief testresultaat geeft hier meer verwarring dan echte informatie over de oorzaak van de klachten van de patiënt.

Aangezien de specificiteit van de Western Blot hoger is dan die van ELISA's en IFA's adviseert de werkgroep deze test met name te gebruiken in situaties met een lage of matige voorafkans op Lyme-borreliose en een ziekte duur langer dan zes tot acht weken. Hierbij sluit een negatieve blot de diagnose Lyme-borreliose niet geheel uit, en bewijst een positieve blot niet dat de klachten van de patiënt door een *Borrelia*-infectie worden veroorzaakt. Bij een kortere ziekte duur is vervolgs-serologie zeer informatief. Bij een zeer hoge a-priori kans op Lyme-borreliose voegt de Western Blot niet veel toe aan een positief ELISA- of IFA-resultaat.

De werkgroep doet geen specifieke aanbevelingen over welke ELISA's, IFA's en Western Blots de voorkeur verdienen. Bij de totstandkoming van de aanbevelingen hebben wij hierover wel literatuur verzameld. Aan de hand hiervan hopen wij in de nabije toekomst in dit tijdschrift nog op deze vraag in te kunnen gaan.

De richtlijn geeft voor verschillende manifestaties aanbevelingen met betrekking tot de diagnostiek. Deze zijn ook zeer kort samengevat in *tabel 1*.

### Huidaandoeningen

Bij een vroege Lyme-borreliose dient rekening te worden gehouden met (nog) negatieve serologie. Bij typisch erythema migrans beveelt de werkgroep derhalve aan géén serologisch onderzoek te verrichten en te behandelen op basis van het klinisch beeld. Indien twijfel aan deze diagnose bestaat (atypisch EM) wordt aanbevolen diagnostiek naar andere aandoeningen te doen (KOH-preparaat, histologie), en daarnaast voor de diagnostiek op *Borrelia* bij voorkeur een kweek of PCR op een huidbiopt te doen. Indien dit niet mogelijk is, is serologie (bepaling van IgG- en IgM-antistoffen) alsnog aanbevolen, met de kanttekening dat deze fout-negatief kan zijn en moet worden herhaald.

Bij *Borrelia*-lymfocytroom, vooral gelokaliseerd op de oorlel of de tepelhof, is serologie in 70 tot 80 procent van de patiënten positief, terwijl bij acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) vrijwel altijd antistoffen aantoonbaar zijn. Bij klinische verdenking op deze aandoeningen wordt wel serologie aangeraden; bij verdenking op ACA kan dit onderzoek tot bepaling van IgG-antistoffen beperkt blijven.

### Neuroborreliose

Neuroborreliose manifesteert zich in de overgrote meerderheid van de gevallen bij volwassenen als een meningoradiculitis. Bij kinderen komen vaker meningeale prikkelingsverschijnselen en koorts voor.<sup>6</sup> Ook een geïsoleerde perifere facialisparesis (PFP) wordt vaker bij kinderen gezien. Bij volwassenen met een PFP adviseert de werkgroep dan ook om niet routinematig te testen op Lyme. Testen wordt uitsluitend aangeraden wanneer andere symptomen als koorts, artritis, erythema migrans (in de anamnese) bestaan of wanneer de paresis dubbelzijdig is. Bij kinderen met een PFP wordt wel aanbevolen routinematig antistoffen tegen *Borrelia* te bepalen.

Voor de radiculopathie bij volwassenen geeft de werkgroep in grote lijnen dezelfde aanbeveling als bij de PFP: IgG-, en bij kort bestaande afwijkingen ook IgM-antistoffen bepalen

in serum wanneer geen hernia of herpes zoster aanwezig is. Bepaling van antistoffen is met name geïndiceerd wanneer de patiënt een recente tekenbeet, een EM of een artritis heeft gehad.

Bij 5 tot 15 procent van de patiënten met neuroborreliose is de serologie negatief en zijn antistoffen uitsluitend in de liquor cerebrospinalis aantoonbaar.<sup>6</sup> Dit betreft dan patiënten met een korte ziekte duur. Het is daarom bij een korte, sterk voor Lyme-borreliose verdachte anamnese geïndiceerd om ook bij negatieve serologie de liquor cerebrospinalis te testen op de aanwezigheid van antistoffen tegen *Borrelia*.

### Artritis en carditis

Lyme-artritis manifesteert zich met name in het kniegewricht. Daarom is het bij een artritis van de knie nuttig om na uitsluiting van gangbare oorzaken IgG-antistoffen tegen *Borrelia* te bepalen. Aangezien artritis een late manifestatie van Lyme is, is het bepalen van IgM-antistoffen niet zinvol. Bij artritiden van andere gewrichten beveelt de werkgroep aan alleen serologie te doen indien ook andere verschijnselen aan Lyme-borreliose (tekenbeet, EM, karakteristieke neurologische verschijnselen) in de anamnese aanwezig zijn. Voor een onbegrepen atrioventriculaire geleidingsstoornis geldt hetzelfde principe: alleen testen bij verdachte anamnese. Aangezien deze carditis ook al vroeger in het ziektebeloop kan voorkomen, is er hier wel een plaats voor het meebepalen van IgM-antistoffen.

### Aspecifieke manifestaties

In de literatuur zijn zeer vele manifestaties van Lyme-borreliose beschreven. Sommige van deze manifestaties als uveitis en 'sudden deafness' zijn slechts incidenteel gedocumenteerd. Andere manifestaties als griepachtig ziektebeeld, spierpijn, stijfheid en vermoeidheid worden frequenter beschreven bij Lyme-borreliose, maar komen in de algemene populatie zo vaak voor dat testen hierop zeer vaak vals-positieve resultaten zal geven door de beperkte specificiteit van de testen. De werkgroep beveelt bij alle bovengenoemde manifestaties aan geen serologie te verrichten. Dit geldt ook na een tekenbeet; ook tekenbeten komen zeer vaak voor in de algemene populatie. Alleen in de aanwezigheid van ery-

Tabel 1. Diagnostiek zoals aanbevolen in de CBO-richtlijn Lyme-borreliose

	KWEEK	PCR	IgM ANTISTOFFEN	IgG ANTISTOFFEN
EM	–	–	–	–
atypisch EM	+	+	+	+
vroege neuroborreliose	–	– <sup>1</sup>	+	–
PFP bij volwassene	–	–	– <sup>2</sup>	– <sup>2</sup>
PFP bij kind	–	– <sup>1</sup>	+	+
late NB	–	–	–	+
artritis knie	–	+	–	+
artritis ander gewricht	–	–	– <sup>3</sup>	– <sup>3</sup>
AV-blok	–	–	– <sup>3</sup>	– <sup>3</sup>
ACA	+	+	–	+
andere klachten	–	–	–	–
follow-up na Lyme	(+) <sup>4</sup>	(+) <sup>4</sup>	–	–

<sup>1</sup> DOOR DE WISSELENDE SENSITIVITEIT VAN DE PCR SLUIT EEN NEGATIEVE TEST DE DIAGNOSE ABSOLUUT NIET UIT.

<sup>2</sup> ALLEEN AANBEVOLEN BIJ EM, RADICULOPATHIE, ARTRITIS OF KOORTS IN DE ANAMNESE, EN BIJ DUBBELZIJDIGE PFP.

<sup>3</sup> ALLEEN AANBEVOLEN BIJ EM OF OBJECTIEVE NEUROLOGISCHE VERSCHIJNSELEN IN DE ANAMNESE.

<sup>4</sup> ALLEEN DOOR KWEEK OF PCR KUNNEN ECHE MICROBIOLOGISCHE RECIDIEVEN AANGETOOND WORDEN. DE WAARDE VOOR DE PRAKTIJK VAN DEZE TESTEN IS ECHTER ZEER BEPERKT, OMDAT ZIJ VRIJWEL NOOIT POSITIEF ZIJN.

thema migrans of objectieve neurologische afwijkingen is testen zinvol.

### Therapie

De werkgroep adviseert erythema migrans te behandelen met doxycycline 100 mg 2dd gedurende 10 dagen. De effectiviteit van deze dosering en therapieduur is bewezen.<sup>7</sup> Een langere therapieduur is niet zinvol. De effectiviteit van 100 mg idd doxycycline is nooit onderzocht. Als tweede en derde keuze noemt de werkgroep amoxicilline 3dd 500 mg 14 dagen en azitromycine idd 500 mg per dag gedurende vijf dagen. Deze laatstgenoemde middelen zijn eerste en tweede keuze bij kinderen. Voor de behandeling van neuroborreliose wordt traditioneel ceftriaxon (idd 2g/14 dagen) gebruikt en ook door de werkgroep geadviseerd. Er bestaan geen vergelijkende onderzoeken met penicilline G of doxycycline. In open onderzoeken liet doxycycline echter slechts matige resultaten zien, zodat dit als derde keuze, na ceftriaxon en penicilline G is genoemd. Er bestaat geen bewijs voor het nut van een behandelingsduur langer dan 14 dagen. Bij vroege gedissemineerde Lyme-borreliose zonder meningitis liet behandeling van ceftriaxon gedurende 14 dagen, geen verschil zien met doxycycline gedurende 21 dagen, zodat de werkgroep beide alternatieven adviseert.

Bij late manifestaties van Lyme-borreliose zijn de succespercentages met een langere therapieduur hoger. Bij Lyme artritis en ACA adviseert de werkgroep dan ook een therapie van doxycycline gedurende 30 dagen. Bij chronische neuroborreliose wordt ceftriaxon gedurende 30 dagen geadviseerd.

Twee dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken hebben laten zien dat langere antibiotische behandeling bij persistente klachten na Lyme-borreliose niet zinvol is.<sup>8</sup> De werkgroep adviseert alleen antibiotica voor te schrijven na eerder behandelde Lyme-borreliose indien actieve Lyme-borreliose met kweek of PCR is aangetoond. Serologie is hier niet zinvol.

### Preventie

Algemene preventie door het dragen van beschermende kleding, aanbrengen van diethyl toluamide (DEET) bij grote risico's en snel verwijderen van teken wordt door de werkgroep aangeraden. Niet kosteneffectief zijn onderzoek van verwijderde teken op *Borrelia*, serologische diagnostiek bij alle personen die een tekenbeet hebben gehad en het geven van antibiotische profylaxe na een tekenbeet. Deze laatste maatregelen worden dan ook niet aangeraden.

### Referenties

1. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Lyme-borreliose. ISBN 90-76906-89-0. 2004, Van Zuiden Communications BV, Alphen a/d Rijn.
2. Wang G, Dam AP van, Schwartz I, Dankert J. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(4):633-53.
3. Boon S van den, Pelt W van. Verdubbeling consulten voor tekenbeten en ziekte van Lyme. Onderzoek in de huisartspraktijk: 1994 en 2001. *Infectieziektenbulletin* 2003;5:162-3.
4. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333(20):1319-27.
5. Kuiper H. Klinisch spectrum en incidentie van Neuroborreliose in Nederland in 2001. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148(14):670-3.
6. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;115:399-423.
7. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138(9):697-704.
8. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345(2):85-92.

**A.P.van Dam, arts-microbioloog, afd. Medische Microbiologie, LUMC, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel. (071) 526 35 85, fax (071) 524 81 48, e-mail: a.van\_dam@lumc.nl**

**J.F.P. Schellekens, arts-microbioloog, RIVM-LIS, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, tel. (030) 274 91 11**

# Malaria, de moeder aller koortsen

R.W. SAUERWEIN

**Rede, uitgesproken op 10 januari 2003 ter gelegenheid van de benoeming tot Bijzonder Hoogleraar in de Tropische Parasitologie aan de Medische Faculteit van de Radboud Universiteit Nijmegen.**

Malaria maakt deel uit van de as van het tropenkwad: malaria, tbc en Aids. De schurkenparasiet die deze ziekte veroorzaakt, doodt iedere 18 uur evenzoveel slachtoffers als vielen op 11 september 2002; het gevolg is dat *Ground Zero* zich uitstrekt van Senegal tot aan Mozambique.

Wij moeten de moeder aller koortsen bestijden tot in de verste uithoeken van de aarde tot alle bronnen volledig zijn uitgerooid. Daarom behouden wij ons het recht voor tot preventieve actie met een brede alliantie van bondgenoten. 'You are either with us or with the parasites'.

Ach, dames en heren, was Bush maar tropenarts!

Infectieziekten, veroorzaakt door voor ons exotische parasieten als *Leishmania*, *Trypanosoma* en *Plasmodia*, vormen een gigantische ziektelast in de tropen, maar niet in streken met een gematigd klimaat. Wetenschappelijke en technologische vernieuwingen komen vrijwel uitsluitend uit rijke landen die gefocust zijn op hun eigen problemen en markten. Met uitzondering van een enkele oliestaat, met rijkdom bij slechts een beperkt aantal families, bevinden zich geen rijke landen in de tropen. Gevolg is dat veel tropische parasitosen worden behandeld met dezelfde middelen en methoden als 50 jaar geleden. Zo is arsenicum nog steeds eerstelijns geneesmiddel bij slaapziekte.

Onze vakgroep onderzoekt *plasmodia*, de verwekkers van de malaria. Veel van de inhoud van dit betoog over malaria staat model voor de strijd tegen andere tropische parasitosen.

Hoe win je eigenlijk een oorlog? Ik heb daartoe *The art of War* van Sun Tzu geraadpleegd. Een boek dat 2000 jaar geleden werd geschreven door een Chinese oorlogsfilosoof en dat gaat over inzicht in de fysieke, politieke en psychologische aspecten van conflicten. Meester Sun wijst ons de weg: "Voor de oorlog bestaan twee uitdagingen: de tegenstander en de politiek. Observeer hun gedrag en kom zo achter hun plannen en acties". Uit de overlevering weten wij dat de 'Moeder aller Koortsen' al zo'n 8000 jaar bekend is en geassocieerd werd met de aanwezigheid van moerassen; de term 'malaria', afkomstig van het Italiaanse *Mal-Aria* (slechte lucht) duikt in de literatuur op in de 18de eeuw. Tot ruim 100 jaar geleden was de verwekker onbekend en dacht men de ziekte op te lopen door het drinken van water of inademen van lucht afkomstig uit het moeras. Onze Linnaeus dacht dat moerasklei de oorzaak was, maar na Leeuwenhoeks ontdekking van de microscoop moest het wel een bacterie zijn. *Bacillus malariae* werd dan ook spoedig gevonden in het bloed van konijnen na injectie van moeraswater. Dit had echter niets met de echte verwekker van malaria te maken.

De malariaparasiet werd uiteindelijk in 1880 voor het eerst gezien door de Franse arts Laveran in het bloed van een

soldaat in Algerije. De eerste speculaties over de betekenis van de mug voor de verspreiding van malaria dateren uit de eerste helft van de 19de eeuw. In 1897 liet Ross zien dat de overdracht van vogelmalaria via de mug liep. Ongeveer tegelijkertijd vonden Italianen dat ook humane malariaparasieten zich ontwikkelden in muggen. Bittere strijd volgde over de claim op ontdekking waarbij Ross aan het langste eind trok en in 1902 als enige de Nobelprijs ontving.

*Plasmodium* parasieten komen ons lichaam binnen via injectie van geïnfecteerd muggenspeeksel en verschuilen zich direct in levercellen voor rijping en deling. Na een kleine week springt de geïnfecteerde levercel open en werpen de parasieten zich in de bloedbaan om in seconden RBC's binnen te dringen. RBC's worden als broedkamer gebruikt voor zich asexueel vermeerderende parasieten. Na twee etmalen barsten RBC's open en wordt een twintigtal nakomelingen geboren die opnieuw RBC's infecteren.

Vrijgekomen bloedstadia geven malariaklachten met koorts en griepachtige verschijnselen. Bij de kwaadaardige *Malaria tropica* veroorzaakt door *P. falciparum* (Pf), kunnen geïnfecteerde RBC's de bloedvaten van organen en met name de hersenen verstoppen. Ook gaan veel RBC's verloren en kan bloedarmoede ontstaan. Hersenmalaria en ernstige anemie zijn de meest geveerde complicaties van *falciparum*-malaria.

Een kleine fractie in het bloed transformeert tot mannetjes- en vrouwtjesparasieten. Slechts wanneer deze seksuele vormen worden opgenomen door een bloedzuigende mug, vindt bevruchting in de muggenmaag plaats. Na succesvolle paring verschijnen zogenoemde sporozietvormen in de speekselklier. Vrouwtjesmuggen nemen om de paar dagen een bloedmaal en injecteren enkele tientallen sporozieten in het nieuwe slachtoffer. Op deze wijze verspreidt de parasiet en de ziekte zich in de humane populatie.

## Het slagveld

Er is meer malaria dan ooit, maar een ongeluk bij een geluk: er is geen malaria meer in de VS en Europa. De wereldwijde malariacampagne van de Wereldgezondheidsraad van 1965-1969 leidde tot uitroeiing van endemische malaria in onze streken. Het laatste geregistreerde geval in Nederland dateert van 1959; in 1945 trad nog een epidemie van 10.000 gevallen op in Zaandijk.

