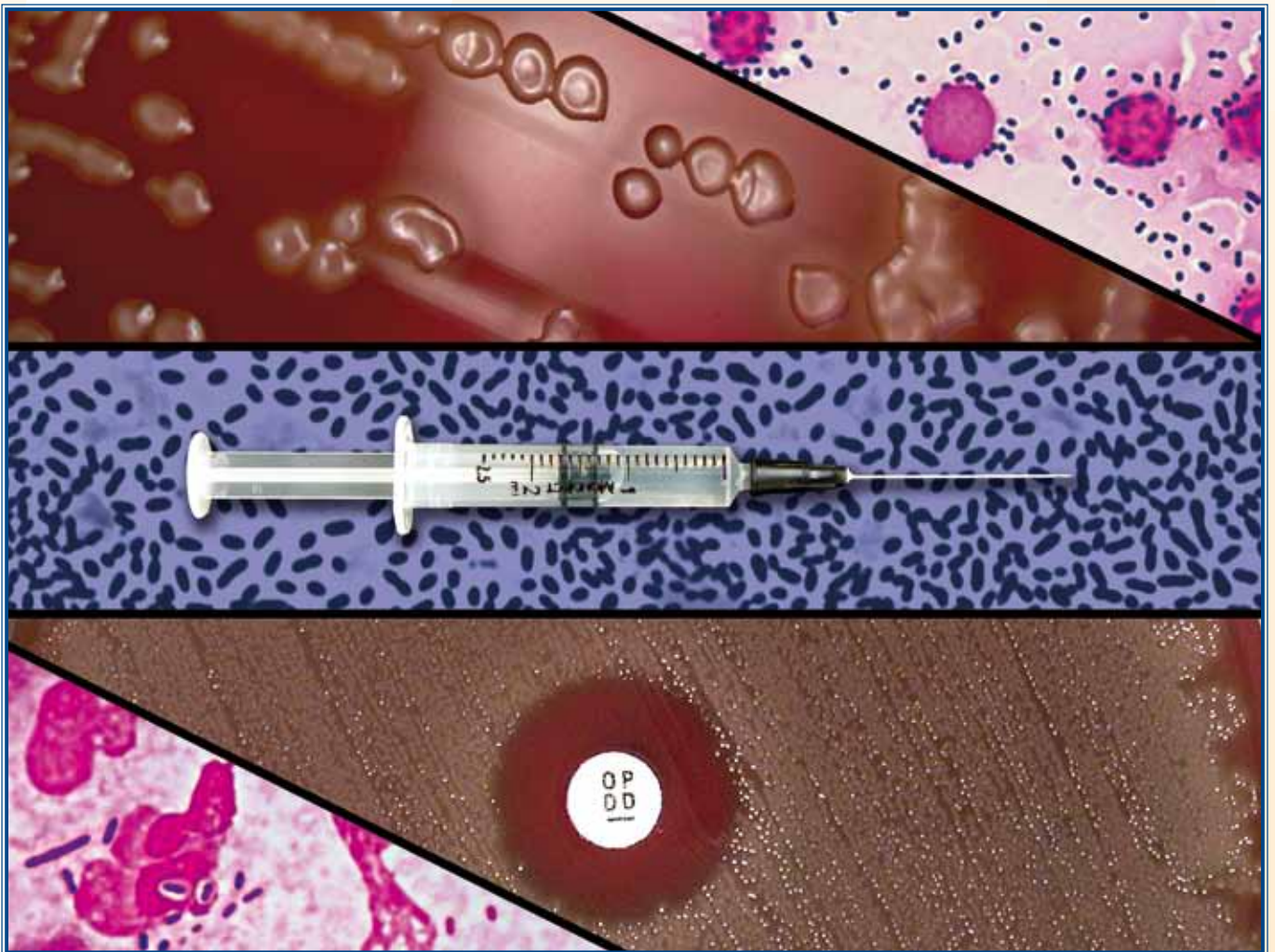


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR  
**MEDISCHE MICROBIOLOGIE**



Het CAPiTA-onderzoek in Nederland

•  
SWAB-richtlijn voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties

•  
De opleiding tot medisch moleculair microbioloog van MMO naar MMM

•  
Children's corner – de oratie van prof. dr. H.P. Endtz

## Colofon

### Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

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

### NVMM-secretariaat

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

### Hoofdredactie

Dr. C.W. Ang en dr. M. van Rijn  
**Redactie**  
Mw. dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg,  
dr. E. Boel, dr. A. Fleer,  
mw. dr. E. Heikens, mw. T. Herremans,  
mw. drs. M. Jager, dr. J.A. Kaan,  
dr. J.S. Kalpoe, dr. J.F.G.M. Meis,  
dr. C. Vink, dr. H.F.L. Wertheim

### Redactiesecretariaat

Mw. M.S. Kapteyn-Brus  
Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122,  
2400 CC Alphen aan den Rijn  
Tel. (0172) 47 61 91  
Fax. (0172) 47 18 82  
E-mail: ntm@zuidencom.nl

### Advertentie-exploitatie

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

### Oplage en frequentie

900 exemplaren, 4x per jaar

### Abonnementen

Gratis voor leden van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en leden van de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ). Niet-leden NVMM of VIZ in Nederland: € 36,- per jaar  
Buiten Nederland, in Europa: € 42,50 per jaar  
Losse nummers: € 10,20  
Opgave abonnementen:  
Tel. (0172) 47 61 91



**VAN ZUIDEN**  
COMMUNICATIONS B.V.

© 2010, Van Zuiden Communications B.V.

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

### Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176

# Inhoud

<b>Van de redactie</b>	5
<b>Groeten uit Vietnam</b>	
Friedländer in Hanoi	8
<i>H.F.L. Wertheim</i>	
<b>Transmissieroute</b>	
Beeldvorming	9
<i>J.G. Kusters</i>	
<b>Artikelen</b>	
Het CAPiTA-onderzoek in Nederland	10
<i>M.J.M. Bonten</i>	
SWAB-richtlijn voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties	13
<i>A.M.L. Oude Lashof, J.J.W.M. Janssen, J.F.G.M. Meis, A. Warris, J.W. van 't Wout, S. Natsch, A.R.H. van Zanten, P.E. Verweij, B.J. Kullberg</i>	
De opleiding tot medisch moleculair microbioloog van MMO naar MMM	18
<i>C.A. Bruggeman</i>	
<b>Verenigingsnieuws</b>	
NVMM werkt mee aan LCI-richtlijnen	24
<i>W. Dorigo, P. Oostvogel, D. Beaujean</i>	
<b>CBG</b>	
De rol van het CBG bij de beoordeling van het H1N1-vaccin	25
<i>B. Voordouw</i>	
<b>Ingezonden</b>	
Eerste ECCMID-prijs voor beste Nederlandse inzending	27
<i>J.W. Mouton</i>	
Opleiding tot ziekenhuishygiënist	28
<i>J. Kaan, A. Troelstra, M.C. Vos</i>	
<b>Oratie</b>	
Children's corner	30
<i>H.P. Endtz</i>	
<b>Rubrieken</b>	36

Foto omslag: © Loes van Damme, Roel Verkooijen, Medische Microbiologie & Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam

- 1 *Streptococcus pneumoniae*, reinkweek, na 48 uur incubatie
- 2 *Streptococcus pneumoniae*, gramkleuring pleuravocht, 1.000 x vergroot
- 3 *Streptococcus pneumoniae*, gramkleuring punctaat knie, antibioticaeffect, 1.000 x vergroot
- 4 *Streptococcus pneumoniae*, optochine, 4 x vergroot

Achtergrond: *Streptococcus pneumoniae*, gramkleuring liquor, 1.000 x vergroot

## Terug naar de toekomst

Met een mengeling van trots, genoeg en opluchting schrijf ik dit redactioneel commentaar. Trots, omdat dit weer een nummer is van het NTMM dat de volle breedte van de medische microbiologie in Nederland omvat. Met groot genoeg omdat u hierna de introductie kunt lezen van drie enthousiaste nieuwe redactieleden die de redactie van nieuw elan voorzien. natuurlijk is de redactie van het NTMM ook opgelucht dat het tijdschrift weer aan een 'normale' jaargang is begonnen.

De redactie is uitgebreid met drie veelbelovende leden. Twee aanstormende microbiologische talenten die nu nog in opleiding zijn in het UMCU en VUmc maken hun opwachting. Daarnaast hebben we Tineke Herremans, verantwoordelijk voor een groot deel van de infectieziekten- en immunologie van het RIVM, bereid gevonden om toe te treden tot de redactie. Alledrie barsten ze van de goede ideeën waarvan u de resultaten ongetwijfeld zult lezen in de komende nummers. We hebben ook afscheid moeten nemen van een aantal zeer gewaardeerde redactieleden: Jan den Hollander, Titia Kortbeek en Annemarie van 't Veen. Hierbij wil ik hen nogmaals hartelijk bedanken voor de inzet en betrokkenheid die ze de afgelopen jaren hebben getoond voor het tijdschrift en de NVMM.

Ons vak evolueert continu. Nog maar enkele decennia geleden bestond het vak van de arts-microbioloog uit het dagelijks bestuderen van tientallen tot honderden agarplaten, waarbij het alziend oog van de onbetwiste baas van het laboratorium toch nog een verdachte kolonie wist te bespeuren. Na enkele dagen tot weken waarin een uitgebreid aantal chemische reacties werd uitgevoerd

kwam het tot een orakelachtige uitspraak en tevens een bericht naar de behandelend arts met daarop een tot de verbeelding sprekende bacterienaam en een aantal antibiotica die hadden kunnen worden gebruikt bij het bestrijden van deze infectie. Hoe anders gaat het er tegenwoordig aan toe. 'Point-of-care'-testen, oftewel methoden van diagnostiek die je ook naast de patiënt kunt uitvoeren, winnen steeds meer terrein. Daarnaast is een van de grootste verworvenheden van het afgelopen decennium het snel en frequent kunnen uitvoeren van moleculaire microbiologische diagnostiek. De influenza-H1N1-epidemie heeft duidelijk gemaakt dat de medische microbiologie in Nederland in staat is bij uitzonderlijke situaties op een zeer adequate manier te reageren. Snelle en efficiënte diagnostiek in een groot aantal laboratoria heeft er mede voor gezorgd dat de ziekenhuizen de toestroom aan patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld konden blijven verwerken, zonder dat dit grote invloed had op de bedrijfsvoering. Veel inspanningen hierbij worden geleverd door moleculair biologen en virologen. De bijzondere positie die deze groep inneemt heeft nu eindelijk zijn beslag gevonden in het opzetten van een opleiding tot 'medisch moleculair microbioloog' (MMM). Bruggeman schetst in het tijdschrift de historische ontwikkelingen die hebben geleid tot de MMM-opleiding en geeft een overzicht van wat deze opleiding inhoudt. Wat mij rest is u verder veel leesplezier te wensen bij de overige bijdragen.

*Wim Ang,  
hoofdredacteur*

# Redactieleden gaan, redactieleden komen



## Esther Heikens

Met veel plezier ben ik als nieuw lid toegetreten tot de redactie van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* (NTMM). Graag zou ik mij dan ook willen voorstellen. Mijn naam is Esther Heikens. Ik ben momenteel werkzaam als AIOS medische microbiologie in het

UMC Utrecht. Na mijn middelbareschoolopleiding ben ik eerst medische biologie gaan studeren aan de Universiteit van Amsterdam, aansluitend ben ik geneeskunde gaan studeren aan de Universiteit van Utrecht. Tijdens beide studies heb ik wetenschappelijk onderzoek verricht op verschillende gebieden. In één van deze onderzoeken heb ik met mijn supervisors genotypische en fenotypische methoden vergeleken voor de identificatie van coagulase-negatieve stafylokokken. Het was tijdens deze stage dat mijn interesse is gewekt voor de medische microbiologie. Een verdere kennismaking met het vakgebied in het voormalige Lukasziekenhuis (nu Gelre ziekenhuizen) te Apeldoorn heeft mij nog enthousiaster gemaakt. Met name de combinatie van laboratoriumdiagnostiek en klinische problematiek van infecties spreekt mij erg aan. Ook de snelle ontwikkelingen op moleculair-biologisch terrein, alsmede het ontstaan van nieuwe infectieziekten en toenemende resistentie maken de medische microbiologie voor mij een boeiend vak. Na het afronden van mijn studie geneeskunde in 2006 ben ik allereerst gestart met promotieonderzoek. Onder leiding van prof. dr. M. Bonten en dr. R. Willems heb ik mij beziggehouden met het ontrafelen van de rol van het enterokokken oppervlakte-eiwit Esp in de pathogenese van *Enterococcus faecium* infecties. Een samenvatting van mijn proefschrift staat in dit nummer van NTMM beschreven. Op dit moment ben ik werkzaam als AIOS medische microbiologie. Ik wil graag mijn opleiding blijven combineren met het verrichten van wetenschappelijk onderzoek. Onlangs heb ik met veel plezier 'ja' gezegd op de uitnodiging tot de redactie van NTMM toe te treden. Ik vind het erg leuk om met verschillende mensen samen

te werken en als redactieteam mensen te motiveren hun unieke kennis over microbiologie op te schrijven en te delen met de rest van microbiologisch en infectiologisch Nederland en andere geïnteresseerden.



## Tineke Herremans

Nadat Titia Kortbeek, een van de vertrekkende redactieleden, me had gevraagd of ik interesse had om in dit avontuur te stappen, heb ik niet lang hoeven nadenken. Zelfs niet met als enige werkervaring op dit gebied ooit een plaatsje in de redactieraad van de schoolkrant als tekenaar/illustrator.

In een ver verleden heb ik medische biologie gestudeerd en ben ik gepromoveerd in Utrecht. Na een stage bij de vakgroep Hematologie heeft dat bloed me nooit meer losgelaten en ben ik blijven 'hangen' in de infectieziektenserologie. Na wat omzwervingen in het buitenland, en van de virologie naar de parasitologie, ben ik nu aanbeland bij de afdeling Bacteriologie van het Centrum voor Infectieziektenbestrijding (Cib/RIVM) in Bilthoven.

Ik schrijf eigenlijk veel liever over ziekteverwerkers dan over mezelf, maar dat doe ik dan hierbij toch maar. Ik woon met mijn drie mannen (twee jongens en echtgenoot) in Nieuwegein. Als ik niet met ziekteverwekkers bezig ben, dan ben ik mama of aan het motorrijden. Sinds iets meer dan een jaar ben ik bezig een oude jeugdroom te vervullen en krijg ik pianoles van de allerbeste pianolerares van Nederland en omstreken.

Met dit redactielidmaatschap hoop ik een mooie gelegenheid te krijgen (nog) meer met microbiologisch Nederland in aanraking te komen, want helaas ben je in de bossen van Bilthoven soms toch iets te veel op afstand. Ik heb het genoeg gehad met een aantal redactieleden kennis te maken en om zelfs iets te schrijven over persoonlijke ervaringen met het oplopen van bijzondere infecties. Ten slotte wil ik iedereen die dit blad leest, mijn complimenten geven. U heeft hier te maken met een echte fan van NTMM. Hopelijk krijgen we er daar steeds meer van in de toekomst!



### **Mischa Jager**

Mijn roots liggen in Brabant maar momenteel geniet ik elke dag van de route door het Vondelpark om bij de Vrije Universiteit te komen. Ik ben nu alweer ruim twee jaar met mijn opleiding bezig. We werken in een leuk team, dat elkaar stimuleert en motiveert en

waarin we als arts-assistenten bij veel dingen worden betrokken.

Via een omweg ben ik in de microbiologie terecht gekomen. De term 'laboratoriumarts' vond ik tijdens mijn artsopleiding zo onaantrekkelijk dat ik me er eigenlijk nooit in had verdiept; ook het vak sprak niet echt tot de verbeelding. In Leiden heb ik mijn artsexamen behaald en ik heb altijd veel interesse gehad in *public health*-vraagstukken. Met veel plezier heb ik een aantal buitenlandse stages gedaan

en werkervaring opgedaan in Suriname, Aruba en Nepal. Na een aantal jaren ervaring in de kliniek en de openbare gezondheidszorg had ik de kans om een jaar bij het RIVM bij de afdeling Virologie te werken. Virologie is fantastisch en het RIVM is tevens een bijzondere organisatie om van binnenuit te kunnen meemaken. Ik heb een brede interesse, vind het leuk actie te ondernemen en om mensen bij elkaar te brengen en samen te werken. Ik was enigszins verbaasd dat ik werd benaderd om redactielid te worden, maar na een paar dagen bedenktijd heb ik ja gezegd, iets waarvan ik tot nu toe geen spijt heb. *NTMM* is een uniek blad, dat in stand moet worden gehouden en belangrijk is voor artsen-microbioloog en AIOS (en andere geïnteresseerden) in Nederland. Het is hét medium om elkaar op de hoogte te houden van wat er speelt in microbiologisch Nederland, wat er gaat komen en waar de aandachtsgebieden van de verschillende personen naar voren kunnen worden gebracht. Ik weet zeker dat het een inspirerende bijbaan zal worden!

# Friedländer in Hanoi

H.F.L. Wertheim

De titel klinkt misschien niet zo ‘tropisch’, maar schijn kan bedriegen. Friedländersyndroom is een vergeten pneumonie in Europa, die in Vietnam en andere Aziatische landen daarentegen alom aanwezig is. Regelmatig zien wij patiënten met een ernstige pneumonie in ons ziekenhuis met positieve bloedkweken met *Klebsiella pneumoniae*. De mortaliteit is hoog, rond de 40%. Dit getal is een grove schatting aangezien we nog geen goede data hebben, maar daar wordt aan gewerkt. De patiënten zijn regelmatig mannen van middelbare leeftijd met een hoog alcoholgebruik of mensen met diabetes. We zien echter ook gevallen bij wie dergelijke typische risicofactoren afwezig zijn.

Hoe zit het ook alweer met *Klebsiella* en Friedländer? De Duitser/Zwitsers Edwin Klebs (1834-1913) kon bacteriën aantonen in longmateriaal van overleden patiënten met een lobaire pneumonie. Edwin Klebs was trouwens een tijd lang de assistent van Virchow. De Duitsers Carl Friedländer (1847-1887) en Albert Fränkel identificeerden uiteindelijk

deze bacteriën als *Klebsiella pneumoniae* en *Streptococcus pneumoniae*. De Deen Hans Christian Joachim Gram (1853-1938) heeft als assistent van Carl Friedländer in 1884 de Gramkleuring ontwikkeld. Deze kleuring bleek ideaal om *Klebsiella pneumoniae* van de *Streptococcus pneumoniae* te kunnen onderscheiden. Uiteindelijk is in de officiële taxonomie *Klebsiella* naar Edwin Klebs vernoemd. Friedländer-bacillus wordt echter nog steeds gebruikt. Zo worden beide heren geëerd en heeft Albert Fränkel het nakijken. Tot zo ver een beetje geschiedenis, nu weer terug naar het Friedländersyndroom in Azië.

Het is fascinerend dat *Klebsiella pneumoniae* in Europa nog zelden wordt gezien als verwekker van *community-acquired* pneumonie. Daar is het meer een ziekenhuis-infectiepathogeen. Hier in Vietnam is het een verwekker van beide. Het is mij niet helemaal duidelijk waarom dit verschil bestaat tussen Europa en Azië, maar welvaart en verbeterde hygiëne in Europa zullen zeker een rol hebben gespeeld. Mogelijk gaat deze verschuiving ook in Azië plaatsvinden, gezien de toenemende welvaart ter plekke. Ook een verschil in de epidemiologie van enkele kapseltypen kan een rol spelen. Een ander interessant fenomeen is *K. pneumoniae*-leverabces. Dit ziektebeeld komt veel voor in Taiwan. We zien het ook in Vietnam, maar veel minder frequent. In Westerse landen komen nu steeds vaker *case reports* van patiënten met een dergelijk leverabces, vooral bij migranten uit Azië. Mogelijk kan dus ook een genetische predispositie een rol spelen. Kortom, genoeg voer voor nog meer onderzoek.

Edwin Klebs (1834-1913)



Bron: [http://www.pathologie.uni-wuerzburg.de/geschichte/historische\\_direktoren/edwin\\_klebs/](http://www.pathologie.uni-wuerzburg.de/geschichte/historische_direktoren/edwin_klebs/)

Dr. H.F.L. Wertheim, arts-microbioloog, Oxford University Clinical Research Unit, National Institute of Infectious and Tropical Diseases, Bach Mai Hospital, 78 Giai Phong Street, Hanoi, Vietnam, e-mail: [hwertheim@oucru.org](mailto:hwertheim@oucru.org).

