

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR  
**MEDISCHE MICROBIOLOGIE**



**Thema: zoönosen**

*M. tuberculosis*-kruiscontaminaties

Opleiding deskundige infectiepreventie

25e NVAMM-symposium

**Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie**  
 Het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) informeert lezers over zowel fundamentele als klinische relevante ontwikkelingen binnen het vakgebied. Ook biedt het plaats voor promoties, symposium- en congresverslagen en cursusaankondigingen.

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

**Hoofredactie**  
 Dr. Esther Heikens, dr. L. (Bert) Mulder

**Redactie**  
 Dr. Irma A.J.M. Bakker-Woudenberg, Jarne M. van Hattem, Nicolien M. Hanemaaijer, dr. Jaap J. van Hellemond, Mischa M. Jager, Jan A. Kaan, dr. (Jayant) S. Kalpoe, dr. Eva Kolwijck, dr. Bob Meek, dr. Janette C. Rahamat-Langendoen, dr. Michiel van Rijn, Aletta T.R. Tholen, dr. René te Witt

**Redactiesecretariaat**  
 Alphatekst, Marina Kapteyn  
 Tsarenhof 61  
 2402 DR Alphen aan den Rijn  
 tel. 06 12076835  
 marina@alphatekst.nl

*Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden. Op deze uitgave is het redactiereglement van toepassing. Niets uit deze uitgave mag worden veeelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie. De redactie verklaart dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kan de redactie op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. De redactie aanvaardt 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.*

## Inhoud

### Van de redactie

"Komt een blad bij de microbioloog"  
*Esther Heikens, Bert Mulder, Jan Kaan* 38

Even voorstellen: Eva Kolwijck 39

Even voorstellen: Janette Rahamat-Langendoen 40

### Transmissieroute

*S. aureus*-neusdragers: screenen of universeel behandelen?  
*David Hetem* 41

### Thema: Zoonose

One health-samenwerking in de aanpak van psittacose  
*Marloes Heijne, Lenny Hogerwerf, Frederika Dijkstra, Jeanet van der Goot, Edou Heddemma, Annelies Kroneman, Daan Notermans, Yvonne Pannekoek, Mauro de Rosa, Margreet te Wierik, Joke van der Giessen, Hendrik Jan Roest en Wim van der Hoek* 43

Hepatitis E-virus: een 'one health'-perspectief op een zoonose  
*Suzan Pas, Annemiek van der Eijk, Marion Koopmans* 50

Tekenencefalitis: een lastige diagnose  
*Vishal Hira, Johan H.J. Reimerink* 56

### Artikel

Vaccinatie tegen kanker met dendritische cellen  
*Gerty Schreibelt, Kalijn Bol, Jolanda de Vries* 61

Het opsporen van foutpositieve *Mycobacterium tuberculosis* complex-kweken met DNA-fingerprinting  
*Dick van Soolingen, Rianne van Hunen, Gerard de Vries, Jakko van Ingen, Maarten Scholing, Alevijn Ott, Miranda Kamst* 65

De opleiding tot deskundige infectiepreventie in Nederland  
*Jan Kaan, Peter van Keulen, Marjolein Kluytmans-van den Berg, Margreet Vos* 71

### Symposiumverslag

'The highly susceptible patient in the modern world'  
*Robbert G. Bentvelsen, dr. Caroline Schneeberger, Fleur M.H.P.A Koene, Elisa (Lisa) Mallinckrodt, dr. Gregorius (George) J. Sips* 77

### Ingezonden

In memoriam Jan Cornelis de Jong (1935-2017) 81

### Cursussen

Optimalisatie van antimicrobiële therapie door middel van PK/PD  
*Anne Reuwer (AIOS ETZ) en Elske Sieswerda (AIOS VUmc), namens alle medecursisten* 83

Promoties en oraties 84

# "Komt een blad bij de microbioloog"

Esther Heikens, Bert Mulder, Jan Kaan

Het besef bij de Nederlandse microbioloog dat het voorschrijven van antibiotica zeer bewust moet plaatsvinden heeft ervoor gezorgd dat het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie (NTMM)* niet meer in druk kon verschijnen. Adverteren voor een product in een tijdschrift dat gelezen wordt door een beroepsgroep die het gebruik van dat product tot een minimum wil beperken is nu eenmaal niet aantrekkelijk. De advertentie-inkomsten die het oprichten van het tijdschrift in 1992 mogelijk maakten zijn per saldo van positief via neutraal naar negatief verlopen. Het saldo werd vorig jaar dermate negatief dat de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) ervoor koos de papieren presentatie na bijna 25 jaargangen te staken.

## NTMM op website

Juist op dat moment werd een nieuwe versie van de website van de vereniging voorbereid. Omdat de praktijk leert dat het gebruik van een site wordt bevorderd door daaraan een periodiek te koppelen werd besloten het nieuwe *NTMM* er met duidelijke presentie in op te nemen.

## Papier versus online

Er wordt steeds meer elektronisch gelezen, wetenschappelijke tijdschriften, periodieken, boeken. Of dat ook geldt voor het *NTMM*? Of speelt daarbij 'het rituele leesmoment'? En is het juist om, zoals de Engelse schrijver Will Self voorspelt, te spreken van 'het einde van het tijdperk van de geest van Gutenberg en van de literaire apocalyps'. Het digitale lezen zou leiden tot vluchtiger en oppervlakkiger leesgedrag, het verlies van het 'dieplezen'. Ander gevaar: het vinden van de digitale versie wordt niet de moeite waard gevonden of er wordt gewoon niet aan gedacht.

Met andere woorden, kan het op de deurmat vallen van het papieren *NTMM* worden vervangen door de regelmatige aankondiging van een digitaal *NTMM*?

## Gunstig toekomstperspectief

Dat de overdracht van informatie steeds meer digitaal plaatsvindt, wordt ondersteund door enquêtes; in 2012 verkoos nog 75 procent van de magazinelezers in het Verenigd Koninkrijk de papieren editie van hun tijdschriften, maar dat daalde tot 39 procent in 2012. In Nederland werd in 2011 nog 98 procent van papier-lezers gemeld, in 2014 was dat al afgenomen tot 85 procent. Uit de onderzoeken blijkt verder dat hoe jonger de lezer wordt, hoe groter de voorkeur voor digitaal is. Dat betekent een gunstig toekomstperspectief voor elektronische presentatie.

Daar staat tegenover dat het gebruik van het e-book tussen 2012 en 2014 van 20 tot 40 procent toenam, maar daarna stagneerde en in 2016 weer afnam. Dit gaat over een andere vorm van overdracht van informatie maar het is wel iets om te bedenken in relatie tot de populariteit van digitale tijdschriften.

## Laat uw mening horen!

Veel lezers zullen het digitaal verschijnen van het *NTMM* als een natuurlijke en logische ontwikkeling beschouwen. Of de digitale versie even gemakkelijk wordt gevonden zal de praktijk moeten leren. De redactie is geïnteresseerd in uw mening.

## Even voorstellen: Eva Kolwijck

Mijn naam is Eva Kolwijck. Graag stel ik me als nieuw redactielid aan jullie voor.

Sinds ruim twee jaar werk ik als arts-microbioloog in het Radboudumc te Nijmegen. Daar houd ik mij als bacterioloog het liefst bezig met nosocomiale infecties en resistentie tegen antibiotica. Ook heb ik interesse in schimmelinfecties, vooral bij patiënten op de intensive care. Daarnaast vind ik het ontzettend leuk om ziekenhuisbreed antibioticabeleid te ontwikkelen en protocollen en richtlijnen te schrijven. Ik ben sinds kort projectleider van een onderzoek naar kweekgestuurde antibioticaprofylaxe bij prostaatbiopsieën. Dit onderzoek wordt gesteund door ZonMw. Ik doe dit samen met mijn collega Heiman Wertheim, die mij ook heeft gevraagd om hem op te volgen als redactielid van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie (NTMM)*.

Ik kijk ernaar uit om voor het *NTMM* mijn vakinhoudelijke kennis te combineren met mijn passie voor schrijven!



## Even voorstellen: Janette Rahamat-Langendoen

Mijn naam is Janette Rahamat-Langendoen. Net als Eva ben ik een nieuw redactielid. Daarom stel ik me graag aan jullie voor.

Sinds oktober 2013 ben ik werkzaam als arts-microbioloog in het Radboudumc, met als aandachtsgebied virologie.

Na ruim 10 jaar werkzaam te zijn geweest in de openbare gezondheidszorg op het gebied van infectieziektebestrijding ben ik in 2008 begonnen aan de opleiding tot arts-microbioloog in het UMC Groningen. Tijdens de opleiding ben ik gestart met promotie-onderzoek naar de klinische toepasbaarheid van moleculaire technieken bij virale infecties: de waarde van moleculaire diagnostische methoden voor de directe patiëntenzorg en voor infectiepreventie. Ik heb dit onderzoek in oktober 2014 afgerond.

Snelle, accurate (moleculaire) diagnostiek, en dan met name de ontwikkelingen op het gebied van point-of-care testen, heeft ook nu nog mijn speciale interesse. Verder blijf ik uiteraard ook de openbare gezondheidszorg een warm hart toedragen.

Vanuit deze achtergrond hoop ik veel te kunnen bijdragen aan de invulling en verdere ontwikkeling van *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*.



# *S. aureus*-neusdragers: screenen of universeel behandelen?

David Hetem

Dat de behandeling van *S. aureus*-dragers met mupirocine-neuszalf en chloorhexidine voorafgaand aan bepaalde operaties het aantal postoperatieve wondinfecties met *S. aureus* reduceert, is bekend en breed geaccepteerd. De implementatie van het protocol zoals gebruikt in de STEP-studie,<sup>1</sup> waarbij patiënten bij opname via PCR worden gescreend op *S. aureus*-neusdragerschap en waarbij vervolgens alleen de *S. aureus*-dragers worden behandeld met mupirocine en chloorhexidine, is in de dagelijkse praktijk in veel ziekenhuizen onmogelijk gebleken.

Het screenen met een banale kweek voorafgaand aan een operatie is goedkoper dan met een PCR, maar er blijven hierbij veel logistieke uitdagingen bestaan. Zo kunnen alleen patiënten worden gescreend die een electieve operatie ondergaan, moeten de kweekresultaten bijtijds worden beoordeeld en moet een recept worden uitgeschreven aan patiënten met een positieve kweek.

Een alternatief is iedereen behandelen (ook wel universele dekolonisatie genaamd), ongeacht of een patiënt *S. aureus*-drager is of niet. Aangezien slechts ongeveer 30 procent van de bevolking *S. aureus*-drager is, wordt ongeveer 70 procent van de patiënten onnodig behandeld. Hoewel deze strategie kosteneffectief en ten minste even effectief is,<sup>2</sup> staat het behandelen van alle patiënten en het hiermee onnodig gebruik van antibiotica op gespannen voet met het Nederlandse antibiotic-stewardshipbeleid, waar de ziekenhuizen zich met alle opgerichte A-Teams voor inzetten.