Deze malariacampagne, gebaseerd op DDT-sproeien en gebruik van het antimariamiddel chloroquine leidde in een enkel geval tot spectaculaire teruggang van malaria, zoals bijvoorbeeld in Sri Lanka, Brazilië en Madagaskar waar malaria nagenoeg verdween. Op het Afrikaanse continent was geen enkel effect door het enorme en onbestrijdbare Anopheles-reservoir. Uiteindelijk werd het programma gestopt toen zich onder andere resistentie tegen DDT ontwikkelde. Er bestaat in Nederland in sommige segmenten van de samenleving bezorgdheid over terugkeer van de malariamug door een verruimd ecologisch beleid en dus ook van de endemische malaria. In een onderzoek, dat wij uitvoeren sa-

men met Willem Takken van de LUW, zijn inderdaad larven van *Anopheles*-muggen gevonden in de uiterwaarden van de grote rivieren, maar het niveau van onze gezondheidszorg staat niet toe dat er een voldoende aantal parasietdragers zal zijn voor terugkeer van endemische transmissie. Het zal dus blijven bij importmalaria. Dit zijn ruim 400 geregistreerde gevallen per jaar en een enkel sterfgeval bij een reiziger.

Voor bestrijding van malaria was gedurende 300 jaar tot de Tweede Wereldoorlog alleen de schors van de Cinchona-boom uit Peru beschikbaar met als werkzame stof kinine. De Nederlanders verwierven een wereldmonopolie door aanleg van grote plantages op Java waaraan een einde kwam door de Japanse bezetting in de Tweede Wereldoorlog.

Andere antimalariamiddelen waren vooral producten van de oorlogsindustrie. In de Tweede Wereldoorlog ontwikkelden de Amerikanen *chloroquine* en de Engelsen *paludrine*. De Vietnam-oorlog leverde nog eens *mefloquine* op. Uit een totaal van 1.223 nieuwe geneesmiddelen die werden ontwikkeld tussen 1975 en 1996, kwamen slechts drie nieuwe antimalariamiddelen voort. Een pijnlijk klein aantal voor een ziekte waaraan een derde van de mensheid blootstaat. Hoe komt dit?

Met de afstoting van de koloniën verdween de interesse, gedurende ongeveer 25 jaar tot het einde van het vorige millennium, in tropische ziekten en dus ook in malaria. De situatie was toen volledig uit de hand gelopen.

Belangrijkste reden was de ontwikkeling van resistentie tegen chloroquine. Na bijna 30 jaar gebruik trad in Afrika vanaf eind 1970 een snelle uitbreiding van resistentie op met catastrofale gevolgen. Het aantal ziekenhuisopnames en dodelijke slachtoffers groeide in de jaren 1980 tot 1990 met een factor 2 tot 3. In Kinshasa steeg in vier jaar het aantal kinderen met malaria van 30 naar 56 procent van alle ziekenhuisopnames. Daarmee steeg dus de belasting van de Afrikaanse gezondheidszorg door malaria met een factor 3. De grootste malaria-epidemie ooit voltrok zich in Ethiopië in 1992 toen 20.000 mensen stierven in enkele maanden. In 1990 overleden meer mensen aan malaria dan in 1960 en niet alleen vanwege de groeiende wereldbevolking.

### **Niet alleen medische maar ook economische gevolgen**

De invloed van gezondheid op economische ontwikkelingen was een ondergeschoven kind, maar werd recentelijk door macro-econoom J. Sachs belicht. Malaria blijkt een belangrijke onafhankelijke factor die armoede bevordert en in standhoudt. Malaria heeft Afrika mogelijk een valse handelsstart gegeven. Mondiaal was handel tussen malaria- en niet-malariagebieden lange tijd minimaal en beperkte zich in Afrika tot de kuststroken. De ontsluiting van Afrika in het midden van de 19<sup>e</sup> eeuw werd post of propter pas een feit toen voldoende kinine beschikbaar kwam. Of, zoals rond 1850 Ranavalona III, koningin van Madagascar, zei: "tazo" en "hazo", respectievelijk koorts en oerwoud, vormen de beste bescherming voor ons koninkrijk.

Het begint nu tot de rijke landen door te dringen dat malaria mede verantwoordelijk is voor de blijvende armoede op het Afrikaans continent, dat 90 procent van de mondiale malariasterfte draagt. Per dag sterven ruim tweeduizend, vooral jonge Afrikaanse kinderen en zwangere vrouwen, aan *Malaria tropica* en per dag ontstaan ruim een miljoen nieuwe klinische gevallen. En als er niets wordt gedaan, zal dit aantal in 20 jaar zijn verdubbeld. Als zodanig drukt malaria de

economische en opleidingsprestaties. Schoolverzuim van Keniaanse kinderen door malaria is 11 procent op de lagere scholen. 600.000 kinderen in Afrika krijgen jaarlijks hersenmalaria van wie jaarlijks ongeveer 100.000 restverschijnselen overhoudt waaronder leerstoornissen. Een op de vier overleden jonge kinderen in Afrika is slachtoffer van malaria. Er bestaat een sterke relatie tussen kindersterfte en hoge geboorteaantallen. Ouders stemmen het geboortecijfer af op het aantal gewenste kinderen dat zal overleven. Maar veel kinderen remmen de arbeidsbijdrage van de vrouw en verminderen de investeringen in het individuele kind. Een kind dat in het derde levensjaar overlijdt, is voor het gezin niet alleen een emotionele maar ook een economische schadepost.

Malaria-endemische landen zijn dus niet alleen armer maar vertonen een zesmaal lagere economische groei per hoofd van de bevolking. En armoede bevordert weer malaria omdat geen geld kan worden besteed aan behandeling en preventie. Waar malaria gedijt, bestaat armoede. Een oplopende kloof tussen arme en rijke landen met alle gevolgen van dien.

### **Hoe nu verder?**

#### **Eerst het beleid**

Het huidige Nederlandse beleid is gericht op zorgverbetering voor de zwakste groepen en de armste landen, die worstelen met implementering van operationele kanten van de gezondheidszorg. Beleid en uitvoering worden bepaald door de lokale vraag. Een humaan en politiek correct uitgangspunt voor een land met een koloniaal verleden, maar in mijn optiek biedt het geen voldoende bijdrage aan een oplossing op termijn. 'Dweilen met de kraan open en uiteindelijk toch verzuipen', omdat er onvoldoende kennis is en onvoldoende gereedschap voor langetermijncontrole: te weinig goedkope antimalariamiddelen en geen malariavaccins.

Met het verlies van onze koloniën daalde de prioritering en budgettering van door Nederland gefinancierd tropenonderzoek. Expertise op het gebied van tropische infectieziekten brokkelde in Nederland af tot kleine geïsoleerde kennis-eilandjes die kwetsbaar zijn in de nog immer niet geluwde universitaire bezuiningsstorm.

Geen aantrekkelijk carrièreperspectief voor jonge academici en dat wordt gevoeld. Wat in de tropen niet wordt opgebouwd dreigt nu ook op Nederlandse bodem te versralen. Tot op de huidige dag staat Nederlandse expertise op onderdelen op een voortrekkerspositie, internationaal erkend maar stiefmoederlijk behandeld in eigen huis. Een mogelijk lichtpunt is het landelijke beleidsinitiatief TOPIZ voor meer politiek maatschappelijk draagvlak ter bestrijding van infectieziekten in het algemeen, met ook aandacht voor internationale problematiek.

Resultaatgerichte samenwerking met gedeelde verantwoordelijkheid tussen noord en zuid is de weg voorwaarts. In mijn optiek is in de tropen niet alleen klinische zorg maar ook onderzoek noodzakelijk.

Of, zoals minister Nehru van India ooit zei: "*Because we are a poor country, we cannot afford NOT to do research.*"

#### **Toegepast en fundamenteel onderzoek**

Onderzoek door lokale experts voor lokale vraagstellingen maar van internationaal niveau, zal het wervend vermogen verbeteren en ook de gezondheidszorg. Maar de beste Afri-

kaanse onderzoekers zitten nu vaak in het noorden en komen niet naar huis als er geen betere werkomstandigheden zijn. Opbouw van infrastructuur, onderzoekscultuur en goed financieel management horen daarbij.

Naar mijn mening is de beste investering het scheppen van een langdurige samenwerking met enkele zorgvuldig gekozen instituten die ingebed zijn in de gezondheidszorg, opleiding en onderzoek van de regio. Hierbij moet goed worden opgelet dat geen eenzijdige afhankelijkheid ontstaat. Met uitwisseling van onderzoekers snijdt het mes aan twee kanten: kennisopbouw in landen waar de problemen zijn opdat de 'brain drain' stopt en onderzoekers uit het noorden die vraagstellingen uit het veld aanpakken.

Voor concreet resultaat zou Nederland zich naar mijn idee het beste kunnen richten op landen met voldoende stabiliteit en op streken met economische potentie, zoals toeristengebieden, havens, hoogwaardige agrarische gebieden of kostbare mijnstreken. Niet de armste landen of die waar de meeste NGO's zitten.

Malaria komt voor in arme gebieden maar de malariabestrijding zelf is ook armlastig. De hoeveelheid geld die nu aan malaria wordt gespendeerd zou de afronding moeten zijn van de miljarden die nodig zijn. Er is zeker dertig keer meer geld voor onderzoek en productontwikkeling nodig dan de tot nu toe schamele 100 miljoen Amerikaanse dollars per jaar; een fractie van de bedragen die aan andere belangrijke ziekten als diabetes, kanker of Aids worden besteed.

Een bemoedigende ontwikkeling is de uitbreiding van publieke fondsen, maar een probleem is de vrijwel volledige afwezigheid van de industriële investeringen. Grote farmaceutische bedrijven zijn terughoudend omdat geen winstgarantie bestaat. Het *National Institute of Health* in de VS heeft niet langer gewacht en drie jaar geleden zelf een aparte unit gebouwd voor de productie van malariavaccins. De Europese Unie stimuleert samenwerking van onderzoeksgroepen in consortia en heeft het *European Malaria Vaccine Initiative* geïnstalleerd voor productie en testen van vaccins. Als vervanging voor de private ondernemingen wordt gezocht naar een soort publieke Europese malaria-multinational, een complex juridisch concept.

Een nog ambitieuzer Europees initiatief ligt in het verschiet, waarbij een samenwerkingsverband wordt aangegaan met Afrikaanse centra voor de *Poverty Related Diseases*: malaria, tbc en Aids. Een krachtige Nederlandse profilering in deze politieke arena is gerechtvaardigd en gewenst.

### Strategie voor de aanval op de parasiet

Meester Sun: "Een koning in het oude China vroeg zijn arts wie het meest bedreven was in de geneeskunst. Hij antwoordde: "Mijn oudste broer kent de ziel van de ziekte en verwijdert deze voordat deze vorm krijgt. Hij geneest de ziekte in zijn minuscule vorm zodat zijn naam zich niet verspreidt. De beste aanval is die waarbij de tegenstander zich niet weet te verdedigen; verschijn op het moment dat je niet wordt verwacht en zij ongeprepareerd zijn."

Met welke wapens kunnen wij de parasiet verrassen?

- Effectieve en goedkope geneesmiddelen. Controle met antimalariamiddelen alleen zal zeer moeilijk zijn, zelfs als het te beperkte areaal zal worden uitgebreid. Resistentieontwikkeling zal niet in de hand kunnen worden gehouden door onjuist gebruik in ontwikkelingslanden waar handel, voorschrift en gebruik van geneesmiddelen onmogelijk te reguleren is.

- Insecticide-geïmpregneerde bednetten om het contact tussen mens en Anophelesmug te voorkomen. Een aantal grote Afrikaanse onderzoeken liet tot 50 procent reductie in letaliteit zien. Een geweldig succes en de huidige slogan van de Wereldgezondheidsraad is dan ook 'iedereen onder een klamboe'. Het succes stagneert echter door groeiende insecticideresistentie en marketingproblemen.
- Slechts met beschikbaarheid van een malariavaccin zal controle in veel gebieden mogelijk zijn.

### Vaccinatie

Het doel van een vaccin is het geheugen van het immuunsysteem te trainen met een onschadelijk vorm of fragment van de malariaparasiet. Wanneer vervolgens het lichaam in contact komt met de natuurlijk voorkomende schadelijke parasiet, kan een beschermende afweerreactie vanuit dit geheugen direct plaatsvinden en wordt ziekte of erger voorkomen. Dus voorkomen is beter dan genezen; met één serie immunisaties induceert men bescherming die levenslang wordt onderhouden door natuurlijke infecties. In de natuur lijkt dit zo te werken, want kinderen overlijden maar volwassenen Afrikanen niet. Zij hebben na veelvuldige infectie op jonge leeftijd, een natuurlijke immuniteit opgebouwd.

Met dit gegeven werden in de oorlogsjaren door de Amerikanen een paar honderd krijgsgevangenen (uitsluitend Duitsers en Italianen) geïmmuniseerd met twee tot drie miljard formaline-geïnactiverde Plasmodia; als test voor de bescherming volgde een zogenaamde *challenge*, dat is een experimentele besmetting met levende parasieten. Met experimentele malariabesmetting bij mensen had men al ervaring vanwege syfilis. Hoe zit dat?

De periode voor de Eerste Wereldoorlog was intellectueel, artistiek maar ook seksueel nogal avontuurlijk, hetgeen leidde tot een sterke toename van het aantal syfilisgevallen. Als behandeling van syfilis had men bedacht dat warmetherapie misschien wel zou kunnen werken, omdat de bacterie slecht gedijde bij hogere temperaturen. In 1917 startte Julius Wagner von Jauregg injecties met Plasmodia die hij na enkele koortsaanvallen afkapte met kininebehandeling. Het resultaat was dat milde gevallen inderdaad verbeterden! Dit was de start van de malariatherapie in Europa en de VS met behandelingen van tienduizenden patiënten tussen 1922-1950. Von Jauregg kreeg de Nobelprijs in 1927.

Bij de eerdergenoemde *challenges* na immunisatie met formalinebehandelde parasieten, bleek niemand beschermd en dit betekende geen verdere financiering.

Eind jaren '60 kwam er opnieuw geld voor vaccins beschikbaar en ditmaal voor experimenten met geïnfecteerde muggen die radioactief waren bestraald. Het idee was dat de bestraalde parasieten in de muggen nog wel leefden maar zich niet meer in de mens zouden kunnen vermeerderen. De door de bestraling verzwakte parasieten zouden zich nog maar gedeeltelijk in de lever ontwikkelen maar niet in staat zijn een bloedinfectie en dus ziekte te veroorzaken. Dat bleek ook zo! Na een lange serie muggenbeten bleken de sporozoieten voldoende prikkel voor het immuunsysteem. Bij een *challenge* bleken alle vrijwilligers beschermd, echter alleen na de beten van 1.000 bestraalde muggen. Een mega prikaccident maar het principe werkte! Leuk voor in het laboratorium, maar niet haalbaar voor industriële toepassing.

Er kwamen andere opties. In de tachtiger jaren kwam de opmars van de moleculaire biologie met de mogelijkheid van grootschalige en goedkope productie van losse eiwitten. Als

nu een paar belangrijke Plasmodium-eiwitten alleen of in combinatie zouden worden ingespoten, had je als het ware een stukje parasiet dat genoeg was voor het opwekken van bescherming. Dit schiep verwachtingen die ook door een aantal prominente malaria-onderzoekers krachtig werden gevoerd. In 1990 zou het vaccin een realiteit zijn. Een typisch geval van amateuristische overmoed! Men had namelijk nog geen benul welk eiwit de juiste kandidaat was; van slechts een paar willekeurige eiwitten wist men dat zij *in vitro* of in diermodellen enige potentie hadden, maar bij de mens was hierover niets bekend. Bovendien werd de complexiteit van industriële productie en uitvoering van grootschalige klinische onderzoeken zwaar onderschat. Illustratief was de gang van het Spf66-vaccin van de Columbiaan Patarroyo. Ondanks een veelbelovende start bleek na negen onderzoeken en bijna 10.000 geïmmuniseerde vrijwilligers dat dit vaccin uiteindelijk niet effectief was. Toen ook andere resultaten tegenvielen, daalde het enthousiasme en dus het geld voor vaccins opnieuw.

Intussen bleven tientallen recombinant eiwitten in de pre-klinische fase hangen; slechts 1 grote farmaceut waagde zich actief aan de malaria vaccins. Het door hen ontwikkelde RTS,S-vaccin is op dit moment het beste met gedeeltelijke bescherming voor enkele maanden.

### Waar liggen de uitdagingen anno 2004?

#### 1. Formulering van de huidige vaccinkandidaten

Doel is het oproepen van een beschermende immuunrespons. De gewenste kwaliteiten van de immuunrespons hangen af van het levensstadium van de parasiet waarmee wordt gevaccineerd.

Voor levensstadiumvaccins zijn T-cellen en cytokinen nodig; voor sporozoieten, a-seksuelen en seksuele stadia zijn antistoffen nodig. De details van deze immuunrespons zijn echter nog onvoldoende bekend. Voor inductie van de gewenste immuunreacties is juiste presentatie van het antigeen en adjuvantiagebruik van groot belang. Voor een groot deel dus nog *trial and error*.