# Beeldvorming

J.G. Kusters

In de voorgaande Transmissieroute sprak mijn collega Leendert Bakker zijn verwondering uit over het feit dat maar weinig mensen weten waarmee microbiologen zich bezighouden. Je zou denken dat de dreiging van de Mexicaanse griep en het mediacircus daaromheen daarin wel wat verandering zou hebben gebracht, maar de praktijk bleek weerbarstiger. De media waren vanwege de griepdreiging plots gericht op de spaarzame microbiologische iconen die ons vakgebied in Nederland kent. In plaats van zich een blik in onze wereld te gunnen, beperkten de media zich echter tot het aanwakkeren van de angst voor een pandemie. Het dreigende tekort aan vaccins, waardoor mogelijk niet iedereen in Nederland zijn 'shot' zou kunnen krijgen, werd breed uitgemeten. Aandacht voor de problemen waarvoor microbiologen en vaccinindustrie stonden - om tijdig de gevraagde hoeveelheden vaccin te produceren - was er echter nauwelijks. Toen duidelijk werd dat de vaccins eraan kwamen, riepen dezelfde media plots dat we voorzichtig zouden moeten zijn vanwege de mogelijke bijwerkingen van deze vaccins, en dat we ons moesten afvragen of we wel gevaccineerd wilden worden. Onze vakbroeders kregen nauwelijks een kans de onrust over mogelijke bijwerkingen van het vaccin in de kiem te smoren, want de focus van de media was al weer verschoven naar een collectief klagen over het overschot aan ingekochte vaccins. Ook dat konden de media uiteraard best wel af zonder microbiologen. Wat te denken van de heksentoer waarmee onze laboratoria de diagnostiek voor H1N1v op orde kregen? Of de berichten van onze experts over het ontbreken van ernstige bijwerkingen van de met vliegende haast geproduceerde Mexicaanse-griepvaccins? Deze kwamen nauwelijks in de media; immers wat goed gaat is in Nederland geen nieuws.

Wonderlijk dus dat we zo'n prachtige kans om ons vakgebied in de kijker te zetten, hebben laten lopen, maar kennelijk zijn we niet zo op beeldvorming gericht, of waren wij allemaal te druk om de diagnostiek en noodplannen voor ziekenhuizen etc. op orde te krijgen. Misschien moeten we daarom overwegen op de aankomende Voorjaarsvergadering van de NVMM een public-relationscommissie op te richten, zodat we de zegeningen van ons vak proactief kunnen uitdragen. Die PR-commissie zou

dan op het publieke deel van onze nieuwe NVMM-website een soort micro-wikipedia kunnen inrichten. Als we hierop door onze leden ter beschikking gestelde plaatjes van pathogenen zetten, compleet met een korte beschrijving van bijhorende ziektebeelden, diagnostische methodieken, besmettingsroute, preventiemogelijkheden, frequentie van voorkomen etc., denk ik dat het een drukbezochte internetsite wordt, waarmee we voor het Nederlandse publiek gaan bestaan als club die iets weet en waaraan je iets hebt. Als elk NVMM-lid een pathogeen onder zijn hoede neemt is zo'n site snel gevuld. Voor de kleintjes zouden we een kwartetspel kunnen uitgeven. "Mag ik van jou van de diagnostische technieken de microscopie? Nee die heb ik niet, maar mag ik dan van jou de kweek en de PCR?". Misschien kan zo'n PR-commissie een landelijk supermarkketen overhalen om na de wuppie-, smurfen-, dwergen- en voetbalplaatjesrage een microbenrage te lanceren. Als een supermarkt erin slaagt om dankzij de verzamelwoede van het gemiddelde Nederlandse kind plaatjes van bizarre diersoorten te laten plakken in een boekwerk met gegevens over het paargedrag van zeepaardje, vogelbekdier, en hamerhaai, waarom zou dan een serie over bacteriën, virussen en parasieten geen succes kunnen worden? Omdat de namen onuitspreekbaar zijn? Omdat de verschillen tussen een *Entamoeba histolytica* en *Entamoeba coli* te beperkt zijn? Heus? Kent u de Pokemonrage nog? Honderden kaartjes met bizarre fantasiedieren met elk hun onuitspreekbare namen. Drie evolutiestadia per Pokemon inclusief de kenmerkende eigenschappen kenden onze kinderen binnen *no time* feilloos uit hun hoofd. Hadden er op die kaartjes geen Pokemons maar microben gestaan, dan hoefden we ons voorlopig geen zorgen meer te maken over een nieuwe generatie gedreven microbiologen!

De pen voor de volgende Transmissieroute wordt doorgegeven aan Bart Vlaminckx, arts-microbioloog in het St. Antoniusziekenhuis, Nieuwegein.

Correspondentieadres: dr. J.G. Kusters, medisch moleculair microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, UMC Utrecht, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, e-mail: h.kusters@umcutrecht.nl

# Het CAPiTA-onderzoek in Nederland

M.J.M. Bonten

## Inleiding

In het najaar van 2008 is het CAPiTA-onderzoek (*Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults*) gestart. In dit gerandomiseerde dubbelblind placebogecontroleerde onderzoek wordt de werkzaamheid en veiligheid van een experimenteel 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (13v-PnV) bestudeerd bij gezonde ouderen (> 65 jaar).<sup>1</sup> Het primaire eindpunt van het onderzoek is het optreden van *community-acquired pneumonia* (CAP) veroorzaakt door pneumokokken behorend tot een van de 13 serotypen waartegen het vaccin bescherming zou moeten bieden. Het onderzoek is uniek wat betreft opzet en omvang en wordt uitgevoerd met behulp van, onder andere, 2100 huisartsen en meer dan 100 medisch specialisten in 58 ziekenhuizen in Nederland.

**Trefwoorden:** pneumokokkeninfectie, CAP

## Incidentie

De incidentie van pneumokokkeninfecties bij volwassenen neemt toe met de leeftijd. Naar schatting maken in Nederland jaarlijks ongeveer 40.000 mensen een dergelijke infectie door.<sup>2</sup> De incidentie neemt snel toe bij ouderen boven 65 jaar, en afhankelijk van de ernst van onderliggend lijden, gaat de infectie gepaard met aanzienlijke mortaliteit. In deze leeftijdsgroep is CAP de meest voorkomende pneumokokkeninfectie en de meeste gevallen worden waarschijnlijk door de huisarts behandeld.

## Vaccins

Sinds begin jaren 80 van de vorige eeuw is het 23-valente polysaccharidenpneumokokkenvaccin (Pneumovax<sup>®</sup>) beschikbaar en zijn diverse studies verricht om de effectiviteit van dit vaccin bij ouderen vast te stellen. De meest recente meta-analyse van al deze studies concludeerde dat er geen *evidence* is dat dit vaccin pneumokokken-CAP of andere pneumokokkeninfecties bij ouderen voorkomt.<sup>3</sup> Dat was dezelfde conclusie als zes jaar eerder was geformuleerd door een adviescommissie van de Nederlandse Gezondheidsraad (GR).<sup>2</sup> Op basis daarvan adviseerde de GR om ouderen niet routinematig met Pneumovax te vaccineren. De ontwikkeling en registratie van een nieuwe generatie vaccins, de conjugaatvaccins, heeft deze vraag

echter opnieuw actueel gemaakt. Het 7-valente conjugaatvaccin (Prevenar<sup>®</sup>) bood, in tegenstelling tot Pneumovax, bescherming tegen invasieve pneumokokkeninfecties bij zuigelingen en wordt inmiddels wereldwijd toegepast. Een mogelijk bijkomend voordeel van de zuigelingenvaccinatie is kruisbescherming tegen pneumokokkeninfecties bij ouderen.<sup>4</sup> In Nederland maakt Prevenar sinds 2006 deel uit van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP).

Als opvolger van Prevenar heeft de Amerikaanse vaccinproducent Wyeth een 13v-PnV ontwikkeld. Door de uitbreiding van het aantal serotypen van zeven naar 13 neemt de dekkinggraad van pneumokokken afkomstig van invasieve infecties bij volwassenen toe van 40 tot 70%. Daarmee zou dit vaccin, in theorie, een aanzienlijk deel van de ernstige pneumokokkeninfecties bij ouderen kunnen voorkomen. Onderzoekers van het Julius Centrum van het UMC Utrecht hebben daarom in 2006 contact gezocht met Wyeth. Daarna is in gezamenlijkheid gewerkt aan de totstandkoming van het CAPiTA-onderzoeksprotocol.

## Onderzoek

Uitgangspunt was om te onderzoeken of het 13v-PnV bescherming kan bieden tegen ernstige pneumokokken CAP, waarbij ernstig – arbitrair – gedefinieerd werd als een episode waarvoor ziekenhuisverwijzing noodzakelijk is. Vanwege een aantal aspecten leek Nederland bij uitstek geschikt voor dit onderzoek: (1) minder dan 1% van de gezonde Nederlandse ouderen heeft ooit Pneumovax ontvangen. Interacties tussen eerdere vaccinaties en het studievaccin zijn nog grotendeels onbekend en eerdere ontvangers van Peumovax kunnen derhalve niet deelnemen; (2) de jaarlijkse influenzavaccinatiegraad van ouderen is hoog (ongeveer 80%), waarmee het concept van vaccinatie bij Nederlandse ouderen

Correspondentieadres: M.J.M. Bonten, professor Moleculaire epidemiologie van infectieziekten, afdeling Medische Microbiologie, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, e-mail: m.j.m.bonten@umcutrecht.nl



al enige bekendheid heeft; (3) elke Nederlander heeft (maximaal) een huisarts, en deze huisarts beheert alle medische informatie van die persoon, waardoor selectie en follow-up van grote aantallen deelnemers mogelijk is; (4) in geval van infectie kan een Nederlander slechts antibiotica krijgen na consultatie van een medicus, hetzij een huisarts hetzij een arts in een ziekenhuis, waardoor het effectief opsporen van pneumokokkeninfecties mogelijk is; (5) zuigelingenvaccinatie is in Nederland pas sinds 2006 onderdeel van het RVP, waardoor een eventueel effect op de incidentie van infecties bij ouderen nog gering zou zijn.

### Diagnostiek

De diagnostiek van CAP is moeilijk en in de meeste studies wordt slechts bij 20-30% van de patiënten een (mogelijke) verwekker aangetoond. In ongeveer de helft van de gevallen betreft het de pneumokok, maar het serotype daarvan kan alleen vastgesteld worden indien de bacterie uit het bloed of pleuravocht wordt verkregen. In samenwerking met een Amerikaans microbiologisch laboratorium is een test ontwikkeld die serotypespecifiek pneumokokken-antigeen in de urine kan aantonen. Hiermee kan ook bij CAP-patiënten met een positieve urine-antigeentest, maar met negatieve bloed- en pleuravochtkweken, worden vastgesteld of het een vaccinsertype betreft. In de voorbereidende fase van het CAPiTA-onderzoek is urine verzameld van 1700 patiënten die zich met een verdenking CAP op Nederlandse spoedeisendehulpafdelingen (n=25) presenteerden. Tevens is de specificiteit van de test vastgesteld bij ouderen en COPD-patiënten die klinisch geen verdenking op luchtweginfecties hadden. De resultaten van deze studies worden momenteel geanalyseerd.

### Follow-upperiode

Effectiviteit van het vaccin zal worden vastgesteld op basis van een zogenoemde *case-driven analysis*. Er is geen vaste follow-upperiode, maar bij een bepaald aantal gevallen (n=156) van het primaire eindpunt (CAP veroorzaakt door een vaccinsertypespecifieke pneumokok) zal het verschil in incidentie tussen vaccin- en placebo-ontvangers worden vastgesteld. Het beschermend effect van het vaccin zal minimaal 52% moeten zijn om een voldoende statistisch significant effect te bereiken. Om deze follow-upperiode niet langer dan twee tot drie jaar te laten zijn was het nodig om 85.000 deelnemers te includeren.

### Selectie van deelnemers

Huisartsen verzorgden de selectie van potentiële deelnemers. Het vaststellen van het primaire eindpunt (en van de meeste secundaire eindpunten) vindt plaats in de ziekenhuizen waar de deelnemers bij ziekte naar toe gaan. Medewerking van zowel huisartsen

als ziekenhuizen in bepaalde regio's was daarom noodzakelijk. Uiteindelijk doen ongeveer 2100 huisartsen in de adherentiegebieden van 58 ziekenhuizen aan het onderzoek mee. De huisarts heeft in zijn of haar patiëntenbestand de potentiële deelnemers geselecteerd. Deze ontvingen via een onafhankelijke derde partij, maar namens hun huisarts, een uitnodiging voor studiedeelname. Indien een potentiële deelnemer aangaf geïnteresseerd te zijn, ontving deze aanvullende informatie en een afspraak op een speciaal voor CAPiTA-ingerichte vaccinatiekliniek in de buurt. Aldaar kreeg de potentiële deelnemer nogmaals alle informatie, werd *informed consent* ondertekend, en – bij geschiktheid en toestemming – de vaccinatie verricht. Deelnemers die met een infectie naar het ziekenhuis moeten, worden door getrainde onderzoeksverpleegkundigen geïdentificeerd, waarna materialen voor diagnostiek en aanvullende informatie wordt verzameld.

### SAE's

De veiligheid van het vaccin wordt bestudeerd op basis van rapportage van alle zogenoemde *Serious Adverse Events* (SAE's) die in de eerste 28 dagen na vaccinatie optreden. Deze informatie wordt door de huisartsen verzameld. Daarnaast wordt van alle deelnemers die gedurende de follow-upperiode overlijden de meest waarschijnlijke doodsoorzaak vastgesteld door een aparte coderingscommissie. Op deze wijze worden zowel het optreden als de aard van SAE's en sterfte op dubbelblinde wijze onderzocht.

### Substudies

Naast deze hoofdstudie vinden nog een aantal substudies plaats. In een substudie van 2000 ouderen (onderdeel van de totale studiepopulatie) wordt de serologische immuunrespons en het effect van 13v-PnV op neus- en keeldragerschap met pneumokokken en andere bacteriën longitudinaal bestudeerd. Een groot deel van de deelnemers van de hoofdstudie doet tevens mee aan een onderzoek om de kwaliteit van leven op het moment van vaccinatie in kaart te brengen. Als een van deze deelnemers met CAP wordt opgenomen, worden tevens de kosten van ziekenhuisopname en de kwaliteit van leven na ziekenhuisopname in kaart gebracht. Deze informatie zal essentieel zijn om kosteneffectiviteit te berekenen.

Volledig losstaand van het CAPiTA-onderzoek wordt in een aantal ziekenhuizen DNA van CAP-patiënten verzameld om in een later stadium genetische associaties met ziektebeloop te kunnen bestuderen. In een aantal huisartsenpraktijken zal het effect van 13v-PnV-vaccinatie op huisartsconsultatie en antibioticagebruik in de eerstelijns worden bestudeerd. Ten slotte worden de mogelijkheden onderzocht om een CAP-behandelstudie uit te voeren.

Op 30 januari 2010 is de inclusieperiode afgesloten en waren ongeveer 84.500 deelnemers geïncludeerd. De 2000 deelnemers van de substudie waren reeds tussen september 2008 en maart 2009 geïncludeerd. De eerste resultaten van de CAPiTA-studie worden in 2011 verwacht.

## Literatuur

1. Hak E, Grobde DC, Sanders EA, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med.* 2008;66:378-83.
2. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr. 2003/10.
3. Huss A, Scott P, Stuck A, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:48-58.
4. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2005;294:2043-51.

# SWAB-richtlijn voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties\*

A.M.L. Oude Lashof<sup>5</sup>, J.J.W.M. Janssen<sup>6</sup>, J.F.G.M. Meis<sup>7</sup>, A. Warris<sup>2</sup>, J.W. van 't Wout<sup>8</sup>, S. Natsch<sup>3</sup>, A.R.H. Van Zanten<sup>9</sup>, P.E. Verweij<sup>4</sup> en B.J. Kullberg<sup>1</sup>

## Samenvatting

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) heeft een evidence-based richtlijn ontwikkeld voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties bij volwassenen en kinderen.

Patiënten met invasieve aspergillose worden bij voorkeur behandeld met voriconazol.

De keuze van behandeling van candidemie en invasieve candidiasis is gebaseerd op de ernst van ziekte van de patiënt en de kans op een infectie met een resistente *Candida*-species. Matig tot ernstig zieke patiënten en patiënten met kans op fluconazolresistente *Candida*-species worden primair behandeld met anidulafungine of caspofungine. Bij stabiele patiënten kan de behandeling meestal worden voortgezet met oraal fluconazol of voriconazol. Minder ernstig zieke patiënten zonder kans op fluconazolresistentie worden initieel met fluconazol behandeld.

Patiënten met een cryptokokkenmeningitis worden behandeld met combinatietherapie van amfotericine-B en flucytosine; bij een gunstige respons kan de therapie na twee weken worden voortgezet met fluconazol. Zygomycose wordt langdurig behandeld met een lipideformulering van amfotericine-B, in combinatie met chirurgisch debridement.

**Trefwoorden:** SWAB-richtlijn, invasieve aspergillose, candidiasis candidemie, cryptokokkose, zygomycose

## Inleiding

Invasieve schimmelinfecties zijn schimmelinfecties in het bloed of normaliter steriele organen. Deze infecties komen vooral voor bij patiënten met een verminderde afweer, zoals neutropenische patiënten, patiënten na een stamcel- of orgaantransplantatie, patiënten in de intensive care, patiënten met hiv/aids en neonaten. Deze SWAB-richtlijn omvat de behandeling van orofaryngeale candidiasis en invasieve schimmelinfecties door *Candida*-species, *Aspergillus*-species, cryptokokken en zygomyceten. Tevens worden profylaxe en empirische behandeling van invasieve schimmelinfecties beschreven. Allergische bronchopulmonale aspergillose, vulvovaginale candidiasis en de

dermatomycosen vallen buiten het bestek van de richtlijn. Deze SWAB-richtlijn is bedoeld voor intra- en extramuraal gebruik bij volwassenen en kinderen, inclusief neonaten. De SWAB, opgericht door de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ), de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA), coördineert de activiteiten in Nederland om de kwaliteit van het antibioticagebruik te optimaliseren, de resistentieontwikkeling te beheersen en de kosten van antibioticagebruik te beperken. Door evidence-based richtlijnontwikkeling en een nationale richtlijn voor antimicrobiële therapie (SWAB-ID, [www.swab.nl](http://www.swab.nl)) biedt de SWAB lokale antibiotica- of geneesmiddelencommissies een leidraad bij het ontwikkelen van een lokaal antibioticabeleid.

## Totstandkoming van de richtlijn

Deze richtlijn werd opgesteld volgens de aanbevelingen voor evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO) en werd getoetst aan het *Appraisal of guidelines for research & evaluation* (AGREE)-instrument ([www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)). De richtlijn is gebaseerd op een systematisch literatuuronderzoek op basis van zes essentiële onderzoeksvragen over

<sup>1</sup>Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmeegs Universitair Centrum voor Infectieziekten, afdeling Algemeen interne geneeskunde: prof. dr. B.J. Kullberg, internist-infectioloog; <sup>2</sup>afdeling Kindergeneeskunde: mw. dr. A. Warris, kinderarts-infectioloog; <sup>3</sup>afdeling Apotheek/Klinische Farmacie: mw. dr. S. Natsch, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog; <sup>4</sup>afdeling Medische Microbiologie: prof. dr. P.E. Verweij, arts-microbioloog. <sup>5</sup>Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht Infectieziekten Centrum: mw. drs A.M.L. Oude Lashof, internist-infectioloog. <sup>6</sup>VU medisch centrum, Amsterdam, afdeling Hematologie: dr. J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog. <sup>7</sup>Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten: dr. J.F.G.M. Meis, arts-microbioloog. <sup>8</sup>Bronovo Ziekenhuis, Den Haag, afdeling Interne Geneeskunde: dr. J.W. van 't Wout, internist-infectioloog (tevens Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Infectieziekten). <sup>9</sup>Ziekenhuis GelderseVallei, Ede, afdeling Intensive Care: dr. A.R.H. van Zanten, internist-intensivist. Correspondentieadres: A.M.L. Oude Lashof, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht Infectieziekten Centrum, P. Debyelaan 25, 6202 AZ Maastricht, e-mail: [a.oudelashof@mumc.nl](mailto:a.oudelashof@mumc.nl).

de behandeling van invasieve schimmelinfecties. Daarnaast werd gebruikgemaakt van *The Cochrane Library*, *Clinical Evidence* en *Sumsearch* en werden bestaande richtlijnen bestudeerd. De richtlijntekst werd voorbereid door een commissie van experts uit de beroepsverenigingen voor infectieziekten (VIZ) inclusief de sectie pediatrie, voor medische microbiologie (NVMM), ziekenhuisfarmacie (NVZA), hematologie (NVvH) en intensive care (NVIC). Na raadpleging van de leden van de betrokken beroepsverenigingen werd de definitieve richtlijn vastgesteld door de vertegenwoordigers van de beroepsverenigingen en door de SWAB.

Hierna worden enkele belangrijke aspecten van de richtlijn samengevat. De volledige richtlijn en het systematische literatuuronderzoek zijn beschikbaar op [www.swab.nl](http://www.swab.nl).

### Antifungale middelen

Het arsenaal aan antifungale middelen is gedurende de laatste decennia sterk uitgebreid.

Naast conventioneel amfotericine B (amfotericine B desoxycholaat, c-AmB) zijn lipide formuleringen van amfotericine B (LFAB) ontwikkeld, waaronder liposomaal amfotericine B (L-AmB) en amfotericine B-lipidecomplex (ABLC). Van de klasse van de azolen zijn behalve fluconazol, dat voornamelijk actief is tegen *Candida*-en *Cryptococcus*-species, ook itraconazol, voriconazol en posaconazol beschikbaar, die tevens activiteit tegen *Aspergillus*-species hebben. Recent zijn de echinocandinen op de markt gekomen, waarvan caspofungine en anidulafungine thans in Nederland beschikbaar zijn.