Hoe nu verder? De logistieke uitdaging aangaan en patiënten screenen om alleen dragers te behandelen, en daarmee het onnodig gebruik

van mupirocine tot een minimum beperken? Of iedereen behandelen en hiermee het onnodig gebruik, met bijkomend mogelijk risico van resistentie-ontwikkeling, voor lief nemen? Ik geef u enkele uitgangspunten op grond waarvan u voor uw eigen ziekenhuis een rationele keuze kunt maken:

- Universele preoperatieve dekolonisatie met mupirocine leidt tot een toename van resistentie in coagulasenegatieve stafylokokken (CNS) maar voor zover nu bekend niet bij *aureus*.<sup>3</sup>
- CNS met mupirocine-resistentie zijn vaker resistent voor andere groepen antibiotica. Het is echter nooit aangetoond dat universele dekolonisatie leidt tot een hoger percentage infecties met multiresistente CNS (bijvoorbeeld prothese-infecties).<sup>4</sup>
- Universele dekolonisatie is goedkoper dan de screen- en behandelstrategie. Als er wordt gescreend via een banale kweek in plaats van via een PCR, zal het verschil in kosten tussen beide strategieën minder groot worden. Alle strategieën zijn kosteneffectief vergeleken met niets doen.<sup>2</sup>
- Indien gekozen wordt voor universele dekolonisatie, is een vorm van resistentiemonitoring in *S. aureus* aanbevolen.
- Ziekenhuizen die kiezen voor de screen- en behandelstrategie moeten een plan hebben voor patiënten die niet zijn gescreend of van wie de resultaten van de screening nog niet bekend zijn. Deze patiënten zouden moeten starten met een dekolonisatiebehandeling tot hun kweekresultaten bekend zijn. Indien geen kweek is afgenomen, zouden deze patiënten een volledige dekolonisatie moeten ondergaan.

Ook de WHO heeft zich over dit onderwerp

uitgesproken in de recente richtlijn *Global guidelines on the prevention of surgical site infection*.<sup>5</sup> Zij “gelooft sterk” in het idee dat dekolonisatie moet zijn voorbehouden aan *S. aureus*-neusdragers, om resistentie en onnodig gebruik tegen te gaan:

*“The WHO strongly believes also that decolonization with mupirocin ointment with or without a combination of CHG body wash should be performed on known S. aureus carriers only in order to avoid unnecessary treatment and the spread of resistance.”*

Ik denk dat ieder ziekenhuis op basis van bovenstaande een rationele keuze kan maken tussen een universele behandelstrategie en een screen- en behandelstrategie, en daarbij de eigen ziekenhuispopulatie, kostenanalyse en logistieke haalbaarheid als uitgangspunten neemt. Beide strategieën hebben voor- en nadelen, maar ik geloof erin dat zij beide superieur zijn aan de laatste en minst wenselijke optie: niets doen.

David Hetem geeft de transmissieroute door aan Sandra Bernards (LUMC).

## Referenties

1. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of staphylococcus aureus. *N Engl J Med* 2010;362:9-17.
2. Wassenberg MW, de Wit GA, Bonten MJ. Cost-effectiveness of preoperative screening and eradication of staphylococcus aureus carriage. *PLOS ONE* 2011;6:e14815.
3. Hetem DJ, Bootsma MC, Bonten MJ. Prevention of surgical site infections: Decontamination with mupirocin based on preoperative screening for staphylococcus aureus carriers or universal decontamination? *Clin Infect Dis* 2016;62:631-6.
4. Bathoorn E, Hetem DJ, Alphenaar J, Kusters JG, Bonten MJ. Emergence of high-level mupirocin resistance in coagulase-negative staphylococci associated with increased short-term mupirocin use. *J Clin Microbiol* 2012;50:2947-50.
5. WHO. Global guidelines on the prevention of surgical site infection. November 2016.

# One health-samenwerking in de aanpak van psittacose

Marloes Heijne, Lenny Hogerwerf, Frederika Dijkstra, Jeanet van der Goot, Edou Heddema, Annelies Kroneman, Daan Notermans, Yvonne Pannekoek, Mauro de Rosa, Margreet te Wierik, Joke van der Giessen, Hendrik Jan Roest en Wim van der Hoek

## Samenvatting

Psittacose is een zoönose veroorzaakt door de bacterie *Chlamydia psittaci*. In Nederland is psittacose bij mensen een meldingsplichtige en bij vogels (uitgezonderd pluimvee) een aangifteplichtige ziekte. Van 2011 tot 2015 werden 41 tot 70 humane meldingen per jaar gedaan, maar dit is een onderschatting. Het aantal pneumonieën veroorzaakt door *C. psittaci* wordt op 1500 per jaar geschat. In 2014 is het One Health-project Plat4m-2bt-Psittacosis gestart. In dit project wordt een onlineplatform ontwikkeld om uitwisseling van data te faciliteren en de samenwerking tussen het humane en veterinaire veld te verbeteren. Onderdeel van het project is het beter in kaart brengen van de aviaire bronnen van psittacose. Recent wordt, naast papegaaiaachtigen en duiven, ook pluimvee als mogelijke bron van humane *C. psittaci*-infecties gezien. Op basis van de jaarlijkse humane psittacosemeldingen is, ook in Nederland, een link gelegd tussen psittacose en de aanwezigheid van kippen-slachterijen en eendenbedrijven. Bij een Nederlandse studie op ongeveer 150 leghennenbedrijven is echter geen *C. psittaci*-DNA aangetoond, maar bij ongeveer de helft van de bedrijven wel een relatief nieuwe *Chlamydia*-soort: *C. gallinacea*. Het zoönotisch potentieel van *C. gallinacea* is nog onduidelijk. Met de ontwikkeling en toepassing van het onlineplatform wil het Platform-2bt-Psittacosis een voorbeeld vormen voor een structurele aanpak van de bestrijding van zoönosen.

## Summary

Psittacosis is a zoonosis caused by the bacterium *Chlamydia psittaci*. In the Netherlands, psittacosis is a notifiable disease in humans as

well as in birds (except poultry). From 2011 to 2015, 41 to 70 human cases were notified each year, but the real number of psittacosis pneumonia cases is estimated at 1500 per year. In 2014, a 'One Health' project entitled 'Plat4m-2bt-Psittacosis' started. In this project, an online platform is developed to facilitate data exchange and improve cooperation between the human and veterinary field. Part of the project is to get better insight in the avian sources of psittacosis. Parrots and pigeons were considered to be the main source of human *C. psittaci* infections, but more recently poultry is also seen as a possible source of human *C. psittaci* infections. In the Netherlands a link between the incidence of psittacosis notifications and the presence of chicken slaughterhouses or duck farms was found, based on the annual human psittacosis notifications. In a study at approximately 150 Dutch layer farms *C. psittaci*-DNA was not detected, but about 50 percent of the farms tested PCR positive for the relatively new *Chlamydia* species, *C. gallinacea*. The zoonotic potential of *C. gallinacea* is still unclear. With the development and use of the online platform, the Platform-2bt-Psittacosis intends to be an example

J. van der Giessen, J. van der Goot, M. Heijne, H.J. Roest, Wageningen Bioveterinary Research, Lelystad; F. Dijkstra, J. van der Giessen, W. van der Hoek, L. Hogerwerf, A. Kroneman, dr. D.W. Notermans, M. te Wierik, RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven; dr. E. Heddema, Zuyderland Medisch Centrum, Sittard; Y. Pannekoek, Amsterdam Medisch Centrum (AMC), Amsterdam; M. de Rosa, Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA), Utrecht. Correspondentieadres: M. Heijne, Postbus 65, 8200 AB Lelystad, e-mail: marloes.heijne@wur.nl.



for a structural approach in the control of zoonoses.

## Inleiding

Psittacose bij de mens in Nederland werd voor het eerst beschreven in 1930.<sup>1</sup> Het betrof een patiënt met pneumonie die aan de gevolgen van de infectie overleed. Hoewel er op dat moment nog weinig bekend was over de verwekker en de epidemiologie van psittacose, was het verband met geïmporteerde papegaaien uit Zuid-Amerika duidelijk. Dit leidde tot importbeperkende en hygiënemaatregelen. Papegaaiachtigen zijn nu nog steeds een bron van humane psittacosegevallen in Nederland en psittacose is momenteel meldingsplichtig bij mensen en aangifteplichtig bij vogels (uitgezonderd pluimvee).

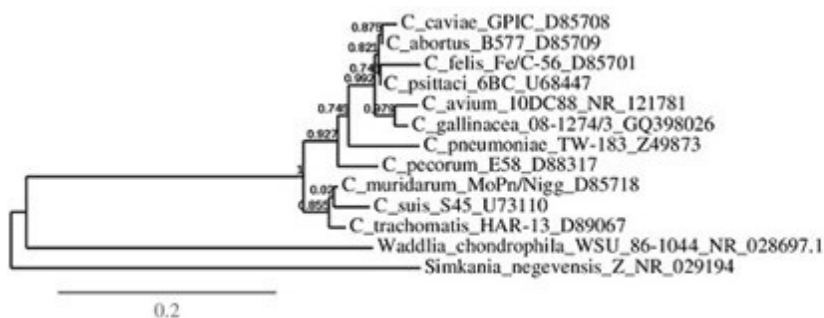
Psittacose komt echter niet alleen bij papegaaien voor, het is bij meer dan 465 vogelsoorten beschreven.<sup>2</sup> De veroorzaker van psittacose is de bacterie *Chlamydia psittaci*. *Chlamydia* is een verhoudingsgewijs kleine bacterie die wordt gekenmerkt door een intracellulaire bifasische levensstijl: buiten de cel is de bacterie een metabool vrijwel inactief elementair lichaamje ter grootte van 0,2 tot 0,4 µm; binnen de cel is de bacterie een metabool actief en delend reticulair lichaamje ter grootte van 0,6 tot 1,5 µm.<sup>3</sup> Het genoom van *C. psittaci* omvat ongeveer 1,2 Mb baseparen. De intracellulaire levensstijl zorgt ervoor dat *Chlamydia* alleen in cellen kan worden gekweekt. Ontwikkelingen om celvrije kweek mogelijk te maken waren tot nu toe nog niet succesvol.<sup>4</sup>

Sinds de ontdekking van *Chlamydia* leidt de taxonomie tot discussie. In 1999 werd het genus *Chlamydia* op basis van de sequenties van de ribosomale RNA-genen opgedeeld in twee genera, *Chlamydia* en *Chlamydophila* (figuur 1).<sup>5</sup> In 2015 is deze opsplitsing weer ongedaan gemaakt, omdat de verschillen tussen de *Chlamydia*-species op basis van het genoom of fenotype onvoldoende zijn voor instandhouding van twee genera.<sup>6</sup> Op dit moment vallen alle bekende *Chlamydia*-species onder het genus *Chlamydia*. Ook andere *Chlamydia*-soorten kunnen potentieel zoönotisch zijn, zoals *Chlamydia abortus*, *Chlamydia caviae* en *Chlamydia felis*. *Chlamydia trachomatis* en *Chlamydia pneumoniae* zijn humane pathogenen.

*C. psittaci* kan op basis van de DNA-sequentie van het Outer Membrane Protein A (*ompA*)-gen worden onderverdeeld in minimaal negen genotypen.<sup>8</sup> Deze genotypering komt grotendeels overeen met de vroegere serotypering op basis van het *ompA*-eiwit. De sero-/genotypen zijn min of meer gastheerspecifiek (tabel 1). Genotypering kan worden ingezet om een relatie te leggen tussen een casus van humane psittacose en een aviaire bron. Sinds 2012 is in Nederland *ompA*-typering van PCR-positieve humane monsters mogelijk in het Zuyderland Medisch Centrum in Sittard-Geleen.<sup>9</sup> De genotypering van veterinaire monsters vindt plaats bij Wageningen Bioveterinary Research (voorheen Centraal Veterinair Instituut) in Lelystad.

