

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE

Van de redactie

Waar gaan we in het nieuwe jaar naartoe?

Van de voorzitter

Het intercollegiaal laboratoriumconsult

Artikelen

De discrepantie tussen de ontwikkeling van het vakgebied medische microbiologie en de bekostiging van de formatie arts-microbioloog: tijd voor een aanpassing

B.P. Overbeek

Consultborging in de medisch-microbiologische praktijk

M. Tersmette

Bacteriële infecties opgelopen tijdens werkzaamheden in het medisch microbiologisch laboratorium: risico's en profylaxe

A. Jeurissen

Verhogen van de gevoeligheid van microscopisch onderzoek naar mycobacteriën in sputum

E.M. Termeer-Veringa, N. Geers

Proefschrift

Samenvatting proefschrift

S.H.M. Rooijackers

Boekbespreking

Clinical Laboratory Management

A.M. Horrevorts

Rubrieken

Personalia

Promoties

Agenda

4

advertentie Emtriva

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/
J.A. Kaan/J.S. Kalpoe/Mw. L.M. Kortbeek/
Dr. J.F.G.M. Meis/Dr. M. van Rijn/Dr. G.J.H.M. Ruijs/
Mw. Dr. A. van 't Veen/Dr. H.F.L. Wertheim

Eindredactie

Mw. J. de Leeuw
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 ntmm@zuidencomm.nl

Oplage

900 exemplaren, 4 x per jaar

Abonnementen

€ 35,00 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.
Telefoon (0172) 47 61 91



Auteursrecht en aansprakelijkheid

© Van Zuiden Communications B.V., 2005
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en redactie verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en redactie op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie.
Uitgever en redactie aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176

Van de redactie

Waar gaan we in het nieuwe jaar naartoe? 55

Van de voorzitter

Het intercollegiaal laboratoriumconsult 56

Artikelen

De discrepantie tussen de ontwikkeling van het vakgebied medische microbiologie en de bekostiging van de formatie arts-microbioloog: tijd voor een aanpassing 57
B.P. Overbeek

Consultborging in de medisch-microbiologische praktijk 60
M. Tersmette

Bacteriële infecties opgelopen tijdens werkzaamheden in het medisch microbiologisch laboratorium: risico's en profylaxe 62
A. Jeurissen

Verhogen van de gevoeligheid van microscopisch onderzoek naar mycobacteriën in sputum 65
E.M. Termeer-Veringa, N. Geers

Proefschrift

Samenvatting proefschrift 68
S.H.M. Rooijackers

Boekbespreking

Clinical Laboratory Management 70
A.M. Horrevorts

Rubrieken

Personalialia 71
Promoties 71
Agenda 72

advertentie Vfend

Waar gaan we in het nieuwe jaar naartoe?

De redactie van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* wijzigt zich en per 1 januari aanstaande is de verandering compleet. Van uitgeverszijde heeft Greet Brouwer dit jaar haar werkzaamheden voor het tijdschrift geleidelijk overgedragen aan Jorica de Leeuw. In 2004 nam het blad al afscheid van de Adviesraad. De Raad speelde in het begin van het tijdschrift een belangrijke rol bij adviseren van de redactie over allerlei zaken die komen kijken bij het in de lucht houden en actueel houden van het tijdschrift. De rol van de Adviesraad is een beetje overgenomen door het bestuur van onze vereniging. Zo heeft de voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie de redactie onlangs nog laten weten dat het bestuur waarde hecht aan een orgaan dat meer is dan een blad waarin alleen artikelen worden gepubliceerd die verslag doen van wetenschappelijk onderzoek. Wetenschappelijke artikelen in strikte zin vormen slechts een klein deel van de kopij. De soorten kopij zijn in deze rubriek al meerdere keren aan de orde gesteld en het moet gezegd: een bestaansgrond ontleent het NTMM niet aan wetenschappelijke artikelen in strikte zin, alhoewel die natuurlijk van harte welkom blijven. Het aantal spontaan aangeleverde manuscripten is fors gedaald ten opzichte van dat in de beginjaren van het blad.

Hoofdredacteur Jan Kaan heeft hier destijds herhaaldelijk een redactionele bijdrage aan gewijd. Het aantal bijdragen op verzoek als onderdeel van een thema is daarentegen gelukkig gestegen. Om terug te keren naar de overgenomen adviesrol door het bestuur: de voorzitter plaatste terloops de kanttekening dat het wenselijk blijft op gezette tijden de vraag te stellen of het tijdschrift in vorm en inhoud blijft voldoen aan de eisen die eraan worden gesteld door de lezers en de tijdgeest: medium voor artikelen, podium voor discussie en verspreider van informatie en verenigingsnieuws. U ziet, het bestuur kijkt niet alleen naar de kosten van de uitgave en terecht.

De redactie heeft in het verleden een aantal keren de lezers geënquêteerd over hun wensen met betrekking tot het blad. Informatie uit enquêtegegevens vormt voor de redactie het belangrijkste houvast bij het uitstippelen van het beleid en bij het maken van keuzes, zoals in het verleden de keuze om naast de elektronische uitgave de papieren uitgave te handhaven. De laatste enquête is alweer drie jaar geleden en de vraag komt op, of wat toen gold nu nog steeds opgaat. Dit als aangevertje (voor een nieuwe enquête) aan het duo dat per 1 januari 2006 de nieuwe hoofdredactie van het blad gaat vormen, Michiel van Rijn en Heiman Wertheim. Ze worden in hun taken gesteund door het overige redactieteam (zie colofon nummer 1 in 2006) van wie Annemarie van 't Veen en Jayant Kalpoe nieuwe leden zijn. Henri Verbrugh en Tom van Gool zijn teruggetreden en, zoals al gememoreerd van uitgeverszijde, Greet Brouwer. Dank voor jullie inzet gedurende vele jaren.

Dit is alweer het laatste nummer van de 13^e jaargang van het NTMM. Erkentelijkheid van de redactie gaat uit naar al diegenen die op welke wijze dan ook in 2005 een bijdrage hebben geleverd aan het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*. De redactie wenst ieder een voorspoedig 2006.

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

Het intercollegiaal laboratoriumconsult

Op vakantie in een prachtig warm land. Buitengewoon vriendelijke inwoners, maar volstrekt onverstaanbaar en geen woord over de grens sprekend. Een rijke koloniale historie, veel prachtige, ontroerende kerken uit vervlogen tijden, met Jezus, Maria en een ruime sortering heiligen, ieder met een schilderachtig verleden. Een rijk geloof dat tegenwoordig bijna is verdrongen door de eredienst van tweemaal 45 minuten met 22 heiligen, onder de bezielende leiding van Co en Ronald, ieder met grote scharen aanbidders.

Veel gelezen, en door een gelukkig toeval de Kwaliteitskrant kunnen openslaan, waar een zeer gewaardeerde collega me ernstig aankeek in verband met *Clostridium difficile associated diarrhoea* (CDAD). De avond dat ik op vakantie ging, had ik nog een *meeting* van het *Outbreak Management Team* (OMT) bijgewoond, naar aanleiding van een indrukwekkende epidemie in het St. Jansdal ziekenhuis, met veel gevallen van CDAD, veroorzaakt door een zeer venijnig ribotype, o27. Tijdens de bespreking werd gewag gemaakt van de grote variatie in diagnostiek naar *C. difficile*-toxinevorming waarvan in de Nederlandse (en overige) medisch microbiologische laboratoria sprake is.¹ Toxinevorming wordt soms slechts gedetecteerd door middel van het aantonen van toxine A, of van zowel toxine A als B, tot aan PCR's of het aankweken van *C. difficile* en het eventueel aantonen van toxineproductie van de geïsoleerde stam. Voor die verschillen in diagnostiek kunnen trouwens goede redenen zijn. Soms is het een uiting van concessies aan financiële onmogelijkheden.

Maar er speelde nog iets anders een rol. Iets wat van wezenlijker aard is. Toen de indicatiestelling van diagnostiek naar CDAD werd aangestipt, meldde een der collegae dat, ook bij patiënten die al langer in het ziekenhuis lagen en die antibiotica kregen, de klinische collega soms alleen maar onderzoek aanvroeg naar *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* en *Campylobacter* (SSYC)! De suggestie werd gewekt dat de handen van de betreffende collega arts-microbioloog daardoor waren gebonden. En dat nu is onjuist.

Medisch microbiologische laboratoriumdiagnostiek moet worden opgevat als een vorm van intercollegiaal consult. Het is een verzoek van de ene arts aan zijn collega om zijn specifieke expertise in te zetten voor het oplossen van het probleem van een van zijn patiënten. Van deze collega mag worden verwacht dat hij naar beste vermogen zijn expertise zal inzetten *in het licht van de problematiek van de patiënt*. In dit specifieke geval is bekend dat bij patiënten die langer dan drie dagen in het ziekenhuis zijn opgenomen in de regel geen SSYC wordt aangetoond, maar wel *C. difficile*-toxinevorming.²⁻⁴ Daar zijn overigens wel uitzonderingen op, zoals patiënten ouder dan 65 jaar, immuungecompromitteerden, etc.⁵ Voor pediatrische patiëntjes zou vier dagen moeten worden aangehouden.⁶

Als nu een collega een onjuist soort onderzoek aanvraagt, is het zo dat we niet alleen de vrijheid hebben om de laboratoriumdiagnostiek anders en beter te richten op de onderliggende vraagstelling; het behoort zelfs tot onze professionele plicht om dat (ook nog eens zo doelmatig mogelijk) te doen. Dat het aanbeveling verdient dit in goed collegiaal overleg met de aanvragende collega te doen, is natuurlijk vanzelfsprekend.

De situatie is vergelijkbaar met die waarin de internist aan de radioloog verzoekt om een thoraxfoto te maken met als vraagstelling: "Lobaire pneumonie?" De radioloog antwoordt geheel naar waarheid: "Geen lobaire pneumonie." Als hij later erop wordt aangesproken dat hij de eveneens ook duidelijk aanwezige *coin lesion* niet heeft gerapporteerd, komt hij er niet mee weg door te stellen dat hij precies datgene had te doen dat de collega aanvroeg.

Dus in dit geval zou de collega in overleg het onderzoek op SSYC moeten laten vervallen en vervangen door dat op *C. difficile*-toxinevorming. En het resultaat? "Die microbioloog bij ons? Geweldig! Denkt zó goed mee!"

Referenties

1. Barbut F, Delmée M, Brazier JS, Petit JC, Poxton IR, Rupnik M, et al. ESCMID Study Group on *Clostridium difficile* (ESGCD). A European survey of diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:989-96.
2. Siegel DL, Edelstein PH, Nachamkin I. Inappropriate testing for diarrheal diseases in the hospital. *JAMA* 1990;7:979-82.
3. Fan K, Morris AJ, Reller LB. Application of rejection criteria for stool cultures for bacterial enteric pathogens. *J Clin Microbiol* 1993;31:2233-5.
4. Barbut F, Leluan P, Antoniotti G, Collignon A, Sédallian A, Petit JC. Value of routine stool cultures in hospitalized patients with diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:346-9.
5. Bauer TM, Lalvani A, Fehrenbach J, Steffen I, Aponte JJ, Segovia R, et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. *JAMA* 2001;285:313-9.
6. Church DL, Cadrain G, Kabani A, Jadavji T, Trevenen C. Practice guidelines for ordering stool cultures in a pediatric population. *Am J Clin Pathol* 1995;103:149-153.

Dr. Gijs J.H.M. Ruijs, voorzitter NVMM, arts-microbioloog, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rhijnvis Feithlaan 62, 8021 AM Zwolle.

M.J. Bruins (Isala klinieken, Zwolle), dr. E.J. Kuiper (LUMC, Leiden) en prof. mr. dr. Legemate (KNMG) waren behulpzaam bij het totstandkomen van dit artikel.