### Acute invasieve aspergillose

Acute invasieve aspergillose treedt voornamelijk op na stamceltransplantatie of chemotherapie voor een hematologische maligniteit. In een doorslaggevende gerandomiseerde studie bij patiënten met een acute invasieve aspergillose bleek voriconazol significant effectiever dan c-AmB.<sup>1</sup> Patiënten met een sterke verdenking op of met een bewezen acute invasieve aspergillose, onafhankelijk van de lokalisatie van de infectie, dienen daarom te worden behandeld met voriconazol (4 mg/kg 2 dd iv, oplaad 1<sup>e</sup> dag 6 mg/kg 2 dd). Ook bij kinderen vanaf twee jaar is voriconazol (7 mg/kg 2 dd iv) de eerste keuze. Als alternatief bij kinderen jonger dan twee jaar wordt ABLC (5 mg/kg/d) geadviseerd.

Bij *Aspergillus* sinusitis wordt de medicamenteuze behandeling bij voorkeur gecombineerd met chirurgische resectie. Ook kan chirurgische behandeling worden overwogen bij pulmonale aspergillose met aanwijzingen voor arteriële invasie en risico op longbloeding.

De duur van therapie is ten minste 6 tot 12 weken, afhankelijk van het klinisch beloop en de mate en duur van immuunsuppressie. Indien sprake is van falen van voriconazol dient resistentie van *Aspergillus*-species tegen voriconazol of een (dubbel)infectie met zygomyceten te

worden overwogen. De behandeling van het aspergilloom, een manifestatie van *Aspergillus* in een pre-existente holte, bestaat bij voorkeur uit chirurgische resectie om fatale bloedingen te voorkomen.

### Candidemie en invasieve candidiasis

De inzichten in de behandeling van candidemie en invasieve candidiasis zijn op grond van recente vergelijkende studies sterk veranderd. Fluconazol lijkt niet zonder meer het middel van eerste keuze voor alle patiënten.<sup>2-6</sup> Enerzijds bestaat ook in Nederland een toename van infecties door *C. glabrata*, waartegen fluconazol onvoldoende actief is, anderzijds zijn er aanwijzingen dat de echinocandinen ook tegen *C. albicans* klinisch effectiever zijn dan fluconazol. In een gerandomiseerde studie leidde behandeling met anidulafungine tot significant betere uitkomsten dan fluconazol, ook bij patiënten geïnfecteerd met een fluconazolgevoelige *Candida*-stam.<sup>5</sup> Op grond van deze resultaten adviseert de SWAB voor ernstig zieke of instabiele patiënten behandeling met een echinocandine. Ofschoon de superioriteit ten opzichte van fluconazol uitsluitend is aangetoond voor anidulafungine (100 mg 1 dd iv, oplaaddosis 200 mg iv), gaat de commissie er vooralsnog van uit dat het voordeel ook geldt voor caspofungine (50 mg 1 dd iv, > 80 kg 70 mg 1 dd iv; oplaaddosis 70 mg iv), het andere in Nederland beschikbare echinocandine.

Voor de weinig zieke, hemodynamisch stabiele patiënt verdient fluconazol (400 mg 1 dd iv/po, oplaad 800 mg) de voorkeur, tenzij er een verhoogde kans bestaat op infectie met een azool-resistente *Candida*-stam, bijvoorbeeld op grond van kolonisatie met dergelijke stammen of recente behandeling met een azool. Voor neutropenische patiënten met een candidemie of invasieve candidiasis zijn minder gegevens beschikbaar, en gaat de voorkeur uit naar een echinocandine of, indien er geen verhoogde kans bestaat op azoolresistentie, fluconazol of voriconazol (3 mg/kg 2 dd iv, oplaad 1<sup>e</sup> dag 6 mg/kg 2 dd iv).

Patiënten die initieel werden behandeld met een echinocandine kunnen, zodra zij minder ernstig ziek zijn en geïnfecteerd blijken met een azoolgevoelige *C. albicans*, *C. tropicalis* of *C. parapsilosis*, verder worden behandeld met fluconazol. Echinocandinen zijn minder actief tegen *C. parapsilosis* en deze infecties worden daarom bij voorkeur behandeld met fluconazol.

De duur van therapie bij een niet-neutropenische patiënt zonder aangetoonde strooihaarden bedraagt twee weken vanaf de laatste positieve bloedkweek. De behandlingsduur van gedissemineerde candidiasis is afhankelijk van het klinische beeld en de radiologische afwijkingen en bedraagt meestal enkele weken tot maanden. Bij een neutropenische patiënt gelden dezelfde adviezen; de patiënt dient echter tot minimaal twee weken na herstel van de neutropenie te worden behandeld. Voor de behandeling van candidemie of invasieve candidiasis bij

kinderen waren tot recent uitsluitend fluconazol (6 mg/kg 1 dd iv/po, oplaad 12 mg/kg), voriconazol (vanaf 2 jaar, 7 mg/kg 2 dd iv) en LFAB (L-AmB 3 mg/kg 1 dd iv, ABLC 5 mg/kg 1 dd iv) beschikbaar. Door de recente registratie van caspofungine voor gebruik bij kinderen is dit middel een alternatief voor kinderen ouder dan drie maanden (oplaaddosis 70 mg/m<sup>2</sup> 1 dd iv, nadien 50 mg/m<sup>2</sup> 1 dd iv, maximaal 70 mg 1 dd iv). Bij neonaten moet rekening worden gehouden met de verhoogde kans op infectie door *C. parapsilosis*.

### **Kathetermanagement**

Een intravasculaire katheter kan tijdens een candidemie worden geïnfecteerd en een bron van persisterende infectie en disseminatie zijn. Het kathetermanagement bij patiënten met candidemie is echter nooit prospectief onderzocht. Niet in alle retrospectieve analyses kon bovendien een voordeel van het verwijderen van intravasculaire katheters worden aangetoond.<sup>7,8</sup> Toch wordt aanbevolen om alle intravasculaire (centrale, perifere en arteriële) katheters te vervangen of te verwijderen als dat logistiek haalbaar is.

Er zijn geen studies verricht naar het optimale interval tussen het verwijderen van een intravasculaire katheter en het inbrengen van een nieuwe katheter. Gezien de tijd die nodig is om een biofilm te vormen op een nieuwe katheter en het feit dat de nieuwe katheter wordt ingebracht onder antifungale therapie, zijn er onvoldoende argumenten aanwezig om een minimuminterval in acht te nemen alvorens een nieuwe katheter in te brengen.

### **Orofaryngeale candidiasis**

Een eerste episode van orofaryngeale candidiasis (OPC) wordt lokaal behandeld met miconazolgel. De (ernstig) immuungecompromitteerde patiënt wordt altijd behandeld met fluconazol 100 mg/d gedurende 14 dagen.<sup>9,10</sup> Als alternatief komt itraconazol orale oplossing 200 mg/d in aanmerking. Bij doorbraakinfecties onder therapie of herhaalde recidieven dienen de *Candida*-species en gevoeligheid te worden bepaald. Bij frequente recidieven van OPC met een gevoelig species heeft intermitterende behandeling de voorkeur boven onderhoudsbehandeling. Als toch voor onderhoudstherapie wordt gekozen kan fluconazol 200 mg een- of driemaal per week of zo nodig dagelijks worden gegeven.

### **Empirische antifungale therapie**

Empirische therapie is het starten van antifungale behandeling bij symptomen als koorts of sepsis, zonder specifieke aanwijzingen voor een schimmelinfectie.

#### *Neutropenische patiënten*

Empirische antifungale therapie bij neutropenische patiënten met persisterende koorts ondanks breed spectrum-antibiotica is gebruikelijk maar nooit goed in prospectieve

studies onderzocht. Het heeft de voorkeur eerst diagnostiek te verrichten en op basis van richtinggevende uitkomsten zonodig antifungale therapie te starten. Mocht er toch worden gekozen voor empirische therapie, dan komen caspofungine (50 mg/d 1 dd iv, > 80 kg 70 mg/d 1 dd iv; oplaad 70 mg), L-AmB (3 mg/kg, 1 dd iv) en voriconazol (4 mg/kg 2 dd iv, oplaad 1<sup>e</sup> dag 6 mg/kg 2 dd) daarvoor in aanmerking.<sup>11-13</sup> Bij kinderen wordt een LFAB-preparaat (L-AmB 3 mg/kg 1 dd iv, ABLC 5 mg/kg 1 dd iv), of voriconazol (> 2 jaar, 7 mg/kg 2 dd iv) aanbevolen.

#### *Niet-neutropenische patiënten*

De indicatie voor empirische therapie bij verdenking op candidemie bij niet-neutropenische patiënten is controversieel, en een recent gerandomiseerd onderzoek toonde geen gunstig effect van empirisch fluconazol bij verdenking op candidemie bij IC-patiënten.<sup>14</sup> Zowel de weging van klinische risicofactoren als de bepaling van circulerende merkers van *Candida*, zoals het (1→3)-β-D-glucan, zijn nog onvoldoende gevalideerd voor gebruik in de diagnostiek van candidemie en de beslissing om empirische therapie in te stellen.<sup>15,16</sup>

De richtlijncommissie is van mening dat het instellen van empirische therapie in geselecteerde gevallen kan worden overwogen bij patiënten in de intensive care met een langere opnameduur (meer dan zeven dagen) en onverklaarde sepsis, mits gebaseerd op een combinatie van de volgende factoren: (1) significante kolonisatie met *Candida* en (2) klinische risicofactoren zoals abdominale chirurgie, naadlekage, breed spectrumantibiotica, centrale lijn. Geen van deze criteria is momenteel voldoende onderzocht, en de commissie is zich bewust van het dilemma tussen de potentiële voordelen van vroege behandeling van candidemie en overbehandeling van een grote groep patiënten. Essentieel is dat voldoende bloedkweken worden afgenomen vóór start van de behandeling en dat wordt gestopt met de empirische therapie bij negatieve bloedkweken.

### **Pre-emptieve antifungale therapie tegen invasieve aspergillose**

Onder pre-emptieve therapie wordt behandeling verstaan bij specifieke richtinggevende symptomen (bijvoorbeeld een positieve antigeenbepaling) zonder bewezen invasieve infectie. De effectiviteit van pre-emptieve antifungale therapie is vergelijkbaar met die van empirische therapie.<sup>17</sup> Bij neutropenische patiënten met hematologische maligniteiten (AML, MDS of hematopoëtische stamceltransplantaties) kan het ten minste tweemaal per week bepalen van het circulerend *Aspergillus*-antigeen galactomannan (GM) leiden tot vervroegde detectie van invasieve aspergillose.<sup>18</sup> Indien de *Aspergillus*-GM positief wordt (> 0,5) of er persisterend koorts is zonder andere verklaring dient een HR-CT-scan van de longen te worden verricht. Pre-emptieve behandeling met voriconazol wordt ingezet als er *Aspergillus*-stammen worden gekweekt uit de luchtwegen, of tweemaal een positieve

GM wordt gevonden, of bij afwijkingen op de HR-CT-scan passend bij een invasieve schimmelinfectie.

### **Cryptokokkose**

Patiënten met een verminderde afweer, zoals patiënten met hiv/aids of een solide orgaantransplantatie hebben een verhoogd risico op een cryptokokkeninfectie. De meeste therapeutische studies zijn verricht bij aidspatiënten met een cryptokokkenmeningitis. Aanbevolen wordt cryptokokkenmeningitis te behandelen met de combinatie van c-AmB (0,7 mg/kg 1 dd iv) en flucytosine (25 mg/kg 4 dd iv) gedurende minimaal twee weken.<sup>19,20</sup> Bij klinisch goed reagerende en stabiele patiënten wordt de behandeling daarna voortgezet met fluconazol (400 mg 1 dd, oplaad 800 mg) tot in totaal ten minste 10 weken behandeling. Bij extrameningeale cryptokokkose dient allereerst een cryptokokkenmeningitis door middel van liquoronderzoek te worden uitgesloten. Ernstig zieke patiënten worden behandeld met de combinatie van c-AmB en flucytosine gedurende twee weken, gevolgd door fluconazol. Weinig zieke patiënten kunnen met uitsluitend fluconazol worden behandeld.

### **Zygomycose**

De meest voorkomende locaties van zygomycose, ook wel mucormycose genoemd, zijn de sinussen en aangrenzende gebieden (rinocerebraal, sino-orbitaal), het cerebrum en de longen. Aangezien de incidentie van zygomycose laag is, zijn er geen gerandomiseerde studies naar de behandeling hiervan verricht. De meeste gebruikelijke antifungale middelen zijn niet werkzaam tegen zygomyceten. Behandeling met LFAB bij voorkeur in hoge doseringen (ten minste 5 mg/kg 1 dd iv) is de eerste keuze bij zygomycose.<sup>21</sup> Posaconazol is nog onvoldoende onderzocht voor gebruik als primaire behandeling van zygomycosen. Aanbevolen wordt de antifungale behandeling te combineren met chirurgisch debridement en correctie van onderliggende risicofactoren. De behandeling is langdurig en afhankelijk van de respons, maar meestal ten minste 12 weken.

### **Antifungale profylaxe**

Antifungale profylaxe kan worden toegepast bij een beperkt aantal patiëntengroepen.

#### *Patiënten met hemato-oncologische aandoeningen*

Bij patiënten met neutropenie na chemotherapie voor een AML/MDS of HSCT was in gerandomiseerde studies posaconazol (3 dd 200 mg p.o., tot herstel van de neutropenie, of tijdens behandeling van ernstige acute of chronische graft-versus-host-ziekte) als antifungale profylaxe effectiever dan fluconazol.<sup>22,23</sup> Of instellen van profylaxe ook doelmatig is, hangt af van de incidentie van aspergillose in de specifieke patiëntengroep, de kosten, bijwerkingen en interacties. De commissie verwacht dat in de meeste hematologische afdelingen in Nederland

antifungale profylaxe niet doelmatig is, gezien de relatief lage incidentie van invasieve aspergillose.

#### *Patiënten die solide orgaantransplantatie ondergingen*

Bij ontvangers van een levertransplantatie met een verhoogd risico op invasieve mycosen (bijvoorbeeld hemodialyse of retransplantatie) is fluconazol (400 mg/d) effectief in het voorkomen van *Candida*-infecties.<sup>24</sup> Bij pancreastransplantaties kan profylaxe met fluconazol (400 mg/d tot 7 dagen postoperatief) worden overwogen, afhankelijk van de lokale incidentie van invasieve mycosen.<sup>25</sup> Bij long-, nier- en harttransplantaties is de incidentie van invasieve mycosen laag; een voordeel van antifungale profylaxe is niet aangetoond bij deze patiënten.

#### *IC-patiënten*

Profylaxe met fluconazol in de intensive care is mogelijk doelmatig bij een kleine subgroep van patiënten met een hoog risico op invasieve candidiasis. Situaties met een zo hoge incidentie worden in Nederland zelden waargenomen. Slechts in zeer specifieke lokale situaties met een hoge incidentie van invasieve candidiasis kan fluconazolprofylaxe worden overwogen.

#### *Patiënten met primaire immuundeficiënties*

Bij patiënten met chronisch-granulomateuze ziekte wordt profylaxe met itraconazol aanbevolen, eventueel in combinatie met recombinant interferon- $\gamma$ .<sup>26</sup>

#### *Neonaten*

Bij neonaten met een geboortegewicht van < 1500 g kan profylaxe met fluconazol worden overwogen op afdelingen met een hoge incidentie van invasieve candidiasis.<sup>27</sup>

#### *Patiënten met hiv*

Bij hiv-positieve patiënten met recidiverende orofaryngeale candidiasis heeft intermitterende behandeling de voorkeur. Bij frequente recidieven kan profylaxe met fluconazol 200 mg eenmaal per week, of zo nodig driemaal per week of dagelijks worden overwogen. Primaire profylaxe tegen cryptokokkose wordt in Nederland niet routinematig toegepast, aangezien de incidentie in Nederland relatief laag is. Secundaire profylaxe met fluconazol (200 mg/d) wordt aanbevolen na een doorgemaakte invasieve cryptokokkose bij hiv-patiënten met < 200 CD4-cellen/ $\mu$ l.<sup>28,29</sup>

### **Abstract**

The *Dutch Study Group on Antibiotic Policy* (SWAB) has developed an evidence-based guideline for the treatment of invasive fungal infections in adults and children.

- Voriconazole is the preferred treatment of patients with invasive aspergillosis.
- The treatment of candidemia and invasive candidiasis is based upon the severity of illness and the likelihood of

fluconazole resistance. Patients with a moderately severe to severe illness and patients who have had recent azole exposure should receive anidulafungin or caspofungin. In stable disease treatment usually may be continued with oral fluconazole or voriconazole. In patients with mild disease without risk of a fluconazole resistant *Candida*-species fluconazole is the preferred primary treatment.

- Patients with cryptococcal meningitis should be treated with amphotericin B and flucytosine. Transition to fluconazole is possible after 2 weeks in patients with a favorable response.
- Zygomycosis requires long-term treatment with a lipid formulation of amphotericin B, combined with surgical debridement.

## Literatuur

- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347(6):408-15.
- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *Candidemia Study Group and the National Institute.* *N Engl J Med.* 1994;331(20):1325-30.
- Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2005;366(9495):1435-42.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002;347(25):2020-9.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2472-82.
- Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007;45(7):883-93.
- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Serody J, Edwards JE, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. *NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group.* *Clin Infect Dis.* 1995;21(4):994-6.
- Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis.* 2002;34(5):591-9.
- Phillips P, De Beule K, Frechette G, Tchamouloff S, Vandercam B, Weitner L, et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1998;26(6):1368-73.
- Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, Morhart R, Greenspan D, Tuazon C, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med.* 1998;104(1):33-9.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group.* *N Engl J Med.* 1999;340(10):764-71.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004;351(14):1391-402.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002;346(4):225-34.
- Schuster MG, Edwards JE, Jr., Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(2):83-90.
- Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006;34(3):730-7.
- Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):199-205.
- Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2009;48(8):1042-51.
- Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1242-50.
- Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group.* *N Engl J Med.* 1997;337(1):15-21.
- Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group.* *N Engl J Med.* 1992;326(2):83-9.
- Perfect JR. Treatment of non-Aspergillus moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis.* 2005;40 Suppl 6:S401-8.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356(4):348-59.
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356(4):335-47.
- Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(9):549-61.
- Benedetti E, Gruessner AC, Troppmann C, Papalois BE, Sutherland DE, Dunn DL, et al. Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: incidence, treatment, and outcome. *J Am Coll Surg.* 1996;183(4):307-16.
- Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2416-22.
- Manzoni P, Stolfi I, Pagni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2483-95.
- Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group.* *N Engl J Med.* 1992;326(12):793-8.
- Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group.* *Clin Infect Dis.* 1999;28(2):291-6.

\*Dit artikel is eerder in een verkorte versie online gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (2009;153:A901), als 13<sup>e</sup> deel in de serie 'Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland'.

# De opleiding tot medisch moleculair microbioloog van MMO naar MMM

## Een nieuwe opleiding voor diagnostiek van infectieziekten

C.A. Bruggeman

### Inleiding

Het afgelopen decennium hebben moleculaire technieken op grote schaal hun intrede gedaan in de medisch microbiologische diagnostiek. Deze intrede is mede bereikt dankzij de inzet van een aantal onderzoekers in de laboratoria voor Medische Microbiologie, met name door de medisch microbiologische onderzoekers (MMO) die zich in een vroeg stadium hebben toegelegd op de ontwikkeling van moleculaire technieken die geschikt zijn voor toepassing in de medische diagnostiek. Vanwege het feit dat de ontwikkelingen zowel op moleculair terrein als op het gebied van automatisering een enorme vlucht namen, is er een diagnostische MMO-richting naast de fundamentele MMO ontstaan. Omdat bovendien de kwaliteitseisen van de diagnostische testen steeds hogere richtingsnormen kregen en specifieke kennis verlangden, is de noodzaak voor een specifieke moleculaire diagnostische opleiding tot medisch moleculair microbioloog (MMM) ontstaan.

In deze notitie wordt de achtergrond van deze ontwikkeling binnen de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) geschetst en wordt de opleiding tot MMM toegelicht. Ook wordt ingegaan op de korte- en langetermijnplannen en -ontwikkelingen en wordt kort de ervaring van twee recent opgeleide MMM's verwoord.

**Trefwoorden:** medisch moleculair microbioloog (MMM), opleiding, medisch microbiologische onderzoeken (MMO), moleculaire diagnostiek

### Samenvatting

De laboratoriumdiagnostiek van infectieziekten is de laatste jaren sterk veranderd. Veel moleculaire technieken hebben hun intrede gedaan in de diagnostieklaboratoria. In het bijzonder moleculaire technieken die zijn gericht op de detectie van microbieel DNA en/of RNA worden nu alom gebruikt. Om aan de kwaliteitseisen van deze moleculaire diagnostiek te kunnen voldoen en om een dergelijk laboratorium inhoudelijk aan te sturen, is het

noodzakelijk dat er deskundige moleculair microbiologen worden opgeleid.