#### 2. Keuze van nieuwe vaccinkandidaten

De vaccins die we nu hebben zijn min of meer toevallig gevonden. De genetische kaart van Pf is nu bekend en een systematische zoektocht naar andere c.q. betere kandidaten is mogelijk en wenselijk.

#### 3. Het industriële productieproces

GMP-productie en kwaliteitsbewaking volgens industriële normen is gezien het beperkte aantal vaccins tot nog toe, een relatief onontgonnen gebied. Uitbreiding van allianties met biotechnologische bedrijven en farmaceutische industrieën is onontbeerlijk voor voortgang.

#### 4. Capaciteit voor klinische onderzoeken in Europa en vooral in Afrika

Tot nu toe zijn vier Europese centra actief met het testen van vaccins bij mensen, waaronder het UMC St Radboud. Zeven Afrikaanse landen hebben nu één of maximaal twee centra voor klinische onderzoek en dat is eigenlijk veel te weinig. De meest belangrijke vraag is altijd: wat doet dit product bij de mens? Dit is cruciaal voor de complexe besluitvorming over het verdere beleid met de verschillende producten.

### Hoe verder aan de Katholieke Universiteit Nijmegen?

Met bovengenoemde uitdagingen is onze vakgroep volop aan de slag. Spin in het web van al deze activiteiten is het Centraal Dierenlaboratorium waar faciliteiten zijn voor muggen- en

parasietenkweek. De afdeling drijft op een team van zeer ervaren medewerkers en werd de afgelopen 10 jaar succesvol gerund door onze - zeer recente - ex-medewerker Wijnand Eling.

### Onze huidige vaccin kandidaat: Pfs48/45

De moeder aller vaccinkandidaten voor MP is al bijna 20 jaar het Pfs48/45-eiwit dat voorkomt op de membraan van seksuele stadia. In de tachtiger jaren werd onder aanvoering van Meuwissen en Ponnudurai aangetoond dat toevoeging van anti-Pfs48/45-antistoffen aan een muggenbloedmaal, de seksuele ontwikkeling en daarmee het ontstaan van geïnfecteerde muggen, volledig blokkeerden. Meer recent werden, in samenwerking met de afdeling Parasitologie van het LUMC te Leiden, parasieten gemaakt waaruit het Pfs48/45-gen experimenteel was verwijderd. Onomstotelijk werd vastgesteld dat Pfs48/45 betrokken is bij de koppeling van mannetjes- aan vrouwtjesparasieten. Daarmee is Pfs48/45 een achilleshiel van de parasietenparing.

Maar er is meer; dit eiwit blijkt te behoren tot een hele familie van eiwitten met een zogenaamd 6-Cys-motief. Vanuit onze vakgroep zet Ben van Schaijk zich in om de biologische functie van de andere familieleden in de seksuele cyclus te ontrafelen.

Het Pfs48/45-gen werd begin jaren '90 door de vakgroep Moleculaire Biologie aan deze universiteit gesequenced en tot expressie gebracht. Sindsdien wordt geworsteld om het weerbaarst eiwit in de natuurlijke vouwing te krijgen en te houden. Kortgeleden lukte het het team van Henk Stunnenberg hierin voortgang te boeken met expressie van juist gevouwen eiwitfragmenten. Will Roefen zal proberen aan te tonen dat deze fragmenten de gewenste transmissieblokkerende antistoffen induceren. In parallel kijkt Rob Hermesen, samen met onze Groningse collega's, of een mucosale immunisatieroute perspectieven biedt. Dit alles in aanloop naar de klinische productie en testfase.

### Nieuwe vaccinkandidaten

"We, and all other animals, are machines created by our genes", zei Richard Dawkins. Genoom van mens, muis, malariamug en malariaparasiet zijn nu bekend en openen een enorm veld van onderzoek met grote potentie op ontdekking van nieuwe geneesmiddelen en vaccins.

Zijn de huidige vaccinkandidaten de enige en juiste? We moeten aannemen dat in de rigoureuze testfase een merendeel van de producten om uiteenlopende redenen zal afvallen. Dus zijn meer kandidaten nodig. Hoeveel zijn er in principe?

Pf heeft ruim 5.300 genen, coderend voor ten minste even zoveel eiwitten. Aardig detail is dat de parasiet voor deze codekraak destijds werd geïsoleerd en opgekweekt in Nijmegen. Deze parasiet stamt uit de jaren '80 en was afkomstig van een malariapatiëntje uit de Haarlemmermeer dat nooit buiten Nederland was geweest. Een typisch geval van luchthavenmalaria waarbij een meegereisde tropenmug op strooptocht ging in de buurt van Schiphol.

Het genoom is te vergelijken met een telefoonboek met codes, zonder de achtergrond en relaties van de abonnees te kennen; van heel veel abonnees weten we überhaupt niet wat ze doen. De volgende stap is dan ook de inhoud van dit telefoonboek te koppelen aan de telefoonverbindingen op enig moment in de tijd. Zo kun je achter afspraken en activiteiten komen van de abonnees - of anders gezegd - achter de bio-

logische functies en interacties van de eiwitten. Door informatie van het genoom op enig moment in de parasitaire cyclus te koppelen aan het aanwezige eiwitprofiel, het proteoom, kun je erachter komen welke eiwitten op een bepaald moment belangrijk zijn. Een voorproefje hierop, met recente landelijke publiciteit, werd in samenwerking met de groep van Henk Stunnenberg genomen door de eerste proteoomanalyse van de seksuele stadia van Pf.

Met deze ingrediënten bevindt malaria en ook Nijmegen zich in *scientific pall position*. De verwachtingen zijn hoog gespannen en terecht, maar laten we de boog niet te snel opspannen. Kostbare investeringen in apparatuur en menskracht zijn nodig om daadwerkelijk tastbare resultaten te verkrijgen. Deze race is geen sprint maar een marathon.

### Klinisch onderzoek

In de ontwikkelingsfase van vaccins komt een moment dat het product bij mensen zal moeten worden getest. Gezien de strenge kwaliteitseisen aan product en wetenschappelijk onderzoek beginnen de kosten aanzienlijk op te lopen. Klinische vaccinonderzoeken volgen een stapsgewijs proces naar steeds omvangrijker testgroepen voor inzicht in veiligheid en werkzaamheid.

Fase I-onderzoeken waarbij de veiligheid van het vaccin en de immunrespons bij een kleine groep gezonde vrijwilligers wordt onderzocht. Dan volgen fase-II-onderzoeken waarbij de bescherming door het vaccin wordt getoetst door een experimentele malaria-infectie uit te voeren bij gezonde vrijwilligers.

Tot drie jaar geleden werden dergelijke onderzoeken alleen in de VS uitgevoerd. Enkele jaren geleden zijn wij als eerste in Europa begonnen met experimentele besmetting van gezonde vrijwilligers met geïnfecteerde muggen. Dit systeem in combinatie met de door ons ontwikkelde RTQ-PCR, voor zeer gevoelige bepaling van de parasitemie, geeft ons een krachtig en veilig model voor de bepaling van de effectiviteit van het vaccin en voor bestudering van de vroegste immunologische reacties bij natuurlijke infecties.

In 2001 werd het Centrum voor Klinische Malaria Studies (CCMS) in het UMC St Radboud te Nijmegen geopend en een eerste fase-I-onderzoek is inmiddels met succes afgerond. Door het team van Rob Hermsen en Denise Telgt zal over enkele maanden een door het primatencentrum in Rijswijk ontwikkeld Nederlands vaccin worden getest. Een aantal onderzoeken is nog in portefeuille, met niet alleen recombinant-eiwitten maar ook met plannen voor industriële productie van de reeds eerdergenoemde radioactief-bestraalde sporozoieten in samenwerking met een firma in de VS.

### Veldonderzoek

Meester Sun: "*Hertenjacht zonder gids eindigt slechts in de bush*", oftewel, op het terrein van de vijand zijn lokale gidsen nodig.

Tropische parasitologie in Nederland ontleent zijn bestaansrecht slechts aan intensieve samenwerking met instellingen in de tropen. Van onze kant werken Mike van der Kolk, Petra Schneider en Teun Bousema samen met instituten in Senegal, Burkina Fasso en Kenia om een beter inzicht te krijgen in malariatransmissie, geneesmiddelenresistentie en immuniteit. Tegelijkertijd wordt geïnvesteerd in verbetering van de expertise in deze centra.

### Onderwijs en patiëntenzorg

Maar er is niet alleen onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg verdienen extra aandacht om de kennisverschralling van tropische parasitosen te keren en de kwaliteit van patiëntenzorg te garanderen. Deze ziekten worden regelmatig in Nederland geïmporteerd door toenemend reis- en migratiegedrag en kunnen ernstige morbiditeit en soms letaliteit veroorzaken. Probleem is de grote diversiteit aan organismen en voor sommige de zeer lage frequentie van import.

De curricula van vele medische faculteiten besteden weinig aandacht aan parasitologisch onderwijs en de kennis onder artsen blijkt laag te zijn. Het blijft gissen naar de oorzaak van dit beleid maar het is zeker onterecht gezien de grote bio-evolutionaire en medische importantie.

Een kritische massa aan expertise is nodig voor onderwijs en klinische zorg, maar bezuinigingen hebben ons gebracht tot het kritische minimum. Met Jan Peter Verhave, die zich inzet voor onderwijs en kwaliteitshandhaving en Pieter Beckers die de klinische zorg coördineert, zoeken wij naar de mogelijkheden om het gewenste niveau te houden.

Landelijke bundeling van nascholing en intensievere samenwerking met onze partners in de regio, vormen ons huidige beleid maar wij drijven op kennisinvesteringen uit het verleden. Een situatie die een serieus beleidsplan vereist, willen wij referentiecentrum blijven.

Aan de hand van malaria heb ik getracht een beeld te geven van de complexiteit van de strijd tegen tropische parasitosen. Een kostbaar en langdurig proces en met een lange adem. In onze samenleving hoor je regelmatig dat Afrika moet worden beschouwd als een *lost continent* waar het een blijvende puinhoop is. Dat is te simpel en moreel verwerpelijk. De redenen voor de puinhopen zijn complex, en ook zeker met een rol van het nu rijke westen; zeker is ook dat een mens vol parasieten geen werkkraft heeft. Nieuwe goedkope vaccins en geneesmiddelen moeten van ons komen. Investeringen in tropische parasitosen en malaria zijn niet zaligmakend, zelfs niet aan een *Katholieke* Universiteit, maar zeer nodig; het feit alleen al dat in de 13<sup>de</sup> eeuw, 17 pausen aan malaria overleden, moet een argument zijn voor Nijmeegse langetermijnsteun.

*Prof. dr. R.W. Sauerwein, afd. Medische Microbiologie, sectie Parasitologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen*



# Het virus: tussen leven en dood

A.C.M. KROES

**Rede uitgesproken op 26 maart 2004 bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de medische microbiologie, en in het bijzonder de klinische virologie, aan de Universiteit Leiden.**

Als wij als mensen om ons heen kijken op onze planeet, zijn wij vaak verwonderd dat die zo rijk is aan allerlei levensvormen, zo verschillend in hun aard en hun omvang, van madeliefje tot olifant.

Dit nu, om te beginnen, is een ernstige misvatting. Het is oppervlakkige schijn.

Er zijn helemáál geen verschillende levensvormen op aarde, er is er slechts één.

Alles wat wij als leven aanduiden, is een onderdeel van een volledig identiek werkend, eenvormig proces. Alles hangt direct met elkaar samen en is ook uit elkaar voortgekomen. Die ene levensvorm, die op deze planeet bestaat, dateert van ruim drie miljard jaar geleden en al zijn uitingen werken volgens exact hetzelfde proces.

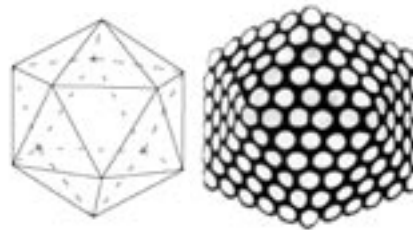
Wij begrijpen nu, dat dit een zeer complexe organisatievorm van materie is, die in staat is om zichzelf in stand te houden, door de informatie die nodig is voor zijn opbouw zorgvuldig te coderen en de benodigde energie voor die processen aan zijn omgeving te onttrekken. Er is slechts één universeel systeem waarmee de informatie wordt opgeslagen en één systeem van structuuropbouw, op basis van die code. Er zijn ontzettend veel variaties op zo'n systeem te bedenken maar, geheel tegengesteld aan al die onnoemlijke verscheidenheid die wij menen waar te nemen in levensvormen, niets van dat alles bestaat: er is maar één systeem, één vorm dus van wat wij dus noemen: leven. U weet, die code ligt vast in moleculen die wij nucleïnezuren noemen, DNA en RNA, de structuur wordt opgebouwd uit en door eiwitten, op basis van die code gemaakt. Die eenheid van al het leven is van belang voor een juist begrip van het vak waarover ik het met u wil hebben, de microbiologie, het vak over al het leven dat je niet met het blote oog kan zien. Het meeste leven op deze planeet is microbiologisch. Je *ziet* het niet maar je *merkt* het wel: ik wil het vooral hebben over microbiologie in relatie tot ziek worden. En binnen dat domein dan ook weer speciaal het contact met de micro-organismen die wij kennen als virussen.

## Wat zijn virussen?

Virussen als *micro-organismen*: dat is eigenlijk een twijfelachtige zaak, moet ik direct stellen. Want strikt genomen doen zij zelf niets: een virus is geen levende cel, zoals een bacterie dat wél is. Een virus is een rondzwevende code, verpakt in wat eiwitten. Echter, dat partikel is door die eiwitverpakking in staat om een echte cel, de eenheid van het leven, binnen te dringen en daar processen uit te voeren die ertoe leiden dat die arme cel allemaal nieuwe viruspartikels gaat maken, wel 100.000 per cel. Het virus is dus een stukje leven, dat even los is van een cel maar nog steeds evenzeer deel uitmaakt van hetzelfde systeem. Een virus is erg klein: er gaan

er ongeveer 10.000 op een puntje van een i. Een virus wordt volgens een strak systeem opgebouwd uit losse onderdelen, beschreven in de code. Vaak is de vorm heel herkenbaar, de eiwitten waaruit het viruspartikel bestaat vormen dan een regelmatig twintigvlak: een heel bijzondere structuur. Het is de grootste vorm van een lichaam met allemaal gelijke vlakken die er ook maar kan bestaan. U herkent die vorm vast ook meteen en zo niet, virussen zijn er overal: ook hier vindt u een voorbeeld van deze structuur.

Regelmatig twintigvlak (icosaeder): meetkundig (links) en opgebouwd uit viruseiwitten (rechts, voorbeeld: adenovirus met 252 eiwitmoleculen, 400.000 keer vergroot).



Ook wiskundigen zijn hierover bijzonder enthousiast, vandaar dat ik een model kon lenen van mijn collega Bas Edixhoven, die het op deze zelfde plaats ook gebruikte, twee maanden geleden tijdens zijn inaugurele rede.<sup>1</sup> Dat die vorm wordt gebruikt, is heel interessant en hangt samen met basale eigenschappen van een viruspartikel.

Maar waar wij het nu over willen hebben, is hun rol als onderdeel van het systeem dat wij *leven* noemen.

## Virussen en het leven

Waar komt dat leven vandaan, wat doen die virussen daartussen, wat is het belang daarvan, voor ons als mensen? Worden die virale bedreigingen die wij de laatste tijd tegenkomen steeds ernstiger? En kunnen wij daar ook wat aan doen? Deze vragen zijn relevant, voor de geneeskunde en voor de maatschappij in breder verband. Over dit soort vragen wil ik wat zeggen, zonder dat ik u alle antwoorden kan geven.

Het leven, het proces waarover wij het hebben, bestaat in die ene vorm *toevallig* op de aarde. Een hard referentiepunt om met enige precisie de inschatting te maken hoe groot die toevalligheid is, bezitten wij niet.<sup>2</sup> Een steeds opkomende gedachte daarbij is: het zou wel bijzonder zijn, als er alleen op onze planeet leven is ontstaan uit al die ontelbare die er bestaan. Dat is echter logisch gesproken onzinnig: als er geen leven was ontstaan, konden wij die vraag niet stellen. De kans op het slagen van dit proces is achteraf voor ons met geen mogelijkheid in te schatten. Nu het eenmaal werkt, kunnen wij vaststellen dat er veel is bereikt en kijken wij in een peilloze diepte van ruim drie miljard jaar evolutie. De losse stukjes code, de virussen, hebben in dat langdurige proces een enorme invloed op de levende cellen gehad en hebben

die nog steeds. Op alle levende cellen: die van de mens, een *grote geordende klomp cellen* maar ook op losse cellen, zoals bacteriën. Het leven is in het water van de zee ontstaan en daar wil ik nu even met u naar toe. Daarna gaan we weer aan land om te kijken wat die virussen met ons te maken hebben, in het dagelijks leven en in het ziekbed.