## Project Plat4m-2bt-Psittacosis

**Figuur 1.** Fylogenetische verwantschap binnen het genus *Chlamydia* op basis van het 16S rRNA-gen. *Waddlia chondrophila* en *Simkania negevensis* zijn toegevoegd als referentie.<sup>6,7</sup>



**Tabel 1.** Overzicht van sero- en genotypen van *C. psittaci* en associatie met gastheer.<sup>10,11</sup>

Serotype	Genotype	Gastheer	Humane infectie bekend
A	A	Papegaaiaachtigen	Ja
B	B	Duiven	Ja
-	E/B	Eenden, duiven	Ja
C	C	Eenden, ganzen	Ja
D	D	Kalkoenen	Ja
E	E	Duiven, kalkoenen	Ja
F	F	Papegaaiaachtigen	Ja
M56	M56	Muskusrat, sneeuwschoenhaas	-
WC	WC	Rundvee	-

In 2014 is het vierjarige One Health-project Plat4m-2bt-Psittacosis gestart. Dit door ZonMw gefinancierde project heeft als doel de ziektelast door psittacose te verlagen door de samenwerking tussen het humane en veterinaire veld te verbeteren. De kern van het project is de ontwikkeling van een onlineplatform om humane en veterinaire data te vergelijken en op die manier potentiële bronnen van psittacose beter te kunnen traceren. De focus binnen het project ligt daarbij op de verwekker *C. psittaci* en de potentiële aviaire bronnen, in het bijzonder pluimvee. Verdere verbreding is niet uitgesloten naar aanleiding van de detectie van onder andere *Chlamydia caviae* bij humane longontsteking en de beschrijving van nieuwe *Chlamydia*-soorten bij vogels. De verwachting is dat het onlineplatform in de loop van 2017

beschikbaar komt voor onderzoek. Vanaf dat moment kan informatie uit de bronopsparing van psittacose worden toegevoegd. Daarom is een verbeterde methode voor bronopsparing ontwikkeld, die al in gebruik is genomen. Daarnaast is een online typing tool ontwikkeld, waarmee *ompA*-sequenties van *C. psittaci*-positieve monsters van zowel veterinaire als humane laboratoria kunnen worden geanalyseerd en vergeleken. Het resultaat van de tool kan vervolgens via het onlineplatform aan de informatie van de bronopsparing worden gekoppeld.

In een ander deel van het project worden de prevalentie en genotypen van *C. psittaci* bij vogels in kaart gebracht. Hiervoor is een studie bij zowel gezelschapsvogels als pluimvee uitgevoerd. Ook is op basis van bestaande literatuur onderzoek gedaan naar zoönotische transmissie van psittacose en is een inschatting gemaakt van de humane ziektelast met behulp van een berekening van de Disability Adjusted Life Years (DALY).

In de volgende paragrafen zullen de eerste beschikbare resultaten van de verbetering van de humane diagnostiek, de berekening van DALY's, de prevalentie bij vogels en het onderzoek naar zoönotische transmissie worden beschreven, samen met de huidige kennis uit de literatuur.

## Humane diagnostiek

Diagnostiek voor psittacose wordt gedaan door detectie van antistoffen in het serum of met PCR in respiratoir materiaal. Het ontwikkelen van een detecteerbare antistofrespons kan enkele weken duren, zodat een negatieve test tijdens de acute klachten psittacose niet uitsluit. Voor goede serologische diagnostiek zijn dus gepaarde sera nodig. Daarnaast is er, deels afhankelijk van de gebruikte methode, een aanzienlijke kruisreactiviteit tussen de verschillende *Chlamydia*-species.<sup>12</sup> Met PCR is met name in de vroegere fase van de ziekte snellere en specifiekere diagnostiek mogelijk. Materiaal uit de diepere luchtwegen, zoals sputum of vloeistof van broncho-alveolaire lavage lijkt daarbij beter dan een keeluitstrijk, maar is lang niet altijd beschikbaar.<sup>13,14</sup> Een bijkomend voordeel van PCR is dat er bij een positieve uitslag materiaal beschikbaar is voor typering, om bronopsparing en bronattributie te

ondersteunen.<sup>9</sup> Bij een enquête onder medisch-microbiologische laboratoria in 2016 (data niet eerder gepubliceerd) bleek dat 20 (54 procent) van de 37 responderende laboratoria zelf een PCR doen en nog eens 14 laboratoria (38 procent) PCR-aanvragen doorsturen naar een ander laboratorium. In 2012 betrof dat 9 (41 procent), respectievelijk 3 (14 procent) van de 22 laboratoria. Negen laboratoria (24 procent) zetten een *C. psittaci*-PCR in als onderdeel van een breed respiratoir pakket en 6 (16 procent) als onderdeel van een pakket 'atypische verwekkers'. Om de verdere inzet van PCR-diagnostiek naar *C. psittaci* te stimuleren wordt in het kader van het Plat4m-2bt-Psittacosis-project aan geïnteresseerde laboratoria een PCR-starterskit beschikbaar gesteld.

## Humane ziektelast

Om de ziektelast door verschillende infectieziekten met elkaar te kunnen vergelijken wordt vaak gebruikgemaakt van de DALY als gezondheidsmaat. De humane ziektelast door psittacose werd over de jaren 2012-2014 geschat als 187 DALY per jaar (95 procent BI 173-202).<sup>15</sup> Dit is veel minder dan voor influenza en invasieve pneumokokkenziekte, die voor wat betreft DALY's bovenaan de lijst staan van 39 infectieziekten, maar het is ongeveer vergelijkbaar met de ziektelast door shigellose en rubella.<sup>16</sup>

Psittacose is een ondergediagnosticeerde oorzaak van pneumonie. Het aantal psittacosemeldingen varieerde tussen 2011 en 2015 van 41 tot 70. In een studie in ziekenhuizen in Ede en Nieuwegein werden 147 opeenvolgende pneumoniepatiënten routinematig ook getest met een *C. psittaci*-PCR en daarvan waren er 7 (95 procent BI 1,9-9,6) positief voor *C. psittaci*.<sup>17</sup> Omdat in Nederland per jaar meer dan 30.000 patiënten met pneumonie in het ziekenhuis worden opgenomen zou het werkelijke aantal ernstige psittacosepneumonieën dicht bij de 1.500 per jaar kunnen liggen. Bij patiënten met (thuis verkregen) pneumonie zou vaker PCR-diagnostiek naar psittacose moeten worden verricht. Dat zou beter inzicht geven in de ziektelast en het is belangrijk bij de keuze van het juiste antibioticum voor de individuele patiënt.<sup>12</sup> Vooral buiten het 'respiratoire' winterseizoen en

bij relatief jonge (minder dan 60 jaar) patiënten is de kans groot dat pneumonie wordt veroorzaakt door een atypische verwekker, inclusief *C. psittaci*.<sup>18</sup>

## Prevalentie bij vogels

Binnen het project worden vogels in drie groepen onderverdeeld: gezelschapsvogels, pluimvee en wilde vogels. Met gezelschapsvogels worden vogels bedoeld die als huisdier worden gehouden, zoals papegaaiachtigen, duiven en zangvogels. Bij pluimvee gaat het vooral om bedrijfsmatig gehouden vogels. Onder wilde vogels worden alle niet-gehouden dieren verstaan inclusief stadsduiven. Hierna bespreken we per groep het voorkomen van psittacose.

### Gezelschapsvogels

Van oudsher worden papegaaiachtigen en duiven als de belangrijkste bron van *C. psittaci* gezien. Bij papegaaiachtigen wordt het ziektebeeld als psittacose omschreven, bij duiven als ornitose, maar tegenwoordig wordt meestal over aviaire chlamydieose gesproken.<sup>19</sup> Daaronder vallen ook infecties met andere, meer recent beschreven *Chlamydia*-soorten: *Chlamydia gallinacea* en *Chlamydia avium*. Het ziektebeeld varieert van subklinische tot respiratoire klachten en acute sterfte. Zowel de vogelsoort als het genotype van *C. psittaci* is van invloed op het verloop van de ziekte.<sup>20,21</sup> Bij gezelschapsvogels is *C. psittaci* op basis van een klinische verdenking aangifteplichtig. In 2014 werd de ziekte 45 keer gemeld bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit,<sup>22</sup> maar dit is waarschijnlijk een onderschatting van het werkelijke aantal gevallen. De laatste gepubliceerde data uit Nederland over de prevalentie van *C. psittaci* bij gezelschapsvogels zijn van eind jaren tachtig. Destijds werden in een inventariserend onderzoek bij 4 van de 15 dierenwinkels (27 procent) en 10 van de 25 parkietenkwekerijen (40 procent) psittacosepositieve vogels aangetroffen.<sup>23</sup> Aangezien het klinische beeld bij gezelschapsvogels zeer variabel is, is de diagnose op basis van klinische verschijnselen moeilijk. In de dierenartspraktijk worden daarom op basis van kruisreactiviteit soms antigeensneltesten voor *C. trachomatis* gebruikt die zijn ontwikkeld voor de

humane markt. De gevoeligheid en specificiteit van deze testen is echter zowel humaan als veterinair twijfelachtig.<sup>24,25</sup> Er is onderzoek gestart om het optimale diagnostische monster en de waarde van de sneltest in de Nederlandse dierenartsenpraktijk te bepalen.

### Pluimvee

Binnen Nederland zijn kippen met ongeveer 100 miljoen dieren per jaar de belangrijkste pluimveesoort. Ongeveer de helft van deze kippen wordt gehouden als leghen, de andere helft als vleeskuiken. Het aantal kalkoenen en eenden ligt vele malen lager, met per vogelsoort ongeveer 800.000 dieren. Pluimvee is in Nederland uitgezonderd van de aangifteplicht, maar uit publicaties in België en Frankrijk blijkt dat pluimvee een bron kan vormen voor *C. psittaci*-infecties bij de mens.<sup>26,27</sup> Sinds 2009 wordt in de literatuur melding gemaakt van een nieuwe *Chlamydia*-soort bij pluimvee: *Chlamydia gallinacea*. In hoeverre *C. gallinacea* pathogeen is voor de kip of de mens is nog niet duidelijk. Een mogelijk zoönotisch potentieel is gesuggereerd naar aanleiding van een aantal gevallen van pneumonie bij slachthuismedewerkers in Frankrijk.<sup>28</sup> De prevalenties van *C. gallinacea* en *C. psittaci* bij pluimvee verschillen tussen pluimveesoorten en tussen landen. In een slachthuisstudie van Hulin *et al.* in Frankrijk wordt bij kippen bijna uitsluitend *C. gallinacea* gevonden en bij eenden *C. psittaci*.<sup>29</sup> Lagae *et al.* daarentegen vinden in een studie op kippenbedrijven in België uitsluitend *C. psittaci* en geen *C. gallinacea*.<sup>27</sup> In 2015 zijn in Nederland leghennen onderzocht op de aanwezigheid van *Chlamydia*. Van 154 leghennenbedrijven werden gepoolde kippenmestmonsters met behulp van PCR getest op aanwezigheid van *C. psittaci*- en *C. gallinacea*-DNA. Op circa de helft van deze bedrijven werd *C. gallinacea*-DNA aangetoond, terwijl DNA van *C. psittaci* niet werd aangetoond.<sup>30</sup> Vervolgstudies zijn nodig om de prevalentie van zowel *C. gallinacea* als *C. psittaci* bij verschillende pluimveesoorten in Nederland verder in kaart te brengen. Ook is duidelijkheid nodig over de rol van *C. gallinacea* als potentieel pathogeen voor kippen en mensen.