Binnen de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) is daarom door een groep moleculair biologen die werkzaam waren in de moleculaire diagnostiek van infectieziekten, een opleiding tot medisch moleculair microbioloog (MMM) ontwikkeld. Deze opleiding, die nu kan worden gevolgd aan zes erkende opleidingscentra, is een vervolg op de opleiding tot medisch microbiologisch onderzoeker (MMO) en duurt twee jaar. Per centrum waar een MMM-opleiding mogelijk is, is een MMM-opleider aangesteld. Het concilium MMM, waarin de gezamenlijke MMM-opleiders zitting hebben, vervult een belangrijke rol in de kwaliteitsbewaking, de actualisering en de regelgeving ten aanzien van de opleiding. Zij ziet onder meer toe op de voortgang en de kwaliteit van de opleiding in de diverse centra. De MMM-opleiding is een recent ontwikkelde opleiding en zal zeker de komende jaren verder evolueren, onder meer in de richting van een competentiegerichte opleiding. Ook zal meer aandacht worden besteed aan de nascholing van de MMM en worden contacten gelegd met andere landen om een meer op Europa gerichte opleiding te ontwikkelen.

### Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek van infectieziekten

#### De geschiedenis

Binnen de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) waren er twee soorten leden te onderscheiden, te weten artsen-microbioloog, de zogenoemde registerleden, en de niet-registerleden zijnde de overige leden van de NVMM.

Correspondentieadres: prof. dr. C.A. Bruggeman, afdeling Medische Microbiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, e-mail: c.bruggeman@mumc.nl



Deze groep niet-registerleden omvatte zowel onderzoekers die zich bezighielden met fundamenteel onderzoek op het gebied van de medische microbiologie alsook academici die enerzijds werkzaam waren in de diagnostiek van infectieziekten en anderzijds zich op toegepast onderzoek toelagden. Binnen deze laatste groep werd in een vroeg stadium al aan mogelijkheden voor moleculaire diagnostiek van infectieziekten gewerkt. Vooral op het gebied van klinische virologie lagen de potentiële voordelen voor de hand. Sinds vele jaren was de isolatie en karakterisering van virussen door middel van celkweken dé pijler van de diagnostiek van virale infecties. Dit was een arbeidsintensieve bezigheid, die veelal pas na dagen of zelfs na weken resultaat opleverde. De uitslag van deze vorm van diagnostiek kwam vaak te laat om nog effect te hebben op het beleid.

Daarnaast bleek er een aantal onbekende/nieuwe cq. niet-kweekbare virussen te zijn. Diagnostiek van dergelijke infecties was niet mogelijk door middel van virale kweek; detectie van de virale verwekkers van dergelijke infecties werd dus gemist. Het lag voor de hand dat toepassing van moleculair virologische diagnostiek een verbetering zou brengen. Door toepassing van met name de *polymerase chain reaction* (PCR) werd het mogelijk op een snelle en gevoelige wijze de aanwezigheid van virussen direct aan te tonen in klinisch materiaal. Dat dit grote gevolgen heeft gehad voor de virologische diagnostiek is inmiddels duidelijk. Op dit moment wordt in een groot aantal diagnostieklaboratoria (ook in laboratoria waar geen viruskweekfaciliteit voorhanden was) gebruikgemaakt van moleculaire technieken. De verwachting is dat dit de komende jaren nog zal toenemen, zowel in omvang als in diversiteit. Werden de moleculaire testen in het begin vooral gebruikt voor de detectie en identificatie van niet of moeilijk kweekbare micro-organismen, nu worden deze ook algemeen gebruikt voor de monitoring van therapie, zoals bijvoorbeeld bij hiv- infecties en voor epidemiologische analyses.

Het is dan ook een grote uitdaging voor de microbiologen werkzaam in de diagnostiek van infectieziekten om de vinger aan de pols te houden en mee te gaan met de komende nieuwe technologische ontwikkelingen. Door op de juiste wijze gebruik te maken van deze nieuwe technologieën zal de diagnostiek van infectieziekten aan kwaliteit winnen en zal uiteindelijk de patiënt hierbij gebaat zijn. Ook door goede en snelle diagnostiek wordt het mogelijk adequate behandelingen te geven en kunnen onnodige behandelingen worden vermeden. Door zijn snelheid en hoge gevoeligheid kan de moleculaire diagnostiek hier zeker een bijdrage aanleveren.

Deze nieuwe ontwikkelingen hebben de basis gevormd voor het instellen van een nieuwe opleiding in de medische microbiologie. Om de opleiding aan algemeen geaccepteerde kwaliteitseisen voor Nederlandse diagnostieklaboratoria te laten voldoen is ervoor gekozen een nieuwe

opleiding in de moleculaire diagnostiek binnen de NVMM te ontwikkelen. Op deze wijze wordt de samenwerking met andere vakspecialisten binnen de medische microbiologie, in het bijzonder de artsen-microbioloog, het beste gegarandeerd.

Samengevat kan worden gesteld dat de nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek van infectieziekten hebben geleid tot een verbreding van het vakgebied, waarbij behoefte is aan een opleiding in de moleculaire diagnostiek, anders gezegd 'nieuwe ontwikkelingen vragen om de vorming van nieuwe experts'.

### **Een nieuwe opleiding in de moleculaire diagnostiek**

In 2007 is in de algemene ledenvergadering van de NVMM officieel het startschot gegeven voor een opleiding tot medisch moleculair microbioloog (MMM). De basis hiervoor was een voorstel van een stuurgroep binnen de NVMM die bestond uit artsen-microbioloog en moleculair biologen die werkzaam waren in de diagnostiek van infectieziekten. De volgende personen maakten deel uit van deze stuurgroep: prof. dr. J.E. Degener, prof. dr. A.C.M. Kroes, dr. W. Melchers, prof. dr. H.G.M. Niesters, prof. dr. P.H.M. Savelkoul, dr. R. Schuurman, dr. J.H. van Zeijl, prof. dr. C.A. Bruggeman (voorzitter). Deze stuurgroep heeft de basis gelegd voor de opleiding tot MMM.

### **Aanpak van de opleiding**

Bij het opzetten van het curriculum voor de MMM-opleiding is in analogie met de opleiding tot arts-microbioloog (AM) uitgegaan van de wijze waarop professionals in het algemeen kennis vergaren en die algemeen wordt gehanteerd bij de opleiding van medisch specialisten.

In grote lijnen komt het erop neer dat de professional, in casu de assistent in opleiding, de verantwoordelijkheid neemt voor zijn/haar eigen leerproces. Hierbij worden de opleidingsdoelstellingen zo veel mogelijk gekoppeld aan praktijkervaringen. Dit betekent ook dat het leerproces van iedere individuele professional unieke karakteristieken vertoont. Diverse individuele factoren, leerstijl, ervaring en kennis spelen immers een cruciale rol in de opleiding en het leerproces.

Dit betekent dat als uitgangspunt voor het MMM-curriculum is gekozen voor een onderwijsmodel van 'leren op de werkplek' (praktijkgericht leren), dat wordt gecombineerd met breed cursorisch onderwijs en toegepast onderzoek. De MMM-opleiding is volgens dit principe ingericht. Het is echter ook een proces dat continu in ontwikkeling is. De verwachting is dan ook dat dit model zal evolueren en op termijn competentiegericht zal worden.

### **Ingangscriteria**

Om als MMM optimaal te kunnen functioneren in de microbiologische diagnostiek is een diepgaande kennis van moleculaire technieken vereist. Daarnaast is brede

kennis van de medische microbiologie in het algemeen noodzakelijk. Dit betekent dat, naast specialistische kennis over het brede terrein van de moleculaire biologie, ook algemene kennis op het terrein van de interactie gast (micro-organismen) – gastheer (mens) gewenst is. Ook is een behoorlijke mate van ‘conventionele’ microbiologie en medische terminologie belangrijk om goed overleg en synergie mogelijk te maken in de diagnostiek van infectieziekten.

Om dit te bereiken is ervoor gekozen dat eerst een *basisopleiding* tot medisch biologisch wetenschappelijk onderzoeker moet worden gevolgd, waarbij wetenschappelijk onderzoek moet worden verricht op een medisch microbiologisch onderwerp resulterend in een academische promotie. Dit dient te worden aangevuld met algemene theoretische en praktische kennis van de medische microbiologie in de volle breedte en van de daarin gebruikte onderzoekstechnieken.

Voordat men aan de MMM-opleiding kan beginnen, dient men dus eerst een opleiding tot medisch microbiologisch onderzoeker (MMO) te hebben afgerond (inclusief een succesvol promotie-onderzoek).

De MMO-opleiding is een landelijk erkende postdoctorale opleiding op medisch biologisch gebied, in casu de medische microbiologie, en is ondergebracht in de Stichting Medisch Biologisch Wetenschappelijk Onderzoek (SMBWO). De SMBWO fungeert sinds bijna 30 jaar in Nederland als een koepelorganisatie voor postdoctorale opleidingen op medisch en medisch biologisch gebied. De SMBWO is vooral opgericht om de kwaliteit van de betreffende postdoctorale opleidingen te bewaken. Dit gebeurt onder de verantwoordelijkheid van de wetenschappelijke verenigingen, in casu de NVMM. Deze verenigingen vormen samen de Federatie van Medische Wetenschappelijke Verenigingen in Nederland. In totaal 10 verenigingen, waaronder de Medische Microbiologie, participeren in deze postdoctorale opleidingen.

De doelstelling van de MMO-opleiding is de vorming, opleiding en registratie van wetenschappelijk gevormde en methodologisch geschoolde medisch microbiologische onderzoekers die in staat zijn zelfstandig microbiologisch onderzoek te verrichten in de (dier)geneeskunde. Informatie hierover is terug te vinden op [www.SMBWO.nl](http://www.SMBWO.nl). Alle regelingen voor de MMO-opleiding, de opleidingsinstituten en de opleiders hebben goedkeuring nodig van de Commissie van Toezicht en Beoordeling (CTB) Medische Microbiologie. De CTB voor de MMO-opleiding wordt benoemd door de SMBWO, op voordracht van het bestuur van de NVMM.

### **De opleiding tot MMM**

#### **Positie van de MMM in de diagnostieklaboratoria**

De MMM heeft een verantwoordelijke taak in de medisch microbiologische laboratoria die zich bezighouden met

de diagnostiek van infectieziekten. Hij/zij bouwt de moleculaire diagnostiek uit, implementeert deze en past deze toe en draagt zo bij aan een kwalitatief hoogstaande diagnostiek voor de patiëntenzorg. Hij/zij doet dit in samenspraak met de andere vakspecialisten binnen het laboratorium. Hierbij dient de complementaire rol met de artsen-microbioloog te worden benadrukt, waarbij deze laatste tevens de klinische toepasbaarheid van deze moleculaire technieken als aandachtspunt hebben. De uitvoering van de taken van de MMM zijn multidisciplinair en multifunctioneel.

De functie van de MMM zal hoofdzakelijk zijn gericht op de moleculaire diagnostiek van infectieziekten, maar ook het moleculair epidemiologisch onderzoek ten behoeve van de infectiepreventie en de ziekenhuishygiëne hoort tot zijn/haar werkterrein en vormt een belangrijk onderdeel van de opleiding.

#### **Thema's**

Het vakgebied van de MMM wordt in het opleidingsplan onderverdeeld in vier thema's, te weten:

1. moleculaire diagnostiek
2. algemene medische microbiologie bestaande uit:
  - bacteriologie
  - virologie
  - parasitologie
  - mycologie
3. infectiepreventie en ziekenhuishygiëne
4. laboratoriummanagement

Over de hele opleiding verspreid wordt ook aandacht besteed aan toegepast wetenschappelijk onderzoek dat zich in het bijzonder richt op de moleculaire diagnostiek van infectieziekten.

De beschreven thema's zijn samengebracht in een *opleidingsplan* dat de MMM in opleiding (MMM i.o.) en de opleider regelmatig met elkaar bespreken en evalueren. Het plan biedt de MMM i.o. een algemeen kader waarbinnen kennis en vaardigheden kunnen worden verworven en geëvalueerd.

Wanneer een MMM i.o. is aangesteld in een niet-opleidingscentrum, moet, voordat de opleiding wordt gestart, het opleidingsplan ter goedkeuring worden voorgelegd aan het concilium en moet er afstemming plaatsvinden met de opleider van een erkend opleidingscentrum. Deze laatste ziet erop toe dat de opleiding conform de vigerende regels plaatsvindt.

De MMM-opleiding is als volgt ingedeeld:

- 18 maanden moleculaire diagnostiek en moleculaire epidemiologie
- 4 maanden ‘conventionele’ microbiologie (bacteriologie, virologie, parasitologie, mycologie en serologie)
- 2 maanden infectiepreventie, kwaliteit en management.

## Verloop van de opleiding

Tijdens de opleiding dient de MMM i.o. in de gelegenheid te worden gesteld cursussen te volgen. De volgende cursussen zijn in elk geval verplicht: parasitologie, moleculaire epidemiologie en moleculaire typering. Daarnaast dient ook een managementcursus te worden gevolgd. Het cursusbestand zal continue onderhevig zijn aan aanpassingen, mede op basis van ervaringen van cursisten en het cursusaanbod.

De MMM-opleiding is zowel theoretisch als praktisch van aard. Er wordt verwacht dat de MMM i.o. praktische laboratoriumvaardigheden verwerft en zich de achterliggende theoretische basis eigen maakt. Om dit overzichtelijk te registreren is, in analogie met het logboek dat voor de assistenten in opleiding tot arts-microbioloog zijn, een *logboek* samengesteld. Als basis van dit logboek zijn de meest gebruikte relevante moleculaire technieken als eindtermen opgenomen. Tevens is een aantal conventionele medisch microbiologische onderdelen opgenomen om de opleiding een meer algemeen karakter te geven, met als doel de communicatie tussen de diverse specialismen, in het bijzonder de arts-microbioloog, te optimaliseren. Daarnaast verwerft de MMM i.o. kennis en vaardigheden om leiding te kunnen geven aan analisten en professionals die werkzaam zijn in het moleculair-diagnostisch laboratorium. Aan de hand van het logboek wordt de voortgang van de MMM i.o. opgevolgd en geregistreerd. De opleider en overige leden van de opleidingscommissie spelen hierin een cruciale rol. De voortgang van de opleiding wordt nauwlettend gevolgd en regelmatig besproken en geëvalueerd door de opleider.

Tijdens de opleiding moet elke MMM i.o. een externe stage in een perifeer laboratorium voor moleculaire diagnostiek volgen. Deze stage moet minimaal drie weken en maximaal drie maanden duren. De opleider is verantwoordelijk voor deze stage en ziet toe op de invulling ervan.

De opleiding tot MMM duurt twee jaar (bij voltijdse aanstelling van de MMM i.o.). Een verkorting van de opleiding kan worden aangevraagd bij het concilium MMM. Dit moet gebeuren door de opleider. De verkorting van de opleiding kan maximaal zes maanden bedragen.

Wanneer de kandidaat de opleiding gedurende twee jaar (bij fulltime aanstelling) met goed gevolg (dat wil zeggen met een goede beoordeling door de opleider) heeft doorlopen, wordt de opleiding beoordeeld door het concilium MMM. Dit gebeurt aan de hand van het ingevulde logboek, de portfolio die de MMO heeft opgesteld en de beoordelingen die door de opleider en de overige leden van de opleidingscommissie zijn gegeven. Bij een positief oordeel wordt aan de kandidaat het MMM-certificaat verleend.

De nieuwe MMM wordt vervolgens ingeschreven in het MMM-register van de NVMM.

Van de MMM's wordt verwacht dat ze nascholing volgen. De registratie van deze nascholing zal in analogie met de

registratie van de nascholing van de artsen-microbioloog, gebeuren in het Xaurum-systeem. Van elke MMM wordt verwacht dat er 200 punten per vijf jaar, dus ongeveer 40 punten per jaar, worden verworven.

## Opleidingscentra en opleiders

Aan de centra waar een A-opleiding tot arts-microbioloog plaatsvindt kan, als aan de door het concilium MMM vastgestelde voorwaarden is voldaan, een opleiding tot MMM worden gevolgd. In elk opleidingscentrum dient steeds een MMM-opleider te worden aangesteld. Deze laatste is verantwoordelijk voor het organiseren van de opleiding en voor de begeleiding van de MMM i.o. De opleider rapporteert regelmatig aan het concilium MMM en maakt hiervan tevens deel uit.

In elk opleidingscentrum dient een opleidingcommissie te worden ingesteld waarvan naast de MMM-opleider in elk geval de opleider voor de arts-microbioloog deel uitmaakt. Bovendien kunnen, afhankelijk van de plaatselijke situatie, ook andere staffleden zoals artsen-microbioloog, medisch moleculair microbiologen en infectiologen deel uitmaken van deze commissie. Deze commissie komt met enige regelmaat bij elkaar, bespreekt de voortgang van de MMM i.o. en geeft feedback.

Samenwerking tussen deze opleidingscommissie en de opleidingscommissie voor de AM wordt sterk aanbevolen; onderlinge samenwerking en afstemming kan immers stimulerend zijn voor beide beroepsgroepen (MMM en AM) en zal de goede samenwerking bevorderen.

## Het concilium MMM

De gezamenlijke MMM-opleiders vormen het concilium MMM. Dit concilium komt minimaal vier keer per jaar bij elkaar en bespreekt de nieuwe ontwikkelingen in de MMM-opleiding, neemt besluiten over de opleiding en de daaraan gekoppelde acties. Deze besluiten worden medegedeeld aan de MMM's en aan diegenen die in opleiding zijn tot MMM. Het concilium rapporteert jaarlijks aan het bestuur van de NVMM.

Voor de MMM-opleiding speelt het concilium een cruciale rol. Dit ziet toe op de opleiding van de MMM's in de diverse opleidingscentra en gaat na of de opleiding gebeurt conform de gestelde eisen. Bij het beëindigen van de MMM-opleiding beoordeelt het concilium of aan de gestelde criteria is voldaan. Indien dit het geval is, zorgt het concilium ervoor dat aan de betreffende persoon het MMM-certificaat wordt toegekend. De voorzitter van het concilium rapporteert aan het bestuur van de NVMM.

## Overgangsregeling

Aangezien het een totaal nieuwe opleiding betrof is er tijdelijk een zogenoemde *overgangsregeling* gecreëerd. Deze maakte het mogelijk academische specialisten die reeds geruime tijd werkzaam waren in de moleculair micro-

biologische diagnostiek binnen een laboratorium voor medische microbiologie de MMM-erkenning te verlenen. Voor de overgangsregeling zijn vooraf criteria vastgelegd waaraan kandidaten moesten voldoen. Deze criteria zijn toegepast om aan moleculair biologen die ruime ervaring hadden in de moleculaire diagnostiek van infectieziekten de MMM-erkenning te verlenen. Ook zijn in deze periode door het NVMM-bestuur de opleiders benoemd. De overgangsregeling was van kracht vanaf maart 2008 tot en met februari 2009.

### Stand van zaken en toekomstige ontwikkelingen

Op dit ogenblik zijn er 29 MMM's geregistreerd. Al deze MMM's zijn momenteel werkzaam in diagnostieklaboratoria en houden zich bezig met de moleculaire diagnostiek van infectieziekten.

Om zicht te krijgen op het beroepsveld en op de toekomstige behoefte aan MMM's wordt er binnen de NVMM een behoefteveraming verricht. Door middel van een enquête worden alle hoofden van de microbiologische laboratoria en alle MMM's bevraagd over nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek van infectieziekten en over de te verwachten behoefte aan MMM's. Deze enquête, die nu recent is uitgevoerd, zal ook inzicht verschaffen in het aantal MMM's dat de komende jaren moet worden opgeleid. Aan de financiering van deze opleiding zal in elk geval de komende periode aandacht moeten worden besteed. Overleg met de overheid is hiervoor noodzakelijk. Dit zal gebeuren in overleg met het bestuur van de NVMM. Er zijn momenteel zes centra in Nederland waar een opleiding kan worden gevolgd: VU medisch centrum (Amsterdam), Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht), Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden), Universitair Medisch Centrum St Radboud (Nijmegen), Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) en Maastricht Universitair Medisch Centrum+ (Maastricht). Binnen afzienbare tijd zal ook het Academisch Medisch Centrum (Amsterdam) als zevende centrum hieraan kunnen worden toegevoegd.

Binnen de NVMM participeren de MMM's in een breed scala aan werkgroepen en commissies. Vanuit de MMM-groep is het initiatief genomen voor de oprichting van de werkgroep Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten (WMDI). Deze werkgroep is sinds mei 2000 actief binnen de NVMM. Het doel van de werkgroep is 'de bevordering van ontwikkeling en toepassing van moleculaire methoden ten behoeve van de diagnostiek en behandeling van infectieziekten bij de mens'. Ook wordt bijzondere aandacht besteed aan de kwaliteit. Daarnaast wordt ernaar gestreefd de kennis over de ontwikkeling en toepassing van moleculaire methoden voor de diagnostiek en behandeling van infectieziekten bij de mens te bevorderen. De WMDI houdt minimaal driemaal per jaar een wetenschappelijke vergadering waaraan zowel WMDI-leden als niet-leden kunnen deelnemen. Daarnaast zorgt de WMDI voor de (mede-)

organisatie van congressen en symposia. De WMDI heeft als aandachtsgebied de kwaliteit van de moleculaire diagnostiek. Zij neemt hiervoor initiatieven die ertoe moeten leiden de kwaliteit te bevorderen.