Het bleek eigenlijk pas een jaar of tien geleden dat zeewater werkelijk vol leven zit, microbiologisch leven dan wel. Dat is niet zo gemakkelijk uit te vinden want de meeste bacteriën daarin kunnen niet zo maar opgekweekt worden. In iedere milliliter zeewater, dus een theelepeltje, bevinden zich ongeveer een miljoen bacteriën. En er is heel wat zeewater op de wereld, zoals u weet. Maar ook virussen bleken erg veel voor te komen, nog wel tien keer meer, minstens 10 miljoen in iedere milliliter.<sup>3,4</sup> Dat moeten dus wel virussen zijn die bacteriën infecteren; dat klopt ook, de zogenaamde *bacteriofagen*. Die vermenigvuldigen zich in een bacteriële cel, die daaraan doodgaat. En dat gebeurt niet zo weinig: van alle bacteriën in het zeewater wordt iedere dag maar liefst 40 procent door virussen vernietigd. En zij vormen eigenlijk het grootste deel van de totale biomassa op deze planeet: dat wordt dus iedere dag door virussen afgebroken. *Viruses rule the waves*, is de titel van een artikel over dit fenomeen.<sup>5</sup> Wat betekent dat allemaal? Virussen zijn specifiek voor de cellen die zij infecteren. Als de gastheercellen voor een virus veel voorkomen, kan het virus veel repliceren. Een succesvolle soort bacterie, of plankton, of een andere eencellige, die in enorme aantallen kan uitgroeien in bepaalde omstandigheden wordt dan de winnaar maar wordt vervolgens afgemaakt door zijn eigen virussen. De sterke uitgroei maakt een soort daarvoor kwetsbaar: virussen in de diepzee lijken een rol te vervullen van demping van populatie-overgroei. Is dat iets anders dan gewone evolutionaire populatiebeheersing, van roofdieren en voedselconcurrenten: ja, heel anders, want het virus is geen concurrent van cellen maar wordt door de cellen die het infecteert, zelf geproduceerd. Het behoort tot hetzelfde systeem en als er iets kenmerkend is voor het leven, dan is het wel dat streven naar onderling evenwicht van zeer complexe processen. Alles is zo afgesteld dat het bij verstoringen weer zal terugkeren naar een stabiele situatie. Evenwicht, een delicate balans, is waar het om draait en waar het systeem nu al drie miljard jaar oud mee is geworden. Iedere cel van ons lichaam is het resultaat van een dominospel dat steentje voor steentje is doorgespeeld, al die miljoenen eeuwen, zonder één keer onderbroken te worden.<sup>6</sup> Virussen spelen daarin mee als een onverbreekelijk onderdeel.

### Virussen en de mens

Hoe speelt de mens daarin mee, vragen wij ons af als wij het land weer opgekropen zijn? De mens, een postmoderne primaat met een lichte overdaad aan hersenwindingen is immers wel erg voortvarend bezig. De laatste decaden gaat dat wel heel hard, met zijn enorme populatiegroei en zijn ingrijpende invloed op de biologische omgeving, planten en dieren. Sommige soorten verdwijnen geheel, andere worden net als de mens tot onnoemelijke aantallen uitgebreid ten behoeve van zijn voedselproductie. Het lijkt er soms op, dat ook hier virusinfecties ons confronteren met die delicate evenwichten die het systeem van het leven kenmerken.<sup>7-10</sup> Een jaar of twintig geleden bleek bijvoorbeeld dat enkele zogenaamde retrovirussen uit andere primaten, een vruchtbare voedingsbodem vonden in de uitdijende en zich zeer

snel mengende menselijke populatie: HIV-1 en HIV-2, de veroorzakers van het ziektebeeld Aids. Wat een virusinfectie vermag wordt geïllustreerd door dit onvoorstelbare probleem, dat nog steeds zeer veel leed veroorzaakt, ondanks de op populatieniveau snel overschatte therapeutische voorde- ringen. Daar kom ik nog op terug.

Verder worden met een steeds grotere regelmaat onze ge-koesterde massavoedseldieren aangetast door virusinfecties, in Nederland in 1998 varkenspest, in 2001 mond- en klauw-zeer, in 2003 vogelpest en in 2004 heerst vogelpest in bijna de halve wereld.

Tussendoor dook nog een nieuw coronavirus op bij de mens, waaraan 10 procent van de geïnfecteerden overleed, maar dat gelukkig niet al te besmettelijk bleek, zodat het snel kon worden ingeperkt. Dat betrof de aandoening SARS. En dit zijn alleen nog maar infecties die volop in de publiciteit zijn gekomen, terwijl er nog vele nieuwe en bekende virussen opmerkelijke dingen doen zonder voortdurend in het NOS-journaal te komen, in de laatste jaren bijvoorbeeld virussen met interessante namen als Hendra, Nipah en Sin Nombre.<sup>11,12</sup>

Virusinfecties houden ons dus steeds meer bezig. Virussen en evenwicht hebben iets met elkaar te maken. Wij hebben sterk het gevoel gewaarschuwd te worden voor iets, wij weten alleen niet precies voor wat. Over drie belangrijke actuele virale zorgen wil ik nu iets meer zeggen: *SARS, influenza* en *HIV*. Het zijn drie heel verschillende virussen met verschillende boodschappen voor ons.

### SARS

SARS, de afkorting van *Severe Acute Respiratory Syndrome*, dus een ernstige luchtweginfectie, wordt veroorzaakt door SARS-coronavirus: een voor de mens nieuw virus dat zonder twijfel van een dierlijke gastheer in China afkomstig is. Hoewel het virus zich aanvankelijk snel verspreidde en met ongeveer 10 procent sterfte voor enorme onrust en schade zorgde, liep het allemaal goed af. Binnen enkele maanden was de verspreiding bedwongen en doofde de epidemie uit. Was dit nu een triomf van de moderne geneeskunde? Ik ben bang van niet. De maatregelen die genomen werden, waren van een zeer praktische en klassieke aard, simpelweg isoleren van patiënten, zelfs speciale ziekenhuizen inrichten voor dit probleem. Hier in Leiden, direct achter het huidige LUMC, hebben wij ook nog een Pesthuis staan dat om precies dezelfde reden werd gebouwd in 1658, voor toenmalige bacteriële problemen. Bescheidenheid is ook op zijn plaats als wij bedenken dat ieder voorjaar de meeste respiratoire infecties geheel spontaan nagenoeg verdwijnen. Wij hebben dus gewoon geluk gehad: de mate van besmettelijkheid was voor deze infectie toevallig vrij laag en de infectie nam aardig wat tijd om een besmettelijk stadium te bereiken.

### Influenza

Het had anders kunnen uitvallen als het SARS-coronavirus zich verspreidde als influenza. Dan was er geen houden aan geweest en had theoretisch het sterftepercentage van 10 procent op de wereldbevolking van toepassing kunnen zijn, met dus honderden miljoenen doden tot gevolg.

Is dat pure *sciencefiction*, een vergezocht sensationeel doem-verhaal? Nee, natuurlijk niet, nog maar een mensenleven geleden deed zich dat precies zo voor, tijdens de influenza-epidemie die wij als Spaanse griep aanduiden: tientallen miljoenen sterfgevallen, meer dan in de juist voorafgegane

Eerste Wereldoorlog. Influenza is dus een bekende dreiging en geen nieuwe zaak. Er is ook al een vaccin; als je wat ouder bent roept de huisarts je daarvoor zelfs op. Helaas is er nog wél reden tot zorg, want influenza is steeds weer anders. Dat jaarlijkse vaccin is een goedbedoelde poging om het voortdurend veranderende virus achterna te lopen. Dat is niet gemakkelijk en zelfs een beetje paradoxaal: als het virus dat heerst precies is wat wij al kenden van het vorig seizoen en dus in het vaccin hebben gestopt, dan is dat meestal ook niet een echte bedreiging. Komt er een heel nieuw onverwacht virus, dan hebben wij niets aan het dan beschikbare vaccin. Wij weten immers hoe vreselijk snel een virus zich tegenwoordig kan verspreiden. Wie bedenkt hoe groot de genetische pool is van influenzagenen die in de vogelwereld verspreid is en die allemaal prima in een voor de mens geschikt virus zouden passen om dan dood en verderf te zaaien, die zou niet rustig meer slapen bij wat er boven zijn hoofd hangt ...of vliegt. Deze dreiging lijkt inderdaad reëel te worden, nu wij de situatie niet goed meer in de hand hebben en een influenzavirus van geheel andere opmaak zich massaal voortdoet onder pluimvee, momenteel in Azië.<sup>13,14</sup> Steeds Azië, is dat toeval? Nee, waarschijnlijk niet want daar staat een kwart van de wereldbevolking in nauw contact met een enorme levende veestapel.<sup>15</sup> En, naar ik aanneem, heeft u toch uiterst zelden contact met uw voedseldieren in levende lijve. Alleen al in Hongkong worden dagelijks 100.000 levende kippen verkocht aan consumenten op 820 markten en verkooppunten, stond in een recent rapport.<sup>16</sup> Dát biedt mogelijkheden voor interacties, een virologisch laboratorium op reuzenschaal in feite.

Is dat nu echt een risico, die vogelgriep? Vogel-influenzavirus is behoorlijk soort-specifiek en niet direct voor de mens gevaarlijk. Hoewel, wij weten dat het bij blootstelling van vele mensen voorkomt dat sommige mensen wél ziek worden en bij het huidige virus dat heerst in Azië, zijn die ongelukkige mensen zelfs bijzonder ernstig ziek: meer dan de helft overlijdt.<sup>17,18</sup> Het is daarbij opvallend dat er vanuit deze ziektegevallen géén verspreiding is onder andere mensen. Hoe is dat nu mogelijk? Doodgaan aan een infectie waar anderen geen last van hebben? Wij weten dat niet precies maar weten wél dat het feit of influenzavirus een cel binnen kan dringen, afhangt van bepaalde oppervlaktemoleculen op die cel. Wij weten dat die moleculen verschillen tussen mensen en vogels.<sup>19</sup> Het lijkt erop dat bij sommige mensen als eigenaardigheid voorkomt dat die oppervlaktemoleculen wat meer lijken op die van vogels. Zij worden dan zélf wel erg ziek maar dat hoeft niet te gelden voor de mensen in hun omgeving. Misschien alleen voor sommige van hun naaste familieleden, die dezelfde eigenschap hebben. Regelmatig is inderdaad de indruk ontstaan dat binnen families wél overdracht optrad.<sup>17,20</sup> Onderzoekers die het virus analyseerden stelden ons gerust: "nee, het is geen menselijk influenzavirus, dus daar is niets aan de hand". De zaak kan natuurlijk ook zo liggen dat sommige mensen misschien wel een beetje vogels zijn, of liever eigenlijk... pechvogels. Zij zijn dan direct al vatbaar voor dat virus.

Het kán voor een virus een klein stapje zijn om zó te veranderen dat het past op de oppervlaktemoleculen van *alle andere mensen*. Toevallig is vorige maand beschreven dat dit zo lijkt te zijn gegaan met de Spaanse griep: een subtiele verandering aan het viruseiwit maakte dat het opeens goed paste op menselijke cellen.<sup>21,22</sup> Daarna werd dus in 1918 de

halve wereldbevolking geïnfecteerd. Of dat nu ook te verwachten is, is niet zeker: het gaat om een ander viraal eiwit dat heerst onder de kippen en niemand weet of dat óók die switch kan maken. Als je het maar genoeg probeert, zal het misschien wel eens lukken. Wij weten alleen niet wanneer. Zijn wij dan weer weerloos? Want een vaccin gereed hebben, is wel erg moeilijk in een korte tijd, zoals ik reeds stelde. Mocht u zenuwachtig worden, dan is het geruststellend te weten dat moderne technologie heeft geleerd tot antivirale geneesmiddelen, die op *alle* influenzavirussen heel goed werken, geheel anders dan het vaccin. Die middelen, de neuraminidaseremmers, kunnen ziekte door influenzavirus zelfs geheel voorkomen en leiden eigenlijk nooit tot resistentie. 'Dát zijn nuttige middelen', zult u misschien denken, 'daar maken wij dus een goed gebruik van'. Nee, dat ziet u verkeerd. Toen deze middelen een paar jaar geleden ter beschikking kwamen werden zij geclassificeerd als onnodig, werd voorschrijven ontraden en werden zij uitgesloten van iedere vergoeding. Geld uitgeven aan zo iets onschuldigs als griep was onwenselijk en als je het dan toch erg vindt, dan is er een vaccin. Al werkt dat misschien niet altijd zo goed. Als je deze nieuwe middelen wilt gebruiken als je al griep hebt, moet je er wel snel bij zijn, want op dat moment is er al heel wat schade aangericht. Zij zijn trouwens ook niet op korte termijn te krijgen, want je hebt een recept nodig en de apotheek heeft ze niet eens op voorraad. Maar als wij het nu hebben over een geheel andersoortige dreiging van influenza is er een ander beleid nodig. Dan is het een verantwoordelijkheid van autoriteiten om ervoor te zorgen dat een niet-onrealistisch scenario voorkomen wordt, waarin moet worden gevochten om schaarse middelen. Uiteraard zijn zij schaars, als je daaraan niets aan doet.<sup>23</sup> Deze verantwoordelijkheid wordt slechts zeer traag omgezet in beleid, moeten wij helaas vaststellen, vooruitdenken is immers niet gemakkelijk. Gelukkig heeft influenza ons die tijd gegeven en wordt het nu tijd iets te doen.<sup>13,24</sup> Rationeel denken is vaak ver te zoeken lijkt het: de enige werkzame middelen tegen influenza zijn niet snel verkrijgbaar, onwerkzame middelen zijn overal te koop en worden vaak zelfs vergoed: je moet eigenlijk gewoon voor jezelf zorgen en een dosis neuraminidaseremmers in huis hebben. Ik hoop dat dit nu snel verbetert.

## HIV

HIV is een groot viraal probleem. Zeer actieve antivirale therapie is nu beschikbaar en wordt in de westerse landen op grote schaal toegepast. Enorme winst is hiermee bereikt: dat is zeker een van de grote mijlpalen van de moderne geneeskunde. Het venijn zit in een ander typerend verschijnsel van de moderne wereld: de enorme ongelijkheid. Want deze infectie speelt zich, op wereldschaal gezien, helemaal niet af in de westerse landen maar is een vrijwel onbeheersbaar probleem juist in andere delen van de wereld. De verbreiding via seksuele overdracht is zeer moeilijk te bestrijden. HIV speelt bovendien op een uiterst sluwe wijze in op de ongelijkheid: wij kunnen en willen de behandeling niet onthouden aan onze medemensen. Echter, dit is een behandeling die zeker voor infectieziekten een uniek karakter heeft: chronisch, zelfs levenslang vol te houden, met hoge eisen aan de begeleiding en de organisatie. Is dit uitvoerbaar op de vereiste schaal? Bij ons wordt ongeveer 0,3 promille van de bevolking behandeld voor HIV, in sommige landen zou het gaan om 30 procent, dat is 1.000 keer meer. Bij een beschikbaar budget per hoofd dat ongeveer 100 keer lager is, is het probleem dan 100.000

keer groter: dat is dus niet meer vergelijkbaar. Er worden momenteel ambitieuze initiatieven ontwikkeld maar het is duidelijk dat er geen simpele oplossing bestaat. Zeker is het niet voldoende ons geweten te sussen door containers vol middelen beschikbaar te stellen. Dat is een verregaande simplificatie, het gaat eigenlijk nauwelijks om de kosten van die middelen. Want als de behandeling niet op de juiste wijze plaatsvindt, nauwgezet, met de juiste middelen in de juiste combinatie, voortdurend volgehouden, dan ontwikkelt zich een heel ander probleem. Het schemergebied waarbij een virus blootgesteld wordt aan een te lage concentratie van de middelen zal zich dan vaak voordoen, met als gevolg een aanpassing van het virus of om het onder microbiologen zo gevreesde woord te gebruiken: resistentie. Het wordt dan steeds moeilijker om nog te helpen, het probleem zal zich gaan verspreiden in de vorm van een wellicht zelfs multiresistent virus. Het grote belang van het nauwkeurig toepassen van deze behandeling, de zogenaamde *adherentie*, wordt steeds meer duidelijk en de marges zijn griezelig smal. De opgave is dus om de noodzakelijke voorwaarden voor een dergelijke behandeling te realiseren, terwijl de barre werkelijkheid van de onvergelijkbaarheid op andere gebieden gewoon blijft bestaan. Of het realistisch is dit probleem zo geïsoleerd te beschouwen, is zeer te betwijfelen. De discussie is overigens gevoerd, de middelen worden toegepast en de komende jaren zal duidelijk worden hoe zich dat gaat ontwikkelen.<sup>25,26</sup>

### Lessen van SARS, influenza en HIV

SARS leert ons dat virale verrassingen mogelijk zijn, dat de moderne mens erg kwetsbaar is en een dergelijke 'verrassing' zich bliksemsnel op grote schaal kan verspreiden.<sup>27</sup> Hoe groot de schade is, hangt verder alleen maar af van de eigenschappen van zo'n virus. Ook leren wij dat soortverschillen niet erg absoluut zijn. Zelfs als wij onze bekende humane virussen goed kennen en met vaccins onder controle houden kunnen wij gemakkelijk verrast worden door aanpassingen van animale virussen. Virussen zijn genetisch immers zeer flexibel. Onze afdeling in Leiden deed al jaren actief onderzoek naar coronavirussen waarvoor de belangstelling vergeleken met andere virussen nooit zo groot was. Dit veranderde plots door de SARS-epidemie: ook de virologische wereld werd nogal verrast door deze ontwikkeling. *Influenza* leert ons dat ook een al lang bekende historische dreiging nieuwe dimensies kan krijgen in de moderne wereld. Hier zijn wij echter gewaarschuwd,<sup>28</sup> wij beschikken zelfs over middelen de dreiging gericht te bestrijden. Dat komt echter slechts moeizaam van de grond, doordat wij ons van dit probleem onvoldoende bewust zijn. Een enorme uitdaging voor virologen dus om daaraan iets te doen. En daar zijn wij nu dus mee bezig.