### Wilde vogels

Naast gehouden vogels kunnen ook wilde vogels *C. psittaci* bij zich dragen, waarbij vogels die vrij in de stad leven, met name stadsduiven, het grootste risico vormen voor mensen. In 2009 zijn door Magnino *et al.* data over de prevalentie van *C. psittaci* bij stadsduiven in Europese steden geanalyseerd.<sup>31</sup> De prevalenties varieerden tussen 3,4 en 50 procent van de met PCR onderzochte monsters. In Nederland werd in 2006 bij 7,9 procent van de fecesmonsters van Amsterdamse duiven met PCR *C. psittaci* aangetoond.<sup>32</sup> Sinds de jaren zestig kent Nederland een populatie wilde papegaaiaachtigen: vrij levende halsbandparkieten. Deze halsbandparkieten hebben zich vooral in stedelijke gebieden gevestigd en naar schatting bestaat de totale populatie inmiddels uit meer dan 10.000 vogels (schattingen SOVON). In 2013, 2014 en 2015 zijn door Wageningen Bioveterinary Research en de Universiteit Leiden fecesmonsters van wilde halsbandparkieten onderzocht op het voorkomen van *C. psittaci*. De monsters waren afkomstig uit Amsterdam, Den Haag, Leiden en Rotterdam en zijn in de periode december tot en met april verzameld. In geen van de monsters werd met PCR *C. psittaci* aangetoond (M. Heijne, ongepubliceerde data). Ook andere wilde vogels kunnen drager zijn van *C. psittaci*. Tussen 2010 en 2012 zijn 660 wilde vogels, waarvan de doodsoorzaak onbekend was, in het kader van surveillance onderzocht op DNA van *C. psittaci*. Ongeveer de helft van de ingezonden vogels waren eenden en meeuwen en in totaal werd 3 procent (95 procent BI 2-4 procent) van de inzendingen positief getest.<sup>33</sup>

### Zoönotische transmissie

De data over het dierlijk reservoir laten zien dat *C. psittaci* wijdverbreid voorkomt. De vraag is in hoeverre deze vogels ook een bron vormen voor infectie en ziekte bij de mens. In een systematisch literatuuronderzoek (de Jong *et al.* ongepubliceerde data) naar dierlijke bronnen van humane psittacose werd de bewijslast voor zoönotische transmissie het hoogst ingeschat voor kalkoenen, gevolgd door kippen, eenden, duiven, zangvogels en uilen. Opvallend was dat het bewijs voor zoönotische transmissie vanuit papegaaiaachtigen op basis van deze literatuurstudie relatief zwak was. Dit was vooral

te verklaren door het ontbreken van genotyperingsdata, waardoor een verband op basis van genotype niet kon worden gelegd. De beschikbare genotyperingsdata uit Nederland suggereren wel een belangrijke bijdrage van papegaaiachtigen. Van 2008 tot 2015 werd in zeker de helft van het onderzochte diagnostisch materiaal van humane patiënten genotype A aangetoond.<sup>9,30</sup> Genotype A wordt vooral met papegaaiachtigen geassocieerd. Zodra het onlineplatform uit het Plat4m-2bt-Psittacosis beschikbaar is, kunnen deze humane genotyperingsdata eenvoudiger met de beschikbare veterinaire genotyperingsdata worden vergeleken, waardoor het verband tussen een casus van humane psittacose en een aviaire bron beter kan worden gelegd.

In een ruimtelijke analyse werd gekeken naar een mogelijke clustering van 701 humane psittacosemeldingen over de periode 1 januari 2000 tot 1 september 2015 (Hogerwerf et al, ongepubliceerde data). Deze toonde een groot ruimtelijk cluster in een gebied waarin zeer veel pluimveebedrijven zijn gelegen. Er waren echter ook kleinere clusters in gebieden zonder noemenswaardige pluimveeconcentraties. In een verdere multivariate analyse bleek de aanwezigheid van kippenslachterijen en eendenbedrijven geassocieerd met een hogere incidentie van psittacosemeldingen. Humane meldingen van bekende uitbraken zoals na een vogelshow in Weurt zijn in deze analyse niet meegenomen.<sup>34</sup>

Naast beschikbare data en literatuur over zoönotische transmissie zal informatie beschikbaar komen uit het onlineplatform dat binnen het Plat4m-2bt-Psittacosis wordt ontwikkeld. De juridische borging van de uitwisseling van humane en veterinaire gegevens vormt hierbij een bijzonder aandachtspunt. Het platform is de eerste gemeenschappelijke structurele database waarin humane en dierlijke gegevens worden vergeleken, en een voorbeeld van een gemeenschappelijke one health-aanpak voor de bestrijding van zoönosen.

## Conclusie

Psittacose is een ondergediagnosticeerde oorzaak van pneumonie. Een ruwe schatting van het werkelijke aantal gevallen ligt op 1500 per jaar. Naast bekende bronnen als papegaaien en duiven, kan ook pluimvee een bron vormen voor humane *C. psittaci*-infecties. Hoewel in een eerste Nederlandse studie bij leghennen geen *C. psittaci*-DNA werd aangetoond, is op basis van de jaarlijkse humane psittacosemeldingen wel indirect een link gelegd tussen de incidentie van psittacosemeldingen en de aanwezigheid van kippenslachterijen en eendenbedrijven. De onduidelijkheid over het zoönotische potentieel van andere *Chlamydia* spp bij pluimvee en de onderdiagnostiek bij de mens maken een one health-aanpak noodzakelijk op het gebied van diagnostiek, genotypering en de uitwisseling van data. Dat vormt de sleutel om een goed beeld te krijgen van de belangrijkste bronnen en het aantal werkelijke pneumonieën als gevolg van psittacose in Nederland. Het project Plat4m-2bt-Psittacosis wil met de ontwikkeling en toepassing van het one health-platform een voorbeeld vormen voor een structurele aanpak van de bestrijding van zoönosen. Verdere resultaten uit het Plat4m-2bt-Psittacosis-project zullen hier een belangrijke bijdrage aan leveren.

## Dankbetuiging

Het project Plat4m-2bt-psittacosis wordt gefinancierd door ZonMw (project nummer 522001002, <http://www.wur.nl/nl/show/Plat4m-2Bt-psittacose.htm>). De typering van humane monsters wordt financieel mogelijk gemaakt door het OGZ-diagnostiekbudget van het CIb/RIVM (toekenningsnummer 3910014586).

## Referenties

1. Peeters H. Een en ander over de epidemiologie van de psittacosis. Ned Tijdschr Geneesk 1930;74:931-4.
2. Kaleta EF, Taday EM. Avian host range of *Chlamydia* spp. based on isolation, antigen detection and serology. Avian pathology: journal of the WVPA 2003;32:435-61.
3. Kuo CC, Stephens RS, Bavoil PM, Kaltenboeck B. *Chlamydia*, Bergey's Manual of Systematics of Archae and Bacteria 2015.
4. Singh S, Eldin C, Kowalczywska M, Raoult D. Axenic culture of fastidious and intracellular bacteria. Trends in microbiology 2013;21:92-9.

5. Everett KD, Bush RM, Andersen AA. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. *Int J Syst Bact* 1999;49 Pt 2:415-40.
6. Sachse K, Bavoil PM, Kaltenboeck B, et al. Emendation of the family Chlamydiaceae: proposal of a single genus, Chlamydia, to include all currently recognized species. *Systematic and applied microbiology* 2015;38:99-103.
7. Dereeper A, Guignon V, Blanc G, et al. Phylogeny.fr: robust phylogenetic analysis for the non-specialist. *Nucleic acids research* 2008;36:W465-9.
8. Geens T, Desplanques A, Van Loock M, et al. Sequencing of the Chlamydia psittaci ompA gene reveals a new genotype, E/B, and the need for a rapid discriminatory genotyping method. *J Clin Microbiol* 2005;43:2456-61.
9. Heddema ER, van Hannen EJ, Bongaerts M, et al. Typing of Chlamydia psittaci to monitor epidemiology of psittacosis and aid disease control in the Netherlands, 2008 to 2013. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2015;20:21026.
10. Pannekoek Y, Visser C, Duim B, Heddema ER. Chlamydia psittaci infections in The Netherlands. *Drugs of today* 2009;45 Suppl B:151-7.
11. Stewardson AJ, Grayson ML. Psittacosis. *Infectious disease clinics of North America* 2010;24:7-25.
12. van der Hoek W, Van Gageldonk-Lafeber AB, Heddema ER, et al. Omvang van het psittacose probleem bij de mens: het belang van betrouwbare diagnostiek. *Infectieziekten Bull* 2014;25:45-8.
13. Heddema ER, van Hannen EJ, Duim B, et al. An outbreak of psittacosis due to Chlamydia psittaci genotype A in a veterinary teaching hospital. *J Med Microbiol* 2006;55:1571-5.
14. Huijskens EG, Rossen JW, Kluytmans JA, van der Zanden AG, Koopmans M. Evaluation of yield of currently available diagnostics by sample type to optimize detection of respiratory pathogens in patients with a community-acquired pneumonia. *Influenza and other respiratory viruses* 2014;8:243-9.
15. Teirlinck AC, van Asten L, Brandsema PS, et al. Annual report surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2015/2016. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); 2016. Report No.: 2016-0071.
16. Bijkerk P, de Gier B, Nijsten DRE, Duijster JW, Soetens LC, Hahné S.J.M. State of infectious diseases in the Netherlands 2015. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); 2016. Report No.: 2016-0069.
17. Spoorenberg SM, Bos WJ, van Hannen EJ, et al. Chlamydia psittaci: a relevant cause of community-acquired pneumonia in two Dutch hospitals. *Neth J Med* 2016;74:75-81.
18. Raeven VM, Spoorenberg SM, Boersma WG, et al. Atypical aetiology in patients hospitalised with community-acquired pneumonia is associated with age, gender and season; a data-analysis on four Dutch cohorts. *BMC infectious diseases* 2016;16:299.
19. Sachse K, Laroucau K, Vanrompay D. Avian Chlamydiosis. *Current Clinical Microbiology Reports* 2015;2:10-21.
20. Harkinezhad T, Geens T, Vanrompay D. Chlamydia psittaci infections in birds: a review with emphasis on zoonotic consequences. *Vet Microbiol* 2009;135:68-77.
21. Yin L, Lagae S, Kalmar I, Borel N, Pospischil A, Vanrompay D. Pathogenicity of low and highly virulent Chlamydia psittaci isolates for specific-pathogen-free chickens. *Avian diseases* 2013;57:242-7.
22. Staat van Zoonosen 2014: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); 2015.
23. Dorrestein GM, Wiegman LJ. Inventory of the shedding of Chlamydia psittaci by parakeets in the Utrecht area using ELISA. *Tijdschr Diergeneeskunde* 1989;114:1227-36.
24. van Dommelen L, van Tiel FH, Ouburg S, et al. Alarmingly poor performance in Chlamydia trachomatis point-of-care testing. *Sexually transmitted infections* 2010;86:355-9.
25. Vanrompay D, Van Nerom A, Ducatelle R, Haesebrouck F. Evaluation of five immunoassays for detection of Chlamydia psittaci in cloacal and conjunctival specimens from turkeys. *J Clin Microbiol* 1994;32:1470-4.
26. Laroucau K, Aaziz R, Meurice L, et al. Outbreak of psittacosis in a group of women exposed to Chlamydia psittaci-infected chickens. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2015;20.
27. Lagae S, Kalmar I, Laroucau K, Vorimore F, Vanrompay D. Emerging Chlamydia psittaci infections in chickens and examination of transmission to humans. *J Med Microb* 2014;63:399-407.
28. Laroucau K, Vorimore F, Aaziz R, Berndt A, Schubert E, Sachse K. Isolation of a new chlamydial agent from infected domestic poultry coincided with cases of atypical pneumonia among slaughterhouse workers in France. *Infection, genetics and evolution: Infect Genet Evol* 2009;9:1240-7.
29. Hulin V, Oger S, Vorimore F, et al. Host preference and zoonotic potential of Chlamydia psittaci and C. gallinacea in poultry. *Pathogens and disease* 2015;73:1-11.
30. Staat van Zoonosen 2015: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); 2016.
31. Magnino S, Haag-Wackernagel D, Geigenfeind I, et al. Chlamydial infections in feral pigeons in Europe: Review of data and focus on public health implications. *Vet Microbiol* 2009;135:54-67.
32. Heddema ER, Ter Sluis S, Buys JA, Vandenbroucke-Grauls CM, van Wijnen JH, Visser CE. Prevalence of Chlamydia psittaci in fecal droppings from feral pigeons in Amsterdam, The Netherlands. *Applied and environmental microbiology* 2006;72:4423-5.
33. Heijne M, KM, van der Goot J, van Tulden P, van Solt C, Roest HIJ. Presence of Chlamydia psittaci in pet and wild birds in the Netherlands between 2009 and 2013. *European Association of Veterinary Laboratory Diagnostics*; 2014.
34. Koene R, Hautvast J, Zuchner L, et al. Local cluster of psittacosis after bird show in the Netherlands, November 2007. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2007;12:E071213 1.