Naschrift: Enige casuïstiek uit de eigen praktijk, waar dit 'four day'-protocol al circa tien jaar vigeert. Het is niet onmogelijk om bij patiënten die al langer zijn opgenomen, *Salmonella*'s uit de feces te isoleren. Een voorbeeld was het kind dat diarree kreeg als gevolg van een kruisbesmetting van een ander kind dat was besmet tijdens de partus en langdurig *Salmonella typhimurium* uitscheidde. Een ander voorbeeld was de patiënt die dol was op zelfgemaakt ijs. De familie had om opa te verwennen heerlijk ijs bereid en dat meegenomen naar het ziekenhuis. Niet alleen uit opa, maar ook uit het ijs werd *Salmonella enteritidis* geïsoleerd. Bij de introductie cursus voor A(N)IOS in de Isala klinieken worden deze uitzonderingen op de 'four day'-regel sindsdien uitdrukkelijk aangestipt als bekende risico's van dit protocol.

De discrepantie tussen de ontwikkeling van het vakgebied medische microbiologie en de bekostiging van de formatie arts-microbioloog: tijd voor een aanpassing

B.P. OVERBEEK

Het huidige vakgebied medische microbiologie is ruim drie eeuwen geleden ontstaan als laboratoriumspecialisme. Pioniers op het gebied van infectieziekten en de pathogenese ervan verrichtten onderzoek in het laboratorium. In tekstboeken zijn vaak fraaie foto's te vinden van deze pioniers, ingeklemd tussen microscoop en voedingsbodems.

Trefwoorden: marktwerking, formatie arts-microbioloog, bekostiging, concurrentie

Door het beschikbaar komen van kennis over het bestaan en de verspreiding van micro-organismen, evenals over mogelijkheden voor preventie en vaccinatie van infectieziekten, ontwikkelde het vakgebied zich in de eerste helft van de 20^e eeuw in snel tempo. Om meer structuur aan te brengen in de basiskennis van de arts die zich specifiek toelagde op de diagnostiek naar infectieziekten, werd in 1955 een specifieke specialistische opleiding hiertoe in het leven geroepen. In de jaren 50 van de vorige eeuw lag de nadruk van de opleiding op de bacteriologische diagnostiek. Het specialisme heette dan ook 'specialisme laboratoriumonderzoek, hoofdvak bacteriologie'. Aan virologie, immunologie, parasitologie en mycologie werd in de vorm van aanvullende practica enige aandacht besteed. Dit was een logische opzet. Immers, met behulp van de kort daarvoor ontdekte en naderhand verder ontwikkelde antibiotica konden bacteriële infecties worden behandeld. Naast het meer op onderwijs gerichte gedeelte was er vooral veel tijd voor het verrichten van wetenschappelijk onderzoek. In toenemende mate speelde het vak een rol in de diagnostiek bij patiënten opgenomen in een verpleeginrichting. Vanuit het werken in een soort achterkamertje ontstond langzaamaan het huidige medisch microbiologisch laboratorium (MML).

In de jaren 70 van de vorige eeuw ontstond een meer klinische oriëntatie in het specialisme, vooral vanuit de Utrechtse school. In 1978 werd in de opleiding structureel meer ruimte toebedeeld aan scholing op het gebied van virologie en 'in de toekomst' klinische immunologie. Tevens werd de opleidingsduur verlengd naar vier jaar. De naam van het specialisme werd gewijzigd in 'medische microbiologie'.

In 1993 werden de opleidingseisen aangepast. De structuur en inhoud van de opleiding werden nog iets verder uitgewerkt. De periode die moest worden besteed aan virologie werd gelijk aan die voor bacteriologie. De mogelijkheid voor behandeling van virale aandoeningen nam snel toe. Dientengevolge nam ook de diagnostiek naar virale verwekkers van een infectieziekte een vogelvucht, hetgeen een intensievere training op dit gebied (zowel de laboratoriumdiagnostiek als de klinische kant ervan) rechtvaardigde. Ook aan parasitologie moest vanaf dat moment een substantiële hoeveelheid tijd worden besteed. Nieuwe aandachtsgebieden

die waren ontstaan in het vakgebied, zoals moleculaire diagnostiek, laboratoriummanagement en openbare gezondheidszorg (*public health*), werden als cursorisch onderwijs toegevoegd.

In 1998 werd de opleidingsduur wederom verlengd, nu naar vijf jaar. Inhoudelijk werd toen alleen de hoeveelheid tijd die ten minste moet worden besteed aan praktische training in infectieziekten en ziekenhuishygiëne en infectiepreventie verder geëxpliciteerd.

De wijzigingen in de opleiding zijn steeds het gevolg geweest van nieuwe inzichten in de epidemiologie, preventie en diagnostiek van infectieziekten. De diagnostische mogelijkheden namen toe en de rol van de arts-microbioloog kwam steeds meer buiten het laboratorium te liggen. Hij speelt een belangrijke rol in de pre- en postanalytische fase (welke vraag moet worden beantwoord, welke diagnostiek is daarvoor nodig en hoe worden de resultaten van diagnostiek vertaald in een rapport waarbij de aanvrager antwoord op de vraag krijgt, inclusief adviezen voor therapie, eventuele isolatie, contactonderzoek, etc.). Tevens neemt de rol van de arts-microbioloog buiten de tweedelijns gezondheidszorg toe. In de openbare gezondheidszorg (OGZ) is in toenemende mate aandacht voor infectieziekten. Recentelijk vierden we het tienjarig bestaan van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI). Niet voor niets is dit bureau in die tien jaar uitgegroeid van een bureautje met twee medewerkers naar een bureau met bijna 20 medewerkers. Ook de oprichting van het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) in 2005 geeft aan dat de overheid de problematiek van infectieziekten serieus neemt en een brede coördinatie ervan hoge prioriteit toekent. De LCI is logischerwijs ondergebracht in het CIb. De informatie op basis waarvan LCI en CIb hun rol kunnen vervullen komt vanuit het veld: GGD's en MML's.

Hoe is de rol van de arts-microbioloog nu geëvolueerd en hoe is dat vertaald in de bekostiging van de formatie arts-microbioloog? Van de arts-microbioloog worden thans, zoals hiervoor beschreven, allerlei activiteiten verwacht. Die binnen de diagnostiek worden bekostigd vanuit het ziekenhuisbudget of (bij vrijgevestigden) het honorariumbudget vanuit de verzekeraars. In het verleden maakte het

ziekenhuis afspraken over de door de verzekeraars bekostigde formatie arts-microbioloog. De arts-microbioloog was beschikbaar voor de laboratoriumgeassocieerde activiteiten (diagnostiek, management en dergelijke), alsmede voor commissiewerk ten behoeve van het ziekenhuis (staf- of ziekenhuiscommissies).

Verschillende zorgaanbieders

Tot zover een logisch plaatje. In toenemende mate wordt echter verwacht dat er op het gebied van OGZ een bijdrage wordt geleverd door MML's. Die moeten immers de informatie aandragen waarmee het CIB haar coördinerende rol kan invullen. Zonder medewerking van het veld komen er geen data of stammen naar het landelijke aggregatiepunt en valt er niets te coördineren. Overleg door artsen-microbioloog met de regionale GGD of het anticiperen op dreigingen van grootschalige uitbraken of terreurdreigingen: het moet met dezelfde formatie worden gedaan. En dan heb ik het nog niet eens over activiteiten in landelijk verband. Alles moet 'om niet' worden verricht.

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) eist zelfs min of meer dat een MML haar rol op het gebied van OGZ naar behoren invult. Men vraagt er immers naar in enquêtes en houdt er dus toezicht op. In het verleden werden alle rollen die worden verwacht van de arts-microbioloog, c.q. het MML, als vanzelfsprekend vervuld. Ook de verzekeraar had daar oog voor en vond dat overleg met de GGD leidde tot een kwaliteitsverbetering in de regio, waar dezelfde verzekeraar en haar polishouders uiteindelijk baat bij hadden.

Met de introductie van de diagnosebehandelingcombinaties (DBC's) is het speelveld echter significant veranderd. Marktwerking wordt daarmee doelbewust geïntroduceerd. Aanbieders van zorg, waaronder MML's, moeten op basis van prijs en kwaliteit concurreren met andere aanbieders. Maar is een MML wel vergelijkbaar met een ander medisch laboratorium? En is de arts-microbioloog wel vergelijkbaar met degene die in een ander medisch laboratorium verantwoordelijk is voor de diagnostiek? Hoe zit het met de taken van de arts-microbioloog buiten de diagnostiek?

Andere aanbieders (huisartsenlaboratoria, commerciële binnen- of buitenlandse laboratoria) beperken zich tot diagnostiek, en dan in sommige gevallen ook nog tot screeningsdiagnostiek. Sera worden in bulk onderzocht op infectieziekten waarvoor commerciële kits verkrijgbaar zijn. In het gros ervan wordt niets abnormaals gevonden, en dat wordt aan de aanvrager gerapporteerd. De monsters die aanleiding tot vervolgonderzoek geven, worden doorgezonden naar een ander laboratorium, veelal een MML. Daar verschuift de ratio tussen 'simpel' en 'ingewikkeld' dus naar laatstgenoemde. Het spreekt vanzelf dat hiermee een bekostigingsprobleem ontstaat, omdat het CTG-maximumtarief is gebaseerd op een gewogen gemiddelde van screeningsdiagnostiek en meer ingewikkelde bevestigingsdiagnostiek.

Men kan met veel minder stafondersteuning af in huisartsenlaboratoria of commerciële laboratoria en dus kan men diagnostiek aanbieden voor een prijs die (ver) beneden die van de kostprijs van MML's ligt. De laatstgenoemde zijn soms zelfs (door het College Tarieven Gezondheidszorg, CTG, sinds januari 2005) verplicht honorariumkosten in rekening te brengen bij diagnostiek, waardoor de kosten die in rekening worden gebracht aan de patiënt of diens verzekeraar nog verder uiteenlopen met die van een laboratorium dat als uitslagenboer opereert.

Een aparte positie wordt ingenomen door de zogenaamde productiesamenwerkingsverbanden. Deze worden aange troffen in het noorden (Friesland, Groningen/Drenthe) en oosten (Twente-Achterhoek) van het land, alsmede in het zuiden (rond Veldhoven en Zeeland). Daar hebben ziekenhuizen destijds gekozen voor het gezamenlijk inrichten en exploiteren van een MML. Het CTG beschouwt een productiesamenwerkingsverband als onderdeel van de deelnemende ziekenhuizen. Echter, in alle gevallen is het productiesamenwerkingsverband ondergebracht in een stichtingsvorm. Daarmee is het een onafhankelijke rechtspersoon die door de deelnemende ziekenhuizen in toenemende mate wordt beschouwd als 'leverancier' van diensten op het gebied van de medische microbiologie. Ziekenhuizen kunnen besluiten de inkoop van die diensten, of een gedeelte daarvan, te beëindigen. En daardoor ontstaat er een rare situatie. Sommige vormen van infectiediagnostiek worden, zoals eerder gesteld, ook aangeboden door andere medische laboratoria. Het is niet ondenkbeeldig dat bestuurders van ziekenhuizen onder druk van de schaarste aan middelen in de zorg besluiten een gedeelte van de infectiediagnostiek elders goedkoper in te kopen. Huisartsenlaboratoria mogen geen winst maken en berekenen mede daarom doorgaans geen of een gering bedrag aan orderkosten. Productiesamenwerkingsverbanden hanteren het ordertarief echter als sluittarief van hun budget, net zoals ziekenhuizen dat doen via het verpleegtief. En sinds januari 2005 moeten MML's het honorariumbedrag van de arts-microbioloog in rekening brengen aan de klant. Laboratoria waarin de diagnostiek wordt uitgevoerd zonder medisch specialist (dus zonder arts-microbioloog of een arts klinische chemie) kennen deze component niet. En dus worden laboratoria die wel gebruiken van de diensten van een medisch specialist door de overheid op concurrentieachterstand gezet ten opzichte van andersoortig ingerichte laboratoria. Hoezo marktwerking?