*HIV* leert ons opnieuw hoe kwetsbaar onze populatie kan zijn: seksuele transmissie is nog moeilijker te beïnvloeden dan overdracht van virussen via de lucht. Maar vooral het feit dat moderne wetenschappelijke oplossingen kunnen falen, doordat de wereld zo ongelooflijk ongelijk is qua mogelijkheden. Resistentie dreigt hier als ultieme overwinning van de flexibiliteit van het micro-organisme door het genetische aanpassingsvermogen, dat zo typerend is voor het leven.

### Virussen in het ziekbed

Van de oorsprong van het leven naar het ziekbed van de patiënt bij ons in het LUMC, lijkt een grote sprong, maar is

toch niet echt het geval. Ik moet daaraan nu wel aandacht schenken, ten slotte ben ik zojuist benoemd als medisch-microbioloog en klinisch-viroloog en niet als populatieviroloog, maritiem-viroloog, fundamenteel of veterinaireviroloog. Het heeft echter allemaal met elkaar te maken en het is voor het begrip van belang een brede blik te houden.

Ook voor patiënten in een ziekenhuis als het LUMC geldt dat zij in aanraking komen met evenwichten die zich in ontelbare generaties hebben ingesteld. De mens herbergt zelfs vele virussen waarvan wij gelukkig meestal niet veel merken. Dat wordt anders als wij medische ingrepen moeten uitvoeren waarbij wij morrelen aan de balans die bestaat tussen de afweer en de virussen. De zaak raakt uit balans, wij krijgen te maken met ziekteverwekkers die een kans krijgen en vaak ook nemen, zoals het gevreesde *cytomegalovirus*.

Infecties bepalen hoever wij kunnen gaan, weer bepalen virussen zaken van leven en dood. Op dit gebied is er grote vooruitgang geboekt in de afgelopen jaren. Veel nauwkeuriger dan ooit kunnen wij volgen hoe die balans uit het lood raakt en wij kunnen ziekteverwekkers die zich dan aandienen, ook andere dan virussen, tijdig detecteren en daaraan iets doen. Een *balans* geeft al aan dat er sprake is van een graduele verschuiving. Dat is in de praktijk ook het geval en het bepaalt het belang van de *kwantitatieve diagnostiek* in de microbiologie.<sup>29</sup> Niet alleen het feit vaststellen dat er een infectie bestaat maar vooral ook vaststellen hoe actief deze is en welke gevolgen deze zou kunnen hebben.

Het denken in evenwichten is ook hier van belang: het elimineren van alle micro-organismen als zijnde onze tegenstanders is een volledig kunstmatige gedachte. De mens is een onderdeel van die ene georganiseerde levensvorm op aarde, niet los te zien van de rest.

### Diagnostiek van virusinfecties

Recente technische verbeteringen hebben het ons mogelijk gemaakt ook infecties te volgen waarvan wij vroeger niet eenvoudig konden vaststellen dat die zich voordeden, zoals het actief worden van Epstein-Barr-virus, waardoor lymfocyttaire tumoren kunnen ontstaan. En het voorkomen van adenovirussen bij kinderen met ernstige afweerstoornissen. Die kinderen kunnen overlijden aan virussen die heel veel in onze omgeving voorkomen en dan slechts milde infecties geven. Dat is dus weer een verstoord evenwicht, met het virus op de scheidingslijn van leven en dood.<sup>30</sup> Dit probleem, dat wij bestuderen in onze afdeling samen met kinderartsen, lijkt wel veel méér voor te komen de laatste tijd. Misschien is daarbij dan niet alleen sprake van een verstoord delicaat evenwicht in de natuur, maar doen onze collega's van de keel-, neus- en oorheelkunde nu niet meer wat zij met onze generatie nog wel deden, namelijk het verwijderen van tonsillen en adenoid, waarin deze virussen zich schuilhouden. Niet nuttig waarvoor het bedoeld was maar wellicht met een onbedoeld beschermend effect bij een ernstige immunestoornis, hetgeen wij nu pas opmerken!

Sterke verbetering in de diagnostiek, mogelijk door moderne moleculair-biologische technieken, helpt problemen te beheersen die tot voor kort ernstige bedreigingen inhielden. Ter vermindering van het idee dat het nu allemaal eenvoudig zou zijn, wil ik wel wijzen op de drie principiële beperkingen van de moderne technieken. Dat zijn ten eerste de doorschietende gevoeligheid, waarbij wij - als wij onnadenkend een zogenaamde *single copy* amplificeren - zo ongeveer alles op

iedere plaats kunnen aantreffen. Kwantificeren én goed nadenken zijn daarvoor oplossingen. Ten tweede, de zeer specifieke technieken stellen alléén dat vast waarnaar ook gericht wordt gezocht. De oplossing daarvoor is weer goed nadenken en dan de juiste combinaties van onderzoeken inzetten. Ten derde het detecteren van een stukje genetisch materiaal leert je wel *iets* maar lang niet alles wat je wilt weten. Als wij allerlei onderdelen van een micro-organisme afzonderlijk opsporen kennen wij vele relevante eigenschappen nog niet. Uit een berg radertjes voor u op tafel kunt u niet voorspellen of het horloge waaruit deze komen, gelijk loopt of niet. Dus, het hele micro-organisme hebben wij ook nog nodig: oude technieken kunnen niet zomaar worden afgeschaft.

Deze vooruitgang is overigens niet de verdienste van de klinische microbiologie, het betreft implementatie van zaken die opborrelen uit het fundamenteel onderzoek en de biotechnologie. Zulke bronnen moeten worden gekanaliseerd naar de klinische praktijk en dát is nu de taak van medisch-microbiologen. Nog ver daarachteraan overigens volgt het circuit van de inbedding van dergelijke nieuwe verworvenheden in organisatorische opzichten. Als er nieuwe, soms zelfs vitaal belangrijke diagnostische mogelijkheden beschikbaar komen, is het nog niet eenvoudig die een plaats te geven en af te wegen tegen gevestigde diagnostiek.

Zo is het nu technisch mogelijk om binnen een paar uur aan te tonen wat de precieze verwekker is van alle virale en vele bacteriële luchtweginfecties, ook om uit sluiten welke er *niet* in het spel is. Bij acute presentaties, zoals bij SARS-verdinkingen vorig jaar, bleek dat dit ook praktisch goed mogelijk was. Echter, voor gewone patiënten gebeurt dat nog niet, vooral omdat administratieve systemen daarop niet zijn berekend. Het is zelfs een enorme klus om aan te tonen dat zoiets vanzelfsprekends als het verbeteren van diagnostiek, nuttig is. Ook tarieven zijn er nog niet op ingesteld, dat duurt soms vijf tot tien jaar en ouderwetse gevestigde verrichtingen hoeven zich helemaal niet ieder jaar opnieuw te bewijzen; hun erkenning lijkt soms wel eeuwigheidswaarde te hebben. Samen met de klinisch verantwoordelijke collega's moeten wij proberen dit soort impasses te doorbreken om te profiteren van wat er mogelijk is, in het belang van de patiënt.

Dit brengt mij er toe nog even te benadrukken welke rol diagnostiek speelt in de moderne geneeskunde. Nogal eens wordt dit als een geldslopende nevenactiviteit gezien binnen wat dan heet het 'primaire proces' van het ziekenhuis. Dat primaire proces, waar speelt zich dat nu af? De patiënt ontvangen, op zijn gemak stellen, eens navragen en in kaart brengen wat eraan scheelt, is dat nu wat de moderne geneeskunde doet onderscheiden van die van de begintijd, zeg van onze illustere voorganger Boerhaave? De meerwaarde ligt feitelijk in het vermogen een exacte diagnose te stellen, die een consequentie heeft. Zoals het precies lokaliseren van problemen, het nauwkeurig opsporen van afwijkingen en vaststellen van de oorzaken. Met andere woorden, voor wie het LUMC kent, het werk dat gebeurt in Divisie 4, de divisie waarin de laboratoria, de radiologie en de geneesmiddelen zijn ondergebracht. Uiterst merkwaardig dus, dat die wel wordt aangeduid als de divisie van de ondersteunende specialismen, terwijl eigenlijk alleen daar dátgene wordt gedaan dat de moderne geneeskunde onderscheidt van die van vele eeuwen geleden. En wat is duur? Dolende geneeskunde is dure geneeskunde, juist toegepaste diagnostiek is een

geldsparende activiteit. Diagnostiek verkeert nu in een zeer snelle ontwikkeling. Door de omstandigheden is de virologie, die niet zo veel voorstelde zonder de recente technische vooruitgang, in veel opzichten richtinggevend geweest in de overgang naar het moleculaire tijdperk. Zonder enige twijfel is dit relevant voor de overige onderdelen binnen het vakgebied van de microbiologie.

Wij moeten tegenwoordig dus precies zijn als het om virusen gaat. Wij beschikken over de technische mogelijkheden en die moeten wij benutten. Daar moeten wij soms nog wel aan wennen, omdat dat vroeger vaak niet mogelijk was. Zo hoorde ik de Amerikaanse infectieziektenarts Robin Rubin eens citeren: "*Virus is a word that is taught early in medical training. Learn this word well, you will use it whenever you don't know what is going on.*"

De opmerking 'Het zal wel een virus zijn' is een blijk van diagnostisch onvermogen. Het is voorstelbaar dat een placebodiagnose wel eens handig kan zijn in de klinische praktijk, maar inmiddels laten wij ons vakgebied daarvoor niet meer misbruiken. Tevens is het twijfelachtig of de moderne patiënt die het NOS-journaal goed volgt, nog wel gerustgesteld wordt als zijn aandoening met een nog onbekend virus in verband wordt gebracht.

### De mens en zijn omgeving

Infectieziekten zijn interacties met een biologische omgeving waaruit de mens niet losgemaakt kan worden. Als infecties soms overduidelijk met dieren te maken hebben is daarvoor een overzichtelijke term bedacht, *zoonose*. Echter, deze term wijst op een gebrek aan inzicht in een leefomgeving waarin alles met elkaar samenhangt en alles een product is van een onvoorstelbaar lange periode van aanpassingen binnen één systeem. Want wat is een 'gebruikelijke gastheer' van een micro-organisme? Dat is een willekeurig begrip. De mens bestaat uit cellen; een virus heeft alléén te maken met cellen, of die tot een mens, een dier of wat dan ook behoren, zolang het maar werkt. Zowel SARS, influenza als HIV hebben dan ook een directe verbinding naar infecties bij andere soorten.

De mens is dus niet op zichzelf staand te beschouwen, evenmin overigens als een virus: beide zijn onverbreeklijke onderdelen van die ene levensvorm op aarde, voortgekomen uit een ellenlange voorgeschiedenis. Jostein Gaarder<sup>6</sup> vroeg zich ook al af: "*Wij zijn beklemmend rijk aan verleden, hebben wij ook een toekomst?*"

Het is zeer wel mogelijk dat dit thema, de biologische toekomst van de mens, al in de 21ste eeuw een overheersend probleem zal vormen, voor de mens en de weinige soorten die daarnaast nog mogen overblijven, in enorme aantallen dan wel.

Er is echter een wezenlijk verschil met het beschreven evenwicht in de diepzee, een verschil dat de mens onderscheidt van het phytoplankton en alle andere woekerende soorten. Dat is zowel het noodlot van de mens als zijn mogelijke redding: de mens kan zich deze zaken bewust zijn en dankzij die overdaad aan hersenwindingen zou dat toch moeten kunnen. De mens kán een les leren, zelfs een openbare les, en proberen te doorgronden hoe virusinfecties zich voordoen als effectormechanismen van het leven.

Bij het bestrijden van die wereldwijd toenemende dreigingen moeten wij dan optimaal gebruikmaken van de ongeëvenaarde vooruitgang die is gerealiseerd in de moleculaire bi-

ologie, epidemiologie en bio-informatica. Serieuze investeringen in deze velden zijn dus nodig maar vooral ook een serieuze aandacht voor deze thema's.

Ik heb gezegd.

### Bronnen en noten

1. Edixhoven SJ. Van piramides tot modulaire krommen. Inaugurele rede, Universiteit Leiden 9 januari 2004. Beschikbaar via: <http://www.math.leidenuniv.nl/~edix/oratie.pdf>.
2. Ward PD, Brownlee D. Rare Earth. Why complex life is uncommon in the universe. New York: Springer-Verlag; 2000.  
*Een boek dat vele populaire gedachten over het ontstaan van leven corrigeert. De scherpste argumenten komen overeen met de wetenschappelijke achtergronden van de auteurs, de geologie en de astronomie; de opvatting van de auteurs dat bacterieel leven veel minder bijzonder zal zijn dan "complex" leven weerspiegelt mogelijk ontbrekende microbiologische expertise.*
3. Bergh O, Borsheim KY, Bratbak G, Haldal M. High abundance of viruses found in aquatic environments. *Nature* 1989;340:467-8.
4. Suttle CA, Chan AM, Cottrell MT. Infection of phytoplankton by viruses and reduction of primary productivity. *Nature* 1990;347:467-9.
5. Bratbak G, Haldal M. Viruses rule the waves – the smallest and most abundant members of marine ecosystems. *Microbiology Today* 2000;27:171-3.
6. Gaarder J. Maya. Vertaald door K. Soeijing en L. Pijtersen. Baarn: De Prom Houtekiet; 2000.  
*Een roman in een opmerkelijke stijl, waarin evolutiebiologische thema's verwerkt zijn. Enige vergelijkingen zijn aan dit boek ontleend.*
7. Garrett L. The coming plague. Newly emerging diseases in a world out of balance. New York: Penguin; 1994.
8. Smith GL, Irving WL, McCauley JW, Rowlands DJ, red. New challenges to health: the threat of virus infection. Cambridge: University Press; 2001.
9. Goudsmit J. De virusinvasie. Over de overleving van virussen en de menselijke soort. Amsterdam: Contact; 2003.
10. Smolinski MS, Hamburg MA, Lederberg J, red. Microbial threats to health. Emergence, detection, and response. Committee on Emerging Microbial Threats to Health in the 21st Century and Board on Global Health, Institute of Medicine of the National Academies. Washington D.C.: The National Academies Press; 2003. Dit boek is toegankelijk via de website: <http://books.nap.edu/books/030908864X/html/index.html>.
11. *Hendra-virus en Nipah-virus zijn verwante virussen (samen het genus Henipavirus in de Paramyxoviridae-familie vormend), die oorspronkelijk voorkomen bij vleermuizen. Hendra-virus werd in 1994 in Australië ontdekt als een oorzaak van ernstige longontsteking bij de mens, na contact met paarden. Nipah-virus werd in 1998 in Maleisië ontdekt als een oorzaak van ernstige encefalitis, na contact met varkens.*  
Over Nipah virus:  
Wong KT, Shieh WJ, Zaki SR, Tan CT. Nipah virus infection, an emerging paramyxoviral zoonosis. *Springer Semin Immunopathol* 2002;24:215-28. Beschikbaar via: <http://www.ovcnet.uoguelph.ca/popmed/ecosys/zoonoses/Nipah procentzoVirus.pdf>.  
Over Hendra virus staat informatie op deze Australische website: <http://www.csiro.au/index.asp?type=faq&id=HendraVirus>.
12. *Sin Nombre-virus (SNV, uit de familie Bunyaviridae, genus Hantavirus) is een belangrijke verwekker van het hantavirus pulmonair syndroom, een ernstige longinfectie bij de mens, ontdekt in 1993, die voorkomt in Amerika. Het virus wordt overgedragen via muizen. De naam of eigenlijk het gebrek daaraan (Sin Nombre = zonder naam) komt voort uit het feit dat gebruikelijke geografische vernoemingen werden bestreden door lokale belanghebbenden.*  
Meer informatie over deze infectie: Peters CJ, Khan AS. Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2002;34:1224-31.
13. Kroes ACM, Spaan WJM, Claas ECJ. Van vogelpest tot influenzapandemie, reden tot voorzorgen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:458-63.
14. Editorial. Fowl flu fuels fears. *Nat Med* 2004;10:211.
15. Webster RG. Wet markets - a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza? *Lancet* 2004;363:234-6.
16. Een analyse van de situatie in Hongkong en de geplande acties om die te verbeteren zijn beschreven op de website: <http://www.teamclean.gov.hk/eng/>
17. Hien TT, Liem NT, Dung NT, San LT, Mai PP, Chau NV, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179-88.
18. Klempner MS, Shapiro DS. Crossing the species barrier - One small step to man, one giant leap to mankind. *N Engl J Med* 2004;350:1171-2.
19. Suzuki Y, Ito T, Suzuki T, Holland RE Jr, Chambers TM, Kiso M, et al. Sialic acid species as a determinant of the host range of influenza A viruses. *J Virol* 2000;74:11825-31.
20. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004;363:617-9.
21. Stevens J, Corper AL, Basler CF, Taubenberger JK, Palese P, Wilson IA. Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus. *Science* 2004;303:1866-70.
22. Gamblin SJ, Haire LF, Russell RJ, Stevens DJ, Xiao B, Ha Y, et al. The structure and receptor-binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin. *Science* 2004;303:1838-42.
23. Gezondheidsraad. Antivirale middelen bij een griepandemie - gebruik bij schaarste. Nr 2004/05, Den Haag, 24 februari 2004. Beschikbaar via: <http://www.gr.nl/pdf.php?ID=909>.
24. Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *Science* 2003;302:1519-22.
25. Kroes ACM, Leendertse D, Spaan WJM. Access to treatment for HIV in developing countries. *Lancet* 1999;353:153.
26. Garnett GP, Bartley L, Grassly NC, Anderson RM. Antiretroviral therapy to treat and prevent HIV/AIDS in resource-poor settings. *Nat Med* 2002;8:651-4.
27. Pearson H, Clarke T, Abbott A, Knight J, Cyranoski D. SARS: what have we learned? *Nature* 2003;424:121-6.
28. Editorial. We have been warned. *Nature* 2003;424:113.
29. Kroes ACM. Viruskwantificatie in perifeer bloed als afspiegeling van het klinische beloop. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1285-9.
30. Echavarría M, Forman M, Tol MJD van, Vossen JM, Charache P, Kroes ACM. Prediction of severe disseminated adenovirus infection by serum PCR. *Lancet* 2001;358:384-5.