De MMM's zijn nauw betrokken bij het kwaliteitssysteem van de laboratoria waar zij werkzaam zijn. De medisch microbiologische laboratoria in Nederland streven naar accreditatie door de stichting CCKL (Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing op het gebied van Laboratoriumonderzoek in de Gezondheidszorg). De CCKL is een stichting die is gericht op de bevordering van de kwaliteit van het laboratoriumonderzoek. Zij stimuleert laboratoria in de humane gezondheidszorg om een kwaliteitssysteem te implementeren. Samen met de artsen-microbioloog spelen de MMM's een essentiële rol in de CCKL-accreditatie van de diagnostieklaboratoria. Dit geldt in het bijzonder voor de kwaliteitseisen van de moleculaire diagnostiek. Een aantal MMM's heeft de training tot CCKL-auditor van de laboratoria voor diagnostiek van infectieziekten en participeert aldus in audits.

De MMM-opleiding is een nieuwe opleiding in Nederland en is uniek in Europa. Zij voldoet aan de behoefte tot scholing op een sterk ontwikkeld terrein van moleculaire technieken binnen de laboratoriumdiagnostiek. Zoals in diverse laboratoriumdisciplines is er ook in de medische microbiologie een ontwikkeling richting snelle, gevoelige en automatiseerbare technieken. Dit betreft niet alleen de zogenoemde 'genomics'-richting, met PCR, *sequencing* en *micro-array*-technieken maar ook de zogenoemde 'proteomics'-richting waarbij onder meer gebruikgemaakt wordt van massaspectrometrie. De verwachting is dat deze nieuwe technieken een belangrijke plaats zullen krijgen in de diagnostieklaboratoria. Het is voor de MMM een uitnodiging om hier actief aan deel te nemen.

Afgelopen jaren zijn er contacten gelegd met moleculair biologen en verenigingen in andere Europese landen, om te komen tot afstemming van de opleiding en mogelijk op termijn tot inrichting van een Europese opleiding tot moleculair microbioloog. Met de Belgische Vereniging van Moleculair Biologen onder voorzitterschap van dr. M. Raymaekers (Hasselt, België) zijn er afspraken gemaakt om samen te werken op gebied van opleiding, nascholing en kwaliteit. In de eerstvolgende bijeenkomst van de NVMM in Amsterdam zal dit verder worden verkend.

Het is de bedoeling dat de MMM-opleiding, in analogie met de AM-opleiding op termijn competentiegericht zal worden. Het concilium MMM zal hier eind 2010 een aanvang mee maken.

In de toekomst moet er (verder) worden gewerkt aan een aantal onderwerpen. Belangrijke onderwerpen zijn de nascholing en herregistratie van de MMM's, de erkenning van de MMM-opleiding door de overheid en zorgen voor financiële middelen ten behoeve van deze opleiding, afstemming van de opleiding binnen Europa en visitaties van opleidingscentra.

Op dinsdag 26 januari 2010 zijn aan 29 geslaagde cursisten de certificaten van de opleiding tot MMM uitgereikt in het Descartes Centrum in Utrecht (zie foto). Dit gebeurde door de voormalige voorzitter van de NVMM, dr. G. Ruijs, en de huidige voorzitter, dr. E. Boel.



### **Ervaringen van twee recent opgeleide MMM's**

#### **\* Dr. P. Wolffs, afdeling Medische Microbiologie MUMC+, Maastricht**

Hoewel ze al werkzaam was als moleculair bioloog (en MMO) koos Petra Wolffs er begin 2007 voor de nieuwe opleiding tot medisch moleculair microbioloog te volgen. Dit bleek een zeer waardevolle keuze. Wolffs: "De opleiding tot MMM biedt een gevarieerd programma met daarin ruimschoots aandacht voor een goede mix tussen moleculaire diagnostiek, moleculaire epidemiologie en de toepassingsgebieden zoals bacteriologie, virologie en ziekenhuishygiëne. Hoewel deze verschillende gebieden al binnen de MMO-opleiding in meer of mindere mate aan bod zijn gekomen, bieden de stages tijdens de MMM-opleiding de mogelijkheid aandacht te besteden aan de verschillen tussen conventionele en moleculaire diagnostiek. Het beter begrijpen welke test met welke eisen, waar en wanneer belangrijk is, geeft meer inzicht in de toegevoegde waarde die moleculaire diagnostiek kan (of soms niet kan) leveren. Daarnaast draagt dit bij aan het verbeteren van de interactie en samenwerking met de artsen-microbioloog. Uiteraard zorgt een tweejarige opleiding ook voor verdere verdieping en verbreding van de moleculaire microbiologie op zich. De brede opzet van het logboek, met name op het gebied van de moleculaire diagnostiek en epidemiologie, biedt naar mijn mening zelfs voor doorgewinterde moleculair biologen nieuwe thema's om in te duiken." Naast de inhoud van de opleiding bleek de betrokkenheid bij een opleiding die net van start is gegaan absoluut waardevol. "Door ervaringen over de opleiding te delen met de andere MMM's i.o. zijn er verschillende ideeën voor bijvoorbeeld specifieke cursussen naar boven gekomen die na overleg met het concilium MMM nu al zijn opgenomen in het curriculum! Ongetwijfeld zal door de inzet van het concilium MMM en de MMM i.o. de nieuwe opleiding worden aangevuld met meer cursussen en daarmee nog verder worden verbeterd."

#### **\* Dr. L. Bruijnesteijn, afdeling Medische Microbiologie, Isala Klinieken, Zwolle**

Lesla Bruijnesteijn begon de opleiding tot MMM na haar promotie over diagnostiek van niet-tuberculeuze mycobacteriën aan het LUMC in Leiden. "Vanwege een achtergrond in de moleculair microbiologische diagnostiek kon ik direct bij aanvang van de opleiding ook werkzaam

zijn als moleculair bioloog op de afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten in Zwolle. Het op en neer reizen naar mijn opleidingsinstituut (VU medisch centrum, Amsterdam) kostte flink wat tijd, maar gelukkig konden grote delen van de opleiding in Zwolle worden ingevuld." De vaardigheden die in het opleidingstraject moeten worden opgedaan, zijn beschreven in het logboek. Maar zeker in de beginjaren van zo'n opleiding konden we zelf extra invulling geven aan de opleiding. Bijvoorbeeld door opleidingsdagen te organiseren voor MMM's i.o., waarop we bij verschillende instituten langsgingen en theoretische lessen afwisselden met rondleidingen, discussie en natuurlijk ruimte voor *social talk*." Dit laatste is natuurlijk naast leuk, ook belangrijk voor het creëren van een netwerk. In Nederland zijn we voorloper op het gebied van moleculair-microbiologische diagnostiekontwikkeling. Deze positie hebben we vooral te danken aan de intensieve samenwerking van de verschillende MMM's via de WMDI (Werkgroep Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten). Uiteindelijk is het een belangrijke taak van de MMM, naast de aansturing van het moleculaire lab, goed op de hoogte te blijven van de ontwikkelingen binnen het vakgebied. Niet alleen de technische maar ook de microbiologische ontwikkelingen gaan snel. "Voor mij gaf de afgelopen H1N1-epidemie een ultieme mogelijkheid de rol van een MMM te tonen: epidemiologische, klinische, virologische en moleculair technische kennis, maar ook labmanagement en samenwerkingsvaardigheden waren allemaal nodig om razendsnel moleculaire diagnostiek te implementeren en te anticiperen op de vraag vanuit de kliniek en regio."

### **Literatuur**

- Hees BC van (mede namens de werkgroep HOMM). HOMM of Kuit, de bomen en het bos. Nederlandse Tijdschrift voor Medische Microbiologie 2009;(17)2:11-4.
- HOMM. Herziening Opleiding Medische Microbiologie.
- Nieuwsbrief NVMM no.10, december 2007.
- Raymaekers M, Bakkus M, Boone E, et al. Reflections and proposals to assure quality in moleculair diagnostics. Submitted for publication in Acta Clinica Belgica.
- Verslag Algemene ledenvergadering van de NVMM, dd. 16-11-2007.
- [www.MolecularDiagnostics.be](http://www.MolecularDiagnostics.be).
- [www.SMBWO.nl](http://www.SMBWO.nl).
- [www.WMDI.nl](http://www.WMDI.nl).

# NVMM werkt mee aan LCI-richtlijnen

W. Dorigo, P. Oostvogel, D. Beaujean

## Inleiding

De Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) krijgt een rol bij het opstellen en wijzingen van onderdelen van LCI-richtlijnen.

De richtlijnen van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) zijn bedoeld als ondersteuning voor de dagelijkse GGD-praktijk. De richtlijnen geven per infectieziekte een overzicht van de stand van zaken van de wetenschap (paragraaf 1 t/m 7), de landelijke afspraken over de aanpak van de bestrijding (paragraaf 8 en 9) en de rol van de GGD en andere professionals (paragraaf 10). Leden van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) zijn vertrouwd met deze richtlijnen, waarvan sommige werden opgesteld door artsen-microbioloog (in opleiding). Na het opstellen op initiatief van de onafhankelijke redactieraad van het Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding (LOI) volgt een uitgebreid traject van mee-lezen door vele deskundigen, onder wie regelmatig NVMM-leden. Daarbij bestaat de mogelijkheid commentaar te geven op de richtlijn in het LOI, waarin de NVMM is vertegenwoordigd (Werkgroep Openbare Gezondheidszorg en Infectieziekten (WOGIZ)). Ten slotte beoordeelt de Gezondheidsraad (GR) de richtlijn. Het totstandkomen van een richtlijn kost gemiddeld 1 jaar. Om voor de richtlijnparagrafen microbiologie en behandeling de betrokkenheid van artsen-microbioloog/openbare gezondheidszorg (OGZ)-laboratoria te versterken, heeft de onafhankelijke LOI-redactieraad een subcommissie Diagnostiek en Therapie ingesteld. Voor therapie volgt de LCI de richtlijnen van de SWAB. De procedure voor de paragraaf microbiologie en diagnostiek van infectieziekten zal als volgt worden gewijzigd: bij het opstellen van een richtlijn zal de subcommissie in analogie met de rest van de richtlijn een deskundige (arts-)microbioloog verzoeken paragraaf 3 (microbiologie en diagnostiek) op te stellen. Vervolgens zal deze paragraaf na eerste lezing door de subcommissie op de website van de NVMM worden geplaatst. NVMM-leden zullen hierop worden geattendeerd, waarna de mogelijkheid bestaat gedurende vier weken elektronisch commentaar in te dienen. Hierbij is het van belang voor ogen te houden dat de richtlijnen worden geschreven voor de artsen infectieziektebestrijding van de GGD's. De paragraaf microbiologie en diagnostiek moet

duis informatie bevatten die voor deze doelgroep relevant is; de informatie moet bruikbaar zijn tijdens het contact met artsen-microbioloog van een OGZ-laboratorium waarmee de GGD een convenant heeft gesloten. Na verwerking van het commentaar van NVMM-leden in overleg met de opsteller, wordt de paragraaf toegevoegd aan de richtlijn en zal de gebruikelijke beoordelingsprocedure worden gestart. De gehele richtlijn wordt uiteindelijk, zoals alle richtlijnen, in het LOI ingebracht en besproken en door de GR beoordeeld.

Vorbereidingen voor de nieuwe procedure zijn inmiddels gestart. Alle nieuw op te stellen richtlijnen en alle te reviseren richtlijnen zullen deze route volgen. De subcommissie kan nog niet overzien op welke termijn de paragraaf microbiologie en diagnostiek in alle richtlijnen op deze manier opgesteld zullen zijn. Gezien de dynamiek die zich voordoet bij diagnostische bepalingen is het wel mogelijk tussentijds suggesties te doen voor aanpassingen, of het aanvragen van een revisie. Dergelijke verzoeken kunnen gericht worden aan de subcommissie Diagnostiek en Therapie van de LOI-Redactieraad.

De subcommissie Diagnostiek en Therapie bestaat uit Wendelien Dorigo (lid WOGIZ), Annemarie van 't Veen (lid NVMM-kwaliteitscommissie), Paul Oostvogel (NVMM-lid van LCI-redactieraad), Ewout Fanoy (arts infectieziektebestrijding) en Desirée Beaujean (projectleider LCI-richtlijnen).

De LOI-redactieraad en de WOGIZ hopen hiermee de laboratoriumdiagnostiek van infectieziekten voor de openbare gezondheidszorg bij de (arts-)microbiologen bekendheid te geven en het draagvlak te versterken. De status van de LCI-richtlijnen als 'Richtlijn met medewerking van de NVMM' blijft overigens ongewijzigd.

P. Oostvogel, NVMM-vertegenwoordiger LOI-redactieraad, lid subcommissie, D. Beaujean, projectleider LCI-richtlijnen, RIVM/Cib, lid subcommissie.

Correspondentieadres: W. Dorigo, voorzitter WOGIZ-NVMM, lid subcommissie, e-mail: wdorigo@tergooziekenhuizen.nl.

# De rol van het CBG bij de beoordeling van het H1N1-vaccin

B. Voordouw

In eerdere uitgaven van het NTMM heeft een bijdrage gestaan van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). De H1N1-epidemie was aanleiding om aan Bettie Voordouw, klinisch hoofdbeoordelaar bij het CBG, een aantal vragen te stellen over de rol van het CBG bij de invoering van de H1N1-vaccins.

## Wat is uw rol bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen?

“Ik werk als klinisch hoofdbeoordelaar van de afdeling die zich in hoofdzaak bezighoudt met de beoordeling van anti-infectiva, waaronder vaccins. Daarnaast zijn we verantwoordelijk voor de beoordeling van een aantal groepen producten, zoals de gastro-enterologische producten. Onze rol daarin is vooral het beoordelen van werkzaamheid en risico's van geneesmiddelen waarvoor een registratieaanvraag is ingediend, en het onderhoud van de geregistreerde producten (bijvoorbeeld bij indicatie-uitbreidingen, doseringsveranderingen en bijwerkingen). Daarnaast geven we wetenschappelijke adviezen over producten die worden ontwikkeld en werken we mee aan het opstellen van richtlijnen. Ook participeren we in nationale en Europese groepen, zoals de Gezondheidsraad, in werkgroepen bij het Europese registratiebureau (EMA) en de Wereldgezondheidsorganisatie. Als hoofdbeoordelaar ben ik inhoudelijk verantwoordelijk voor de output van de klinisch-beoordelaars (totaal negen).”

## Wat is de rol van het CBG (geweest) bij de invoering van de H1N1-vaccins?

“Als beoordelingsinstantie is het CBG verantwoordelijk geweest voor de beoordeling van de kwaliteit, werkzaamheid en risico's van de pandemische influenza-vaccins die in Europa zijn geregistreerd en die in Nederland op de markt zijn gekomen. Op dit moment heeft het CBG nog steeds een intensieve rol in het onderhoud. De pandemische vaccins zijn geregistreerd in zogenoemde Europese procedures, wat betekent dat ze een Europese registratie (dus in alle landen van de Europese Unie) hebben. In een dergelijke procedure worden voor de

beoordeling van een vaccin twee landen aangewezen (de zogenoemde rapporteurlanden). Deze landen zijn verantwoordelijk voor de primaire beoordeling van de producten. Er worden beoordelingsrapporten geschreven, die aan de overige 25 lidstaten worden voorgelegd. Deze landen geven hierop commentaar. Als rapporteurland heb je dus intensieve taak in het beoordelingsproces. Voor de vaccins die in Nederland zijn gebruikt in het pandemische vaccinatieprogramma (Pandemrix en Focetria) hebben we beide keren deel uitgemaakt van het rapporteursteam. Voor Pandemrix was dat met het Verenigd Koninkrijk, voor Focetria met Italië.

In eerste instantie zijn de vaccins geregistreerd als *mock-up*-vaccins, prototypevaccins die vooral zijn gebaseerd op het H5N1-virus. Toen de WHO fase 6 afkondigde, zijn de fabrikanten begonnen met het ‘ombouwen’ van de vaccins naar een H1N1-vaccin. Dit ombouwen is in eerste instantie vooral op kwaliteitsdata gebeurd; vervolgens hadden de firma's nog een lijst met verplichtingen om aanvullend onderzoek te doen met de nieuwe formulering. Daarbij hoorde ook het verzamelen en beoordelen van nieuwe klinische data. Om hier geen tijd mee te verliezen, stuurden de firma's alle beschikbare gegevens op, die vervolgens door de rapporteurlanden werden beoordeeld en zeer frequent (in principe eenmaal per twee weken, maar soms twee- tot driemaal per week) met de collega's uit andere landen werden geëvalueerd. Op basis van de beschikbaar gekomen gegevens werd de productinformatie verder aangepast. Een voorbeeld hiervan is de discussie rondom kinderdoseringen, die ook de media heeft gehaald. Dit proces gaat op dit moment nog steeds door.”

Correspondentieadres: B.C.G. Voordouw MD PhD MPH, Klinisch hoofdbeoordelaar farmacotherapeutische groep IV (anti-infectiva), College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, e-mail: ac.voordouw@cbg-meb.nl.

**Met welke instanties is overleg gevoerd (EMA, Gezondheidsraad)?**

“De vaccins zijn geregistreerd via de EMA, waar dus zeer intensief contact mee is, ook om de ontwikkelingen van de vaccins continue te kunnen blijven beoordelen. Hiervoor is veel vergaderd, e-mailcontact geweest en zijn er diverse bezoeken aan Londen gebracht. Ook zijn beoordelaars van het CBG als adviseur betrokken geweest bij de advisering aan de Gezondheidsraad en is er open communicatie met het RIVM geweest. Daarnaast is (vooral via EMA) ook overleg geweest met instanties als bijvoorbeeld de Amerikaanse *Food and Drug Administration* en de Wereldgezondheidsorganisatie.”

**Tot waar reikt de zeggenschap van het CBG?**

“Het CBG heeft zeggenschap over alles wat betrekking heeft op het product, dus de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Het CBG heeft geen zeggenschap over keuzes in een vaccinatieprogramma over de uitvoering daarvan.”

**Is dit de ‘normale’ gang van zaken bij *mock-up*-vaccins (want we gaan dit ongetwijfeld nog wel een keer meemaken)?**

“Het *mock-up*-principe en het continue (zogenoemde *rolling review*) beoordelingsproces is een heel bijzondere situatie. De procedure is voor een mogelijke pandemie ontwikkeld. Omdat de fabrikanten de *mock-up* (H5N1)-vaccins zelf ook nog geregistreerd hebben, kan het proces zich nog wel een keer herhalen. Het is niet erg voor de hand liggend dat het voor een andere situatie zal worden toegepast.”

**In het Geneesmiddelenbulletin stond iets over een groot aantal gemelde bijwerkingen. Hoe zit het met de complicatieregistratie?**

“Complicatieregistratie over bijwerkingen is een taak van het CBG als onderdeel van het Europese registratieproces. In Nederland worden de bijwerkingen via het RIVM, of direct aan het Lareb gemeld. Het Lareb stuurt deze meldingen door naar de Europese bijwerkingendatabank. Daarnaast zijn de fabrikanten tijdens de pandemie verplicht om zeer frequent (elke twee tot vier weken) bijwerkingen te melden. Deze meldingen komen vervolgens bij de registratieautoriteiten (dus ook het CBG), waar ze worden beoordeeld.”



# Eerste ECCMID-prijs voor beste Nederlandse inzending

J.W. Mouton

## Winnaars 2009

Tijdens de *European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2010 (ECCMID)* in Helsinki werd afgelopen jaar voor het eerst de ECCMID-prijs uitgereikt voor het beste Nederlandse abstract, in navolging van de vroegere *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)-award*. Hiertoe werden alle Nederlandse inzendingen door een jury beoordeeld. De juryleden waren dr. J.W. Mouton, dr. G.C. Vos en prof. dr. J. Prins. Alle abstracts werden beoordeeld op inhoud en presentatie en kregen van elk jurylid een score op een schaal van 1 tot 6. In totaal kwamen 92 inzendingen voor de prijs in aanmerking. Opmerkelijk was dat de helft van de inzendingen afkomstig was van niet-academische instituten. Tijdens de feestelijke uitreiking werd onder het genot van een hapje en een drankje door de juryleden een bloemlezing verzorgd van de ingezonden abstracts. Daarna kreeg elke prijswinnaar de gelegenheid een korte presentatie te geven van het onderzoek. De derde prijs van 500 euro werd toegekend aan Evelien Oostdijk (UMC Utrecht) voor het abstract *'Ecological effects of selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination on colonization with antibiotic resistant Gram-negative bacteria.'* De tweede prijs (1000 euro) was voor dr. F. Vos (UMC St Radboud, Nijmegen) voor het abstract *'The value of FDG-PET for detection of metastatic infectious foci complicating Gram-positive bacteraemia.'* De eerste prijs (2000 euro) was voor Petra Wolfs (MUMC+,

Maastricht) voor de inzending *'Polymorphisms in the promoter region of TANK-binding kinase-1 are associated with Gram-positive bloodstream infections'*. Er kan worden teruggekeken op een geslaagd initiatief, dat ook in 2010 zal worden gehouden.