Kostenplaatje

En dan ligt er nog een probleem met de bekostiging van de activiteiten op het gebied van infectiepreventie (intra- en extramuraal) en OGZ. Het doorberekenen van de daarmee gepaard gaande kosten in het (order)tarief van het MML leidt tot een concurrentieachterstand met andere aanbieders die deze diensten niet bieden. Medisch microbiologische laboratoria zullen dus moeten komen tot een gedifferentieerde bekostiging. Alle niet-diagnostiekgebonden activiteiten van de arts-microbioloog zullen apart moeten worden berekend. Alleen dan kan er een zuivere vergelijking plaatsvinden met de prijs die men bij het huidige MML kwijt is, vergeleken met die bij een ander laboratorium. Dienstverlening op het gebied van infectiepreventie zou apart moeten worden bekostigd (door het ziekenhuis of het verpleeghuis waaraan de dienst wordt verleend). De consequentie is dan dat het niet inkopen door een zorgverlenende instelling van diensten op het gebied van infectiepreventie door een arts-microbioloog leidt tot het niet meer verrichten van die dienst door de arts-microbioloog. Dat is strijdig met het beroepsprofiel van de arts-microbioloog, zoals laatstelijk door de NVMM gewijzigd in 1996, maar onontkoombaar in de huidige bekostigingsstructuur. De klant speelt steeds nadrukkelijker een rol in het formuleren van de vraag naar een te leveren dienst. Wanneer de klant de huidige werkwijze van het inkopen van een 'totaalpakket arts-microbioloog conform beroepsprofiel NVMM' wenst te verlaten, zullen we

dat moeten accepteren, zij het met tegenzin. Wanneer we ons paternalistisch blijven opstellen en slechts bereid zijn tot het leveren van een totaalpakket is het niet uitgesloten dat sommige klanten zullen besluiten de dienstverlening op een door hen zelf gekozen wijze elders in te kopen. Maar het is onmiskenbaar dat de overheid c.q. IGZ in deze ook een verantwoordelijkheid heeft. Zij dient, bij voorkeur in nauw overleg met onze beroepsgroep, eisen te formuleren omtrent het minimumniveau aan (medisch) microbiologische diensten in een ziekenhuis. Het kan niet zo zijn dat een ziekenhuis met een bepaalde omvang en gedifferentieerdheid vrij is om bijvoorbeeld de diensten op het gebied van de ziekenhuishygiëne te schrappen of deze bij een ondeskundige in te kopen. Het formuleren van kwaliteitsindicatoren op dit gebied die vervolgens door de IGZ worden gebruikt bij inspecties en de handhaving van de minimumkwaliteitseisen heeft in mijn ogen prioriteit.

Hoe moet dat dan met de bekostiging van diensten op het gebied van OGZ? Komen die voor rekening van de GGD? Of van de regionale zorgverzekeraar? Of van de gemeente (die de GGD bekostigt)? Dat wordt een rommeltje van jewelste. Wie heeft er nu eigenlijk baat bij deze jungle? De patiënt of de bevolking in ieder geval niet! De overheid zou dit moeten inkopen bij MML's. In een dienstverleningsovereenkomst kan dan worden geregeld welke diensten worden verleend, welk volume dat heeft en welke vergoeding er tegenover staat. Immers, de overheid wil coördineren en regisseren en verlangt van MML's dat ze participeren in het netwerk dat de informatie (en geïsoleerde stammen) moet aanleveren. Terecht, maar dan moet de overheid ook de daarmee gepaard gaande kosten dragen. Samenvattend luidt de conclusie dat in het huidige tijdsgewricht de bekostiging van een 'totaalpakket arts-microbioloog'

conform het door de wetenschappelijke vereniging opgestelde beroepsprofiel alleen op basis van verrichte diagnostiek of de DBC waarin de uitgevoerde diagnostiek is ondergebracht, niet langer houdbaar is. De bekostiging zal moeten worden gekoppeld aan de te leveren dienst op het gebied van (medische) microbiologie. Daarbij ligt de regie op het al of niet inkopen van een of meer deelpakketten in toenemende mate bij de klant.

Summary

In the last decades medical microbiology has changed a lot as medical specialism. The amount of tasks of the medical microbiologist has grown largely. Infection prevention in hospitals and nursing homes, as well as public health requires many hours input per week by the medical microbiologist, beside the time for supervision of diagnostics and consultation. However, the funding of the amount of medical microbiologists needed to do the job regarding to the current needs is still on a historic basis and therefore inadequate. To be able to cope with the introduction of a market mechanism introduced by the government and the need to concur with other diagnostic laboratories as a consequence, it is necessary to divide the activities by microbiologists in different sorts: diagnostic activities, consultation, infection prevention and public health. The funding should be changed from diagnostics only to funding per sort of activity. The client role will be more explicit: clients can choose whether or not to buy a certain sort of service. The consequence of it should be that only services that are being bought and paid for by the client will be supported by the medical microbiologist.

Dr. B.P. Overbeek, arts-microbioloog MHA, directeur Laboratorium voor Infectieziekten, tevens Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid voor Groningen en Drenthe, Postbus 30039, 9700 RM Groningen.

BOEKAANKONDIGING

Waar zouden we zijn zonder infecties? Essays over infectieziekten

Dit boek is uitgebracht ter gelegenheid van het tienjarig bestaan van het bureau van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziekten (LCI).

De auteurs van dit boek laten zien dat infectieziekten een zeer belangrijke rol spelen bij alle facetten van de samenleving.

In het eerste hoofdstuk wordt duidelijk gemaakt dat de mens als wandelende voedingsbodemp *in vivo* nooit van zijn micro-organismen af zal komen; mens en microbe hebben elkaar immers nodig. Andere hoofdstukken

laten zien dat infectieziekten niet alleen ellende maar ook veel moois hebben voortgebracht. Micro-organismen bewonen niet alleen alle uithoeken van ons lichaam, maar nemen ook in geestelijk opzicht bezit van ons. Dat was niet alleen in het verleden zo, toen infectieziekten ook in de westerse landen bovenaan stonden op de ladder van doodsoorzaken bij jonge mensen, maar ook in de huidige tijd van westerse weelde en rijkdom. Ook nu worden wij steeds weer geconfronteerd met oude en nieuwe ziekteverwekkers, ondanks goede hygiëne, vaccinaties en antimicrobiële middelen.



Redactie: J. van Steenberghe, J. van Everdingen
Uitgever: Belvédère/Medidact, Alphen aan den Rijn
Jaar: 2005
ISBN: 90-8523-087-x
Prijs: € 32,00 per stuk, incl. BTW, excl. verzendkosten

Deze publicatie is te bestellen via:
www.vanzuidencommunications.nl

Consultborging in de medisch-microbiologische praktijk

M. TERSMETTE

Klinische consultatie is in de loop der jaren een steeds belangrijker component geworden van het takenpakket van de arts-microbioloog. Dit heeft te maken met de voortgaande identificatie van nieuwe verwekkers van infectieuze aandoeningen en de sterke uitbreiding van diagnostische technieken. Daarnaast speelt natuurlijk de groeiende antimicrobiële resistentie, die een gerichter gebruik van antibiotica noodzakelijk maakt, een belangrijke rol. Resistentie en de toegenomen wereldwijde verbreiding van pathogene micro-organismen leiden ook tot meer consultatieve werkzaamheden van de arts-microbioloog op het gebied van infectiepreventie en public health.

Trefwoorden: consultmodule, kwaliteitsborging, elektronisch patiëntendossier

Een andere belangrijke ontwikkeling in de gezondheidszorg is het toenemend gebruik van ondersteuning door Informatie en Communicatie Technologie (ICT). Computers en computernetwerken zijn onmisbaar voor het functioneren van de moderne gezondheidszorg. Vrijwel alle microbiologische laboratoria zijn al jarenlang voorzien van een Laboratorium Informatie en Management Systeem (LIMS), dat wordt gebruikt voor het verwerken van aanvragen, procesondersteuning, het rapporteren van uitslagen, epidemiologische analyse en de ondersteuning van het labmanagement. Ziekenhuisbreed worden steeds meer geautomatiseerde deelsystemen centraal toegankelijk, en ook landelijk wordt hard gewerkt aan het zogenaamde elektronisch patiëntendossier (EPD).

Digitalisering consult

Door het toenemend gewicht van de consultatieve taak neemt ook de behoefte aan een volwaardige vastlegging toe. Consulten, vaak initieel mondeling of telefonisch, worden van oudsher opgeschreven in patiëntenstatussen (vaak door de aanvrager van het consult), consultklappers of notitieboekjes van de arts-microbioloog. Deze wijze van vastleggen voldoet maar zeer ten dele aan de eisen die anno 2005 aan de borging van een consult worden gesteld. Goede vastlegging van een consult heeft natuurlijk allereerst betekenis voor de zorg van de patiënt in de actuele klinische episode. Idealiter is de consulttekst niet alleen toegankelijk voor de collegae-artsen-microbioloog, maar ook voor de aanvrager en eventuele medebehandelaars. Ook is de opbouw van een consulthistorie van belang voor het niet onaanzienlijke deel van patiënten dat meer dan één klinische episode doormaakt. Het structureel ter beschikking hebben van de consulthistorie van een patiënt bij overdrachten tussen artsen-microbioloog heeft een belangrijke opleidingsfunctie en draagt ook bij aan de uniformiteit van beleid. Ten slotte kan aan een consultdatabase belangrijke informatie worden onttrokken (casuïstiek van zeldzame patiënten, overzichten van aantal consulten per ziektecategorie, compleetheid van follow-up, etc.). Naast deze medisch-inhoudelijke doelstellingen is het zorgvuldig vastleggen van consulten van belang in verband met de juridische aansprakelijkheid van de arts-microbioloog.

Ten slotte is de registratie van het consult noodzakelijk in het kader van de gewijzigde bekostigingssystematiek. Al deze doelstellingen kunnen worden verwezenlijkt door een goede digitalisering van het consult. Met die gedachte is destijds het domein Consult door de Commissie Standaardisatie opgenomen in de Semantische Standaard en het Medisch-Microbiologisch en Immunologisch Standaardbericht. In den lande is een aantal lokale softwaremodules voor digitale consultvoering operationeel, al dan niet aan een LIMS gekoppeld, en is inmiddels ook een LIMS- en ZIS-onafhankelijke consultmodule beschikbaar.

Elementen digitale consultmodule

Alhoewel consultteksten inhoudelijk onderling sterk kunnen verschillen, is toch een aantal vaste elementen binnen een eerste consult te onderkennen. Het betreft hier naast patiëntgegevens en gegevens van de behandelaar zaken als de opname-indicatie, voorgeschiedenis, comorbiditeit, infectiologische (werk)diagnose, de voorgeschreven antimicrobiële medicatie en het advies van de arts-microbioloog. Infectiologische diagnoses bestaan vrijwel altijd uit een infectieus ziektebeeld, zo mogelijk gecombineerd met verwekker, en eventueel preciserende informatie (bijvoorbeeld locatie van de infectie). Voor de medicatie is het belangrijk om een duidelijk onderscheid te kunnen maken tussen de door de behandelaar (eerder) voorgeschreven medicatie, en de medicatie geadviseerd door de arts-microbioloog. In vervolggconsulten wordt in het algemeen de diagnose verder gespecificeerd (bijvoorbeeld door het bekend worden van de verwekker) en wordt vervolgadvis gegeven ten aanzien van het beleid. Als de consulttekst ook toegankelijk is voor de aanvrager, moet er ook een mogelijkheid zijn voor het invoeren van interne opmerkingen, alleen bestemd voor de artsen-microbioloog. In de toekomst is het niet denkbeeldig dat de arts-microbioloog als consultant vaker juridisch zal worden aangesproken. In verband hiermee is het loggen van data-invoer in het consultsysteem van belang. Indien ook de aanvrager toegang heeft tot de consultmodule, zal moeten worden voorkomen dat de consulttekst door gebruik van cryptisch microbiologenjargon voor andere artsen niet eenduidig te interpreteren is.