# De neurologie van infectieziekten

G.I. ANDRIESSE, B.M.W. DIEDEREN, J. KALPOE EN N. VAESSEN

Op 19 februari 2004 vond het jaarlijks symposium plaats van de Nederlandse Vereniging van Arts-assistenten Medische Microbiologie (NVAMM) in het gebouw van de Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen (KNAW) te Amsterdam. De diagnostiek en behandeling van infecties van het zenuwstelsel stonden dit jaar centraal. Dit artikel geeft een samenvatting van de voordrachten.

Trefwoorden: neurologie, infectieziekten, NVAMM.

**Dr. L. Spanjaard** (arts-microbioloog, Nederlands Referentie-laboratorium voor Bacteriële Meningitis, AMC, Amsterdam) beschreef de epidemiologie van bacteriële meningitis in Nederland. Sinds 1959 bestaat er een nationale laboratoriums-surveillance van bacteriële meningitis in Nederland. Van ongeveer 85 procent van alle gevallen van meningitis en meningokokkenziekte wordt een isolaat ingestuurd voor typering en resistentiebepaling. Meningitis komt op de kindleeftijd veel vaker voor met een leeftijdsspecifieke incidentie van 25 gevallen per 100.000 voor kinderen van 0 tot 4 jaar. Hoe jonger het kind des te groter is de kans op meningitis. Een tweede, lagere piek, wordt gezien bij adolescenten. *Neisseria meningitidis* (34 procent) en *Streptococcus pneumoniae* (40 procent) zijn de belangrijkste verwekkers. Bij neonaten zijn *Escherichia coli* en *Streptococcus agalactiae* (groep-B-streptokok) de voornaamste verwekkers. Opvallend is dat *Listeria monocytogenes* vrijwel niet meer voorkomt bij kinderen en alleen nog gezien wordt bij immuungecompromiteerden en zwangeren. De incidentie van invasieve infecties door *H. influenzae* type b is sterk gedaald na de invoering van het geconjugueerd vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) in 1993. Er is geen inhaalactie gevoerd en kinderen worden nu standaard op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden gevaccineerd. Jaarlijks worden minder dan 20 gevallen van *H. influenzae*-type-b-meningitis gemeld, waarvan ongeveer 50 procent bij gevaccineerden. De laatste jaren wordt een lichte stijging gezien van dit percentage. Verminderd dragerschap, en de daaraan gekoppelde verminderde natuurlijke *boostering* van het immuunsysteem, of interferentie met andere vaccins zouden hiervoor een oorzaak kunnen zijn.

Er wordt een licht stijgende trend waargenomen in het aantal pneumokokken-isolaten. Dit berust waarschijnlijk op een artefact: meer laboratoria dan voorheen sturen isolaten in. Pneumokokken-meningitis gaat gepaard met een hoge mortaliteit (15 procent) en restverschijnselen (gehoorstoornissen, epilepsie en hydrocephalus) worden frequent gezien (25 procent). Door het gebruik van een geconjugueerd heptavalent vaccin zou in theorie ongeveer de helft van deze meningitisgevallen kunnen worden voorkomen. Op dit moment heeft dit vaccin nog geen plaats in het RVP, met name vanwege de hoge kosten.

Er wordt gesproken van meningokokkenziekte omdat de verschillende ziektebeelden (sepsis en meningitis) vaak niet goed afgrensbaar zijn. Ook worden soms gemengde beelden gezien met bijvoorbeeld pericarditis of artritis. Kenmerkend

zijn epidemische verheffingen die iedere 10 à 25 jaar worden gezien. Serogroep B is de meest voorkomende serogroep in Nederland. Serogroepen A, Y en W135 worden vrijwel nooit gezien. Bij een stabiele jaarlijkse incidentie van meningokokkenziekte door non-C-serogroepen nam de incidentie van meningokokkenziekte door serogroep C toe van 0,5/100.000 per jaar in 1993-1999 tot 1,7/100.000 per jaar in 2001. Dit is een ontwikkeling die eerder ook in Groot-Brittannië en België werd waargenomen. In 2002 bestond 40 procent van alle meningokokkenisolaten uit serogroep C. Dit was de reden om te besluiten tot algemene vaccinatie met een inhaalactie voor kinderen tussen 1 en 19 jaar. Sinds 1 september 2002 is meningokokken-C-vaccinatie opgenomen in het RVP. Hierna werd een drastische daling gezien van meningokokkenziekte met serogroep C. In theorie zou meer dan 85 procent van alle gevallen van meningokokkenziekte kunnen worden voorkomen door een goed werkend groep B-vaccin. Een vaccin voor serogroep B bestaat echter nog niet omdat het groep B-polysaccharide slecht immunogeen is. Het is structureel gelijk aan epitopen van foetaal hersenweefsel waardoor het lichaam het vaccin niet als lichaamsvreemd herkent. Bovendien bestaat het gevaar van auto-antistofvorming. Er zijn vaccins in ontwikkeling die niet zijn gebaseerd op het kapselpolysaccharide maar op andere antigenen componenten zoals het PorA-eiwit.

**Dr. L. van Alphen** (microbioloog, Nederlands Vaccin Instituut, Bilthoven) sprak over de te verwachten ontwikkelingen op het gebied van meningitisvaccins. Op dit moment bestaat een conjugaatvaccin voor pneumokokken, waardoor bescherming wordt gegeven tegen zeven veel voorkomende serotypen. Dit komt neer op een dekking van ongeveer 60 procent in Nederland. Een vaccin tegen meningokokken-serogroep B moet aan een aantal criteria voldoen: het antigeen moet serumbactericide antistoffen opwekken, alle meningokokkentypen moeten het antigeen tot expressie brengen, en het voorkomen van antigenen variatie moet zo beperkt mogelijk zijn. Een aantal aan de oppervlakte van de bacterie gelegen eiwitten (*Outer Membrane Proteins*, OMPs) zijn interessante vaccinkandidaten. Het PorA (klasse 1 eiwit) is een porine en is opgebouwd uit lange ketens aminozuren die zich door de buitenmembraan van de bacterie slingeren. Het PorA-eiwit is de beste vaccinkandidaat omdat er goede bactericide antistoffen tegen worden opgewekt en de antigenen variabiliteit beperkt is. De immunrespons is gericht tegen aminozuren gelegen op de eerste (VR1) en de vierde

(VR2) loop aan de buitenmembraan. Onderzoek met monovalente PorA-vaccins laat een effectiviteit tussen 57 en 83 procent zien in epidemische situaties. Echter, de bescherming duurde maximaal twee jaar en was het laagst in de jongste leeftijdscategorie, de groep met het hoogste risico. Een multivalent vaccin op basis van 6 PorA-eiwitten is ontwikkeld door het NVI (Hexamen<sup>®</sup>) en geeft in theorie bescherming tegen 80 procent van alle meningokokkeninfecties in Nederland. Bovendien zijn de vaccinstammen zo samengesteld dat het vaccin gemakkelijk kan worden aangepast als epidemiologische verschuivingen dit noodzakelijk maken. Hexamen is veilig gebleken en immunogeen (gemeeten als viervoudige bactericide titerstijging), waarbij de hoogste bactericide antistof titer bij zuigelingen werd waargenomen en de laagste respons bij schoolkinderen.

Vanwege de grote heterogeniteit van PorA-eiwitten worden mogelijkheden onderzocht om alternatieve vaccinkandidaten te identificeren. Vooral geconserveerde eiwitstructuren en virulentiefactoren zijn interessante kandidaten. Met behulp van zogenaamd 'structure based vaccine design' kan een op structuur gebaseerd vaccin worden ontwikkeld. Als voorbeeld werd genoemd een cyclisch peptide met loops van PorA als basis. Onderzoek bij proefdieren laat zien dat deze loops gekoppeld aan een dragereiwit net zo effectief zijn als 'vesicle-based' vaccins.

Een nieuwe klasse antigenen vormen de zogenaamde auto-transporters. Deze auto-transporters hebben een transportdomein en een functioneel domein waarmee eiwitten afgesplitst worden. Deze eiwitten dragen bij aan de kolonisatie van de gastheer, zoals bijvoorbeeld adhesinen, en fungeren vaak als virulentiefactor, zoals bijvoorbeeld cytotoxinen en IgA-protease. Een voorbeeld is de NalP-autotransporter die de expressie van adhesines en IgA-protease van de meningokok reguleert. Een groot voordeel is dat expressie van deze auto-transporters plaatsvindt gedurende het ziekteproces, en dat deze structuren zeer geconserveerd zijn waardoor een hoge mate van kruisbescherming mogelijk is.

Een nieuwe benadering in het identificeren van vaccinkandidaten komt voort uit de hoge vlucht die de genomanalyse heeft genomen. Potentiële oppervlakte-eiwitten worden geïdentificeerd met behulp van de informatie uit de genomsequentie. Hierbij wordt gedifferentieerd tussen genen die in pathogene meningokokken voorkomen maar niet in gonokokken en genen die wel en genen die niet tot expressie komen tijdens interactie van de bacterie met gastheercellen. Daarna is het nog een lange weg te gaan om aan te tonen dat deze vaccinkandidaten geschikt zijn voor toepassing op grote schaal.

**Dr. P. Portegies** (neuroloog, OLVG, Amsterdam) besprak de virale infecties van het zenuwstelsel volgens de anatomie: meningitis (meningen), encefalitis (parenchym), meningo-encefalitis (hersenvliezen en parenchym), myelitis (ruggenmerg) en radiculitis (wortels). Door de lokalisatie van de infectie en specifieke functie van de verschillende structuren is onderscheid te maken tussen deze vormen op basis van de symptomen: helder bewustzijn (meningitis) of verward en versuft (encefalitis), uitval van één segment (radiculitis) of van meerdere segmenten (myelitis/polyradiculitis).

Bij virale meningitis zijn de symptomen milder dan bij bacteriële meningitis. Soms gaat de meningitis gepaard met uitval van een hersenzenuw (n. facialis, n. abducens, n. accusticus). Het ziektebeeld heeft een goedaardig beloop hoe-

wel de patiënt soms wekenlang hoofdpijn houdt. De leukocyten in de liquor zijn veelal lymfocyten en maximaal 1000/ml, terwijl bij bacteriële meningitis segmentkernigen overheersen en er vaak >3000/ml worden aangetroffen. Van de virale verwekkers is meer dan 60 procent een enterovirus. Verder worden ook herpes viridae, influenza, bof, mazelen en humaan immunodeficiëntievirus (HIV) als verwekkers aangewezen. De differentiaaldiagnose van infectie en pleiocytose omvat ook lues, neuroborreliose, tuberculose, cryptococose, leptomeningeale metastasering, inadequaat behandelde bacteriële meningitis, parameningeale bacteriële infecties (in wervelkanaal, dura abces, etc.) en beginnende encefalitis. De virale kweek van liquor heeft een lage sensitiviteit, maar sinds de toepassing van de PCR op enterovirussen en herpes-simplexvirus (HSV) is de diagnostiek van de virale infecties van het zenuwstelsel significant verbeterd. Bij de verdenking op enterovirussen dient ook een feceskweek te worden ingezet. Over het algemeen bestaat er bij virale meningitis geen indicatie voor antivirale therapie. Of behandeling met acyclovir deze episode kan verkorten is nooit onderzocht. Pleconaril is werkzaam tegen enterovirussen, maar is in Nederland niet geregistreerd en geeft slechts een bekorting van de ziekteduur met een paar dagen.

Encefalitis wordt meestal veroorzaakt door HSV of enterovirussen, maar ook humaan herpesvirus type 6 (HHV-6), HIV, adenovirus, Epstein-Barrvirus (EBV), cytomegalovirus (CMV), bofvirus, lymfocytair-choriomeningitisvirus (LCM), arbovirussen en rabiës. Het klinisch beeld onderscheidt zich van meningitis door het optreden van verwardheid, verminderd bewustzijn, insulten en focale verschijnselen. De diagnose encefalitis wordt deels gebaseerd op een hersenscan, waarbij de MRI-scan superieur is ten opzichte van de CT-scan voor het aantonen van parenchymafwijkingen. Bij de verdenking op encefalitis dient gelijk gestart worden met aciclovir; het afwachten van de testresultaten kan leiden tot ernstige complicaties. Zonder therapie overlijdt 70-80 procent van de patiënten aan de gevolgen van HSV-encefalitis. Ongeveer 30 procent van de patiënten houdt ook na behandeling met aciclovir restverschijnselen (met name geheugenstoornissen). Chronische encefalitis wordt onderverdeeld in HIV-dementiëel beeld, progressieve multifocale leukoencefalopathie (JC-virus) en subacute scleroserende panencefalitis (jaren na mazeleninfectie) of acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM, postinfectieuze complicatie).

Virale myelitis veroorzaakt door herpes viridae kan in een paar dagen leiden tot krachtsverlies en paresthesiën. Het beeld dient te worden gedifferentieerd van tumoren die op het myelum drukken, lues, tuberculose, epiduraal abces, schimmel en parasitaire infecties. Bij snel progressieve vormen (myelitis transversa) kan een behandeling met prednison worden overwogen. Radiculitis wordt vaak veroorzaakt door reactivatie van het varicella-zostervirus (VZV). Het klinisch beeld wordt bepaald door de gordelroos en bijkomende pijnklachten. Behandeling met (val)aciclovir is alleen geïndiceerd in gecompliceerde gevallen: uitbreiding over meerdere dermatomen of een myelitis. De behandeling is vooral gericht op het verminderen van de pijnklachten op lange termijn. De meeste patiënten herstellen wel van de pijn binnen één jaar.

Polyradiculitis door CMV wordt gezien bij patiënten met Aids en is meestal lumbosacraal gelokaliseerd resulterend in krachtsverlies in de benen. HSV-II radiculitis van de



sacrale wortels die gepaard gaat met loop- en mictiestoornissen wordt ook wel het syndroom van Elsberger genoemd.

**Dr. L. van Lieshout** (parasitoloog, LUMC, Leiden) gaf een voordracht met de aansprekende titel 'Diagnostiek van toxoplasmose: hersengymnastiek of routineklus?'

*Toxoplasma gondii*, de verwekker van toxoplasmose, is een protozoa die in Nederland zeer algemeen voorkomt. De meeste infecties met *Toxoplasma* vertonen een subklinisch beloop. Complicaties kunnen ontstaan bij zwangeren en immuungecompromitteerde patiënten. Bij een primo-infectie gedurende de zwangerschap kan via de placenta overdracht van moeder op kind plaatsvinden, waarna neurologische en ophthalmologische verschijnselen bij het kind kunnen optreden. Daarnaast is toxoplasmose een van de belangrijkste verwekkers van infectieuze cerebrale laesies bij personen met een gestoorde cellulair immuniteit. Dit betreft voornamelijk reactivatie van een latente infectie. Voor de diagnostiek van toxoplasmose is een scala aan serologische testen beschikbaar; in Nederland worden de Abbott AxSYM (IgG, IgM) en de VIDAS (IgG, IgM) van bioMérieux het meest gebruikt. Daarnaast maken steeds meer laboratoria, waaronder het LUMC, gebruik van een IgG-aviditeitstest. Bij een lage aviditeit bestaat er geen zekerheid over de duur van de infectie. Bij een hoge aviditeit staat vast dat de infectie al langer dan vier maanden bestaat. Voornamelijk voor het aantonen van reactivatie of om patronen van moeder en kind met elkaar te vergelijken wordt in het LUMC tevens een *home-made* immunoblot toegepast.