# Hepatitis E-virus: een 'one health'-perspectief op een zoönose

Suzan Pas, Annemiek van der Eijk, Marion Koopmans

## Samenvatting

In het laatste decennium wordt steeds duidelijker dat pathogene micro-organismen zich niet houden aan gastheerspeciesbarrières, met zoönotische uitbraken die jaar na jaar plaatsvinden. Het hepatitis E-virus (HEV) was lang bekend als oorzaak van non-A-, non-B-hepatitis in ontwikkelingslanden, maar is pas de laatste jaren bekend als zoönose. Een zoönose, die in geïndustrialiseerde landen endemisch is en wordt geassocieerd met een chronisch ziektebeeld bij immuungecompromitteerde patiënten en met extrahepatische symptomen met ernstige gevolgen. Het virus vormt een gezondheidsrisico en zou daarom bestreden moeten worden. Doordat HEV verschillende transmissieroutes heeft, is een multidisciplinaire aanpak met een 'one health'-gedachte nodig.

## Summary

In the last decade it is becoming more clear that pathogenic micro-organisms do not adhere to host-species boundaries, resulting in the increasing occurrence of zoonotic epidemics. Hepatitis E virus was long known as the agent causing non-A, non-B hepatitis in developing countries, but only recently as a zoonotic pathogen. This zoonosis is endemic in industrialised countries and associated with chronic hepatitis in immune compromised patients and extra-hepatic symptoms with major clinical impact. This virus poses a health risk and should therefore be battled. However, due to the many transmission routes, this can only be achieved by a one-health approach.

## Inleiding

In het afgelopen decennium zijn we in toenemende mate geconfronteerd met virussen

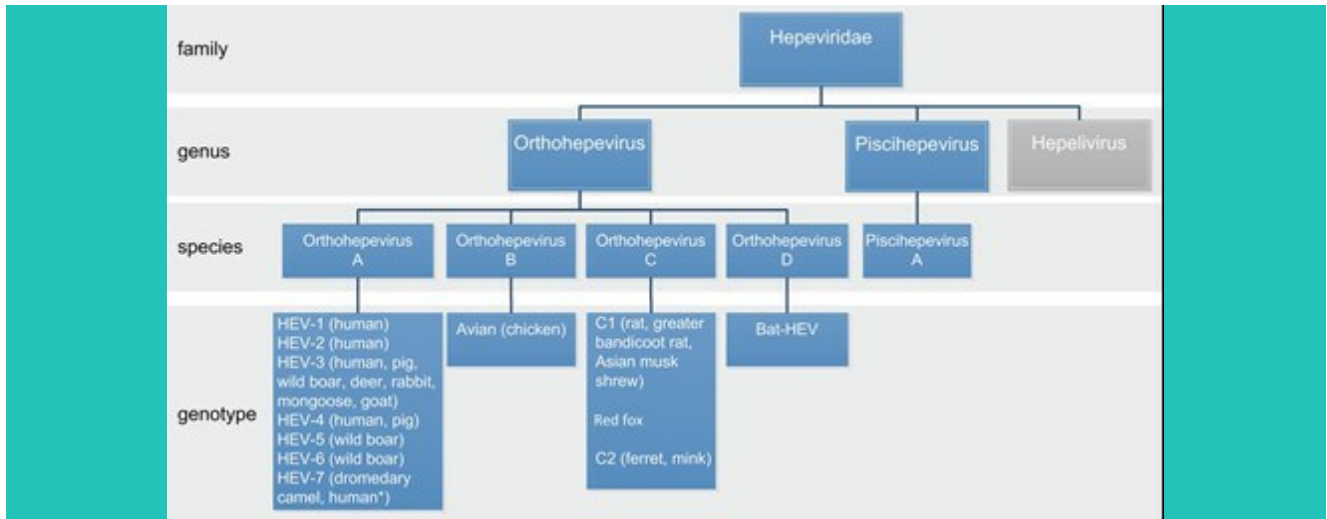
die vanuit het dierenrijk de sprong naar de humane gastheer hebben gemaakt en daarmee (grote) uitbraken veroorzaakten. De meest bekende voorbeelden, naast het al bekende influenzavirus, zijn SARS (2003) en MERS (2012)-coronavirussen, ebolavirus (2014/2015) en afgelopen jaar, zikavirus. Een voorbeeld van een meer verraderlijke zoönose is het hepatitis E-virus (HEV), dat in toenemende mate erkend is als veroorzaker van infecties van zoönotische aard. Het is endemisch bij varkens en in wildedierenreservoirs over de hele wereld. Met recht een virus dat alleen door een 'one health'-benadering bestreden zou kunnen worden.

## Hepatitis E-virus

Hepatitis E is al lang bekend als oorzaak van hepatitis bij de mens. In de 18<sup>e</sup> eeuw zijn grote epidemieën beschreven met geelzucht, die opvielen door extreem hoge mortaliteit bij zwangere vrouwen. In 1983 is de virale verwekker ontdekt.<sup>1</sup> HEV behoort tot de familie Hepeviridae, met de drie genera Orthohepevirus, Piscihepevirus en het (mogelijke) Hepelivirus (*figuur 1*). Met de ontdekking van zoönotische HEV begin jaren 90 van de vorige eeuw en de latere moleculaire fylogenie kon HEV worden onderverdeeld in genetische lijnen, waarbij de van oudsher bekende humane HEV wordt veroorzaakt door Orthohepevirus A genotype 1- en -2-virussen, terwijl daarnaast zoönotische infectie wordt veroorzaakt door Orthohepevirus A

S.D. Pas, moleculair bioloog, A.A. van der Eijk, arts-microbioloog; M.P.G. Koopmans, afdelingshoofd; afdeling Viroscience, Erasmus MC, Rotterdam. Correspondentieadres: afdeling Viroscience, Erasmus MC, Wytemaweg 80, 3015 CN, Rotterdam, Nederland, e-mail: s.pas@erasmusmc.nl.

**Figuur 1.** Taxonomie van de Hepeviridae familie.



\* Eén casereport beschrijft een chronische infectie met HEV-7.

genotype 3- en -4-virussen.

## Epidemiologie

Vooralsnog is het meeste onderzoek gedaan naar de humane genotypen 1-4. Genotype 1 en 2 komen vooral in ontwikkelingsgebieden voor in gebieden met minder hygiënische omstandigheden, waarbij vooral genotype 1 zich makkelijk via de feco-orale route en door mens-op-menscontact kan verspreiden. Genotype 1 is berucht als veroorzaker van grote uitbraken in situaties waarbij basishygiëne moeilijk kan worden nageleefd, zoals in vluchtelingenkampen, en door de hoge mortaliteit (15 tot 29 procent) onder zwangere vrouwen. Infecties met HEV-1 van niet-zwangeren zijn over het algemeen zelflimiterend, met een letaliteit van 0,2 tot 4 procent.

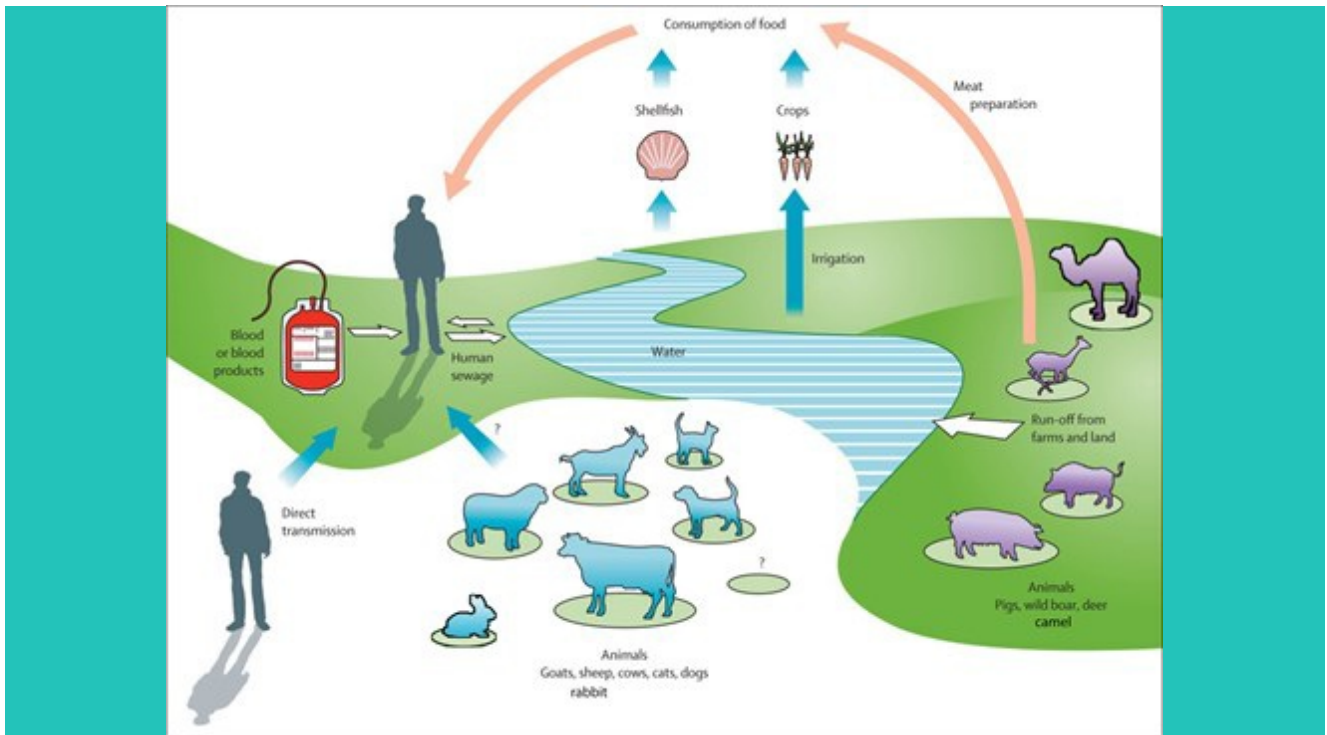
In geïndustrialiseerde landen werd HEV een decennium geleden vooral gezien als een importziekte, die reizigers in het buitenland opliepen. Onderzoek van de laatste jaren heeft echter duidelijk gemaakt dat ook deze Westerse landen (hyper)endemisch zijn voor HEV-genotype 3, van zoönotische herkomst. Genotype 3 is wereldwijd gevonden bij verschillende mogelijke reservoirdieren, zoals varkens, wilde zwijnen, herten, konijnen, geiten en mangoesten. Genotype 4 wordt vooral gevonden bij varkens in China en Japan, sporadisch ook in Europa (België); het is recent beschreven als oorzaak van een uitbraak via gecontamineerd kraanwater

in China.<sup>2</sup> Genotypen 5 en 6 zijn gevonden bij wilde zwijnen in Japan, maar tot zo ver bekend, niet bij de mens. Recent is ook HEV-genotype 7 (in eerste instantie uit dromedarissen geïsoleerd) gevonden bij een chronisch geïnfecteerde transplantatiepatient.<sup>3</sup> De impact van zoönotische blootstelling aan genotype 7 moet nog verder worden onderzocht (*figuur 2*).