Inbedding consultmodule

De toegevoegde waarde van een digitale consultmodule wordt voor een belangrijk deel bepaald door zijn inbedding in de overige gedigitaliseerde deelsystemen van het ziekenhuis. Dit heeft enerzijds te maken met het voorkomen van dubbele invoer (NAW-gegevens en opnamegegevens van de patiënt, zo mogelijk gegevens van de behandelaar), anderzijds met de directe toegankelijkheid tot informatie die noodzakelijk is om een volwaardig consult te kunnen verlenen. Dit betreft natuurlijk op de eerste plaats het eigen LIMS, maar ook andere onderdelen van het EPD, zoals klinisch-chemische laboratoriumresultaten, (verslagen van) radio-diagnostisch onderzoek, brieven, operatieverslagen en – indien beschikbaar – het elektronisch voorschrijfsysteem en de elektronische status van de patiënt. Een en ander veronderstelt een koppeling op patiëtniveau met het Ziekenhuis Informatie Systeem (ZIS) en de genoemde deelsystemen.

Uitvoering van een consultmodule als uitbreiding van een LIMS is voorstelbaar, maar vereist wel een aantal extra functionele specificaties ten opzichte van traditionele systemen. Ten eerste zou zo'n consult op patiëtniveau moeten worden gekoppeld en niet aan één onderzoeksresultaat, als een soort interpretatie van dat specifieke onderzoek. In de praktijk zijn adviezen in de praktijk immers vaak gebaseerd op een combinatie van onderzoeksresultaten. Ook komt het voor dat adviezen worden gegeven over patiënten voor wie in het geheel (nog) geen onderzoek is aangevraagd. Ook moeten relevante selecties van patiënten kunnen worden gemaakt (bijvoorbeeld ten behoeve van ziekenhuishygiëne), en moeten consultteksten ook toegankelijk zijn voor de aanvrager. Een alternatief is om uit te gaan van een eigenstandige consultmodule als onderdeel van het EPD, waarbij de bovengenoemde koppelingen op patiëtniveau (inclusief LIMS) en de toegankelijkheid voor de aanvrager binnen het EPD worden geregeld. Een dergelijke modulaire opbouw heeft ook voordelen bij een overgang naar een nieuw LIMS.

Gebruik gedigitaliseerde consult in de praktijk

Het invoeren van consulten in een digitaal systeem kost tijd en vergt discipline. Hiertegenover staat een duidelijke verbetering van het overzicht van de eigen consultaties met alle voordelen vandien. Bij de invoer van een consult is het zaak een goede balans te vinden tussen invoer als vrije tekst en gestructureerde informatie, waar nodig met standaardtermen. Het laatste (waarbij bijvoorbeeld met *pop up*-tabellen kan worden gewerkt) vraagt meer gewenning en afstemming tussen de gebruikers, maar leidt tot meer overzichtelijke consultteksten, en tot meer mogelijkheden om informatie aan de consultdatabase te onttrekken. Het gebruik van standaardtermen (bijvoorbeeld bij verwekkers en infectiologische diagnoses) is hier eigenlijk alleen zinvol als de betreffende elementen ook als zoektermen bij database-queries zullen worden gebruikt. De tijdrovende handmatige invoer zal bij een voortschrijdende koppeling deels kunnen worden vervangen door geautomatiseerde invoer

uit andere deelsystemen. Bij introductie van decentraal elektronisch aanvragen zouden elementen als opname-indicatie en andere klinische gegevens via koppeling voor de consultmodule beschikbaar kunnen komen. Wellicht valt ook winst te behalen door invoer met behulp van spraakherkenning.

De voordelen van een operationele digitale consultmodule zijn evident. De consulthistorie van een patiënt (ook van voorafgaande opnames of eerdere contacten met de huisarts) is online voor iedere arts-microbioloog beschikbaar bij vervoloverleg met de behandelaar. Overzichten van consulten van relevante patiëntengroepen kunnen worden gebruikt bij supervisie van arts-assistenten, overdrachten en patiëntenbesprekingen. *Labeling* van patiënten, bijvoorbeeld betrokken bij transmissie van MRSA, kan worden gebruikt ter ondersteuning van ziekenhuishygiënische functies.

Impact van digitale consult op het vakgebied

De consultatieve taak van de arts-microbioloog zal bij het gebruik van een digitale consultmodule verder op de voorgrond komen te staan, zeker als de consultmodule toegankelijk is voor de behandelaar. De ervaring leert dat de continuïteit en de follow-up van de consultatie belangrijk verbetert, wat op zijn beurt weer ertoe leidt dat de drempel om de arts-microbioloog te raadplegen wordt verlaagd. Ook het verbeterend zicht op de infectiologische voorgeschiedenis van een patiënt naarmate de consultmodule langer in gebruik is, speelt hierbij een belangrijke rol. Op termijn zal het naast elkaar ter beschikking staan van de consultmodule en de elektronische status leiden tot een verbetering van de *feedback* op gegeven consulten, wat de kwaliteit van de gegeven consulten en de mate waarin eraan gevolg wordt gegeven ongetwijfeld ten goede zal komen.

Summary

Clinical consultation is an increasingly important component of the tasks of the medical microbiologist. The traditional way of recording consultations as notes in patient records or in private notebooks does not fulfill the current demands of quality assurance. Introduction, in addition to the laboratory information and management systems already in general use, of an automated consultation module as part of the hospital computer-based patient record will improve the logging of consultations, and their availability to colleague-microbiologists. Accessibility of such a module to both medical microbiologists and clinicians will intensify their collaboration and lead to a better monitoring of patients with infectious disease.

Dr M. Tersmette, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, St. Antonius ziekenhuis, Postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein, e-mail: m.tersmette@Antonius.net.

De inzichten in dit artikel zijn mede totstandgekomen door discussies met mijn collegae-artsen-microbioloog dr. B.M. de Jongh, dr. C.H.E. Boel, dr. L.J. Bakker en dr. S.F.T. Thijsen.

Bacteriële infecties opgelopen tijdens werkzaamheden in het medisch microbiologisch laboratorium: risico's en profylaxe

A. JEURISSEN

Personen die werken in een microbiologisch laboratorium komen dagelijks in contact met potentieel besmettelijke micro-organismen. Er zijn talrijke rapporten bekend over infecties opgelopen tijdens het werken in een laboratorium. Infecties met *Brucella* spp., *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis* en enteropathogenen zijn het frequentst. Voor een aantal van deze infecties werden profylactische antibioticascema's voorgesteld. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de voorhanden zijnde gegevens uit de medische literatuur betreffende risico's en profylaxe van dergelijke infecties.

Trefwoorden: medisch microbiologisch laboratorium, medisch microbiologisch analist

Inleiding

Mensen die werkzaam zijn in een microbiologisch laboratorium (onder andere analisten, administratief personeel, artsen medische microbiologie (in opleiding) en onderzoekers) komen dagelijks in nauw contact met een ontelbaar aantal potentieel pathogene bacteriën. Bovendien verrichten zij tijdens hun werkzaamheden handelingen (centrifugerende van buizen met bacteriecultuur, ruiken aan begroeide voedingsbodems, werken met reïncultuur ter identificatie en voor bepaling van het resistentiepatroon) die het risico van infectie mogelijk nog doen toenemen. In de medische literatuur zijn talrijke gevallen beschreven van ernstige bacteriële infecties opgelopen tijdens beroepsuitoefening in het microbiologisch laboratorium.¹ Het gaat echter meestal om kleine aantallen, hetgeen het opstellen van richtlijnen voor antibioticaprofylaxe bemoeilijkt. Pike en medewerkers rapporteerden 3,921 laboratoriumgeassocieerde infecties tussen 1949 en 1979, waarvan 42,5 procent bacteriële infecties waren. De mortaliteit van de laboratoriumgeassocieerde infecties bedroeg 4,2 procent.² Andere onderzoekers vonden dat de jaarlijkse incidentie van infecties ongeveer drie per 1.000 werknemers bedroeg.^{3,4}

In dit artikel worden de risico's en de mogelijkheden van antibioticaprofylaxe bij bacteriële infecties opgelopen in het microbiologisch laboratorium besproken aan de hand van de voorhanden zijnde gegevens uit de medische literatuur. Uiteraard worden medewerkers van een microbiologisch laboratorium ook blootgesteld aan andere micro-organismen (virussen, schimmels, parasieten), maar deze vallen buiten het bestek van dit artikel.

Brucella spp.

Brucellose, meestal veroorzaakt door *Brucella melitensis* of *B. abortus*, is een zoönose die wereldwijd voorkomt. Infectie met deze pathogeen treedt meestal op na contact met besmette dieren of door het nuttigen van ongepasteuriseerde zuivelproducten afkomstig van geiten, schapen en kamelen.⁵ In Nederland wordt brucellose gemiddeld viermaal per jaar gediagnosticeerd.⁶ In 1997 rapporteerden Overbosch en medewerkers echter een cluster van acht

patiënten die een infectie met *Brucella* opliepen tijdens een vakantie in China.⁶ In België werden in 2001 zes gevallen en in 2002 drie gevallen van brucellose (allen door *B. melitensis*) gerapporteerd.⁷ In deze lage incidentie schuilt echter het gevaar voor laboratoriumpersoneel. Aangezien *Brucella* zo weinig voorkomt, is men er niet altijd op bedacht, zeker als samen met het ingezonden monster geen adequate klinische informatie aan het laboratorium wordt verstrekt.⁸ Besmetting in het laboratorium kan gebeuren door aërosolverspreiding tijdens de verwerking van de monsters of de verdere identificatie, door ruiken aan begroeide vaste voedingsbodems, door prikaccidenten of door spatten op de huid of mucosa.⁹ *Brucella* spp. zijn bijvoorbeeld katalasepositief en bij het testen met waterstofperoxide ontstaan bubbeltjes die aërosolatie en vervolgens besmetting kunnen veroorzaken.⁸ Daarom wordt aangeraden om alle stalen met vermoeden op *Brucella* spp. in een veiligheidskabinet type III te verwerken. De incubatietijd van in het laboratorium opgelopen brucellose kan variëren van zes weken tot vijf maanden.⁹ Brucellose is trouwens de meest voorkomende infectie geassocieerd met het werken in een microbiologisch laboratorium.⁵ *Brucella* spp. is verantwoordelijk voor 31 procent van al deze werkgerelateerde bacteriële infecties.¹⁰ Bovendien maakt brucellose bij medewerkers van een microbiologisch laboratorium 2 procent uit van alle infecties met *Brucella* spp.¹⁰ Echte richtlijnen voor profylaxe bij mogelijke blootstelling aan *Brucella* spp. in het laboratorium bestaan niet. Sommige auteurs raden aan om, na potentiële blootstelling, wekelijks antistoftiters tegen *Brucella* spp. te bepalen.^{9,11} Titerstijging treedt meestal op voor de klinische symptomen en men raadt aan om vanaf het positief worden van de antistoftiter te starten met antibioticaprofylaxe. Hierbij dient echter rekening te worden gehouden met de compliantie voor de wekelijkse bloednames, de kostprijs en het feit dat serologie voor *Brucella* spp. niet in elk laboratorium kan worden uitgevoerd. Bij mogelijke kans op *Brucella* spp.-besmetting lijkt het daarom toch aangewezen om antibioticaprofylaxe op te starten. Aangeraden wordt om gedurende drie weken tweemaal daags 100 mg doxycycline per os en eenmaal daags 600 mg rifampicine per os in te nemen.^{11,12} Voor zwangeren raadt

men trimethoprim-sulfamethoxazol per os tweemaal daags 160 mg/800 mg aan gedurende drie weken.¹¹