## ECCMID 2010

Tijdens de komende ECCMID zullen er weer ECCMID-awards worden uitgereikt. Alle Nederlandse deelnemers zijn van harte uitgenodigd om dit mee te maken op maandagmiddag 12 april van 17.30 tot 19.30 uur in het NH Hotel Danube City, Wagrammer Strasse 21 te Wenen. Noteert u deze plaats, datum en tijd alvast in de agenda! Er hoeven geen abstracts te worden ingestuurd, iedere Nederlandse deelnemer doet automatisch mee.

De uitreiking van de ECCMID-award wordt mede mogelijk gemaakt door een 'unrestricted grant' van AstraZeneca.

Correspondentieadres: dr. J.W. Mouton, medisch microbioloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Weg door Jonkerbos 100, 6532 SZ Nijmegen, e-mail: mouton@cwz.nl. Universitair Medisch Centrum St Radboud, locatie Medische Microbiologie, Geert Groteplein-Zuid 10, 6525 GA Nijmegen.

# Opleiding tot ziekenhuishygiënist

J.A. Kaan, A. Troelstra, M.C. Vos

Het aantal opleidingen voor ziekenhuishygiënist in Nederland dreigt te worden gereduceerd tot één plaats. Dit betekent een breuk met het verleden. In deze bijdrage leest u een beschouwing.

Van oudsher worden ziekenhuishygiënisten *in-service* opgeleid: een microbiologisch analist dan wel A-verpleegkundige werd aangesteld als aankomend hygiënist en gedurende de aanstelling werd de (deeltijd-)opleiding tot ziekenhuishygiënist gevolgd. Daarna kon de medewerker aanblijven als ziekenhuishygiënist dan wel een dienstverband in een ander ziekenhuis aangaan. Dat laatste kwam zelden voor. Tenslotte investeert het ziekenhuis in de opleiding van een nieuwe functionaris. Een aantal ziekenhuizen, ook perifeer, is de laatste jaren ook gaan opleiden voor functionarissen die vervolgens elders werden aangesteld. Daarmee verwerft het fenomeen opleiden ook meer de uitwerking die het verdient. De hygiënist in opleiding wordt geacht een groot deel van de tijd aan opleiding te besteden.

Er zijn tot op heden twee opleidingsinstituten voor de ziekenhuishygiëne in Nederland, één in Groningen en één in Breda. Hiermee wordt voorzien in de bereikbaarheid voor het gehele land. In de noordelijke regio wordt de opleiding verzorgd door het Wenckebach Instituut, onderdeel van het Universitair Medisch Centrum Groningen.<sup>1</sup> In de regio Zuid is de AAIDF (*Amphia Academy Infectious Disease Foundation*) gestart.<sup>2</sup>

Het College Ziekenhuis Opleidingen (CZO) is in 2003 opgericht door de Nederlandse Federatie Universitair Medische Centra (NFU) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ).<sup>3</sup> In 2006 heeft het CZO een nieuwe erkenningssystematiek voor alle paramedische opleidingen geïntroduceerd, met als belangrijkste wijziging dat niet het opleidingsinstituut, maar het ziekenhuis waar de hygiënist zal worden opgeleid, de aanvrager is van de erkenning voor de opleiding tot ziekenhuishygiënist c.q. adviseur infectiepreventie. Doel van deze wijziging is een betere controle te krijgen op de kwaliteit van het opleidingsziekenhuis. Hoe en of deze nieuwe systematiek zal leiden tot een hogere kwaliteit van de opleidingsziekenhuizen is iets wat de toekomst zal moeten uitwijzen.

Volgens de oude systematiek van het CZO beschikt de AAIDF tot 1 december 2010 over een erkenning waarmee hygiënisten kunnen worden opgeleid, het Wenckebach Instituut tot 1 maart 2012.

Aanvankelijk is aan het CZO gevraagd de erkenning van de opleiding AAIDF te verlengen, om in de pas te lopen met het Wenckebach Instituut. Het CZO zag hiervoor geen aanleiding omdat erkenning voor de duur van vijf jaar was uitgegeven en deze periode niet kan worden verlengd. De AAIDF besloot de opleiding te staken na het afleveren van de studenten in 2010.

Diverse gesprekken tussen de NVMM en het CZO hebben niet tot goede alternatieven voor de erkenningssystematiek geleid. De Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG) heeft aangegeven dat het geen optie is de banden met het CZO te verbreken, aangezien de NFU en de NVZ vasthouden aan het opleiden en in dienst nemen van functionarissen door CZO-gecontroleerde opleidingsinstituten.

De werkwijze van CZO behelst dat elk ziekenhuis dat een hygiënist wil opleiden hiervoor een eigen erkenning moet aanvragen. Deze erkenning is naast een grote administratieve inspanning, tevens voor de meeste ziekenhuizen zeer tijdelijk, daar de behoefte om op te leiden bij een kleine bezetting altijd periodiek en van relatief korte duur zal zijn. Helaas is de opleiding tot ziekenhuishygiënist niet opgenomen in het opleidingsfonds. Er is nu nog één opleidingsinstituut, het Wenckebach Instituut, waar hygiënisten in opleiding uit het hele land naar toe zullen gaan voor het theoretische deel van de opleiding tot hygiënist. Nog afgezien van de excentrische geografische ligging en de straks toenemende druk op het Wenckebach Instituut is een situatie waarin slechts één opleidingsinstituut beschikbaar is, onwenselijk voor de ziekenhuishygiëne in Nederland. We steunen af op een tekort aan capaciteit voor de opleiding tot ziekenhuis-

Mw. dr. A. Troelstra, arts-microbioloog UMCU, Utrecht,  
mw. dr. M.C. Vos, arts-microbioloog Erasmus MC, Rotterdam.  
Correspondentieadres: J.A. Kaan, arts-microbioloog,  
Diaconessenhuis Utrecht, e-mail: jkaan@diakhuis.nl.

hygiënist, wat leidt tot toenemende spanning op de toch al krappe arbeidsmarkt. In een tijd van sterk toegenomen aandacht voor de preventie van ziekenhuisinfecties en voor de implementatie van verbetertrajecten zoals het Veiligheidsmanagementsysteem (VMS), en in een tijd van expanderende bemoeienis van de hygiënist en de arts-microbioloog bij de inperking van de resistentieproblematiek is dat een ronduit gevaarlijke ontwikkeling. Hoe verder? Recent is vanuit de NVMM een werkgroep ingesteld onder voorzitterschap van dr. G. Ruijs. Deze

werkgroep zal zich buigen over een aantal oplossingen om de opleiding tot ziekenhuishygiënist in Nederland in voldoende mate en op een hoog kwalitatief niveau blijvend aan te bieden.

### **Bronnen**

1. <http://www.ziekenhuisopleidingen.nl/czo/index.php?c=zh>
2. <http://www.wenckebachinstituut.nl/>
3. [http://www.vhig.nl/scholing/AAIDF\\_informatiefolder%202009-2010.pdf](http://www.vhig.nl/scholing/AAIDF_informatiefolder%202009-2010.pdf)

# Children's corner

H.P. Endtz

In het onderstaande artikel volgt de volledige tekst van de oratie van prof. dr. H.P. Endtz, uitgesproken op 21 december 2009, bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de Tropische Bacteriologie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam.

“Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, Mijnheer de Decaan van de Faculteit Geneeskunde, Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus Medisch Centrum, *Executive Director of the International Centre for Diarrhoeal Disease Research*, Bangladesh, dames en heren studenten, zeer geachte toehoorders,

In the summer of 2007, I was delighted to move with my wife and our youngest daughter on secondment from Erasmus University to work at the International Centre for Diarrhoeal Disease Research in Bangladesh. It is a beautiful country, but with a young and struggling democracy, and an impoverished population of some 160 million people, often desperately trying to live and survive on a small piece of land that ranges between two and four times the size of the Netherlands.

Bangladesh is well known for being the second largest contributor of troops to the peacekeeping operations of the United Nations. It also has a flourishing garment industry. I suspect that about a quarter of you sitting here this afternoon are wearing shirts made there.

Yet with its geography and location, Bangladesh is also in the front-line in facing the devastating consequences of man-induced climate changes. Typically it is those who have the least access to the world's resources, and who have contributed the least to the causes of climate change, who are the most affected. The already shameful inequities between the richest and poorest communities are likely to only be exacerbated.

Quite apart from the negative impact on food security, the impact of climate change on health will see an increase of disease, an increase of mortality directly related to heat, and a changing epidemiology of infectious diseases. And as the poorest and most populated countries are at greatest risk, within those countries it will be precisely

those who cannot fend for themselves who will bear the brunt – children under five years of age.

Almost nine million children under five died in 2008 and 40% of these deaths were due to just two diseases: pneumonia and diarrhea. A total of 24.000 children under five die every day from preventable diseases. Ten countries, including Bangladesh, account for two-thirds of the total death count.

Ik zal u in de volgende 40 minuten niet vervelen met lange historische overzichten van het vakgebied. Ook niet met de indeling van micro-organismen op basis van DNA-fragmentanalyse of met een verhandeling over de oorsprong van het microbiële leven en de menselijke evolutie. Veel nationale en internationale onderzoekers storten zich in het laatste deel van hun carrière en met vorderende senosclerosis op dergelijke onderwerpen. Ik wil deze onderwerpen dan ook bewaren voor mijn afscheidscollege. Liever wil ik met u een aantal geselecteerde onderzoeksterreinen doorlopen, die als illustratie dienen van het

Children's corner



Correspondentieadres: Prof. dr. H.P. Endtz, MD, Professor of Tropical Bacteriology, Erasmus MC, Rotterdam; Director Laboratory Sciences Division ICDDR,B, Mohakhali, Dhaka-1212, Bangladesh. E-mail: [entz@icddr.org](mailto:entz@icddr.org).

vakgebied Tropische Microbiologie en in een ietwat breder kader van *global health*, het onderzoek, het onderwijs en de aan mij toevertrouwde leeropdracht.

### **Gastro-intestinale infecties**

In recent onderzoek wordt aangegeven dat wereldwijd 5 miljard gevallen van diarree voorkomen bij kinderen ouder dan 5 jaar, bij jongvolwassenen en volwassenen. In het wetenschappelijk jargon noemen we dat morbiditeit. De laatste 30 jaar blijkt de wereldwijde morbiditeit van diarree in geen van de leeftijdsgroepen te zijn afgenomen. Voor jonge kinderen is diarree een van de belangrijkste doodsoorzaken. Meer kinderen overlijden aan diarree dan aan aids, malaria en mazelen samen. Jaar in jaar uit overlijden ongeveer 1,5-2 miljoen kinderen onder de 5 jaar aan de gevolgen van diarree. In Azië echter blijft het risico ook onder kinderen tussen 5 en 14 jaar nog erg hoog, om pas daarna geleidelijk af te nemen. Interventies zouden daarom in deze gebieden niet beperkt moeten blijven tot de leeftijdscategorie onder 5 jaar maar ook kinderen moeten bereiken ouder dan vijf jaar.

Ondervoeding en deficiënties in micronutriënten, zoals vitamine-A en zink, zijn belangrijke risicofactoren en worden geassocieerd met sterfte. In ontwikkelingslanden is een op de drie kinderen jonger dan 5 jaar ondervoed. Volgens de voedselorganisaties van de Verenigde Naties, UNFPA en de FAO, en de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), neemt de voedselcrisis in ernst toe. Ook de effecten van een veranderend klimaat op de voedselveiligheid en ondervoeding vormen waarschijnlijk een belangrijke bedreiging voor met name kinderen in ontwikkelingslanden.

### **ORS**

In de jaren 70 van de vorige eeuw zorgde de opschaling van orale rehydratievloeistof (ORS) voor een sterke daling van de mortaliteit door diarree bij kinderen. ORS is een uitvinding van het *International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh* (ICDDR,B), en is waarschijnlijk een van de meest belangwekkende medische doorbraken van de 20<sup>e</sup> eeuw. In de jaren 90 van de vorige eeuw nam de aandacht voor deze interventie af, mede door de opkomst van andere infectieziekten. Twee maanden geleden hebben UNICEF en de WHO opnieuw aandacht gevraagd voor kindersterfte door diarree in een rapport dat een nieuw interventieplan bevat: schoon drinkwater en sanitair, handen wassen, voedings-supplementen als zink en vitamine-A, orale rehydratie en vaccinatie zijn allemaal interventies waarvan is aangetoond is dat zij het vóórkomen en de sterfte doen afnemen.

**Campylobacter-infecties en het syndroom van Guillain-Barré**  
Campylobacter behoort wereldwijd tot de meest voorkomende oorzaken van bacteriële diarree. De epi-

miologie van campylobacterinfecties in ontwikkelingslanden wijkt echter sterk af van die in de rijke landen.

Symptomatische campylobacterinfecties worden in ontwikkelingslanden voornamelijk bij jonge kinderen gezien, in de leeftijdscategorie van ongeveer 6 maanden tot 2 jaar. De blootstelling aan verschillende campylobactersoorten is daar gedurende het leven zo hoog dat bij veel personen een partiële immuunrespons wordt opgewekt, die beschermt tegen klinische infecties.

Het syndroom van Guillain-Barré is een acute neuromusculaire ziekte of polyneuropathie, een ziekte van de perifere zenuwen, die in enkele dagen leidt tot een slappe verlamming van de spieren van armen en benen en vaak ook van de ademhalingspijpen. Grosso modo overlijdt ongeveer 5% van de patiënten en houdt 20% er irreversibele verlammingen aan over.

### **Onderzoek**

Het eerste onderzoek naar het syndroom van Guillain-Barré in Rotterdam werd destijds gestart door de hooggeleerden Van der Meché en Vermeulen. Inmiddels behoort de onderzoeksgroep in Rotterdam tot de wereldtop dankzij een multidisciplinaire aanpak en de inzet van velen, onder wie de hooggeleerden Van Doorn, Laman, Van Belkum en Jacobs. Baanbrekende studies van Jacobs en Ang, later gevolgd door Godschalk, over aan het syndroom van Guillain-Barré voorafgaande infecties, leidden destijds een lange periode in van grote wetenschappelijke productie en internationale erkenning van deze onderzoeksgroep.

Het verder uitbouwen en verbreden van de Guillain-Barré-campylobacteronderzoekslijn naar Bangladesh heeft verrassende en nieuwe ontdekkingen opgeleverd. Met het verdwijnen van poliomyelitis in Bangladesh in 2001 is het syndroom van Guillain-Barré nu de meeste voorkomende oorzaak van acute verlammingen. De ziekte komt daar vaker voor dan elders in de wereld en wordt bij 60% van de patiënten in gang gezet door een voorafgaande campylobacter-infectie door. Daarnaast wordt de aandoening in Bangladesh op jonge leeftijd gediagnostiseerd en gaat deze daarom gepaard met een hoge ziektelast.

Veel Guillain-Barrépatiënten in Bangladesh hebben aantoonbare, in het bloed circulerende auto-antilichamen, die zowel met campylobacter reageren als met specifieke identieke bouwstenen van de perifere zenuwen, de zogenoemde gangliosiden. Zij leiden tot eliminatie van de bacterie maar ook tot een destructie van de zenuwen en tot de verlammingen, die we kennen als het syndroom van Guillain-Barré.

### **Synthetische gangliosiden**

Vier jaar multidisciplinair onderzoek door Japanse, Canadese en Nederlandse collega's en een grote financiële steun van de EU en G8 heeft, naast een hoge wetenschap-

pelijke output, nieuwe synthetische moleculen opgeleverd, de zogenoemde synthetische gangliosiden. Deze moleculen hebben een zeer hoge affiniteit met de ziekte-makende antilichamen, die de schade aan de zenuwen veroorzaken. Het wegvangen van de antilichamen met deze nieuwe moleculen zou daarom wel eens een gunstig effect kunnen hebben op het ontstaan of het verloop van de ziekte. Een nieuwe therapie voor het syndroom van Guillain-Barré? Toekomstig onderzoek richt zich op optimalisering van deze interacties en mogelijk ook op de ontwikkeling van extracorporele immunoabsorptie, een soort dialyse, die deze specifieke auto-antilichamen wegvangt.

Campylobacter-studies zullen zich richten op surveillance, epidemiologie en een gedetailleerde moleculaire karakterisering van de bacteriesoort. Voorts zullen wij ook de immuunrespons bestuderen bij jonge kinderen en in een geboortecohort. Over immuunrespons is weinig bekend terwijl jonge kinderen juist een risicogroep zijn in ontwikkelingslanden. Meer kennis over de aangeboren en verworven immuunrespons tegen campylobacter in deze leeftijdscategorie is essentieel voor de ontwikkeling van effectieve interventiestrategieën.

### Cholera

Cholera is een ernstige levenbedreigende ziekte, veroorzaakt door de *Vibrio cholerae*-bacterie. Met name in Zuid- en Zuidoost-Azië en in Subsaharisch Afrika is de ziekte endemisch. Goede cijfers over het voorkomen van de ziekte waren jarenlang niet voorhanden, omdat veel ontwikkelingslanden, waaronder Bangladesh, die niet rapporteerden aan de WHO. Verschillende ontwikkelingen, in het bijzonder het verschijnen van de *International Health Regulations* van de WHO, hebben ervoor gezorgd dat steeds meer landen infectieziekten rapporteren.

Hoewel een politieke kentering tot stand lijkt te zijn gekomen, rapporteert Bangladesh tot op heden geen cijfers over cholera aan de WHO. Gelukkig is met de komst van internet een andere methode van de grond gekomen om de wereldwijde incidentie en verdeling van infectieziekten te kunnen volgen. ProMed verzamelt sinds 1994, onder de vlag van de *International Society for Infectious Diseases*, alle meldingen op internet van uitbraken van infectieziekten. Op basis van de rapporten van de WHO en Promed ontwikkelden twee voormalige onderzoekers aan de Erasmus Universiteit, Ang en Wertheim, een nieuwe kaart met aantallen gerapporteerde en/of gepubliceerde cholera-gevallen. In Bangladesh komen jaarlijks, naar schatting van de ICDDR,B, 1,2 miljoen nieuwe gevallen van cholera voor, waarvan er ongeveer 300.000 in ziekenhuizen worden opgenomen.

In het Dhaka ziekenhuis van ICDDR,B zien we jaarlijks 120.000 patiënten met diarree; afhankelijk van de

leeftijdscategorie en het seizoen gaat het in 10-50% van de gevallen om cholera. In de laatste tien jaar zijn zo meer dan één miljoen patiënten met diarree behandeld, van wie er zonder hulp 300.000 zouden zijn overleden.

*Cutting-edge*-chemie door chemici van de afdeling Organische Chemie aan de Wageningen University (Gerben Visser en Han Zuilhof), de Universiteit Utrecht (Roland Pieters) en de *National Research Council* in Ottawa (Michel Gilbert), heeft gepatenteerde technieken opgeleverd voor de biosynthese van humane gangliosiden, waaronder GM1. Over deze synthetische moleculen en de mogelijke rol bij de behandeling van het syndroom van Guillain-Barré sprak ik zojuist al kort.

Met de ontwikkeling van deze moleculen ontstaat er een serendipiede translatie in het onderzoek. Voor een onderzoeker zijn dit de meest spannende momenten. Deze kansen dienen zich vaak aan, worden niet altijd opgemerkt of soms terzijde gelegd, en het is opvallend hoeveel grote doorbraken in het medisch onderzoek oorspronkelijk niet waren bedoeld noch beschreven in een oorspronkelijk onderzoeksprotocol.

### Onderzoeken

In-vitrostudies in Wageningen en Utrecht hebben een ongekende hoge affiniteit van deze synthetische tetrameren aangetoond voor cholera-toxine in vergelijking tot het natuurlijke produkt. In plaats van een misschien verwachte viervoudige stijging van de affiniteit van de GM1-tetrameer voor cholera-toxine bleek de binding bijna 100.000 maal zo krachtig te zijn. Dierexperimenten uitgevoerd in Dhaka op konijnen bevestigden de eerdere resultaten en tonen 100% remming van het biologisch effect van cholera-toxine door deze synthetische GM1-tetrameren in nanomolaire concentraties. Concentraties van deze tetrameren in de orde van 10<sup>-9</sup> gram kunnen het cholera-toxine dan ook volledig neutraliseren.

Deze studies worden voortgezet in Bangladesh met verschillende verwante moleculen. Tevens zal een nieuwe studie in een experimenteel cholera-diarree-model (RITARD) worden gestart. Ook worden in-vitro- en dierexperimentele studies voorbereid met andere bacteriën, die ook ziekte veroorzaken door toxineproductie en met name die toxinen die door *Escherichia coli* en door shigella-soorten worden geproduceerd.

Op langere termijn zal er naar worden gestreefd met behulp van deze suikers een interventiestudie te doen in een hoogrisico-cholera-endemisch gebied. Omdat 25-50% van de cholera-gevallen secundaire gevallen zijn, ontstaan in de directe leefomgeving van indexpatiënten, lijkt onderzoek naar preventie van deze secundaire gevallen, het meest kansrijk.

De nieuwe suikers kunnen leiden tot een paradigmatische verandering in de preventie en behandeling van cholera. De campagnetekst ligt al klaar: 'a sugar a day keeps cholera away'.