In de meeste gevallen komt men met serologisch onderzoek tot de juiste diagnose, echter vooral bij bovengenoemde risicogroepen kan de interpretatie van de testuitslag moeizaam zijn en is er behoefte aan aanvullend onderzoek. De meer klassieke technieken, zoals microscopie (Giemsa, fluorescentie) of kweek hebben een lage sensitiviteit of vereisen specifieke faciliteiten. Het toepassen van moleculaire technieken lijkt steeds meer een uitkomst te bieden. In het LUMC wordt sinds kort gebruikgemaakt van een *real-time* PCR gericht op het B1-gen, aangepast met een interne DNA-controle. De sensitiviteit van deze PCR is ongeveer 0,5 parasieten per reactie. De toepassing van deze PCR werd geïllustreerd door middel van vier patiënten, (i) twee HIV-patiënten met een cerebrale toxoplasmose, (ii) een congenitale infectie bij een foetus van 28 weken en (iii) een gedissemineerde toxoplasmose na levertransplantatie. De PCR is toepasbaar gebleken op een uiteenlopende range van materiaalsoorten waaronder weefselbipten, bloed, liquor en plasma.

**Dr. B. van Everbroeck** (biochemicus, Born Bunge Stichting (BBS), Universiteit Antwerpen) sprak over de diagnostiek en epidemiologie van prionziekten bij mens en dier in Europa. Prionziekten, ofwel overdraagbare spongiforme encefalopathieën, zijn zeldzame neurodegeneratieve aandoeningen. Deze ziekten worden gekenmerkt door een lange incubatietijd zonder symptomen (tot >40 jaar) gevolgd door een snelle neurologische aftakeling (<1 jaar). Prionziekten komen bij de mens zowel sporadisch (de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, CJD) als familiair voor. Vergelijkbare ziektebeelden worden aangetroffen bij verschillende diersoorten, zoals schapen (scrapie), runderen (boviene spongiforme encefalopathie, BSE) en roofdieren (feliene spongiforme encefalopathie, FSE). Een abnormale morfologie van het prioneiwit (PrP<sup>sc</sup>, waarbij sc staat voor scrapie) wordt verantwoordelijk geacht

voor het ontstaan van de ziekte. In 1996 werd er een nieuwe variant van CJD (vCJD) ontdekt in het Verenigd Koninkrijk met als meest waarschijnlijke verwekker het BSE-agens dat tevens verantwoordelijk is voor de BSE-epidemie bij runderen. Als reactie op de BSE-epidemie en daarmee gerelateerde verschijning van vCJD is er een Europese werkgroep opgericht om de incidentie van zowel CJD als vCJD te vervolgen. Voor CJD heeft men vastgesteld dat de incidentie in de periode 1995-2002 toenam en stabiliseerde op 1,5 patiënten/10<sup>6</sup> per jaar. Men vermoedt dat de optimalisering van de identificatie aan de basis ligt van deze toename. Echter, in 2001-2003 werd in Zwitserland een hoge incidentie (2,5 patiënt/1 milj. per jaar) vastgesteld. Tot op heden is hiervoor geen verklaring gevonden. Statistische analyse van het aantal vCJD-patiënten doet vermoeden dat de piek van de 'epidemie' in 2001 is opgetreden en dat er 'slechts' 250 mensen vCJD zullen ontwikkelen.

Klinisch wordt CJD gekenmerkt door een snel progressieve dementie gecombineerd met myoclonus, (extra-)pyramidale tekens, cerebellaire- en visuele problemen. Analyse van liquor cerebrospinalis kan worden gebruikt als diagnostisch hulpmiddel; verschillende studies hebben aangetoond dat het 14-3-3-eiwit in liquor de beste diagnostische marker is. De definitieve diagnose kan alleen met histopathologisch onderzoek op hersenweefsel worden gesteld (aantonen van spongiose, gliose en een neerslag van prioneiwit). De klinische symptomen van vCJD zijn sterk afwijkend en worden gekarakteriseerd door een subacute neuropsychiatrische aandoening. Beeldvorming is bij vCJD de beste diagnostische test ('pulvinar sign' zichtbaar bij MRI). Bij dieren wordt de diagnose steeds na het overlijden gesteld; de beschikbare 'snelle tests' worden later bevestigd door neuropathologisch onderzoek.

**Dr. C.W. Ang** (arts-microbioloog i.o., Erasmus MC, Rotterdam) hield een voordracht over post-infectieuze neurologische complicaties. Een groot aantal micro-organismen is in staat neurologische problemen te veroorzaken. De meeste symptomen treden op tijdens het beloop van het ziektebeeld, andere pas als de initiële klachten van de infectieziekte reeds lange tijd zijn verdwenen. De pathogenese van post-infectieuze neurologische klachten kan grofweg berusten op drie oorzaken. Ten eerste kan er sprake zijn van een directe aantasting van neuronen, oligodendrocyten of Schwann-cellen door het infectieuze agens. Voorbeelden hiervan zijn het hersenabces en bacteriële meningitis. Een tweede mogelijkheid betreft de persisterende aanwezigheid van (delen van) het infectieus agens, zoals bij neurocysticercose. En ten derde kan er sprake zijn van een immunologische aanval op zenuw- of hersenweefsel. Deze immunologische mechanismen zijn ook weer te onderscheiden in twee groepen. Het immuunsysteem wordt specifiek gestimuleerd tijdens een infectie waardoor in het latere beloop de specifiek gestimuleerde componenten van het immuunsysteem een auto-immunreactie veroorzaken. Dit wordt ook wel *bystander autoimmunity* genoemd. Het andere mechanisme voor post-infectieuze auto-immuniteit berust op antigeenspecifieke stimulatie van B- en T-cellen, veroorzaakt door kruisreactiviteit tussen micro-organismen en zenuwweefsel. Dit wordt ook wel *moleculaire mimicry* genoemd. Een bekend voorbeeld is het Guillain-Barré-syndroom na infectie met *Campylobacter* spp. Hierbij is sprake van een structurele overeenkomst tussen de bacterie en perifere zenuwen. Na een infectie leidt de immunrespons die in oorsprong gericht was op microbiële componenten,

ook tot schade aan het eigen lichaam. Indirect bewijs voor het bestaan van dit mechanisme vormen antistoffen of T-cellen die zowel reageren met *Campylobacter* als met componenten van de perifere zenuw. Het lipo-oligosaccharide van *Campylobacter* en gangliosiden van de perifere zenuw lijken sterk op elkaar. De structuur van *Campylobacter*-lipo-oligosacchariden varieert en daarmee varieert de specificiteit van de anti-ganglioside antistoffen bij patiënten met het Guillain-Barré-syndroom is afhankelijk van de structuur. Zo heeft het lipo-oligosaccharide van *Campylobacter*-stammen voornamelijk een structuur die lijkt op ganglioside GM1, terwijl bij patiënten met het Miller Fisher-syndroom het lipo-oligosaccharide overeenkomst vertoont met ganglioside GQ1b. Ook bij andere infecties is deze specificiteit van anti-ganglioside respons aangetoond. *Mycoplasma pneumoniae*-infecties zijn bijvoorbeeld geassocieerd met anti-GalC-antistoffen, terwijl infecties met cytomegalovirus samengaan met reactiviteit tegen het GM2-lipo-oligosaccharide.

Tijdens de voordracht heeft collega Ang aan de hand van enkele voorbeelden de concepten verder uitgediept. Hierbij is duidelijk geworden dat met de komst van gevoelige moleculaire detectiemethoden voor het opsporen van micro-organismen de drie genoemde pathogenetische mechanismen elkaar niet lijken uit te sluiten. Bij patiënten met het Guillain-Barré-syndroom na infectie met *Mycoplasma pneumoniae* zijn antistoffen aantoonbaar tegen GalC. Bij een deel van deze patiënten kan met de huidige gevoelige moleculaire technieken echter ook mycoplasma-DNA worden aangetoond in de liquor. Is hier nu sprake van een directe infectie van het centrale zenuwstelsel door *Mycoplasma pneumoniae* of een immunologisch gemedieerde, 'post-infectieuze' ziekte? Deze gegevens impliceren dat de huidige post-infectieuze status van ziektebeelden, zoals het Guillain-Barré-syndroom, mogelijk moet worden herzien.

**Dr. R. Schade** (arts-microbioloog i.o., LUMC, Leiden) beschreef de etiologie en diagnostiek van infectieuze complicaties bij externe liquordrainage. Externe liquordrainage (ELD) wordt toegepast bij passagère hydrocephalus of persisterende liquorlekkage (bijvoorbeeld na craniotomie, cerebraal trauma, intracraniale bloeding, tumoren of abscessen). De liquor wordt gedraineerd via een ventriculostomiekatheter, dan wel een lumbale drain. Deze drains zijn echter gevoelig voor bacteriële kolonisatie, hetgeen kan leiden tot ernstige infectieuze complicaties zoals ELD-geassocieerde ventriculitis of meningitis. In het verleden zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de incidentie van ELD-geassocieerde infecties: afhankelijk van de gehanteerde definities werd een incidentie gerapporteerd van 0 tot 40 procent voor ventriculostomiekatheters en 0 tot 25 procent voor lumbale drains. Om het infectierisico bij patiënten met een ELD te onderzoeken wordt in het LUMC bij deze patiënten dagelijks liquor afgenomen voor een Grampreparaat, kweek, en chemische analyse (celtelling, eiwitgetal en glucose). De resultaten van een retrospectief onderzoek in het LUMC met een cohort van 230 patiënten met een ELD naar de incidentie en risicofactoren voor ELD-infecties werden gepresenteerd. Peri-operatief bestond de antibiotische profylaxe uit flucloxacilline of cefazoline. Alleen patiënten met een ventrikel- of lumbaaldrain die langer dan 24 uur *in situ* had gezeten, werden geïncubeerd.

De mediane drainageduur was 6 dagen (range: 2-27 dagen). Het grootste deel van de patiënten (84,8 procent) bleek geen

infectie te ontwikkelen, bij 10 procent was er sprake van een bewezen infectie (minimaal twee achtereenvolgende positieve kweken) en bij 5,2 procent een mogelijke infectie (één keer positieve kweek en daarna negatieve kweek, waarop wel therapie werd gestart). De mortaliteit als gevolg van ELD-infecties bedroeg in deze populatie 4,3 promille. De meest voorkomende verwekkers waren Grampositieve bacteriën (82,6 procent): coagulase-negatieve stafylokokken (42,1 procent), *S. aureus* (21,1 procent) en *E. faecalis* (10,5 procent). Van de Gramnegatieve verwekkers (17,4 procent) werden *E. cloacae*, *K. pneumoniae* en *E. coli* het meest frequent geïsoleerd. ELD-geassocieerde bacteriële meningitis bleek een veel voorkomende complicatie van ELD (7-15 procent), maar werd geassocieerd met een lage mortaliteit (<5 procent). Uit de risicoanalyse bleek dat de duur van ELD, lekkage en verstopping van het drainagesysteem belangrijke (onafhankelijke) risicofactoren zijn, terwijl het soort drain en het wel of niet aanwezig zijn van bloed in liquor, geen invloed had op het optreden van ELD-geassocieerde infecties.

Continue toediening van antibiotica ter preventie van ELD-geassocieerde infecties heeft als grootste nadelen het risico van resistentievorming en de hoge kosten die hieraan verbonden zijn. Het preventief wisselen van de drains (elke vijf dagen) lijkt effectief te zijn in het voorkomen van ELD-geassocieerde infecties. Ook het gebruik van liquordrains gecoat met minocycline en rifampicine lijkt tot een reductie van het aantal infecties te leiden. In een tweede studie werd binnen een cohort van 230 patiënten met ELD in het LUMC de diagnostische waarde van dagelijkse Grampreparaten en chemische bepalingen (glucose, glucose-bloed/liquor-ratio, eiwitgetal en celgetal) geëvalueerd. Uit deze evaluatie bleek dat slechts 17 procent van de bewezen ELD-geassocieerde infecties wordt gedetecteerd met behulp van een positief Grampreparaat (sensitiviteit 17 procent, specificiteit 100 procent, PPV 100 procent, NPV 99 procent). Ook de diagnostische waarde van de chemische bepalingen in liquor blijkt zeer beperkt te zijn; er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de patiënten en de controlegroep. De conclusie van het onderzoek was dat het zo spoedig mogelijk verwijderen van de drains de kans op ELD-geassocieerde infecties verkleint. Voor het stellen van de diagnose lijkt alleen een dagelijkse liquorkweek zinvol.

**Dr. A.P. van Dam** (arts-microbioloog, LUMC, Leiden) besprak de spirochetale infecties van het centrale zenuwstelsel (CZS): 'pijn, verlamming en waanzin na tekenbeten of seksueel contact'. De twee meest voorkomende spirochetale infecties van het CZS zijn (neuro)borreliose en (neuro)lues. De verwekkers van borreliose zijn *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii* en *B. afzelii*. *B. burgdorferi* sensu stricto is de enige Borrelia-soort die in Noord-Amerika voorkomt en wordt net als *B. garinii* en *B. afzelii* ook in Europa aangetroffen. Borrelia-soorten hebben naast een lineair chromosoom ook nog 21 plasmiden die 40 procent van het genoom uitmaken. *Treponema pallidum*, de verwekker van lues, heeft een circulair genoom zonder plasmiden.

Klinisch presenteren infecties met *B. burgdorferi* zich voornamelijk als erythema migrans (EM), terwijl bij infecties met *B. garinii* en *B. afzelii* respectievelijk symptomen van het centrale zenuwstelsel en acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) op de voorgrond staan. Het natuurlijk beloop van (neuro)lues werd ontrafeld aan de hand van resultaten uit de Oslo-studie (1890-1910, 1.404 patiënten) en de Tuskegee-

studie (1932-1962, 492 patiënten). De eerste twee tot 12 weken na infectie worden gekenmerkt door hematogene disseminatie, waaronder het CZS, waarbij symptomen als koorts, hoofdpijn, misselijkheid, braken en uitval van n. opticus (II), n. facialis (VII), en n. vestibulocochlearis (VIII) kunnen worden gezien. Vier tot zeven jaar na infectie kan zich een vorm van meningovasculaire lues manifesteren waarbij symptomen van hoofdpijn en meningitis op de voorgrond staan. In vijf tot 10 procent van de gevallen kan er sprake zijn van een cerebrovasculair accident (CVA). Tabes dorsalis, de late presentatie van neuroluet, treedt op na vijf tot 25 jaar en wordt gekenmerkt door een dementieel beeld met psychose, areflexie en pijn.

Anders dan bij lues is het natuurlijk beloop van borreliose onbekend. Tussen 1965 en 1983 zijn 100 patiënten met onbehandelde *tick-borne* meningopolyneuritis geëvalueerd (Ackermann et al. 1984). Hieruit bleek dat patiënten met een EM die vervolgens ook een parese ontwikkelden, deze in alle gevallen gelokaliseerd was aan dezelfde kant als waar het EM zich manifesteerde. Een tekenbeet werd in 27 van de gevallen geregistreerd en in 41 keer bleek er sprake te zijn van een EM. Hansen deed in 1992 onderzoek naar de klinische verschijnselen en de presentatie van neuroborreliose bij 187 patiënten (actieve antistofproductie, pleiocytose in liquor cerebrospinalis, actieve ziekte). In 86 procent van de gevallen was er sprake van een meningoradiculitis, vijf procent met alleen een meningitis en vier procent een myelomeningoradiculitis. Bij vijf procent van de patiënten werd een chronische neuroborreliose gezien. Bijna de helft (46 procent) van deze patiënten presenteerde zich met een EM en 26 procent herinnerde zich een tekenbeet. Het mediane interval tussen EM en radiculopathie was 19 dagen (spreiding: 5-90 dagen). In het laboratoriumonderzoek was bij 178 van de 187 patiënten sprake van pleiocytose van meer dan 20 cellen/mm<sup>3</sup>. Serologisch werden 76 procent van de patiënten IgG-positief bevonden en 16 procent IgM-positief, terwijl bij acht procent IgG- en IgM-negatief waren. De sensitiviteit van PCR-diagnostiek varieert tussen 17 en 100 procent. In een studie waarin twee *nested* PCRs werden gebruikt, werd een sensitiviteit van 79 procent beschreven bij 22 patiënten met neuroborreliose (Prien et al. 1997). Voor de routinediagnostiek is dit soort PCRs vooralsnog niet algemeen beschikbaar en een negatief resultaat sluit neuroborreliose zeker niet uit. Recent werd in het LUMC een *Borrelia-real-time*-PCR ontwikkeld met als 'target' het *surface protein*(ospA)-gen van zowel *B. burgdorferi* sensu stricto als voor *B. afzelii* en *B. garinii*. Deze PCR bleek een uitstekende sensitiviteit en specificiteit te hebben en een uitgebreide prospectieve klinische validatie is momenteel gaande. Ook voor *T. pallidum* is inmiddels in het LUMC een *real-time*-PCR ontwikkeld, met als target het sterk geconserveerde polymerase-I-gen. Tot slot werden enkele aanbevelingen uit de Richtlijn voor diagnostiek bij Lyme-borreliose (ISBN 90-76906-89-0) toegelicht. Deze richtlijnen kunnen worden besteld op [www.zuidencomm.nl](http://www.zuidencomm.nl) of [www.CBO.nl](http://www.CBO.nl).