Neisseria meningitidis

N. meningitidis is een frequent verwekker van hersenvliesontsteking en sepsis. *N. meningitidis* wordt overgedragen door contact met aërosols of secreten uit de nasofarynx van besmette patiënten. In België werd in 2003 *N. meningitidis* uit 228 diepe isolaten geïsoleerd (lumbaal vocht en bloed), waarvan 75,8 procent serotype B.⁷ In Nederland bedroeg de jaarlijkse incidentie tussen 1996 en 2000 gemiddeld 565, waarvan 83 procent serotype B.¹³ Er zijn talrijke rapporten die infecties met *N. meningitidis* opgelopen tijdens werkzaamheden in het laboratorium beschrijven.¹⁴⁻¹⁷ Vooral het werken met reïnculturen waarbij aërosolatie voorkomt, is een risicofactor.¹⁶ Boutet en medewerkers berekenden zelfs dat de kans op een infectie met *N. meningitidis* voor laboratoriummedewerkers 184 maal groter is dan voor de algemene bevolking.¹⁶ De richtlijnen, recentelijk uitgevaardigd door de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, raden daarom ook aan om kweken van *N. meningitidis* uit steriele plaatsen verder af te werken in een veiligheidskabinet type II.¹⁸ Deze richtlijnen adviseren tevens om bij blootstelling aan een aërosol profylactisch antibiotica toe te dienen (rifampicine 2 x 600 mg per os gedurende twee dagen, eenmalig 500 mg ciprofloxacine per os of eenmalig 250 mg ceftriaxon intramusculair).¹⁸ Bij een prikaccident raadt men aan om eenmalig 1,2 ME procainebenzathinebenzylpeniciline intramusculair te geven.¹⁸

Over vaccinatie van laboratoriummedewerkers met het meningokokkenvaccin is er discussie. Sommige auteurs raden vaccinatie aan met het quadrivalent (A, C, Y en W-135) of het geconjugeerde C-meningokokkenvaccin. Aangezien zowel in Nederland als in België serotype B echter het meest voorkomt en er tot op heden nog geen vaccin tegen serotype B voorhanden is, wordt vaccineren van laboratoriummedewerkers momenteel niet geadviseerd.

Mycobacterium tuberculosis

Elk laboratorium komt in aanraking met *M. tuberculosis*. In België werden in 2003 884 positieve stalen voor *M. tuberculosis* verwerkt door het nationaal referentielaboratorium.⁷ In Nederland worden jaarlijks ongeveer 1.500 gevallen gemeld.¹⁹ Er werd reeds een aantal gevallen beschreven van infecties met *M. tuberculosis* opgelopen tijdens werkzaamheden in het laboratorium.^{20,21} Sommige auteurs berekenden dat laboratoriummedewerkers 9 tot 100 maal meer kans hebben om een infectie met *M. tuberculosis* op te lopen dan de doorsnee bevolking.^{1,20} De meeste infecties worden opgelopen door contact met aërosol afkomstig van besmette specimen, maar besmetting kan ook via percutane weg gebeuren.¹

Infectie met *M. tuberculosis* kan worden opgespoord met een tuberculinetest. Het lijkt aangewezen om personen die werkzaam zijn in een microbiologisch laboratorium periodiek te onderwerpen aan een tuberculinetest. In veel laboratoria wordt bij elk personeelslid jaarlijks, naar aanleiding van een bedrijfsgeneeskundig onderzoek, een tuberculinetest uitgevoerd. Bij werknemers van een microbiologisch laboratorium wordt een induratie van meer dan 10 mm als positief beschouwd.²² Het risico van reactivatie van *M. tuberculosis* na het positief worden van een tuberculinetest met meer dan 10 mm werd berekend op 20 procent.²³ Daarom wordt aangeraden om na het omslaan van de tuberculinetest een behandeling met tuberculostatika te beginnen.²² Voor het starten van de

behandeling dient echter eerst actieve tuberculose te worden uitgesloten door middel van anamnese, klinisch onderzoek, thoraxradiografie en bacteriologisch onderzoek.²² In Nederland is isoniazide (5 mg/kg met maximum van 300 mg dagelijks per os gedurende zes maanden de aanbevolen therapie voor de behandeling van latente tuberculose.²⁴ In de Verenigde Staten adviseert men behandeling gedurende negen maanden (5 mg/kg met maximum van 300 mg dagelijks per os of 15 mg/kg met maximum van 900 mg tweemaal per week per os).²² Als alternatief kunnen gedurende twee maanden worden voorgesteld: rifampicine (10 mg/kg met maximum 600 mg dagelijks of tweemaal per week per os) plus pyrazinamide (20 mg/kg met maximum van 2 g dagelijks of 50 mg/kg met maximum 4 g tweemaal per week per os) of monotherapie met rifampicine (10 mg/kg met maximum 600 mg dagelijks per os) gedurende vier maanden.^{22,25} Personen die mogelijk in contact geweest zijn met isoniazide- en rifampicine-resistente kiemen wordt een behandeling aangeraden met pyrazinamide en ethambutol of pyrazinamide met een chinolon (levofloxacine of ofloxacine).²² Omwille van de potentieel toxische nevenwerkingen van tuberculostatika wordt tevens aangeraden om maandelijks de patiënt te beoordelen op de aanwezigheid van deze nevenwerkingen, in het bijzonder leveraantasting.²² Aan de hand van deze beoordeling kan eventueel verder biochemisch onderzoek (serum aspartaat aminotransferase, serum alanine aminotransferase en serum bilirubine) worden uitgevoerd.

Enteropathogenen en 'ongewone' pathogenen

Besmetting met *Salmonella* spp. en *Shigella* spp. zijn gerapporteerd in de medische literatuur.¹ In Groot-Brittannië werd het risico voor laboratoriumwerkers berekend op 0,137 per 100 personen voor *Salmonella* spp. en 0,322 per 1.000 personen voor *Shigella* spp.¹ Infecties met *Vibrio* spp., *Campylobacter* spp., *Helicobacter pylori* of *Escherichia coli* zijn zeldzaam.^{1,26,27} Besmetting gebeurt meestal door orale inname of door parenterale inoculatie. Voor infecties met enteropathogenen opgelopen tijdens werkzaamheden in het microbiologisch laboratorium is er geen profylaxeschema in de literatuur beschreven.

Infectie met *Burkholderia pseudomallei* bij laboratoriummedewerkers werd sporadisch gerapporteerd.^{28,29} Aangezien infecties met *B. pseudomallei* echter vooral voorkomen in Zuid-Oost-Azië en Noord-Australië en het risico voor laboratoriummedewerkers in Nederland en België om in contact te komen met deze kiem dientengevolge klein is, zijn ook hier geen algemene profylactische maatregelen voorhanden.

Door de recente dreiging van bioterrorisme zijn infecties met *Bacillus anthracis* opnieuw actueel geworden; deze werden beschreven.³⁰ Aangezien stalen met vermoeden op *B. anthracis* alleen in gespecialiseerde laboratoria met biosafety level 3 dienen te worden behandeld, is het risico van blootstelling aan *B. anthracis* voor de meeste laboratoriummedewerkers zeldzaam. In de Verenigde Staten wordt vaccinatie echter aangeraden voor laboratoriummedewerkers die routinematig met *B. anthracis* werken.³⁰ De *Centers for Disease Control and Prevention* adviseert bij contact met aërosol van *B. anthracis* een profylactische antibioticakuur met ciprofloxacine tweemaal 500 mg per os per dag of doxycycline tweemaal 100 mg per os per dag gedurende 60 dagen.³¹

Besluit

Laboratoriumwerkers van een microbiologisch laboratorium worden bij het uitvoeren van hun professionele bezigheden

Tabel 1. Profylaxeschema's van bacteriën.

BACTERIE	VOORGESTELD SCHEMA	DUUR
<i>Brucella spp.</i>	1. Doxycycline 2 x 100 mg po plus rifampicine 2 x 600 mg po 2. Zwangeren: trimethoprim sulfamethoxazol 2 x 160 mg/800 mg po	Dagelijks gedurende 3 weken Dagelijks gedurende 3 weken
<i>N. meningitidis</i>	1. Rifampicine 2 x 600 mg po of 2. Ciprofloxacin 500 mg po eenmalig of 3. Ceftriaxon 250 mg im eenmalig 4. Procaïnebenzathinebenzylpenicilline _{1,2} ME im eenmalig bij prikaccident	2 dagen
<i>M. tuberculosis</i>	1. Isoniazide (5 mg/kg max. 300 mg) po of 2. Isoniazide (15 mg/kg max. 900 mg) po of 3. Rifampicine (10 mg/kg max. 600 mg) plus pyrazinamide (20 mg/kg max. 2 g) of 4. Rifampicine (10 mg/kg max. 600 mg) plus pyrazinamide (50 mg/kg max. 4 g) of 5. Rifampicine (10 mg/kg max. 600 mg)	Dagelijks gedurende 6 maanden 2 x per week gedurende 3 maanden Dagelijks gedurende 2 maanden 2 x per week gedurende 2 maanden Dagelijks gedurende 4 maanden
<i>B. anthracis</i>	1. Ciprofloxacin 2 x 500 mg of 2. Doxycycline 2 x 100 mg	Dagelijks gedurende 60 dagen Dagelijks gedurende 60 dagen

dagelijks geconfronteerd met pathogene micro-organismen. Zij lopen echter niet alleen gevaar voor bacteriële infecties, maar kunnen ook virale infecties (HIV, hepatitis B, hepatitis C, hantavirus etc.) en zelfs parasitaire infecties of schimmelinfecties oplopen. Voor sommige bacteriën werden profylaxeschema's voorgesteld. Deze schema's worden samengevat in tabel 1. Echter, het bestaan van deze schema's mag niet leiden tot onachtzaamheid of slordigheid bij het verwerken van potentieel besmettelijk stalen. Correcte staalverwerking volgens opgestelde veiligheidsprotocollen blijft de beste bescherming voor laboratoriummedewerkers tegen infecties.

Summary

Persons working in medical microbiological laboratories are daily at risk for exposure to potential infectious pathogens. There are many reports that describe laboratory-acquired infections. Infections with *Brucella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis* en enteropathogens are the most frequent described laboratory-acquired infections. For some of these infections prophylactic schemes are proposed. In this manuscript, an overview of the data in medical literature concerning the risks and prophylaxis of laboratory-acquired infections is given.

Referenties

- Sewell DL. Laboratory-associated infections and biosafety. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:389-403.
- Pike RM. Laboratory-associated infections: incidence, fatalities, causes and prevention. *Annu Rev Microbiol* 1979;33:41-66.
- Jacobson JT, Orlob RB, Clayton JL. Infections acquired in clinical laboratories in Utah. *J Clin Microbiol* 1985;21:486-9.
- Vesley D, Hartmann HM. Laboratory-acquired infections and injuries in clinical laboratories: a 1986 survey. *Am J Public Health* 1988;78:1213-5.
- Memish ZA, Mah MW. Brucellosis in laboratory workers at a Saudi Arabian hospital. *Am J Infect Control* 2001;29:48-52.
- Overbosch D, Speelman P. Met (yak)melk meer mans. *Infectieziekten Bulletin* 1997;4:273-4.
<http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/epinl/index000.htm>.
- Noviello S. Laboratory-acquired brucellosis. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1848-50.
- Fiori PL, Mastrandrea S, Rappelli P, Cappuccinelli P. *Brucella abortus* infection acquired in microbiology laboratories. *J Clin Microbiol* 2000;38:2005-6.
- Ergonul O, Celikbas A, Tezeren D, Guvener E, Dokuzoguz B. Analysis of risk factors for laboratory-acquired brucella infections. *J Hosp Infect* 2004;56:223-7.
- Robichaud S, Libman M, Behr M, Rubin E. Prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Clin Infect Dis* 2004;38:119-22.