Ondanks dat HEV-3 bij veel verschillende diersoorten wordt gevonden, wordt het varken als primaire host beschouwd. HEV-3 wordt in grote hoeveelheden uitgescheiden in de feces van varkens (13 tot 59 dagen na infectie), waarbij vooral jonge biggen worden gezien als besmettingsbron met hoge transmissieratio's ( $R_0 = 8,8$ ). Dat HEV-3 een globaal probleem is, is duidelijk. HEV-RNA wordt gevonden in oppervlakte en zeewater, irrigatiewater in Oost-Europa, op varkensboerderijen in Nederland (33 tot 55 procent), Italië (75 procent) en Canada.<sup>4-6</sup> HEV-3-RNA is ook in de voedselketen aangetoond in varkenslevers en andere producten waarin (orgaan)vlees is verwerkt.<sup>7</sup> In Engeland is in 10 procent van de worstjes HEV-RNA aangetoond, en in Frankrijk is transmissie aangetoond door het consumeren van een lokale lekkernij, de figatelliworst, waarin rauwe varkenslever verwerkt wordt.<sup>8</sup> De consumptie van deze onvoldoende verhitte voedselwaren wordt gezien als verklaring voor de hoge seroprevalentie in Zuid-Frankrijk (52 procent).<sup>9</sup>



**Figuur 2.** Reservoirs en transmissieroutes van hepatitis E-virus genotypen 1-7.



HEV wordt pas geïnactiveerd na een verhitting van 20 minuten bij 71°C.<sup>10</sup>

Ook transmissie via bloedtransfusie is beschreven. Een studie uit het Verenigd Koninkrijk (VK) laat echter zien dat het aantal besmettingen via bloedtransfusie relatief laag is, met 18 besmettingen op de 225.000 donaties.<sup>11</sup> De kans op infectie in deze studie leek afhankelijk van virale lading en omgekeerd evenredig met antistoffiters van het donorbloed, en de ziektelast van HEV door bloeddonoratie werd als laag beschouwd. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat deze patiënten werden gevolgd en zo nodig werden behandeld, waardoor een grotere ziektelast is voorkomen. Daarnaast is de infectiedruk in Nederland (NL) hoger: er zijn circa 4,5 keer zoveel donoren HEV-viremisch als in het VK (1 op 762 in 2013-2014)<sup>12</sup> en het aantal transfusiegerelateerde seroconversies is in Nederland circa 10 keer hoger dan in het VK (1,1 procent NL versus 0,1 tot 0,2 procent in het VK).

Deze infectiedruk lijkt in de afgelopen jaren zeker niet constant te zijn, zoals collega's Hogema *et al.* laten zien in een seroprevalentiestudie in Nederland.<sup>13</sup> Hierbij wordt in het totaal een seroprevalentie van 27 procent gevonden, die stijgt tot meer dan 40 procent bij mensen boven

de 60 jaar. Daarnaast laat deze studie zien dat de seroprevalentie in de jongste donorengroep (18 tot 21 jaar) daalt vanaf 1988 tot 2000 (19,8 procent naar 4,3 procent) en daarna weer stijgt naar 12,7 procent in 2011, wat – in combinatie met het stijgende aantal HEV-viremische donoren – zou kunnen worden geïnterpreteerd als een stijgende infectiedruk. De oorzaak van die dynamiek in HEV-infecties is onduidelijk. Een mogelijke verklaring is dat de epidemiologie van HEV-3 bij varkens is veranderd. Een recent gepubliceerde experimentele studie toonde aan dat HEV bij varkens na infectie met het veelvoorkomend Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome-virus aanzienlijk langer wordt uitgescheiden.<sup>14</sup> Dat betekent dat co-circulatie van andere pathogenen de kans op aanwezigheid van HEV bij varkens op de slachtleeftijd (zes maanden) kan vergroten. Of dit inderdaad een rol speelt in de veranderde incidentie van humane HEV-infecties is niet duidelijk.

## Kliniek, diagnostiek en behandeling

Bij immunocompetente individuen is HEV voornamelijk een zelflimiterende asymptomatische virusinfectie, met een incubatieperiode van vier tot zes weken, die veelal niet hoeft te worden behandeld. In

sommige gevallen verloopt de infectie fulminant met acuut leverfalen als gevolg. Daarnaast zijn er extrahepatische symptomen gerapporteerd.<sup>15</sup> Vooral (zeldzame) neurologische symptomen zoals het guillain-barré-syndroom en brachiale neuritis zijn in verband gebracht met een acute HEV-infectie en worden mogelijk veroorzaakt door moleculaire mimicry, waardoor een immuunrespons tegen lichaamseigen moleculen wordt geactiveerd.<sup>16,17</sup> Dit vraagt echter nog meer mechanistisch onderzoek, want virale replicatie bij bijvoorbeeld brachiale neuritis is niet uitgesloten, aangezien HEV wel *in vitro* lijkt te repliceren in neurale cellijnen.<sup>18</sup>

Het beloop van virale hepatitis door HEV is een belangrijk samenspel tussen het immuunsysteem van de gastheer, immuunpathologie en de hepatische reserve.<sup>19</sup> HEV-infectie veroorzaakt zowel een humorale als een cellulaire respons. Na infectie zijn IgM- en IgG-antistoffen aantoonbaar in bloed, waarbij IgG tot 23 jaar kan persistenten.<sup>13</sup> De CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-T-cellen worden geactiveerd, wat leidt tot productie van interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  en IL-2 cytokines. Een jaar na infectie neemt het aantal CD4<sup>+</sup>-cellen en de polyfunctionaliteit van de CD8<sup>+</sup>-cellen echter sterk af. De afnemende immuunrespons zou een verklaring kunnen zijn voor de secundaire infecties bij HEV-IgG<sup>+</sup>-patiënten.<sup>20</sup> Ook deze secundaire infecties kunnen bij immuungecompromitteerde patiënten leiden tot een chronische infectie.<sup>21</sup> Verder zien we vooral dat patiënten met een verminderde leverfunctie een risico lopen op een ernstiger beloop van de infectie, een zogeheten 'acute-on-chronic' HEV-infectie.

Wanneer immuungecompromitteerde patiënten, zoals transplantatiepatiënten, worden geïnfecteerd, wordt de HEV-3-infectie – zonder behandeling – bij 60 tot 80 procent van deze patiënten chronisch. Vooral immuunsuppressieve middelen die T-celsignaleringen en daarmee IL-2-productie onderdrukken, zijn een risicofactor voor een chronisch beloop van de infectie.<sup>22,23</sup> De humorale respons van immuungecompromitteerden komt niet of later op gang, waardoor serologie bij deze patiëntengroep minder betrouwbaar is en een (kwantitatieve)

HEV-PCR de diagnostiek van keuze is om infectie vast te stellen en te monitoren. HEV kan bij deze patiëntengroep snel een agressief beloop hebben; bij vier van de zes harttransplantatiepatiënten werd binnen een jaar gevorderde fibrose gediagnosticeerd.<sup>24</sup> Om deze reden is snelle interventie nodig. In eerste instantie kan worden gepoogd om de immuunsuppressie te verlagen, wat bij 30 procent van de patiënten voldoende is om de infectie te klaren. Er kan echter een dilemma ontstaan, aangezien dit bij solide orgaantransplantatiepatiënten de kans op afstoting van het transplantaat vergroot en bij de stamceltransplantatiepatiënten de kans op graft-versus-hostziekte (GVHD) verhoogt. Daarnaast is GVHD van de lever bij deze laatste patiëntengroep niet te onderscheiden van een adequate immuunrespons tegen HEV in de lever na (gedeeltelijke) immuunrestitutie; beide geven leverenzymstijgingen. Wanneer na drie maanden de immuunsuppressie niet verder kan worden verlaagd en de infectie nog niet is geklaard, kan worden overwogen om ribavirine te starten, wat in 75 tot 85 procent van de gevallen succesvol is. Belangrijk is om de virale lading van HEV tijdens het afbouwen van de immuunsuppressie of therapie nauw te volgen. Behandeling met ribavirine duurt gemiddeld drie maanden. Het advies is om pas te stoppen met behandeling indien het HEV-RNA niet meer detecteerbaar is in plasma en feces. Voor de overige 15 tot 25 procent van de gevallen is er op dit moment geen beter alternatief dan (langere) herbehandeling met ribavirine.<sup>19</sup>

## One health voor betere voedselveiligheid

Zowel de aanwezigheid van HEV-3 in de omgeving en de voedselketen als de onduidelijkheid wat het meest bijdraagt aan infecties en ziekte bij de mens, vragen om onderzoek en bestrijding en daarmee om samenwerking tussen organisaties die verantwoordelijk zijn voor medische, veterinaire, en publieke gezondheidszorg, voor milieubeheer en voedselveiligheid. Er is onderzoek nodig naar de bijdrage van de verschillende mogelijke transmissieroutes aan de incidentie van HEV bij de mens. Dat onderzoek kan gerichte preventie- en interventie maatregelen onderbouwen. De

transmissie beperken zou mogelijk moeten zijn door vaccinatie. Afhankelijk van het genotype zou overwogen kunnen worden om varkens (genotype 3, weinig mens-op-menstransmissie, maar wel in de voedselketen) en mensen (genotype 1, transmissie-events die zijn gerelateerd aan humane feco-orale uitbraken, transplantatiepatiënten voor genotype 3) te vaccineren. Er is op dit moment echter maar één (recombinant) HEV-vaccin op de markt (in China, sinds 2012). Dit vaccin is gericht tegen genotype 1 en is vooralsnog niet in de rest van de wereld verkrijgbaar. Ondanks dat het vaccin voor genotype 1 is ontwikkeld, lijkt het ook voor genotype 3 te werken. Voor zover bekend hebben alle genotypen die tot de species Orthohepevirus A horen één serotype.

Interventie door de kans op HEV-transmissie te verkleinen kan op verschillende niveaus: transmissie vanuit het reservoir (in dit geval in eerste instantie varkens) kan worden beperkt door te adviseren om geen rauwe vleeswaren te consumeren en geen producten te eten die niet zodanig zijn bewerkt dat eventueel aanwezige virussen geïnactiveerd worden (bijvoorbeeld door middel van inzouten). Transmissie via bloedproducten kan worden voorkomen door bloeddonoren te screenen (Japan, Ierland, Verenigd Koninkrijk, Nederland vanaf juli 2017) of op specifieke bloedproducten met (mogelijk) hoger transmissierisico, zoals plasmapools (Frankrijk, Duitsland) of met detergentia behandeld plasma.<sup>25,26</sup> De bewerking van plasma met detergentia kan juist de infectiviteit verhogen, aangezien de vorm van HEV (namelijk mét envelop) die voorkomt in perifeer bloed, minder infectieus is dan het HEV-virion zonder envelop, dat in feces wordt uitgescheiden.<sup>27</sup> Wanneer HEV-besmet plasma echter wordt behandeld met detergentia, wordt deze envelop chemisch verwijderd, wat deze plasmaproducten mogelijk meer infectieus maakt. Voor risicogroepen is het ook belangrijk om surveillance te verhogen en een 'search and destroy'-strategie toe te passen. Dit kan in het kader van patiëntenzorg, zoals (jaarlijkse) screening van transplantatiepatiënten op aanwezigheid van HEV-RNA. Door deze screening zijn in enkele jaren meer dan 32

geïdentificeerd in het Erasmus MC (40,5 procent (n = 32) van het totaal aantal HEV-cases (n = 79)),<sup>28</sup> die allen succesvol zijn behandeld.