### Antimicrobiële resistentie

Wereldwijd en met name in Azië is er een sterke toename van multidrugresistente, ziekmakende darmbacteriën (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* en *Vibrio*).

Gedurende mijn medische opleiding werd tetracycline geadviseerd als onderdeel van de behandeling van cholera; tijdens mijn specialisatie werd dit, door toenemende tetracyclineresistentie, ciprofloxacine. Een recente ICDDR,B-expeditie naar Zimbabwe, om daar op verzoek van de WHO te helpen bij een grote cholera-uitbraak, laat zien dat in dat gebied en voor het eerst in Afrika, een deel van de cholera-bacteriën nauwelijks meer gevoelig is voor ciprofloxacine. Inmiddels is hier, en ook in andere gebieden, azithromycine het middel van eerste keuze.

Onlangs nog promoveerden aan de Erasmus Universiteit Juliëtte Severin en Endang Lestari op een uitgebreide studie naar antimicrobiële resistentie op Java in Indonesië. Een hoge incidentie van diarree en tyfus door multi-resistente micro-organismen zien we ook in met name de krottenwijken van Dhaka. De bron, oorzaak en verspreiding van deze resistentie tegen verschillende antibiotica is onbekend. Een prospectieve studie in de krottenwijken van Dhaka naar de risicofactoren van resistentie bij diarreeveroorzakende darmbacteriën wordt voorbereid in samenwerking met het Erasmus MC en de Universiteit van Parijs. Zowel antibioticagebruik als risicofactoren geassocieerd met resistentie, en de verspreiding van resistentiegenen van normale darmflora naar ziekmakende darmbacteriën, zullen worden bestudeerd. Het voorkomen en bestrijden van antimicrobiële resistentie heeft hoge prioriteit en is een zaak van ons allen.

Vorige maand werd door de Amerikaanse president Obama en de Zweedse EU-voorzitter Rasmussen de oprichting aangekondigd van een Transatlantische *Task Force*, die onderzoek moet doen naar de dreiging van antimicrobiële resistentie. Te hopen valt dat het werkterrein van deze *task force* verder zal reiken dan de Verenigde Staten en Europa alleen, want anders blijft het dweilen met de kraan open.

### Luchtweginfecties

Acute luchtweginfecties komen wereldwijd zeer vaak voor. De ziektelast veroorzaakt door deze infecties is hoog en trekt een zware wissel op de gezondheidszorg.

In lage-inkomenslanden, waaronder Bangladesh, komen acute luchtweginfecties inmiddels meer voor en zorgen ze voor een hoger sterftecijfer dan darminfecties. De snel toenemende urbanisatie in deze landen en de enorme bevolkingsdichtheid in de krottenwijken zijn belangrijke risicofactoren. Om u een voorbeeld te geven: in de delen van de krottenwijken van Kamalapur in Dhaka wonen meer dan 50.000/km<sup>2</sup>.

*Streptococcus pneumoniae* en het influenzavirus zijn frequente verwekkers van acute luchtweginfecties. Een verband tussen deze twee verwekkers wordt vermoed.

Een voorafgaande influenza-infectie zou een risicofactor kunnen zijn voor een pneumokokken pneumonie of omgekeerd. Dit zal in Dhaka door een door Bill Gates gefinancierde grote studie worden onderzocht.

Tuberculose is hoogendemisch in deze gebieden en interventies worden bemoeilijkt door de lage gevoeligheid van de huidige testen en de hoge *turn-around-time*, de tijd die een laboratorium erover doet om een testuitslag te produceren, voor zover er überhaupt al laboratoriumdiagnostiek mogelijk is. Het onderzoek richt zich onder meer op het versnellen van de laboratoriumdiagnostiek, deels met bij voorkeur snelle, simpele en betaalbare zogenoemde *point-of-care*-testen. Ramanspectroscopie (in samenwerking met het Centrum voor Optische Diagnostiek en Therapie en *River Diagnostics*, een onderdeel van het Erasmus MC) is een serieuze kandidaat. Een andere interessante ontwikkeling is de *spin-off* van een klein project dat onlangs door Erasmus MC en ICDDR,B, samen met een commerciële partner in Bangladesh is uitgevoerd. Met behulp van een zogenoemde elektronische neus, die vluchtige moleculen afkomstig van tuberculosebacteriën detecteert, lijkt het mogelijk patiënten met longtuberculose snel te identificeren. Hoewel nog in een zeer pril ontwikkelstadium kunnen deze resultaten nu al als veelbelovend worden gekenschetst.

### Opduikende infecties en *microbial discovery*

*Emerging infections*, ook wel opduikende of opkomende infecties genoemd, veroorzaken een hoge last voor de wereldeconomie en de volksgezondheid. Ecologische, milieu- en socio-economische factoren spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van (nieuwe) infecties.

Onlangs werd in het gerenommeerde tijdschrift *Nature* een studie gepresenteerd naar de geografische spreiding van opduikende infecties. Daarin werden 335 uitbraken die plaatsvonden tussen 1940 en 2004 geanalyseerd. Een onderscheid werd gemaakt tussen zoönotische infecties (dat zijn infecties die van dier op mens worden overgedragen), uitbraken van infecties met resistente verwekkers en ziekten die door insecten worden overgedragen. De auteurs benoemden zogenoemde 'hotspots' in die delen van de wereld waar nieuwe infectieziekten meestal opduiken. De meeste uitbraken zijn geconcentreerd in Subsaharisch Afrika en in Zuid- en Zuidoost Azië. In alle categorieën blijken Bangladesh en het gebied rondom de Golf van Bengalen hotspots te zijn. Veel nieuwe infectieziekten, niet alleen cholera, vinden hun oorsprong in dit gebied. Gebieden met sterke toename van urbanisatie en een hoge bevolkingsdichtheid van mens en dier, zijn de hotspots waar epidemieën ontstaan.

Bij de bestrijding van infectieziekten doet zich altijd de vraag voor hoe we het meest effectief onze middelen kunnen inzetten om epidemieën te voorkomen dan wel vroegtijdig op te sporen. Moeten we hoge muren bouwen, screenen aan de landsgrenzen, zoals dat in het geval van

H1N1-griep door vele landen nog lang is volgehouden? Of kunnen we onze mensen en middelen niet beter inzetten op die plaatsen in de wereld waar nieuwe uitbraken waarschijnlijk zullen ontstaan?

Dit idee is niet nieuw en over de hele wereld zijn nu verschillende centra en netwerken ontstaan die zich volledig richten op de detectie, identificatie en monitoring van opkomende infecties, als onderdeel van de voorbereiding op een pandemie.

Wat soms ontbreekt bij veel van deze initiatieven, is de opbouw van lokale capaciteit en de opzet van kwalitatief hoogwaardige laboratoriumplatforms, juist in die gebieden waar de nieuwe infecties zullen ontstaan. De opbouw van lokale capaciteit zal ook in positieve zin bijdragen aan de preventie, diagnostiek en behandeling van meer alledaagse infecties zoals luchtweg- en darminfecties. Het mes snijdt dan aan twee kanten: niet alleen lokaal, maar ook wereldwijd zullen internationale investeringen in lokale capaciteitsopbouw in ontwikkelingslanden hun vruchten afwerpen. Luchtweg- en darminfecties zijn verbonden met hoge morbiditeit en mortaliteit, in het bijzonder in lage-inkomensontwikkelingslanden. In ruwweg 40-60% van deze gevallen wordt géén verwekker aangetoond. De komst van nieuwe moleculaire technieken opent nieuwe wegen naar het oplossen van deze lacune.

In Dhaka worden plannen ontwikkeld om in de krottenwijken een surveillanceprogramma voor luchtweg- en darminfecties op te zetten, en om lokale capaciteit op te bouwen om daarmee bestaande, maar nog niet gedetecteerde, en nieuwe ziekteverwekkers op te sporen. Het *viral discovery*-platform in Erasmus MC is een van de speerpunten van de afdeling virologie. Uitbreiding van het *discovery*-onderzoek naar Bangladesh lijkt, met name op het terrein van luchtweginfecties en darminfecties, kansrijk.

### Global health

SARS, Avian and H1N1 flu or Swine flu are distracting us from other immediate health issues in countries with scarce resources. This is not a judgment, but a fact. I do not contest the importance of global cooperation so that we are all prepared for a pandemic. In fact as SARS and Avian and Swine flu have shown us, the potential for new emerging infectious diseases is growing. Yet government agencies face budget cuts due to the economic downturn. And many countries simply cannot afford an effective disease surveillance system and are struggling with the international health regulations.

Improving public health infrastructure through pandemic planning does have immediate and lasting benefits, increasing the overall response capacity for all threats to public health. But we should not allow one issue to dominate over all others and global preparation for new pandemics is dominating the international political agenda at the expense of other, possibly more immediate, threats.

Acute bacterial diarrhea and respiratory diseases, including the rapid spread around the world of antimicrobial resistance, and various neglected tropical diseases, are causing a tremendous health burden, in particular among the young and the poorest of the poor in sub-Saharan Africa and South- and South-East Asia.

Let me cite a famous quote from the Spanish novelist and philosopher George Santayana from 1905, more than 10 years prior to the Spanish flu pandemic: *'Those who cannot remember the past are condemned to repeat it'*. One hundred years on, his statement still holds, yet an historic perspective must not lead us to ignore the present.

What I am saying is that concentrating our attention, and much of our financial means, on one potential threat – the possibility of pandemics – is not wise. Infectious disease modeling is a very popular and new discipline that may help us predict the global spread of diseases. Yet it could be said that we are turning the scientific knowledge based on these models into a dogma. But models are just that. So-called scientific knowledge is not real or certain knowledge. We do not know, we guess. Our models and knowledge are based on hypotheses, not on certainties. It is the best knowledge we have at a certain point of time. It is knowledge that is waiting for future falsification.

I am not proposing an argument to prove that the chosen path and the measures taken are unlikely to achieve the objectives, but we must realize that global health policy is not always a matter of knowledge, but also of guesses, and judgments and choices. And the challenges we face are numerous, and we should not face some and turn our back on others. We will need a strong and sustained national and international effort and commitment. Pandemic preparedness needs to go hand in hand with key actions aimed at addressing the leading causes of child death, including pneumonia and diarrhea.

### Research and training in the global village

The pursuit of new scientific knowledge, of discovery and of innovation, and the development of new and more effective interventions, is a primary target for research institutes and universities. They fuel our prosperity and success in the future. And to ensure that future for our children, and our children's children we must make commitments today.

This point was eloquently made by President Obama in a speech to the US National Academy of Sciences earlier this year, when he announced a very significant increase of public funding for basic scientific research. *'It was basic research in the photo-electric field that would one day lead to solar panels. It was basic science in physics that would produce the CAT and MRI scans in hospitals. This work begins with a commitment to basic science and applied research from the laboratories of renowned institutions and universities. But no one can predict what new applications will be born of basic research'*.





Top-down planning therefore is not always a secure road to discovery. It generates lots of paper and managers and distracts the scientist from his core activity: scientific discovery. The development of new knowledge is a bottom-up process that originates in the mind of an individual scientist, often at the interface of various disciplines, and in the absence of administrative fuss.

The European Union is clearly lagging behind the United States of America with regards to investing in research and development. The stagnation of European investments at 1.8% of the gross domestic product (GDP) is severely hampering its ambition to become a globally competitive and knowledge-based society. The rapidly decreasing expenditures of the Dutch government in R&D are illustrative in this regard. We are not innovation leaders anymore and barely keep up with the group of innovation followers.

Yet one of the greatest challenges for the scientific endeavor today is the lack of funding to support basic scientific research. Public funding for basic sciences and technologies is clearly lagging behind. Although the public, the private and the non-profit sectors often join hands together, it is the public sector that should, in my opinion, take the core responsibility of funding basic science and research.

Universities play an increasingly important role in addressing global health problems. Renowned universities like Johns Hopkins, Harvard, Duke and Oxford have extended their focus from local problem solving to facing global challenges. The focus of this university is also changing from local and regional, to international. Memoranda of understanding have been signed, and ambitious programs have been developed, with Fudan University in Shanghai in 2006, with several universities in Indonesia and with ICDDR,B in 2007, and this year with the University of Rosario in Colombia. All of these ventures explore and initiate research and aim to train a new generation to collaborate across international boundaries in the health sciences. Mono-disciplinary or oligo-disciplinary stay-at-home research is gradually being replaced by cross-disciplinary, international research and training in other parts of the world.

#### Common mission

ICDDR,B and Erasmus share a common vision and mission: the acquisition and implementation of new knowledge and know-how, along with aspirations to play a leading role in health related issues world-wide.

Since 2007 Erasmus seconded a senior staff member from the department of Medical Microbiology and Infectious Diseases to the ICDDR,B in Bangladesh. This year two Bangladeshi students enrolled here in a MSc in Infection and Immunity, and the first Erasmus student has successfully followed a six month elective research fellowship in

Bangladesh. Next year a student from the ICDDR,B plans to defend his PhD thesis here at Erasmus University. And the creation of an ICDDR,B chair in Tropical Bacteriology at Erasmus will further strengthen the collaboration between the two organizations, and also will reinforce the work with other international research and training institutions.

Training finally brings me to you – the medical students here at the Erasmus School of Medicine. You are privileged to be a part of an institution that in terms of research, innovation and the creation of new scientific knowledge is the leader among the University Medical Centres in the Netherlands and has high ambitions to be in the top twenty research institutions worldwide. So you are at the right place at the right time, but you will have to work hard if you want to pursue a successful career in medicine.

Erasmus has widened its educational horizon by increasing the number of overseas students in master degree programmes and by increasing the options for you to complete traineeships and fellowships abroad.

Seize those opportunities. Spread out your wings and travel. Work in other medical or research institutions. Become immersed in foreign cultures. Learn, and try to understand the challenges faced by your generation, not just here, but over there as well. Learn about the enormous gap between the rich and the poor, about the consequences for the underprivileged children in developing countries. Go to where the problems lie. Learn about climate change and about its implications on health. These can be life-changing and life-shaping experiences that will help you to grasp the challenges of our global village. Over three hundred and fifty thousand children are born every day, almost four every second. Their future is in your hands.”

#### Literatuur

De referenties bij deze oratie zijn op aanvraag verkrijgbaar bij de uitgever, via een e-mail aan [ntmm@zuidencom.nl](mailto:ntmm@zuidencom.nl).

# De rol van het enterokokken oppervlakte-eiwit Esp in de pathogenese van *Enterococcus faecium* infecties

E. Heikens

## Inleiding

Op 1 december 2009 is een van de nieuwe redactieleden van *NTMM*, mw. drs. E. Heikens, gepromoveerd aan de Universiteit Utrecht. Ze deed onderzoek naar de rol van het enterokokken oppervlakte-eiwit Esp in de pathogenese van *Enterococcus faecium* infecties. Haar promotor was prof. dr. M.J.M. Bonten, haar copromotor dr. R.J.L. Willems. Dit artikel geeft een samenvatting van haar proefschrift, getiteld 'The role of Enterococcal Surface Protein in the pathogenesis of *Enterococcus faecium* infections'.

**Trefwoorden:** *Enterococcus faecium*, enterokokken oppervlakte-eiwit, biofilm, pathogenese

## Onderzoek

*Enterococcus faecium* werd jarenlang gezien als onschuldige darmbacterie van mens en dier, maar heeft zich de afgelopen 25 jaar wereldwijd ontwikkeld tot nosocomiaal pathogeen die resistent is tegen vele antibiotica.<sup>1</sup> Deze multiresistente *E. faecium* kunnen verschillende soorten infecties veroorzaken zoals urineweg-, lijn- en wondinfecties en endocarditis, met name bij ernstig zieke en immuungecompromitteerde patiënten. Uit moleculair-epidemiologisch onderzoek is gebleken dat het overgrote deel van deze multiresistente *E. faecium* zich genetisch onderscheiden van *E. faecium* stammen die normaal in de darm voorkomen.<sup>2,3</sup> Naast de aanwezigheid van multiresistentie tegen vele antibiotica, heeft deze *E. faecium* ziekenhuisvariant meer dan 100 genen die potentieel bijdragen aan virulentie en die ontbreken bij normaal in de darm voorkomende *E. faecium* stammen.<sup>4-8</sup> Tot nu toe is onze kennis over de functie van deze genen en eiwitten beperkt. Het enterokokken oppervlakte-eiwit Esp is één van de geïdentificeerde potentiële virulentiefactoren<sup>5,8</sup> en is geassocieerd met initiële binding aan polystyreen en biofilmformatie.<sup>9</sup> Zowel initiële binding als biofilmformatie zijn belangrijke processen voor kolonisatie en infectie.<sup>10,11</sup> Omdat Esp voornamelijk aanwezig is bij de *E. faecium* ziekenhuisvariant en potentieel betrokken is bij

binding en biofilmformatie, kan Esp wel eens een cruciale factor zijn in de pathogenese van *E. faecium* infecties. Om dit te onderzoeken hebben de studies beschreven in dit proefschrift zich gericht op het ontrafelen van de rol van Esp in verschillende experimentele infecties.

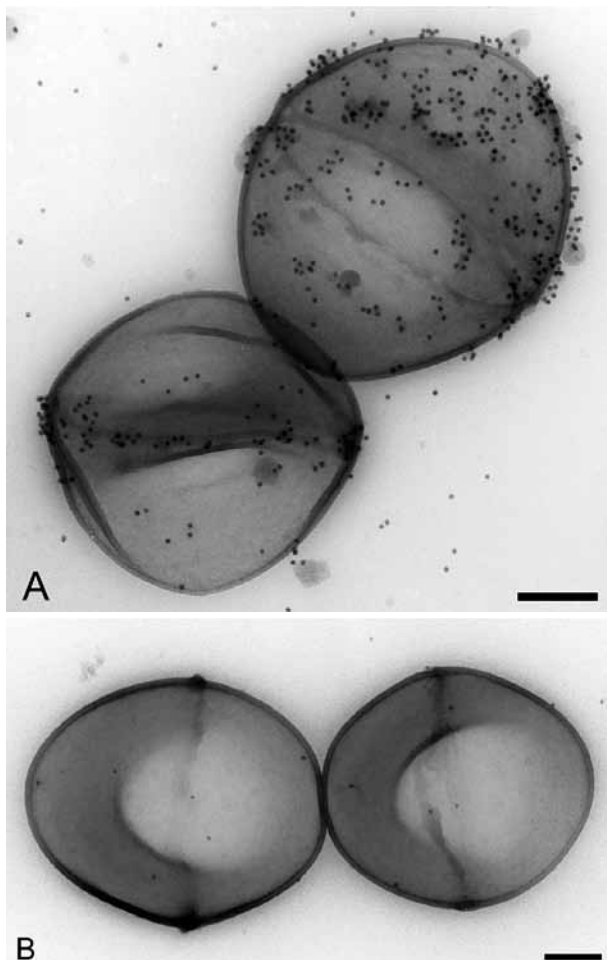
Allereerst werd een *E. faecium*-Esp-mutant gemaakt. Inactivatie van het *esp*-gen resulteerde in afwezigheid van Esp aan het oppervlak van de bacterie (figuur 1), significant lagere initiële binding aan polystyreen en gereduceerde biofilmvorming vergeleken met de wild-type stam die Esp aan het oppervlak heeft.<sup>12</sup> Vervolgens werden de Esp-mutant en de wild-type stam getest in verschillende experimentele diermodellen, waarin darmkolonisatie, urineweginfectie, peritonitis en endocarditis werden nagebootst.