- Human exposure to *Brucella abortus* strain RB51. Kansas, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:172-5.
- Dankert J, Ende A van der, Spanjaard L. Meningokokkenziekte in Nederland in de afgelopen vijf jaren, 1996-2000. *Infectieziekten Bulletin* 2001;12:251-5.
- Guibourdenche M, Darchis JP, Boisivon A, Collatz E, Riou JY. Enzyme electrophoresis, sero- and subtyping, and outer membrane protein characterization of two *Neisseria meningitidis* strains involved in laboratory-acquired infections. *J Clin Microbiol* 1994;32:701-4.
- Pollard AJ, Begg N. Meningococcal disease and healthcare workers. *BMJ* 1999;319:1147-8.
- Boutet R, Stuart JM, Kaczmarek EB, Gray SJ, Jones DM, Andrews N. Risk of laboratory-acquired meningococcal disease. *J Hosp Infect* 2001;49:282-4.
- No authors listed. C.D.C. Laboratory-acquired meningococcal disease. US, 2000 in *MMWR* 2002;51:141-4.
- http://www.nvmm.nl/member/documents/advies_meningokokken.doc.
- Cobelens F, Deutekom H van. Tuberculose & reizen. 2001;12:177-82.
- Peerbooms PG, Doornum GJ van, Deutekom H van, Coutinho RA, Soelingen D van. Laboratory-acquired tuberculosis. *Lancet* 1995;345:311-2.
- Muller HE. Laboratory-acquired mycobacterial infection. *Lancet* 1988;2:331.
- No authors listed. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
- Jorsburgh CR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Eng J Med* 2004;350:2060-7.
- http://www.infectieziekten.info/bestanden/protocol/Tuberculose_protocol.pdf.
- Gordin FM, Cohn DL, Matts JP, Chaisson RE, O'Brien RJ, Terry Beinr. Community Programs for Clinical Research on AIDS; Adult AIDS Clinical Trials Group; Centers for Disease Control and Prevention. Hepatotoxicity of rifampin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons: is it different than in HIV-uninfected persons? *Clin Infect Dis* 2004;39:561-5.
- Matysiak-Budnik T, Briet F, Heyman M, Mégraud F. Laboratory acquired *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;346:1489-90.
- Coia JE. Nosocomial and laboratory-acquired infection with *Escherichia coli* O157. *J Hosp Infect* 1998;40:107-13.
- Schlech WF 3rd, Turchik JB, Westlake RE Jr, Klein GC, Band JD, Weaver RE. Laboratory-acquired infection with *Pseudomonas pseudomallei* (melioidosis). *N Engl J Med* 1981;305:1133-5.
- Ashdown LR. Melioidosis and safety in the clinical laboratory. *J Hosp Inf* 1992;21:301-6.
- No authors listed. Suspected cutaneous anthrax in a laboratory worker. Texas, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:279-81.
- No authors listed. Update: Investigation of anthrax associated with intentional exposure and interim public health guidelines, October 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:889-93.

Dr. A. Jeurissen, afdeling Medische Microbiologie, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Amphia Ziekenhuis, Postbus 90158, 4800 RK Breda, tel: 076-595 15 19, e-mail: ajeuris@yahoo.com.

Verhogen van de gevoeligheid van microscopisch onderzoek naar mycobacteriën in sputum

E.M. TERMEER-VERINGA, N. GEERS

Naar aanleiding van een literatuurreferentie werd onderzocht of de gevoeligheid van microscopisch onderzoek naar mycobacteriën kon worden verhoogd door een extra kleuring uit te voeren na decontaminatie van het materiaal. De conclusie was dat de extra kleuring inderdaad tot een hogere opbrengst leidde indien het een infectie met *Mycobacterium tuberculosis* betrof en het onderzochte materiaal sputum was. Voor infectie met atypische mycobacteriën en materiaal anders dan sputum werd geen voordeel behaald door introductie van de extra kleuring.

Trefwoorden: mycobacterie, tuberculose, sputum, microscopie

Inleiding

In 2002 verscheen het artikel 'Improving sensitivity of detection of acid-fast bacilli in sputum: use of chitin in mucus digestion' door P. Farnia et al., in *Journal of Clinical Microbiology* (Feb 2002;40:508-11). Een van de conclusies van dit artikel was dat de sensitiviteit van microscopisch onderzoek bijna verdubbelde wanneer de sputummonsters tevoren waren gedecontamineerd en geconcentreerd, bijvoorbeeld door middel van de NALC-NaOH-methode. Besloten werd om op grond van bovengenoemd artikel te onderzoeken of het uitvoeren van extra microscopisch onderzoek na decontaminatie van het materiaal toegevoegde waarde heeft voor de sneldiagnostiek van mycobacteriële infecties bij de patiëntenpopulatie van het Diaconessenhuis in Leiden en Ziekenhuis Bronovo in Den Haag.

Methoden

De oorspronkelijke microscopische diagnostiek omvatte onderzoek door middel van Ziehl Neelssen (ZN) en auramine op het oorspronkelijke materiaal ('direct'). De kweek op mycobacteriën werd en wordt verricht met vloeibare (MGIT) en vaste Löwenstein Jensen (LJ)-media. Normaal steriel materiaal wordt niet-gedecontamineerd ingezet, de andere materialen worden eerst door middel van de NALC-NaOH-procedure gedecontamineerd alvorens inoculatie plaatsvindt. Een *polymerase chain reaction* (PCR) op het directe materiaal of na korte aankweek geschiedt in principe alleen in overleg met de arts-microbioloog. Genoemde testen werden uitgevoerd volgens de internationaal algemeen geaccepteerde methoden. In de periode van 1 januari tot en met 1 juli 2003 werd van 480 monsters, ingezonden voor kweek op mycobacteriën, na decontaminatie alsnog een ZN gemaakt en beoordeeld. De resultaten van microscopisch onderzoek door middel van ZN op het oorspronkelijke materiaal en ZN na decontaminatie werden met elkaar vergeleken. Tevens werd het resultaat van microscopisch onderzoek vergeleken met het resultaat van de kweek.

Resultaten

Van de 480 onderzochte klinische monsters bleken er 427 negatief te zijn door middel van alle onderzoeken (beide ZN-preparaten en de kweek). De 53 monsters waarbij één of meer testen (microscopie en/of kweek) een positieve

uitslag gaven, worden hieronder besproken. Het betrof 47 sputummonsters en zes andere materialen, overigens alle uit de luchtwegen (tweemaal bronchoalveolair lavage, tweemaal bronchusspoelsel, eenmaal vocht uit thoraxdrain en eenmaal longweefsel). Daar waar wordt gesproken van *Mycobacterium tuberculosis* wordt bedoeld: mycobacteriën behorend tot het *M. tuberculosis*-complex. Het resultaat van de auraminekleuring op het directe materiaal wordt niet genoemd, tenzij dit afweek van het resultaat van de directe ZN. Van 53 monsters waarvan één of meer testen een positieve uitslag gaven, staan de resultaten vermeld in tabel 1. Er waren 15 monsters negatief bij beide ZN-preparaten, terwijl de kweek negenmaal *M. tuberculosis* en zesmaal een atypische mycobacterie opleverde. Beide ZN-preparaten waren positief bij 27 van 53 monsters; bij deze 27 werd 24 maal *M. tuberculosis* geïsoleerd, driemaal bleef de kweek negatief. Deze kweeknegatieve monsters betroffen vervolgonsters van een patiënt die eerder een positieve kweek met *M. tuberculosis* had en inmiddels was gestart met tuberculostatica. In vijf gevallen was de directe ZN positief, terwijl de ZN na decontaminatie negatief bleef. Uit deze vijf monsters werd *M. tuberculosis* geïsoleerd. In zes gevallen was de directe ZN negatief, terwijl de ZN na decontaminatie een positief signaal gaf: het ging hier om vijf monsters die in de kweek *M. tuberculosis* opleverde en één monster dat geen mycobacteriën bevatte. Van dit laatste monster kon niet worden

Tabel 1. Totaal aantal monsters waarin een of meer testen (microscopie en of kweek) een positieve uitslag gaven.

AANTAL MONSTERS	ZN NA DECONTAMINATIE		
	Negatief	Positief	Totaal
ZN DIRECT			
Negatief	15 ⁽¹⁾	6 ⁽²⁾	21
Positief	5 ⁽⁴⁾	27 ⁽³⁾	32
Totaal	20	33	53

Bijbehorende kweekuitslag:

¹ negenmaal *M. tuberculosis*, eenmaal *M. gordonae*, eenmaal *M. kansasii*, eenmaal *M. intracellulare*, eenmaal *M. scrofulaceum*, tweemaal *Mycobacterium* spp.

² vijfmaal *M. tuberculosis*, eenmaal geen mycobacteriën

³ 24 maal *M. tuberculosis*, driemaal geen mycobacteriën

⁴ vijfmaal *M. tuberculosis*

achterhaald of het afkomstig was van een patiënt die werd behandeld voor een mycobacteriële infectie. Overigens was het auraminepreparaat hier eveneens (zwak-)positief.

Bij nadere analyse bleek dat voor de zes materialen anders dan sputum de resultaten van ZN vóór en ná decontaminatie gelijk waren, namelijk negatief. De kweek van deze monsters leverde tweemaal een *M. tuberculosis* op en viermaal een atypische mycobacterie. De verschillen in resultaat van directe ZN en ZN na decontaminatie komen dus geheel op het conto van de sputummonsters.

Aangezien in een aantal gevallen de isolatie van atypische mycobacteriën als niet-klinisch relevant werd beschouwd, is ter beoordeling van de resultaten ook onderscheid gemaakt tussen enerzijds monsters waar *M. tuberculosis* werd geïsoleerd, en anderzijds monsters waar atypische mycobacteriën respectievelijk geen mycobacteriën werden geïsoleerd.

Ten aanzien van 43 monsters waarvan de kweek *M. tuberculosis* opleverde, bleek in 29 gevallen de directe ZN positief (67 procent). De ZN na decontaminatie leverde nog eens vijf extra microscopisch-positieve monsters op (12 procent). Echter, van de 29 monsters die door middel van directe ZN positief waren, werden vijf als negatief geclassificeerd door middel van de ZN na decontaminatie (tabel 2).

Tabel 2. Totaal aantal monsters waarvan de kweekuitslag *Mycobacterium tuberculosis* opleverde.

AANTAL MONSTERS	ZN NA DECONTAMINATIE		
	Negatief	Positief	Totaal
ZN DIRECT			
Negatief	9	5	14
Positief	5	24	29
Totaal	14	29	43

Bij zes monsters waarvan het kweekresultaat een atypische mycobacterie opleverde, weken de ZN-resultaten niet van elkaar af, ongeacht de materiaal soort. Beide ZN-preparaten waren negatief voor alle zes monsters.

In drie van de vier monsters waarbij het kweekresultaat negatief was, scoorden beide ZN-preparaten positief. Het betrof vervolgonsters van een patiënt die eerder een positieve kweek met *M. tuberculosis* had, waarna therapie met tuberculostatica werd gestart. Het vierde monster was alléén positief door middel van de ZN na decontaminatie alsmede in het directe auramine-preparaat. Onbekend was of dit monster was afgenomen na start van de therapie.

Discussie

Bij 49 kweekpositieve monsters leverde de directe ZN in 29 gevallen (59 procent) een positieve uitslag op. De ZN na decontaminatie gaf in vijf (10 procent) van de monsters die initieel ZN-negatief afgaven alsnog een positief resultaat, dat in alle gevallen werd bevestigd door middel van een positieve kweek met *M. tuberculosis*. De ZN na decontaminatie leverde derhalve in vijf gevallen extra informatie op, waardoor de diagnose eerder werd gesteld. Aan de andere

kant heeft de, door Farnia et al. als gevoeliger beoordeelde, ZN na decontaminatie vijfmaal een fout-negatieve uitslag gegenereerd. In deze vijf monsters scoorde de directe ZN wel positief, en werd de juistheid hiervan bevestigd door een positieve kweek met *M. tuberculosis*. Deze bevinding kan mogelijk worden verklaard door *sampling error* na NALC-NaOH-decontaminatie bij zwak-positieve monsters; in alle gevallen was de directe ZN 1+.