De onderliggende vraag is of het nodig is om HEV-3 bij varkens te bestrijden. Aangezien de infectie bij deze dieren asymptomatisch verloopt en zeer wijdverbreid is, is de bereidwilligheid vanuit de varkenshouderij nihil. Vanwege de mogelijke rol van co-infecties op de epidemiologie van HEV bij varkens en het indirecte effect op risico voor de mens, is het zinvol om deze hypothese te onderzoeken. Aangezien er aanwijzingen zijn voor verschillen in virulentie tussen HEV-genotypen, is het belangrijk om de genetische diversiteit van HEV bij dieren en mensen goed te monitoren. Daarbij is het raadzaam om mogelijkheden te verkennen voor gebruik van 'catch-all'-methoden zoals 'high-throughput next generation sequencing' met 'random amplification' of 'random viral capture'. Het grote voordeel is dat er meer pathogenen kunnen worden gedetecteerd, wat kosteneffectiever is. Het belangrijkste voor de bestrijding van deze en andere zoönosen is echter de steun vanuit hogere bestuurlijke kringen, waaronder de politiek, die middelen ter beschikking kan stellen om de eerdergenoemde interventieacties te bewerkstelligen en die gezondheidszorgers kan bewegen tot samenwerking.

## Dankbetuiging

Dit manuscript is ondersteund door het Netherlands Centre for One Health (NCOH).

## Referenties

1. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23-31.
2. Chen YJ, Cao NX, Xie RH, et al. Epidemiological investigation of a tap water-mediated hepatitis E virus genotype 4 outbreak in Zhejiang Province, China. *Epidemiol Infect* 2016;1-13.
3. Lee GH, Tan BH, Teo EC, et al. Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. *Gastroenterology* 2016;150:355-7.e3.
4. Ishida S, Yoshizumi S, Ikeda T, et al. Detection and molecular characterization of hepatitis E virus in clinical, environmental and putative animal sources. *Archives of virology* 2012;157:2363-8.
5. Kokkinos P, Kozyra I, Lazic S, et al. Virological Quality of Irrigation Water in Leafy Green Vegetables and Berry Fruits Production Chains. *Food and environmental virology* 2016

6. Rutjes SA, Lodder WJ, Lodder-Verschoor F, et al. Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2009;15:381-7.
7. Bouwknegt M, Lodder-Verschoor F, van der Poel WH, Rutjes SA, de Roda Husman AM. Hepatitis E virus RNA in commercial porcine livers in The Netherlands. *J Food Prot* 2007;70:2889-95
8. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 2010;202:825-34
9. Mansuy JM, Legrand-Abravanel F, Calot JP, et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *J Med Virol* 2008;80:289-93.
10. Barnaud E, Rogee S, Garry P, Rose N, Pavio N. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Applied and environmental microbiology* 2012;78:5153-9.
11. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014;384:1766-73.
12. Hogema BM, Molier M, Sjerps M, et al. Incidence and duration of hepatitis E virus infection in Dutch blood donors. *Transfusion* 2015.
13. Hogema BM, Molier M, Slot E, Zaaijer HL. Past and present of hepatitis E in the Netherlands. *Transfusion* 2014;54:3092-6.
14. Salines M, Barnaud E, Andraud M, et al. Hepatitis E virus chronic infection of swine co-infected with Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. *Veterinary research* 2015;46:55.
15. Pischke S, Hartl J, Pas SD, Lohse AW, Jacobs BC, van der Eijk AA. Hepatitis E virus infection beyond the liver? *Journal of hepatology* 2016.
16. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, et al. Guillain-Barre syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014;82:491-7.
17. van Eijk JJ, Madden RG, van der Eijk AA, et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014;82:498-503.
18. Drave SA, Debing Y, Walter S, et al. Extra-hepatic replication and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. *J Viral Hepat* 2016;23:512-21.
19. Dalton HR, Kamar N. Treatment of hepatitis E virus. *Current opinion in infectious diseases* 2016;29:639-44.
20. Brown A, Halliday JS, Swadling L, et al. Characterization of the Specificity, Functionality, and Durability of Host T-Cell Responses Against the Full-Length Hepatitis E Virus. *Hepatology* 2016;64:1934-50.
21. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, et al. Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections. *J Infect Dis* 2014;209:1900-6.
22. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011;140:1481-9.
23. Pas SD, de Man RA, Mulders C, et al. Hepatitis E Virus Infection among Solid Organ Transplant Recipients, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012;18:869-72.
24. Koning L, Pas SD, de Man RA, et al. Clinical implications of chronic hepatitis E virus infection in heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2013;32:78-85.
25. Shrestha AC, Flower RL, Seed CR, et al. Hepatitis E virus RNA in Australian blood donations. *Transfusion* 2016;56:3086-93.
26. Domanović D, Tedder R, Blümel J, et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European Countries: a shift to screening? *Eurosurveillance* 2017;22.
27. Yin X, Li X, Feng Z. Role of Envelopment in the HEV Life Cycle. *Viruses* 2016;8.
28. Nijskens CM, Pas SD, Cornelissen J, et al. Hepatitis E virus genotype 3 infection in a tertiary referral center in the Netherlands: Clinical relevance and impact on patient morbidity. *J Clin Virol* 2016;74:82-7.
29. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477-88.

# Tekenencefalitis: een lastige diagnose

Vishal Hira, Johan H.J. Reimerink

## Samenvatting

In juni 2016 maakte het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu bekend dat er in Nederland teken waren gevonden met het tekenencefalitisvirus. Kort daarna werden de eerste twee patiënten met autochtone tekenencefalitis (TBE) gediagnosticeerd. De diagnose TBE is lastig te stellen. Hoewel er gewoonlijk een specifiek bifasisch beloop optreedt, zijn de klinische verschijnselen aspecifiek. Voor de diagnose is men vooral aangewezen op microbiologische technieken, die echter ook hun beperkingen hebben. Moleculaire technieken zijn doorgaans niet bruikbaar, omdat het virus meestal niet meer aantoonbaar is als de patiënt zich presenteert. Serologie kampt met kruisreactiviteit met andere flavivirussen. De juiste combinatie van anamnese, kliniek en laboratoriumdiagnostiek is daarom noodzakelijk voor het stellen van de diagnose TBE.

## Abstract

In June 2016, the National Institute for Public Health and the Environment reported that ticks infected with the tick-borne encephalitis virus had been found in the Netherlands. Shortly thereafter, the first two patients with autochthonous tick-borne encephalitis (TBE) were diagnosed. TBE is hard to diagnose. Although there usually is a typical biphasic presentation, clinical symptoms are non-specific. Therefore, the use of microbiological techniques is necessary to confirm the diagnosis, but these also have their limitations. Molecular techniques are often not useful, as the virus is not detectable anymore at patient presentation. Serology is hampered by cross-reactivity with other flaviviruses. The correct combination of patient history, clinical symptoms and laboratory diagnostics is therefore necessary for the diagnosis of TBE.

## Inleiding

Tekenencefalitis (tick-borne encephalitis, TBE), ook wel bekend als Frühsommer-Meningoenzephalitis is een ziekte van het centrale zenuwstelsel die door het tekenencefalitisvirus (TBEv) wordt veroorzaakt. Het TBEv behoort tot de familie van de flavivirussen en wordt, zoals de naam al zegt, door teken overgedragen op de mens. In Europa komt voornamelijk de tekensoort *Ixodes ricinus* voor, die verantwoordelijk is voor het overdragen van de Europese variant, TBEv-EU. Naast de Europese variant komen er nog twee subtypes voor, namelijk het Siberische en het verre-oostensubtype, met elk hun eigen klinische kenmerken.<sup>1,2</sup> Deze twee subtypes worden door andere teken overgedragen en komen in West-Europa niet voor. Dit artikel zal zich daarom alleen op het Europese subtype richten. Er werd lange tijd gedacht dat TBEv niet voorkwam in Nederland, wat leek te worden bevestigd in een studie uit 2005.<sup>3</sup> De in Nederland gediagnosticeerde gevallen van TBE leken tot 2016 altijd in het buitenland te zijn opgelopen.<sup>4</sup> In juni 2016 maakte het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) bekend dat er TBEv was gevonden in *Ixodes ricinus*-teken op de Sallandse Heuvelrug.<sup>5</sup> In juli werd de eerste patiënt met autochtone TBE gediagnosticeerd, een wandelaar die op de Utrechtse Heuvelrug had gewandeld en door een teek was gebeten.<sup>6</sup> Kort daarna volgde de tweede patiënt,

J.H.J. Reimerink, onderzoeker, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), Bilthoven.  
Correspondentieadres: V. Hira, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda, e-mail: vishal.hira@ghz.nl.

die aan de rand van de Sallandse Heuvelrug woonde.<sup>7</sup> Aangezien het aannemelijk is dat er in de toekomst meer autochtone TBE-gevallen zullen zijn, geven wij hier kort een overzicht van de diagnostische kenmerken en mogelijkheden voor TBE in Nederland. De diagnostiek naar TBEv wordt in Nederland aangeboden door het RIVM en het Erasmus MC.