**Prof. dr. I.M. Hoepelman** (internist-infectioloog, UMC, Utrecht) begon zijn voordracht met een bijzondere casus. Het betrof een 27-jarige immunocompetente vrouw die door de neuroloog werd onderzocht in verband met klachten van dubbelzien. De MRI-scan vertoonde het beeld van een sinus-trombose. Bij afname van liquor was er een verhoogde li-  
quordruk (>5 cm H<sub>2</sub>O). De liquor vertoonde pleiocytose en

de bacteriële kweek bleef negatief. Er werd gestart met anti-stolling en de patiënt verbeterde enigszins. Een paar maanden later verslechterde de patiënt en werden op de MRI-scan afwijkingen in de achterste schedelgroeve gezien en een dichtgedrukte cisterna magna. Onder de diagnose van neurosarcoïdose werd gestart met corticosteroidtherapie. Na een licht herstel verslechterde de patiënt opnieuw. Op dat moment werd de infectioloog in consult gevraagd en werd diagnostiek ingezet naar chronische meningitis. Uiteindelijk werden cryptokokken in de liquor aangetoond. De lering die men uit deze casus moet trekken is dat pleiocytose bij een dergelijk beeld duidt op een chronische infectieuze meningitis tot het tegendeel is bewezen.

Cryptokokkeninfecties kwamen veel voor bij HIV-patiënten, maar de incidentie neemt sinds de introductie van *highly active anti-retroviral therapy* (HAART) af. Per jaar worden ongeveer vijf non-HIV-casus in Nederland vastgesteld. Cryptokokkenmeningitis komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen (8:1) en betreft vaak jonge patiënten. In één onderzoek had 113 van de 147 patiënten een positieve bloedkweek en was de serumagglutinatie op cryptokokkenantigeen in 75 procent positief. De kans dat de liquorkweek positief wordt bij cryptokokkenmeningitis is bij HIV-patiënten 70 procent versus 30 procent bij non-HIV-patiënten. HIV-patiënten vertonen meer symptomen dan non-HIV-patiënten en de diagnose wordt sneller gesteld: na drie en 18 dagen respectievelijk. De liquor van HIV-patiënten vertoont opvallend weinig pleiocytose in vergelijking met non-HIV-patiënten. De prognose van cryptokokkenmeningitis wordt sterk bepaald door het instellen van de therapie. Een gestoord bewustzijn, insulpen en nekstijfheid gaan gepaard met een slechtere prognose. De therapie is afhankelijk van de lokalisatie (zonder of met meningitis) en de immunestatus van de patiënt. Bij ernstige infecties en gevallen met meningitis wordt gestart met twee weken amphotericine B in combinatie met flucytosine. Daarna volgt een periode van 10 weken fluconazole (consolidatie), gevolgd door een onderhoudstherapie met fluconazole, itraconazole of amphotericine (1-3x per week). Bij HIV-patiënten moet de onderhoudstherapie worden gegeven totdat het aantal CD4<sup>+</sup>-lymfocyten stijgt tot >200 µl; het is onbekend hoe lang moet worden doorbehandeld bij andere immunodeficiënties (levenslang?). In milde gevallen zonder meningitis kan therapie (zes tot 12 maanden) met fluconazole of itraconazole volstaan. De therapie bij cryptokokkenmeningitis is erop gericht de intracraniale drukverhoging te doen dalen; dit is de primaire oorzaak van de schade aan het hersenweefsel. Bij blijvend verhoogde druk (>25cmH<sub>2</sub>O) kan drainage van de liquor worden overwogen. Puncties van de liquor cerebrospinalis moeten worden herhaald totdat een stabiele lage druk wordt aangetoond.

**Dr. G.J. Andriessse**, arts-assistent Medische Microbiologie, UMC, Utrecht; **B.M.W. Diederens**, arts-assistent Medische Microbiologie, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Tilburg; **J. Kalpoe**, arts-assistent Medische Microbiologie, LUMC, Leiden; **Dr. N. Vaessens**, arts-assistent Medische Microbiologie LUMC, Leiden.

**Correspondentie:** B.M.W. Diederens, arts-assistent Medische Microbiologie, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Postbus 747, 5000 AS Tilburg, tel. 013-539 26 55, e-mail: [b.diederens@elisabeth.nl](mailto:b.diederens@elisabeth.nl)

# *Streptococcus pneumoniae*: nieuwe inzichten in 'oud' pathogeen

Leuven, 01 juni 2004

Aan het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie  
Redactiesecretariaat  
Postbus 2122  
2400 CC Alphen aan den Rijn  
Nederland

Geachte heer, mevrouw,

Met zéér veel interesse hebben wij de bijdrage van collega's Neeleman, Van Deuren en Mouton over de nieuwe inzichten in de pathogenese van *Streptococcus pneumoniae* gelezen (1). Terecht merken zij in hun manuscript op dat voornamelijk jonge kinderen vatbaar zijn voor infecties met dit micro-organisme. Zij verduidelijken dit tevens met data uit hun eigen ziekenhuis. Wij vragen ons echter af of het voor de volledigheid van hun artikel niet goed geweest zou zijn als zij hierop wat dieper zouden zijn ingegaan. Zoals Neeleman, Van Deuren en Mouton in hun artikel stellen, wordt immunologische bescherming tegen infecties met *S. pneumoniae* gegenereerd door antistoffen tegen het kapselpolysaccharide van *S. pneumoniae*. Kapselpolysacchariden worden klassiek ondergebracht in de groep van de 'T cel onafhankelijke type 2' (T cell independent type 2; TI-2) antigenen. Dit wel zeggen dat ze voor de inductie van antistoffen geen T cellen nodig hebben, maar dat T cellen wel een regulerende rol spelen tijdens het antistofantwoord (2). Een van de kenmerken van TI-2 antigenen is, naast het feit dat ze geen immunologisch geheugen kunnen induceren, dat zij geen antistoffen kunnen opwekken bij kinderen jonger dan twee jaar (3). Dit is trouwens ook de reden waarom men kapselpolysacchariden is gaan conjugeren met eiwitten (de zogenaamde 'geconjugeerde' vaccins). Door gebruik te maken van geconjugeerde vaccins, stelt men kinderen jonger dan twee jaar toch in staat om antistoffen tegen kapselpolysacchariden aan te maken. De oorzaken van de verminderde aanmaak van antistoffen tegen kapselpolysacchariden bij kleine kinderen (verminderde expressie van CD21 op B cellen, verminderde expressie van CD40L op CD4(+) T cellen) vallen buiten het kader van het artikel van Neeleman, Van Deuren en Mouton en zouden eerder passen in een artikel dat *S. pneumoniae* met een immunologische blik bekijkt (4, 5). Echter, de voor de hand liggende verklaring voor de verhoogde incidentie van pneumokokkeninfecties bij jonge kinderen had ons inziens wel besproken mogen worden.

Dr. Axel Jeurissen  
Prof. Dr. Xavier Bossuyt  
Experimentele Laboratoriumgeneeskunde  
UZ Gasthuisberg  
CDG 7<sup>e</sup> verdieping  
Herestraat 49  
3000 Leuven  
België  
E-mail: Axel.jeurissen@uz.kuleuven.ac.be  
Tel +32 16 34 79 25

1. Neeleman C, Deuren M van, Mouton J. *Streptococcus pneumoniae*: nieuwe inzichten in een 'oud' pathogeen. Ned Tijdschr Med Microbiol 2004;12:48-52.
2. Mond JJ, Lees A, Snapper CM. T cell-independent antigens type 2. Annu Rev Immunol 1995;13:655-92.
3. Jeurissen A, Ceuppens JL, Bos
4. Rijkers GT, Sanders LM, Zegers BJ. Anti-capsular polysaccharide antibody deficiency states. Immunodeficiency 1993;5:1-21.
5. Jeurissen A, Wuyts G, Kasran A, Ramdien-Murli S, Blanckaert N, Boon L, Ceuppens JL, Bossuyt X. The human antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides is dependent on the CD40-CD40L interaction. Eur J Immunol 2004;34:850-8.

**2 juni 2004 - D. Bogaert**

Host-pathogen interactions during *Streptococcus pneumoniae* colonization and infection. Promotor: prof. dr. R. de Groot. Co-promotor: dr. P.W.M. Hermans.

Erasmus Medisch Centrum, afd. Kindergeneeskunde, subafd. Infectiologie en Immunologie, Rotterdam.

**4 juni 2004 - A. Warris**

Invasive filamentous fungal infections. Epidemiology and host responses.

Promotores: prof. dr. P.E. Verweij, prof. dr. T.G. Abrahamsen. Co-promotores: dr. M.G. Netea, dr. C.M.R. Weemaes. Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Medische Microbiologie, Nijmegen.

**15 juni 2004 - A.M. Polstra**

Human herpes virus 8: virology and disease.

Promotor: prof. dr. J. Goudsmit. Co-promotor: dr. M.T.E. Cornelissen. Universiteit van Amsterdam, Academisch Medisch Centrum, afd. Humane retrovirologie.

**1 juli 2004 - D. van Beek**

Bacterial meningitis in adults.

Promotor: Prof. dr. M. Vermeulen, Universiteit van Amsterdam

**9 juli 2004 - C. Neeleman**

*Streptococcus pneumoniae*: Aspects of pathogenesis and resistance.

Promotores: Prof. dr. J.W.M. van der Meer, Prof. Dr. J.G. van der Hoeven. Co-promotores: Dr. J.W. Mouton, Dr. Ir. M. van Deuren.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

**1 september 2004 - C.L. Vermont**

Laboratory predictors of meningococcal diseases and vaccination in children.

Promotor: prof. dr. R. de Groot. Co-promotor: dr. G.P.J.M. van Dobbelen. Erasmus Medisch Centrum, afd. Kindergeneeskunde, subafd. Infectiologie en Immunologie, Rotterdam.

**15 september 2004 - N.H.R. Litjens**

Immunomodulatory effects of fumarates in psoriasis.

Promotor: prof. dr. J.T. van Dissel. Co-promotores: dr. P.H. Nibbering, dr. B. Thio. Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Infectieziekten, Leiden.

## ORATIES

**3 september 2004 – prof. dr. B.J. Kullberg**

Infectieziekten en Medische Microbiologie: In medio virtus?

Hoogleraar Interne Geneeskunde, in het bijzonder Infectieziekten, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

**3 september 2004 – prof. dr. P.E. Verweij**

Medische Microbiologie en Infectieziekten: Duellum aut dualitas.

Hoogleraar Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

## PERSONALIA

## Nieuwe aanmeldingen

- Mw. B.C. van Hees, Wolter Heukelslaan 6, 3581 SP Utrecht
- Dhr. A. Trouvé, AZ OLV Ter Linden, Afdeling Microbiologie, Graaf Jansdijk 162, B-8300 Knokke-Heist, België
- Dr. H.E.F. Torfs, Biognost, afd. Immunologie/Diagnostiek, Watervan 11, B-8501 Heulen, België
- Mw. A.A. Demeulemeester, Statieplein 4, B-2040 Kalmthout, België
- Dhr. R.P.H. Peters, VU Medisch Centrum, afd. Algemene Inwendige Geneeskunde
- Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam
- Mw. G.B.M. Drinkenburg-Dijkstra, Pfizer bv, afd. Marketing, Postbus 37, 2900 AA Capelle aan den IJssel
- Dr. J.W.A. Rossen, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut, G04.614, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht
- Mw. dr. R. Luderer, Diakonessenhuis, Unit Moleculaire Diagnostiek, Bosboomstraat 1, 3582 KE Utrecht

- D.C. Melles, Erasmus MC, afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam

## Adreswijziging

- Mw. J. Berkhout, VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, afd. Medische Microbiologie, Postbus 1926, 5900 BX Venlo
- Mw. E.M. Mascini, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Postbus 9025, 6800 EG Arnhem (voorheen UMCU te Utrecht)
- A. Halaby, Streeklaboratorium voor Microbiologie, Postbus 377, 7500 AJ Enschede (voorheen Academisch Ziekenhuis Maastricht)
- E.P.M. van Elzakker, St. Samenwerkende Ziekenhuizen RKZ/JKZ, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 60605, 2506 LP Den Haag (voorheen SSDZ te Delft)
- Dr. P.C. Wever, Jeroen Bosch Ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie, Postbus 90153, 5200 ME 's-Hertogenbosch (voorheen Slotervaart Ziekenhuis te Amsterdam)

- F. Verduyn Lunel, Universitair Medisch Centrum St Radboud, 440 - afd. Medische Microbiologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen (voorheen Canisius Wilhelmina Ziekenhuis te Nijmegen)
- Dr. A. Warris, UMC St Radboud, 435 - afd. Kindergeneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen (voorheen Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam)
- Mw. Dr. M. Damen, VU Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam (voorheen AMC te Amsterdam)

## AGENDA

\* = Nieuw

30 AUGUSTUS – 1 SEPTEMBER 2004 \*  
**AIDS Vaccine 2004 International Conference**  
 Lausanne, Zwitserland. <http://www.aidsvaccine04.org>.

5-9 SEPTEMBER 2004 \*  
**2<sup>nd</sup> European Congress of Virology, Eurovirology**  
 Madrid, Spanje. Inf: General Moscardó 32, iffl A 28020 Madrid – Spain, tel: 00 34 91 534 05 40, fax: 00 34 91 535 26 01, e-mail: [secretariat@madridvirology2004.com](mailto:secretariat@madridvirology2004.com)  
[Http://www.madridvirology2004.com/](http://www.madridvirology2004.com/).

13 SEPTEMBER 2004 \*  
**306<sup>e</sup> Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie**  
 Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur. Informatie: J.A. Kaan, tel. 030-256 67 48.

20-24 SEPTEMBER 2004 \*  
**4<sup>th</sup> International Giardia Conference and first combined Giardia/Cryptosporidium meeting**  
 Oude Kerk, Amsterdam. Informatie: Congress care, tel: 073-683 12 38, e-mail: [info@congresscare.com](mailto:info@congresscare.com).

24 SEPTEMBER 2004 \*  
**1<sup>ste</sup> Immunologie Seminar Serie Utrecht (ISSUE)**  
 Utrecht, informatie: Dr. Andries Bloem ([a.bloem@azu.nl](mailto:a.bloem@azu.nl)); Dr. Ger Rijkers ([grijkers@wkz.azu.nl](mailto:grijkers@wkz.azu.nl)).

30 SEPTEMBER-3 OKTOBER 2004 \*  
**3rd International Eijkman Symposium**  
 Sheraton Mustika Yogyakarta, Indonesia. Inf: Conference Organizer Eijkman Institute, Jl Diponegoro 69, Jakarta 10430, Jl Ir Juanda 23-24, Jakarta 10029. <http://www.ewi.med.uu.nl/EijkmanSymposium>.

30 SEPTEMBER-3 OKTOBER 2004 \*  
**42<sup>nd</sup> Annual Meeting of IDSA. <http://www.idsociety.org/>.**

13 OKTOBER-2 NOVEMBER 2004 \*  
**44<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)**  
 Washington, DC, USA. Inf.: ASM, 1752 N Street, NW Washington, DC 20036-2804, USA. E-mail: [ICAAC@asmusa.org](mailto:ICAAC@asmusa.org).  
<http://www.icaac.org/ICAAC.asp>.

6-10 NOVEMBER 2004 \*  
**11<sup>nd</sup> Calicivirus Conference**  
 Palais de Congres, Dijon, Frankrijk. Inf.: Ben Lopman, Imperial College, London, UK. E-mail: [b.lopman@imperial.ac.uk](mailto:b.lopman@imperial.ac.uk).  
[Http://www.eufoodborneviruses.net](http://www.eufoodborneviruses.net).

21-24 SEPTEMBER 2005 \*  
**45<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)**  
 New Orleans, Louisiana, USA. Inf.: ASM, 1752 N Street, NW Washington, DC 20036-2804, USA. E-mail: [ICAAC@asmusa.org](mailto:ICAAC@asmusa.org).  
<http://www.icaac.org/ICAAC.asp>.

6 DECEMBER 2004 \*  
**307<sup>e</sup> Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie**  
 Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur. Informatie: J.A. Kaan, tel. 030-256 67 48.

2-5 APRIL 2005 \*  
**15<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**  
 Kopenhagen, Denemarken. Inf: 15th ECCMID 2005, c/o AKM Congress Service, P.O. Box, CH-4005 Basel, Zwitserland, E-mail: [info@escmid.org](mailto:info@escmid.org).

27-29 APRIL 2005 \*  
**5<sup>th</sup> International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR)**  
 Seoul, Korea. Inf: Asian-Pacific Research Foundation for Infectious Diseases (ARFID); 50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-710, Korea. tel: +82-2-3410-0327, fax +82-2-3410-0023, e-mail : [isaar@ansorp.org](mailto:isaar@ansorp.org).