Indien de isolatie van atypische mycobacteriën uit de lucht-wegen als klinisch irrelevant wordt beschouwd bij de in het onderzoek opgenomen patiëntenpopulatie, en alleen zou worden gekeken naar de monsters waar *M. tuberculosis* werd geïsoleerd dan kan het volgende worden geconcludeerd: voor 43 *M. tuberculosis*-positieve monsters, bevestigd door middel van kweek, betekent het uitvoeren van beide ZN-technieken een toename van correcte sneldiagnostiek met 12 procent ten opzichte van het uitvoeren van één van beide technieken. Hierdoor wordt het percentage *M. tuberculosis*-positieve monsters dat door middel van microscopisch onderzoek positief is, verhoogd van 67 naar 79 procent. Ook in deze gevallen geldt dat voor sneldiagnostiek van infectie door *M. tuberculosis* het uitvoeren van beide ZN-technieken meer informatie opleverde dan het uitvoeren van één van beide technieken.

Inzake de vier kweeknegatieve monsters bleken in drie gevallen beide ZN-methoden positief te scoren. Voor deze monsters kan worden gesteld dat dit een correct resultaat was, aangezien het monsters van een bekende patiënt betrof die werd behandeld met tuberculostatica. Van het ene monster dat uitsluitend door middel van de ZN na decontaminatie positief was, kon niet worden achterhaald of ook deze patiënt met tuberculostatica werd behandeld. De ZN na decontaminatie was hier dus mogelijk fout-positief, hoewel het eveneens positieve auraminepreparaat in dit monster mogelijk suggereert dat het een terechte bevinding zou kunnen zijn.

Conclusie

Voor sneldiagnostiek van infectie door *M. tuberculosis* kan worden gesteld dat het uitvoeren van de ZN na decontaminatie weliswaar extra informatie oplevert in vergelijking tot het uitvoeren van alleen de directe ZN, maar het lijkt deze techniek niet te kunnen vervangen. Het uitvoeren van beide technieken is daarom vooralsnog noodzakelijk om de hoogst mogelijke opbrengst positieve monsters in een vroeg stadium te realiseren.

Voor sneldiagnostiek van relevante infectie door een atypische mycobacterie lijkt geen van beide ZN-technieken adequaat, aangezien in alle monsters waar de kweek een atypische mycobacterie opleverde beide ZN-technieken een negatief resultaat opleverden. Indien de isolatie van atypische mycobacteriën als klinisch niet-relevant wordt beschouwd, is het tevens een prettige bijkomstigheid dat het microscopisch onderzoek in deze monsters negatief bleef.

Overigens lijkt het uitvoeren van ZN na decontaminatie bij andere materialen dan sputum geen toegevoegde waarde te hebben. De aantallen zijn echter te klein om daarover een harde uitspraak te doen; verder onderzoek lijkt noodzakelijk.

Summary

We examined the effect of adding an extra microscopic test after performing a regular decontamination procedure of sputum samples in search for the presence of mycobacteria. We concluded that the addition of the extra test did improve the sensitivity of our microscopic procedure when the infection was caused by *Mycobacterium tuberculosis* and the examined sample was sputum. The extra microscopic test did not result in improved sensitivity when infection was caused by atypical mycobacteria or when the other samples than sputum were tested.

Referentie

Farnia P, et al. Improving sensitivity of detection of acid-fast bacilli in sputum: use of chitin in mucus digestion. *Journal of Clinical Microbiology* 2002;40:508-11.

Dr. E.M. TerMeer-Veringa*, arts-microbioloog, **N. Geers**, organisatorisch hoofd afdeling Medische Microbiologie, Diaconessenhuis Leiden, Houtlaan 55, 2334 CK Leiden.

*Correspondentieadres: tel: 071-517 84 36, fax: 071-518 91 56, e-mail: emtermeer@diac-leiden.nl.

bijsluiter

bijsluiter

Samenvatting proefschrift

S.H.M. ROOIJAKKERS

Suzan Rooijackers promoveerde op 27 september 2005 aan de Universiteit Utrecht op *Innate immune evasion by staphylococci. Een samenvatting van haar proefschrift.*

De bacterie *Staphylococcus aureus* is een belangrijke veroorzaker van ziekenhuisinfecties, voedselvergiftigingen en septische shock. Deze bacterie maakt allerlei producten om zijn overlevingskansen in ons lichaam te vergroten. In dit onderzoek zijn vijf verschillende eiwitten van *S. aureus* ontdekt die op een unieke manier de werking van ons immuunsysteem kunnen remmen. Een zeer belangrijke rol lijkt weggelegd te zijn voor *Staphylococcal Complement Inhibitor* (SCIN). SCIN blokkeert specifiek de activiteit van het complementsysteem.¹ Mogelijk kan SCIN in de toekomst worden toegepast als immunomodulator bij auto-immuunziekten.

De bacterie *S. aureus* produceert een eiwit dat het immuunsysteem ontwijkt, te weten CHIPS (*Chemotaxis Inhibitory Protein* van *Staphylococcus aureus*). CHIPS wordt uitgescheiden door de stafylokok en bindt aan twee receptoren van humane neutrofielen. Deze receptoren zijn essentieel voor de migratie van de neutrofiel naar de infectiehaard. De binding van CHIPS voorkomt dat de immuuncellen richting de bacterie bewegen. Het CHIPS-gen is onderdeel van een groot stuk DNA dat via bacteriofagen in de bacterie is terechtgekomen. In dit proefschrift is onderzocht wat de rol is van deze bacteriofaag en vooral of de andere genen op de faag ook coderen voor eiwitten die een rol spelen in de ontwijking van het immuunsysteem.

SaPI₅

We beschrijven de eigenschappen van de bacteriofaag die het CHIPS-gen bevat. Het deel van de bacteriofaag waarop vier verschillende genen liggen die mogelijk een rol hebben in immuunontwijking hebben we SaPI₅ genoemd, dit staat voor *Staphylococcus aureus Pathogenicity Island 5* (cluster van ziekmakende genen). We laten zien dat er zeven verschillende soorten van dit SaPI₅ zijn. Bovendien wordt aangetoond dat het virus nog steeds actief is. Het is mogelijk om deze bacteriofagen uit de bacterie te isoleren om ze vervolgens weer andere bacteriën te laten infecteren. Deze bevindingen zijn essentieel om te begrijpen hoe deze bacterie zich voorziet van genen om te kunnen overleven in de mens.

Bovendien beschrijven we de functie van stafylokinase. Het gen voor stafylokinase ligt ook op SaPI₅. Stafylokinase was al eerder beschreven als een activator van humaan plasminogeen. Eerder onderzoek heeft laten zien dat stafylokokken plasminogeen aan hun oppervlak kunnen zetten en vervolgens activeren tot plasmine met behulp van stafylokinase. De rol van deze oppervlaktegebonden plasmine-activiteit was nog niet bekend. Wij laten zien dat plasminogeen en stafylokinase samen kunnen zorgen voor het inactiveren van de twee belangrijkste opsonische moleculen: IgG en C3b. Het knippen van IgG en C3b voorkomt dat de bacterie kan worden herkend door neutrofielen.

SCIN

Dit proefschrift beschrijft verder de ontdekking van SCIN. Dit wordt gecodeerd door het laatste nog onbekende gen op SaPI₅. Als eerste ontdekten we dat de fagocytose van bacteriën in aanwezigheid van SCIN totaal geblokkeerd is. Bovendien remt SCIN de C3b-depositie van bacteriën in humaan serum. Met behulp van *pathway*-specifieke *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assays* (ELISA's) kwamen we erachter dat SCIN een sterke remmer is van de alternatieve complementroute. Maar ook de klassieke route en lectineroute werden geremd. Het mechanisme waarmee SCIN het complement remt, is als volgt: SCIN bindt aan C3-convertases die aan het oppervlak van de bacterie worden gevormd. Normaliter vallen de convertases uiteen. Alleen in aanwezigheid van SCIN zijn de complexen veel stabiel. Dit heeft tot gevolg dat er niet meer convertases kunnen worden gevormd. Bovendien worden de C3-convertases geïnactiveerd. Ze kunnen niet langer C3 knippen en daarmee blokkeert SCIN dus alle complementfuncties die belangrijk zijn voor het immuunsysteem. SCIN is een zeer krachtig immuunontwikkelingsmolecuul voor stafylokokken. Bovendien zou SCIN kunnen worden gebruikt om complementgeassocieerde ziekten (vele inflammatoire ziekten) te remmen.

Daarnaast besteden we aandacht aan hoe de bacterie omgaat met de genen voor SCIN, CHIPS, SAK en SEA, die door een bacteriofaag in het genoom zijn gezet. Beschreven wordt tijdens welk deel van de groeicurve deze genen 'aan' staan, ofwel wanneer de bacterie eiwitten van deze genen gaat maken. Eerdere onderzoeken hebben laten zien dat uitgescheiden eiwitten pas laat in de groeifase van de bacterie worden gemaakt. Als we dit vertalen naar de situatie van een infectie in de mens: stafylokokken maken eerst celwandgebonden eiwitten waarmee ze aan weefsels proberen te hechten (kolonisatie). Later in de groei produceren ze allerlei uitgescheiden toxines waarmee ze proberen naar de bloedbaan te komen.

Nu laten we zien dat dit dogma niet waar is. De uitgescheiden eiwitten SCIN en CHIPS worden reeds vroeg in de groeifase gemaakt. Op zich logisch, want deze eiwitten moeten de vroege immuunrespons zien te stoppen.

Andere genen

Stafylokokken kunnen over drie eiwitten beschikken die op SCIN lijken. Deze SCIN-B, SCIN-C en ORF-D hebben voor 46%, 48% en 33% dezelfde eiwitsequentie als SCIN. We laten zien dat SCIN-B en SCIN-C ook belangrijke complementremmers zijn. ORF-D doet niets met complementactivatie. SCIN-B en SCIN-C zijn niet exact hetzelfde als SCIN qua functie. Zij remmen voornamelijk de alternatieve

route en niet de klassieke route en lectineroute. Met behulp van deze eiwitten kunnen we snel informatie krijgen over wat de belangrijkste aminozuren zijn binnen SCIN die zijn activiteit veroorzaken.

De genen voor SCIN-B en SCIN-C liggen ook op een groot cluster van genen, waarvan er minstens drie een rol hebben in immuunontwijking. Zeer waarschijnlijk hebben we hier opnieuw een immuunontwijkingselement te pakken. In de toekomst zullen we verder onderzoeken wat de rol is van de andere genen op dit cluster.

Referentie

1. Rooijackers SHM, Ruyken M, Roos A, Daha MR, Presanis JS, Sim RB, et al. *Nature Immunology* 2005;9:920-7.

**Dr. S.H.M. Rooijackers, post-doc Medische Microbiologie,
Universitair Medisch Centrum Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut,
Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, e-mail: s.h.m.Rooijackers@azu.nl.**

bijsluiter

bijsluiter

Clinical Laboratory Management

De *American Society for Microbiology* (ASM) heeft een boek (standaardwerk van meer dan 800 pagina's) uitgegeven dat praktische informatie en aanbevelingen bevat met betrekking tot de bedrijfsvoering van een microbiologisch laboratorium in de 21^e eeuw. Onder hoofdredactie van Lynne S. Garcia geven nog eens 57 andere auteurs (allen praktiserend in een laboratorium, van wie de meesten zowel vakinhoudelijk als leidinggevend zijn onderlegd) managementinformatie over alle facetten waarmee een laboratorium te maken heeft of te maken krijgt, want er wordt ook gekeken naar de toekomst. Het boek is geschreven door het veld voor het veld.