Om de rol van Esp in urineweginfecties te onderzoeken, werden muizen via de urethra geïnfecteerd met de Esp-mutant of de wild-type stam. Significanter meer wild-typebacteriën dan Esp-mutanten werden teruggevonden in het nier- en blaasweefsel, één en drie dagen na infectie, (figuur 2).<sup>13</sup> Daarbij kon de wild-type bij meer muizen uit het bloed worden teruggekweekt en konden bij muizen die waren geïnfecteerd met de wild-type stam, hogere cytokineniveaus worden aangetoond en was er in grotere mate sprake van nierinsufficiëntie. Ook *in vitro* werd een significant hogere binding van wild-type bacteriën aan blaas- en niercellen gezien vergeleken met de Esp-mutanten.<sup>13</sup>

Om de rol van Esp in endocarditis te onderzoeken, werden ratten via een katheter intraventriculair geïnfecteerd met de wild-type stam of de Esp-mutant. Na 24 uur werden er significant meer wild-type bacteriën dan Esp-mutanten

Correspondentieadres: mw. dr. E. Heikens, afdeling Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, e-mail: e.heikens@umcutrecht.nl

Figuur 1. Elektronenmicroscopie

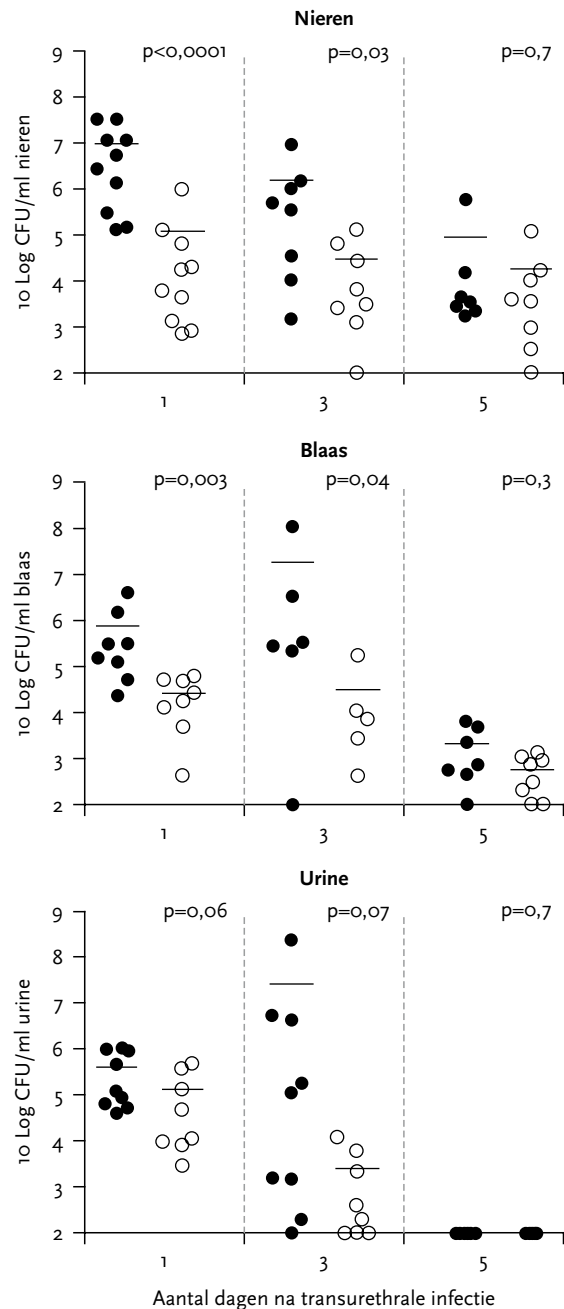


Zichtbaar zijn elektronenmicroscopie foto's genomen met een vergroting van  $\times 60.000$ . De wild-type stam (A) en de *esp*-mutant stam (B) werden geïncubeerd met anti-Esp immuunserum, gevolgd door *protein-A-Gold* labeling. De *esp*-mutant heeft in tegenstelling tot de wild-type stam geen Esp aan het oppervlak. De horizontale lijn komt overeen met 200 nm.

teruggevonden in de vegetaties die waren afgeschraapt van de hartkleppen. Deze gegevens laten een belangrijke rol zien voor Esp in de pathogenese van *E. faecium*-urine- en endocarditis. Gegevens uit het darmkolonisatie- en peritonitismodel lieten zien dat Esp niet betrokken is bij processen.<sup>13,14</sup> De verschillende uitkomsten die worden gezien in de hierboven beschreven modellen suggereren een 'niche'-specifieke rol van Esp in de pathogenese van *E. faecium* infecties. Zowel urineweginfectie als endocarditis zijn biofilm geassocieerde infecties. Het is daarom aannemelijk dat Esp met name een rol speelt in biofilm gerelateerde infecties.

Vervolgens hebben we de serologische respons op Esp bestudeerd in sera van patiënten met een bacteriëmie of endocarditis veroorzaakt door een *esp*-positief *E. faecium* isolaat. Antilichamen tegen Esp werden gevonden in zowel bacteriëmie als endocarditis sera, wat bewijst dat Esp in de mens tot expressie komt en dat een immunreactie

Figuur 2. Het aantal wild-type en *Esp*-mutant bacteriën in nier, blaas en urine



Muizen werden via de urethra geïnfecteerd met  $10^8$ -kolonievormende eenheden (CFU) wild-type bacteriën (gesloten rondjes) of *Esp*-mutant bacteriën (open rondjes). Één, drie of vijf dagen na infectie werden de muizen geofferd, urine, blaas en nieren werden verzameld, gehomogeniseerd en uitgeplaat. De volgende dag werd het aantal kolonies geteld. Het aantal wild-type bacteriën en *Esp*-mutant bacteriën in nier, blaas en urine zijn weergegeven in CFU/ml. De horizontale lijn geeft het gemiddelde weer.

tegen dit oppervlakte-eiwit wordt opgewekt. Vervolgens werden de opsoniserende werking van anti-Esp serum *in vitro* en de beschermende rol van dit serum *in vivo* getest door middel van passieve immunisatie in een bacteriëmie-

model. Anti-Esp serum bleek geen opsoniserende werking te hebben en evenmin muizen te beschermen tegen *E. faecium* bacteriëmie. Een alternatieve verklaring zou kunnen zijn dat het gebruikte anti-Esp serum is opgewekt tegen een deel van het Esp-eiwit dat mogelijk geen beschermende epitopen draagt.<sup>9</sup>

## Conclusie

Concluderend hebben de studies die in dit proefschrift worden beschreven, meer inzicht gegeven in de rol van Esp in de pathogenese van verschillende *E. faecium* infecties. Toenemende kennis over de biologie en virulentie eigenschappen van *E. faecium* kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe therapiestrategieën om infecties met deze multiresistente ziekenhuisbacterie te behandelen en verspreiding in de ziekenhuizen te voorkomen.

## Literatuur

1. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med*. 2000;342:710-21.
2. Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2006;9:454-60.
3. Willems RJ, Top J, Santen M van, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:821-8.
4. Hendrickx AP, Wamel WJ van, Posthuma G, et al. Five genes encoding surface-exposed LPXTG proteins are enriched in hospital-adapted *Enterococcus faecium* clonal complex 17 isolates. *J Bacteriol*. 2007;189:8321-32.
5. Leavis H, Top J, Shankar N, et al. A novel putative enterococcal pathogenicity island linked to the esp virulence gene of *Enterococcus faecium* and associated with epidemicity. *J Bacteriol*. 2004;186:672-82.
6. Leavis HL, Willems RJ, Wamel WJ van, et al. Insertion sequence-driven diversification creates a globally dispersed emerging multiresistant subspecies of *E. faecium*. *PLoS Pathog*. 2007;3:e7.
7. Rice LB, Carias L, Rudin S, et al. A potential virulence gene, hylEfm, predominates in *Enterococcus faecium* of clinical origin. *J Infect Dis*. 2003;187:508-12.
8. Willems RJ, Homan W, Top J, et al. Variant esp gene as a marker of a distinct genetic lineage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* spreading in hospitals. *Lancet*. 2001;357:853-5.
9. Wamel WJ van, Hendrickx AP, Bonten MJ, et al. Growth condition-dependent Esp expression by *Enterococcus faecium* affects initial adherence and biofilm formation. *Infect Immun*. 2007; 75:924-31.
10. Donelli G, Guaglianone E. Emerging role of *Enterococcus* spp in catheter-related infections: biofilm formation and novel mechanisms of antibiotic resistance. *J Vasc Access*. 2004;5:3-9.
11. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:167-93.
12. Heikens E, Bonten MJ, Willems RJ. Enterococcal surface protein Esp is important for biofilm formation of *Enterococcus faecium* E1162. *J Bacteriol*. 2007;189:8233-40.
13. Leendertse M, Heikens E, Wijnands LM, et al. Enterococcal surface protein transiently aggravates *Enterococcus faecium* induced urinary tract infection in mice. *J Infect Dis*. 2009; 200:1162-5.
14. Heikens E, Leendertse M, Wijnands LM, et al. Enterococcal surface protein Esp is not essential for cell adhesion and intestinal colonization of *Enterococcus faecium* in mice. *BMC Microbiol*. 2009;9:19-25.

# Antimicrobiële resistentie in Indonesië: prevalentie, determinanten en genetische basis

J.A. Severin en E.S. Lestari

## Inleiding

Resistentie van bacteriën voor antimicrobiële middelen is in Westerse landen een toenemend probleem. Gegevens hierover uit ontwikkelingslanden zijn echter schaars. Om meer inzicht te krijgen in het vóórkomen van resistentie in Indonesië werd de afgelopen jaren de AMRIN (Antimicrobiële Resistentie in Indonesië: Prevalentie en Preventie)-studie uitgevoerd. Tevens werden in deze studie het antibioticagebruik en maatregelen van infectiepreventie bestudeerd. In dit artikel wordt een samenvatting gegeven van de onderzoeksresultaten van het onderdeel antimicrobiële resistentie waarop Endang Sri Lestari en Juliëtte Severin op 15 december 2009 promoveerden aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Promotoren waren prof. dr. H.A. Verbrugh (Erasmus MC, Rotterdam) en prof. dr. K. Kuntaman (Airlangga Universiteit, Surabaya). Copromotoren waren dr. M. Keuter (Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen) en dr. W.H. Goessens (Erasmus MC, Rotterdam).

**Trefwoorden:** Indonesië, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, antimicrobiële resistentie

## Onderzoek

Dragerschap van (resistente) bacteriën werd bij 3995 mensen in kaart gebracht door middel van neuskweken (*Staphylococcus aureus*) en rectumkweken (*Escherichia coli* en andere Enterobacteriaceae). Vier groepen personen werden in het onderzoek opgenomen: 1) patiënten die werden opgenomen in een ziekenhuis (Dr. Kariadi ziekenhuis in Semarang en Dr. Soetomo ziekenhuis in Surabaya), 2) patiënten die werden ontslagen uit het ziekenhuis na een opname van ten minste vijf dagen, 3) patiënten die een wijkgezondheidscentrum bezochten en 4) gezonde personen. Negen procent van de onderzochte personen bleek drager van *S. aureus* in de neus, een lager percentage dan gewoonlijk wordt gevonden in Westerse landen. Bij twee personen werd bij ontslag uit het ziekenhuis een meticillineresistente *S. aureus* (MRSA) gevonden. Resistentie tegen tetracycline bleek in alle vier groepen bij 20% of meer van de *S. aureus*-stammen voor te

komen. Resistentie tegen andere antibiotica kwam minder vaak voor: voor gentamicine was deze 1%, voor erythromycine 3%, voor chlooramfenicol 9% en voor trimethoprim-sulfamethoxazol 7%.

Hoewel de prevalentie van MRSA onder de dragerschapstammen laag was, bleek de prevalentie van Pantone-Valentine leukocidine (PVL)-positieve *S. aureus* wel hoog (11%). Op basis van een *high-throughput amplified fragment length polymorphism* (AFLP)-analyse bleken deze PVL-positieve meticillinegevoelige stammen in alle vier grote reeds bekende AFLP-clusters (I t/m IV) voor te komen, hetgeen suggereert dat de voor PVL coderende genen in verschillende subpopulaties van *S. aureus* in Indonesië zijn geïntroduceerd.

*E. coli* werd bij 3284 personen gevonden als dominant groeiende aërobe darmflora. De percentages resistentie tegen cefotaxim en ciprofloxacine waren laag bij *E. coli* van patiënten gekweekt op de dag van opname in een ziekenhuis (respectievelijk 2 en 6%), maar hoog bij *E. coli* van patiënten gekweekt op de dag van ontslag uit het ziekenhuis (13 en 22%). Resistentie tegen ampicilline, trimethoprim-sulfamethoxazol en chlooramfenicol kwam in alle groepen veel voor (respectievelijk 43, 35 en 21%). Gericht onderzoek naar determinanten van dragerschap van resistente bacteriën toonde aan dat recent antibioticagebruik de belangrijkste risicofactor voor dragerschap van een (multi)resistente *E. coli* was.

Omdat ciprofloxacine en cefotaxim veelgebruikte antibiotica bleken te zijn in Indonesische ziekenhuizen, werden de gramnegatieve bacteriën die resistent waren voor deze antibiotica nader geanalyseerd. Het hoge percentage ciprofloxacineresistente *E. coli* in het ziekenhuis

E.S. Lestari, Department of Clinical Microbiology, Dr. Kariadi Academic Hospital – School of Medicine, Diponegoro University, Semarang, Indonesia  
Correspondentieadres: J.A. Severin, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, 's Gravendijkwal 230, 3015 CE, Rotterdam, e-mail: j.severin@erasmusmc.nl

bleek het gevolg van beperkte klonale verspreiding, spontaan opgetreden puntmutaties in *gyrA* leidend tot veranderingen in het aangrijpingspunt en de aanwezigheid van de plasmidegedemedieerde resistentiemechanismen *qnrA* en *aac(6')-Ib-cr*. De ciprofloxacineresistente *E. coli*-isolaten behoorden voornamelijk tot de minder virulente fylogenetische groepen.

Op het moment van ontslag uit het ziekenhuis na een opname van ten minste vijf dagen was bijna 10% van de patiënten drager van een *extended-spectrum*- $\beta$ -lactamase (ESBL)-producerende bacterie uit de Enterobacteriaceae-familie als dominante darmflora. Op het moment van opname was dit slechts bij 1% van de patiënten het geval. ESBL-producerende bacteriën werden niet gedetecteerd bij gezonde personen of personen die een wijkgezondheidscentrum bezochten. Bij 47% van de ESBL-producerende *E. coli* en 46% van de *Klebsiella pneumoniae* werd *bla*<sub>CTX-M-15</sub> gevonden.

Vervolgens werden klinische ESBL-producerende *E. coli*- en *K. pneumoniae*-isolaten prospectief verzameld in het Dr. Soetomo ziekenhuis in Surabaya gedurende een periode van vier maanden in 2005. *Bla*<sub>CTX-M-15</sub> werd in bijna alle *E. coli*-stammen aangetroffen (69/73, 95%) en in iets meer dan de helft van de *K. pneumoniae*-stammen (40/72, 56%).

Met behulp van verschillende typeringsmethodes werd binnen deze collectie isolaten wel enige klonaliteit aangetroffen, hetgeen wijst op overdracht van patiënt naar patiënt, maar dit kon niet volledig de epidemiologie van de ESBL-producerende bacteriën verklaren.

De studies in ons proefschrift hebben aangetoond dat antimicrobiële resistentie ook in Indonesië aanwezig is, en dan met name in de ziekenhuizen. Van februari 2003 tot mei 2005 werden diverse interventiestudies uitgevoerd gericht op het juiste gebruik van antibiotica (proefschrift dr. U. Hadi, LUMC) en infectiepreventie (proefschrift dr. D.O. Duerink, LUMC). De leden van de AMRIN-studiegroep hebben de resultaten gebruikt voor de formulering van een *self-assessment program* waarmee elk Indonesisch ziekenhuis zelf een inschatting kan maken van het lokale niveau van antimicrobiële resistentie, antibioticagebruik en infectiepreventie en maatregelen kan nemen om die te verbeteren. Dit programma werd in 2005 gepubliceerd onder auspiciën van het directoraat-generaal Medische Zorg van het Ministerie voor Gezondheid en gepresenteerd tijdens een symposium in Bandung. Inmiddels zijn meerdere ziekenhuizen met (onderdelen van) dit programma aan de slag gegaan en is AMRIN een nationaal programma ter bestrijding van antimicrobiële resistentie geworden.

## PERSONALIA

### **Nieuwe leden**

- A.K. Al-zubaidy, Floraronde 178, 1991 HX Velslerbroek
- Dr. P.S. Beisser, MUMC, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
- Mw. S.M.T. Camps, UMC St. Radboud, Afd. Medische Microbiologie, 574, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
- J.H.R. van Dam, Izore, Centrum Infectieziekten Friesland, Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden
- Mw. Dr. F.N.J. Frakking, J. de Meesterstraat 27, 3532 EJ Utrecht
- Mw. Dr. K.A. Heemstra, UMC Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut, Go4.614, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht
- Mw. Dr. E. Heikens, Hessenweg 94, 3731 JL De Bilt
- Dr. J. van Ingen, RIVM, Afd. LIS, mycobacteriën, pb 22, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven
- S.A. de Jager, MUMC, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
- Mw. E. Kolwijck, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Afd. Medische Microbiologie, Weg door Jonkerbos 100, 6532 SZ Nijmegen
- Mw. J.C. Koops, UMC St. Radboud, Afd. Medische Microbiologie, 574, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
- Dr. T.J.W. van de Laar, Derde Oosterparkstraat 242-1, 1092 EK Amsterdam
- Mw. Dr. H.C.G.M. de Leeuw, Steenweg 100, 4781 AS Moerdijk
- Mw. A.J.M. Loonen, Stichting PAMM, Postbus 2, 5500 AA Veldhoven
- Mw. S.P. van Mens, Amstelkade 24-hs, 1078 AD Amsterdam
- Mw. Dr. S. Nijssen, Van Hogendorpplein 18, 5051 SP Goirle
- Dr. T.A.M. Oosterlaken, Bachstraat 17, 5283 KK Boxtel
- Mw. L.L. Reubsaet, UMC Utrecht, Afd. Algemene Pediatrie, KE 04 133, Lundlaan 6, 3584 EA Utrecht
- M. Riool, Fuitstraat 36, 1452 XE IJpendam
- W. Rozemeijer, VUmc, Afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam
- Mw. D.W.L. Scoop, Stieltjesstraat 59, 2313 SJ Leiden
- Mw. Dr. W.E. Silvis, Luitpoldstrasse 5, 84034 Landshut, Deutschland
- Mw. E. Snelders, UMC St Radboud, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
- G.M. Voets, UMC Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut, Go4.614, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht

### **Adreswijzigingen**

- Mw. E.C. Bowles, Gelre Ziekenhuizen, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 9014, 7300 DS Apeldoorn (voorheen Koperslagershoek 5 te Bunnik)
- Dr. J.W. Mouton, UMC St Radboud, Afd. Medische Microbiologie, MMB 574, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen (voorheen Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen)
- J.L.W. Rademaker, Qlip NV, Postbus 292, 3830 AG Leusden (voorheen NIZO Food Research Ede)

## AGENDA

**10-13 april 2010**

### ***20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases***

Wenen, Oostenrijk

Informatie: 20<sup>th</sup> ECCMID 2010, c/o AKM Congress Service, P.O. Box, CH-4005 Basel, Zwitserland.

E-mail: [info@escmid.org](mailto:info@escmid.org), [info@akm.ch](mailto:info@akm.ch).

<http://www.eccmid-icc.org> <http://www.escmid.org/eccmid2010>

**19-21 april 2010**

### ***Voorjaarsvergadering Nederlandse Vereniging voor Microbiologie***

Papendal, Arnhem

Informatie: B.M.J. Vlamincx, tel. 030 6093696,

[b.vlaminckx@antoniusziekenhuis.nl](mailto:b.vlaminckx@antoniusziekenhuis.nl)

**19-23 april en 31 mei-4 juni 2010**

### ***The future of Vaccinology***

Leiden

Informatie: [www.boerhaavenet.nl](http://www.boerhaavenet.nl);

Registratie: <http://www.boerhaavenet.nl/aanmelden/?cid=1222&mail=off&cp=off&adr=ba>

**7 juni 2010**

### ***326e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie***

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur

Informatie: T. Schulin, tel. 024 3614356

**15-17 juni 2010**

### ***Cursus 'serologische diagnostiek van infectieziekten'***

VUmc, Amsterdam

Informatie: [serologiecursus@vumc.nl](mailto:serologiecursus@vumc.nl)

18 juni 2010

**Infecties in de Obstetrie en Gynaecologie, 8<sup>e</sup> Wim Schellekens Symposium**

Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag  
Informatie: M.weel@mchaaglanden.nl

20-24 juni 2010

**XIII Parvo Virus Workshop**

Helsinki, Finland  
Informatie: Johanna Vappula and Mia von Knorring, Confedent International. E-mail: parvohelsinki@confedent.fi.  
<http://www.virology.ch/parvo2010.html>

6 september 2010

**10e Gezamenlijke Bijeenkomst van de Werkgroep Algemene Medische Microbiologie**

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Aanvang 14.00 uur  
Informatie: T. Schulin, tel. 024 3614356, R.W. Vreede, tel. 015 2604305

12-15 september 2010

**50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)**

Boston, USA  
Informatie: ASM, 1752 N Street, NW Washington, DC 20036-2804, USA. E-mail: ICAAC@asmusa.org.  
ICAAC@itsmeetings.com; <http://www.icaac.org>

24 november 2010

**Bijeenkomst van de Werkgroep West, medische microbiologie**

St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam. Aanvang 14.00 uur  
Informatie: R.W. Vreede, e-mail. vreede@rdgg.nl  
tel. 015 2604305

6 december 2010

**327e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie**

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur  
Informatie: T. Schulin, tel. 024 3614356

INDEX 2009

<b>Auteur</b>	<b>Pagina</b>	<b>Auteur</b>	<b>Pagina</b>
Beek M.T. van der	I-6	Ligtvoet E.E.J.	I-21
Bonomo R.A.	II-15	Madeley C.R.	II-22
Debets-Ossenkopp Y.J.	II-6	Meis J.F.G.M.	I-17
Diederens B.M.W.	I-21	Mevius D.J.	I-5
Endimiani A.	II-15	Patel G.	II-15
Gerrits G.P.J.M.	I-17	Pelt W. van	I-5
Hees B.C. van	II-11	Semmekrot B.A.	I-17
Heres L.	I-5	Veenendaal D.	I-21
Hosson M.P. de	I-17	Veldman K.	I-5
Ijzerman E.P.F.	I-21	Verrips A.	I-17
Jacobs-Reitsma W.F.	I-5	Wagenaar JA	I-5
Kroes A.C.M.	I-13	Wertheim H.F.L.	I-5, II-5
Kuijper E.J.	I-5	Wintermans B.B.	II-6