Het is niet vreemd dat de ASM met zo'n uitgave komt. Deze past geheel in de missie en visie van de *Society*, dat is: "to promote research and research training in the microbiological sciences and to assist communication between scientists, policy makers, and the public to improve health, the environment, and economic wellbeing". De *Society* vindt het belangrijk dat werkers in de microbiologie de taal van managers verstaan en leren spreken. Dit is nodig om adequaat te kunnen inspelen op de vele, vaak snelle en drastische veranderingen die plaatsvinden in de laboratoria en in de (steeds meer eisen stellende) directe en indirecte omgeving. De uitgave is niet uitsluitend geschreven voor de hoogste managementlaag in het laboratorium, maar ook voor alle leidinggevende lagen daaronder, voor kwaliteitsfunctionarissen en andere medewerkers die de primaire processen direct faciliteren. En in het geval van zelfstandige laboratoria worden P&O-functionarissen, medewerkers van de financiële administratie, van het magazijn, van de inkoop en studenten ook tot de doelgroep gerekend. Zelfs de *professionals* worden van harte uitgenodigd het boek eens open te slaan.

Het standaardwerk telt 45 hoofdstukken die zijn ondergebracht in tien rubrieken. In het kort de rubrieken, waarvan men zich dient te realiseren dat deze zijn geschreven vanuit de Amerikaanse context: 1) Management van de laboratoriumomgeving, 2) Leiderschap, 3) Personeelsbeleid, 4) Logistiek en Kwaliteit, 5, 6 en 7) Financieel management, 8) Positionering in de markt, 9) Succesfactoren en 10) Toekomstverkenningen. Ter illustratie: rubriek twee bevat onder meer hoofdstukken over leiderschap, motivatie, communicatie, vergaderen, conflicthantering, oplossen van problemen en managen van veranderingen. Het boek geeft ook praktische aanwijzingen en voorbeelden in de vorm van teksten, figuren, stroomdiagrammen, invulkaarten of checklisten.

Wat mij betreft is het boek een *must* voor elk laboratorium. Het handelt over 'de andere' belangrijke aspecten van het laboratorium, aspecten waaraan *professionals* nog wel eens minder aandacht willen schenken. Dat deze aspecten eveneens de kwaliteit van het laboratorium bepalen, toont deze ASM-uitgave aan.

Clinical Laboratory Management onder hoofdredactie van L.S. Garcia is in 2004 uitgegeven door de *American Society for Microbiology*, ISBN-nummer: 1-555-81279-1.

Dr. A.M. Horrevorts, arts-microbioloog en bedrijfskundige

BOEKAANKONDIGING

Richtlijn Diagnostiek en antimicrobiële behandeling van recidiverende lagere-luchtweginfecties (met samenvattingskaart)

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longartsen en Tuberculose in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Orde van Medisch Specialisten.



Uitgever: Van Zuiden Communications B.V.,
Alphen a/d Rijn
Jaar: 2005
ISBN: 90-8523-096-9
Prijs: € 18,00 per stuk, incl. BTW, excl. verzendkosten

Deze publicatie is te bestellen via:
www.vanzuidencommunications.nl

Nieuwe leden

- Mw. B.H.M. Duijvestijn, Universiteit Utrecht, faculteit Diergeneeskunde, afd. Infectieziekten en Immunologie, Yalelaan 1, 3584 CL Utrecht.
- Mw. dr. K. Kremer, RIVM, afd. Mycobacteriën, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.
- Mw. dr. E.E. Mattsson, Koekoekslaan 13, 2243 AT Wassenaar.
- Drs. R.K. Schindhelm, Weversstraat 16, 2012 AJ Haarlem.
- Dr. J.J. Verweij, Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Parasitologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Adreswijzigingen

- Mw. dr. H.J. Bootsma, UMC St Radboud, Laboratorium voor Kindergeneeskunde Infectieziekten, 224, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
- Dr. J.M. Ossewaarde, Medisch Centrum Rijnmond Zuid, loc. Clara, Olympiaweg 350, 3078 HT Rotterdam.
- Dr. O. Pontesilli, Medisch Centrum Rijnmond Zuid, loc. Clara, afd. Medische Microbiologie, Olympiaweg 350, 3078 HT Rotterdam.
- Mw. dr. K.E. Templeton, Specialist Virology Centre, Royal Infirmary, 51 Little France Crescent, EH16 5SA, Edinburgh, UK.
- Dr. E.R. van der Vorm, Reinier de Graaf Gasthuis, Reinier de Graafweg 7, 2625 AD Delft.

PROMOTIES**1 juni 2005 – J.M. de Gruijter**

Oesophagostomum bifurcum from human and non-human primates in Ghana. Morphological, epidemiological and genetic studies.

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

Co-promotor: dr. A.M. Polderman. Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Parasitologie.

9 juni 2005 – N. van Poppel

Transcriptional regulation of ribosomal protein genes in *Toxoplasma gondii*, a way towards conditionally attenuated parasites.

Promotor: prof. dr. A.W.C.A. Cornelissen.

Co-promotoren: dr. D. Schaap, dr. E. de Vries. Universiteit Utrecht, fac. Diergeneeskunde, Eijkman Graduate School for Immunology and Infectious Diseases.

9 september 2005 – S.S.M. Nys

Antibiotic resistance and the commensal flora: Role of the commensal flora in the development and spread of antimicrobial resistance.

Promotor: prof. dr. C.A. Bruggeman.

Co-promotor: dr. E.E. Stobberingh. Academisch Ziekenhuis Maastricht, afd. Medische Microbiologie.

16 september 2005 – M. Koeman

Ventilator Associated Pneumonia. Studies on prevention, diagnosis and attributable mortality.

Promotoren: prof. dr. M.J.M. Bonten, prof. dr. I.M. Hoepelman. Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Interne

Geneeskunde en Infectieziekten.

22 september 2005 – L.C.H.I. van Asten

Epidemiological studies among injecting drug users infected with HIV: highly active antiretroviral therapy, tuberculosis, hepatitis C, immunology.

Promotor: prof. dr. R.A. Coutinho.

Co-promotor: dr. M. Prins. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding.

27 september 2005 – S. Rooijackers

Innate immune evasion by staphylococci.

Promotor: prof. dr. J. Verhoef.

Co-promotoren: dr. J.A.G. van Strijp, dr. W.J.B. van Wamel. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut voor Microbiologie, Infectieziekten & Ontsteking.

29 september 2005 – Ing. R.H.C.A. Deurenberg

The molecular determinants of methicillin-resistance and virulence of *Staphylococcus aureus*.

Promotor: prof. dr. C.A. Bruggeman.

Co-promotoren: dr. E.E. Stobberingh en dr. C. Vink. Academisch Ziekenhuis Maastricht, afd. Medische Microbiologie.

11 oktober 2005 – J.P.H. van Wijk

Metabolic dysregulation and interventions in type-2 DM and HIV-lipodystrophy.

Promotoren: prof. dr. I.M. Hoepelman, prof. dr. A.J. Rabelink.

Co-promotoren: dr. M. Castro Cabezas, dr. E.J.P. de Koning. Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Interne Geneeskunde en Infectieziekten.

25 oktober 2005 – K.E. Templeton

Improved detection of respiratory pathogens by realtime PCR.

Promotoren: prof. dr. A.C.M. Kroes, prof. dr. H. Goossens.

Co-promotor: dr. E.C.J. Claas. Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie.

27 oktober 2005 – M.T. Barel

Downregulation of MHC class I molecules by human cytomegalovirus-encoded US2 and US11.

Promotor: prof. dr. E.J.H.J. Wiertz. Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie.

27 oktober 2005 – J.J.C.M. van den Broek

Epidemiology of tuberculosis and leprosy under the influence of the HIV/AIDS epidemic. Promotor: prof. dr. M.W. Borgdorff, Universiteit van Amsterdam, Academisch Medisch Centrum, afd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde & AIDS.

2 november 2005 – A. van Diepen

Salmonella typhimurium and its host: host-pathogen cross-talk, immune evasion, and persistence.

Promotor: prof. dr. J. van Dissel. Co-promotor: dr. C.M. Janssen, Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Infectieziekten.

13 december 2005 – J.M. Voorend

Any role for *Chlamydia pneumoniae* in ischaemic stroke?

Promotores: prof. dr. C.A. Bruggeman, afd. Medische Microbiologie, Universiteit Maastricht; prof.dr. M. Limburg, afd. Neurologie, Universiteit Maastricht.

16 december 2005 – I. Stolte

Trends in sexually transmitted infections and understanding sexually risk behaviour among homosexual men in the era of highly active antiretroviral therapy.

Promotor: prof. dr. R.A. Coutinho.

Co-promotores: dr. H.T.M. Dukers, dr. J.B.F. de Wit. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding.

16 februari 2006 – Ir. M.W.J. van Passel

Anamolous DNA in Prokaryotic Genomens.

Promotor: mw. prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls.

Co-promotores: dr. A. van der Ende, dr. A. Bart. Universiteit van Amsterdam.

Oproep

Gaat u promoveren of bent u onlangs gepromoveerd? Stuur dan uw promotiegegevens (uw volledige naam, datum promotie, titel proefschrift, namen promovendi en naam van de universiteit) naar Jorica de Leeuw, e-mail: ntmm@zuidencomm.nl. Verder nodigt de redactie u uit een Nederlandstalige samenvatting van uw proefschrift aan te leveren van 400-600 woorden (zie bijvoorbeeld NTMM nr. 3 2005, p. 79 en NTMM nr. 4 2005, p. 68).

AGENDA

11 JANUARI 2006

1^e bijeenkomst van de Werkgroepen Oost en West, medische microbiologie

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Aanvang: 14.30 uur.
Informatie: J.A. Kaan, tel: 030-256 67 48.

20 JANUARI – 3 FEBRUARI 2006

Symposium 10th International 'Current Topics in Infectious Diseases' (CTID)

Grindelwald, Zwitserland.
Informatie: e-mail: CTID@azu.nl,
website: www.ewi.med.uu.nl/CTID.

22 – 25 FEBRUARI 2006

2nd Advances against Aspergillosis

Athene, Griekenland.
Informatie: Congress Care, Postbus 440, 5201 AK Den Bosch,
e-mail: info@congresscare.com, website: www.AAA2006.org.

1 – 4 APRIL 2006

16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Nice, Frankrijk.
Informatie: 16th ECCMID 2005, c/o AKM Congress Service,
P.O. Box, CH-4005 Basel, Zwitserland, e-mail: info@escmid.org,
website: www.escmid.org/sites/index_f.asp?par=2.1.

3 – 6 APRIL 2006

Congres 158th Meeting

Coventry, United Kingdom.
Informatie: website: www.sgm.ac.uk.

10 – 12 APRIL 2006

Voorjaarsvergadering Nederlandse Vereniging voor Microbiologie

Arnhem. Hotel en Congrescentrum Papendal.
Informatie: C.H.E. Boel, Stichting PAMM, Laboratorium voor Medische Microbiologie, Postbus 2, 5500 AA Veldhoven,
tel: 040-258 81 00, fax: 040-258 81 12, e-mail: E.Boel@pamm.nl.

25 – 29 JUNI 2006

16th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology

Parijs, Frankrijk. Les Palais des Congres de Paris.
Informatie: e-mail: meetings@imdedex.com,
website: www.imedex.com.

3 – 6 SEPTEMBER 2006

Symposium 12th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections

Maastricht. Maastricht Exhibition and Congress Centre (MECC).
Informatie: Congress Care, Postbus 440, 5201 AK Den Bosch,
tel: 073-690 14 15, e-mail: info@congresscare.com,
website: www.congresscare.com.

advertentie Avelox

advertentie Cancidas