## Kliniek

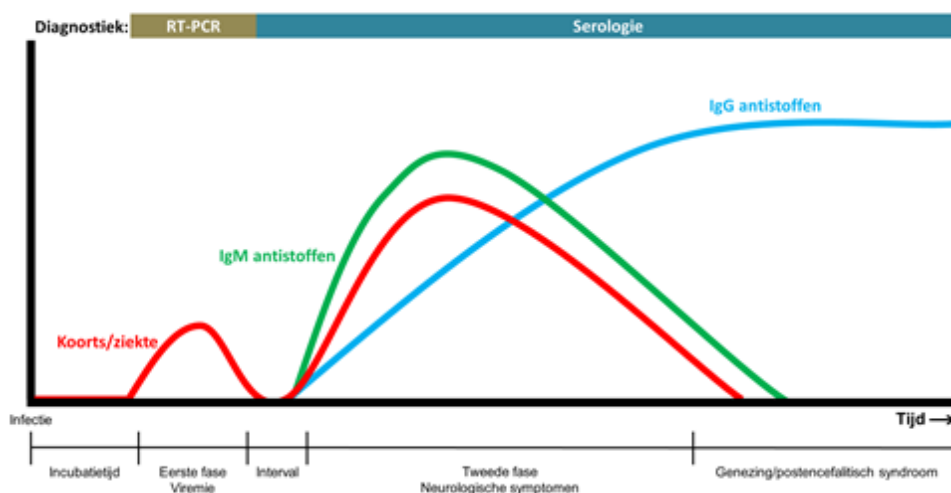
De klinische symptomen van TBE kunnen zeer gevarieerd en aspecifiek zijn. Het ziektebeloop van TBE wordt bij ongeveer drie kwart van de patiënten wel gekenmerkt door een typisch bifasisch beloop. Na een incubatieperiode van gemiddeld acht dagen (2 tot 28 dagen) begint de eerste ziekteperiode met griepachtige klachten zoals koorts, vermoeidheid en (hoofd)pijn. Deze periode houdt gemiddeld vijf dagen (2 tot 10 dagen) aan en wordt gevolgd door een asymptomatische periode van ongeveer zeven dagen (1 tot 21 dagen), waarna in ongeveer 70 procent van de gevallen de tweede fase met neurologische klachten begint.<sup>8,9</sup> TBE-patiënten die medische hulp zoeken, zullen zich meestal in deze fase bij de huisarts of in het ziekenhuis melden. Deze tweede fase kan enkele weken duren, waarbij de patiënt zich kan presenteren met verschillende neurologische ziektebeelden, zoals meningitis, meningo-encefalitis of meningo-encefalomyelitis.<sup>8</sup> Ongeveer de helft van de patiënten zal neurologische restverschijnselen houden, die kunnen variëren van lichte hoofdpijn

tot ernstig invaliderende klachten als parese en doofheid. Minder dan 2 procent van de patiënten komt te overlijden aan de infectie.<sup>10</sup> Terwijl de patiënt zich kan presenteren met verschillende neurologische ziektebeelden en er op de radiologische beelden geen afwijkingen zichtbaar hoeven te zijn, is er in de liquor vaak sprake van een matige pleiocytose (100 tot 300 cellen/ $\mu$ l), waarbij er opvallend genoeg meer segmentkernige granulocyten (60 tot 70 procent) dan lymfocyten (30 tot 40 procent) aanwezig zijn. De sensitiviteit en specificiteit van dit liquorbeeld zijn echter niet hoog genoeg om TBE uit te kunnen sluiten of aan te kunnen tonen.<sup>11,12</sup>

## Diagnose

Vanwege de aspecificiteit van de klinische symptomen is de diagnose TBE moeilijk te stellen. Microbiologisch onderzoek naar TBEv is daarom essentieel. Voor de detectie van TBEv zijn verschillende technieken beschikbaar, zoals serologie, reverse-transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) en viruskweek. Zoals bij vrijwel alle andere virale infecties is de viruskweek ook voor de diagnostiek van TBE obsoleet geworden en vervangen door moleculaire diagnostiek. Deze blijkt in de praktijk echter minder geschikt voor de diagnose TBE, aangezien er wordt aangenomen dat de meeste patiënten zich pas in het ziekenhuis melden als ze neurologische klachten hebben, terwijl het virus in deze fase niet meer detecteerbaar is (*figuur 1*). Voor de diagnostiek van TBE zal men

**Figuur 1.** Bifasisch beloop van een TBEv-infectie en diagnostische mogelijkheden tijdens de verschillende fases.



in de meeste gevallen aangewezen zijn op serologie. Ook serologische technieken hebben echter beperkingen, met name door kruisreactiviteit met andere flavivirussen.<sup>13</sup> In het verleden werd de diagnose TBE in de

**Tabel 1.** EU-criteria voor het indelen van TBE-gevallen.<sup>14</sup>

<p><b>Klinische criteria</b></p> <p>Elke persoon met symptomen van ontsteking van het centrale zenuwstelsel (bv. meningitis, meningo-encefalitis, encefalomyelitis, encefaloradiculitis).</p>
<p><b>Laboratoriumcriteria(*)</b></p> <p>- Laboratoriumcriteria voor de bevestiging van gevallen: Ten minste een van de volgende vijf :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; TBE-specifiek IgM EN IgG-antistoffen in bloed;</li> <li>&gt; TBE-specifieke IgM-antistoffen in liquor;</li> <li>&gt; seroconversie of verviervoudiging van TBE-specifieke antistoffen in gepaarde serummonsters;</li> <li>&gt; detectie van nucleïnezuur van TBE-virus in een klinisch monster;</li> <li>&gt; isolatie van TBE-virus uit een klinisch monster.</li> </ul> <p>- Laboratoriumcriteria voor een waarschijnlijk geval Detectie van TBE-specifieke IgM-antistoffen in een uniek serummonster.</p>
<p><b>Epidemiologische criteria</b></p> <p>Blootstelling aan een gemeenschappelijke bron (ongepasteuriseerde zuivelproducten).</p>
<p><b>Indeling van gevallen</b></p> <p>A. <b>Mogelijk</b> geval: n.v.t.</p> <p>B. <b>Waarschijnlijk</b> geval:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Elke persoon die aan de klinische criteria en de laboratoriumcriteria voor een waarschijnlijk geval voldoet; of</li> <li>&gt; Elke persoon die aan de klinische criteria voldoet, met een epidemiologisch verband.</li> </ul> <p>C. <b>Bevestigd</b> geval: Elke persoon die aan de klinische criteria en de laboratoriumcriteria voor de bevestiging van gevallen voldoet.</p>

\*) Serologische resultaten moeten worden geïnterpreteerd in het licht van de vaccinatiestatus of eerdere blootstelling aan andere flavivirale infecties. Bevestigde gevallen in dergelijke situaties moeten door middel van serumneutralisatieassay of andere soortgelijke assays worden gevalideerd.

verschillende landen in Europa gesteld op basis van uiteenlopende criteria, wat vergelijkingen en validatie lastig maakte.<sup>1</sup> In 2012 heeft de Europese Commissie een Europese casusdefinitie opgesteld. In deze definitie wordt onderscheid gemaakt tussen een waarschijnlijke (probable) en een bevestigde/bewezen (confirmed) TBEv-infectie op basis van klinische, laboratorium- en epidemiologische criteria (tabel 1). Voor een bewezen TBE dient de patiënt te voldoen aan de klinische criteria en de laboratoriumcriteria voor een bewezen infectie.<sup>14</sup>

## Serologie

Serologie kan worden uitgevoerd op bloed en liquor. In bloed zijn IgM- en IgG-antistoffen tegen TBEv aantoonbaar vanaf het begin (0 tot 6 dagen) van de tweede fase. IgM piekt in bloed na één tot twee weken, maar kan enkele maanden aantoonbaar blijven, IgG blijft levenslang aanwezig.<sup>11,12</sup> Antistoffen in de liquor zijn bij eerste presentatie slechts in de helft van de gevallen aanwezig, maar 10 dagen na het begin van de klachten zijn ze in de meeste gevallen aantoonbaar.<sup>11</sup> De aanwezigheid van IgG en met name IgM in de liquor draagt sterk bij aan de diagnose TBE. De afwezigheid van antistoffen in de liquor is echter relatief zeldzaam, maar sluit een TBEv-infectie niet uit.<sup>12,15</sup> Om foutpositieve uitslagen door lekkage vanuit het perifere bloed te voorkomen, is het uiteraard van belang om de antistoftiters in liquor te relateren aan de titers in het serum door het bepalen van de indexserologie.<sup>16</sup>

De meeste commercieel verkrijgbare serologische ELISA-assays zijn gebaseerd op het belangrijkste structurele E-eiwit van TBEv. De sensitiviteit van deze ELISA's is hoog, maar omdat de E-eiwitten van de verschillende flavivirussen veel overeenkomsten vertonen is de specificiteit vaak laag, met name voor de IgG-antistoffen.

Vanwege de grote kans op kruisreactiviteit bij flavivirussen dienen eerdere vaccinaties tegen en blootstelling aan andere flavivirussen te worden meegenomen in de interpretatie van de serologie. Aangezien IgM in serum mogelijk tot zelfs 10 maanden positief zou kunnen blijven, dient er in

de anamnese specifiek te worden gevraagd naar vaccinaties en reizen.<sup>10</sup> IgG kan levenslang aanwezig blijven, dus indien alleen IgG aanwezig is, zal de diagnose moeten worden gesteld door een viervoudige titerstijging aan te tonen. Een solitair-positieve IgM in het bloed is zeldzaam en ook dan zal vervolgs serum moeten worden getest om een seroconversie voor IgG aan te tonen.<sup>11</sup> Wanneer er sprake is van mogelijke kruisreactiviteit of indien de patiënt geïnfecteerd zou zijn in een niet-endemisch gebied voor TBEv, dient positieve serologie te worden met een virusneutralisatietest (VNT).<sup>11</sup> Hoewel Nederland strikt genomen endemisch gebied is, is toch aan te raden om positieve serologie te bevestigen met VNT, vanwege de nog onbekende epidemiologie.

## Moleculaire diagnostiek

RT-PCR heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit, maar aangezien de patiënt alleen viremisch is in de eerste fase van de ziekte en TBEv-RNA dus niet meer aantoonbaar is in bloed of liquor in de tweede fase, is de bruikbaarheid van RT-PCR voor de diagnostiek zeer beperkt (*figuur 1*).<sup>11,17</sup> Recent werd echter wel TBEv-RNA aangetoond in de urine van een patiënt tijdens de tweede fase van de ziekte.<sup>18</sup> Dit zou betekenen dat onderzoek van urine mogelijk een plaats heeft in de diagnostiek van TBE en eventueel andere flavivirussen, maar de precieze waarde hiervan moet nog worden bepaald. Moleculaire technieken kunnen een aanvulling zijn op de diagnostiek als de teek die de patiënt heeft gebeten, beschikbaar is. Recent zijn twee gevallen, waaronder de eerste Nederlandse, beschreven waarbij de teek TBEv positief was bevonden in de RT-PCR.<sup>6,19</sup> Een Zweedse studie toonde echter aan dat er serologisch en klinisch aanwijzingen kunnen zijn voor een infectie met TBEv, terwijl de verwijderde teek negatief is. een beet van een positieve teek niet altijd tot ziekte te leiden.<sup>20</sup> Dit betekent dat een positieve of negatieve RT-PCR uitgevoerd op de teek niet bewijzend kan zijn voor het al dan niet stellen van de diagnose TBE, maar hooguit aanvullend.

## Tot slot

Hoewel TBE een nieuw ziektebeeld is in Nederland en het erg moeilijk kan zijn om de diagnose te stellen, zijn er anamnestic, klinisch en laboratoriumdiagnostisch enkele kenmerken die kunnen helpen bij het stellen van de diagnose. Wanneer gedacht wordt aan TBE, is het belangrijk om er zeker van te zijn dat er klinisch sprake is van een ontsteking van het centraal zenuwstelsel, waarbij een lichte pleiocytose met overwegend segmentkernige granulocyten passend kan zijn. In de anamnese dient te worden gevraagd naar een tekenbeet in de afgelopen drie maanden en een bifasisch beloop van de ziekte, maar ook naar vaccinaties, en dient er een goede reisanamnese te worden afgenomen. Anti-TBEv-IgM en IgG-antistoffen in het bloed en zeker in de liquor kunnen een bewijs zijn voor een TBEv-infectie, evenals een positieve RT-PCR op klinisch materiaal. Er kan serologisch echter kruisreactiviteit optreden bij eerdere vaccinatie tegen flavivirussen en bij eerdere reizen naar gebieden waar flavivirussen endemisch zijn. Een VNT kan in de meeste gevallen uitsluitend geven. RT-PCR op bloed en liquor is vrijwel uitsluitend positief in de eerste fase van de ziekte en draagt weinig bij als de patiënt zich in de tweede fase presenteert. RT-PCR op urine zou echter wel positief kunnen zijn. Als de patiënt de teek heeft bewaard, kan RT-PCR hierop ondersteunen bij de diagnostiek. Tot slot dient te worden opgemerkt dat een TBEv-infectie enkele specifieke kenmerken heeft, die zeker niet altijd aanwezig hoeven te zijn.

Meer informatie:

- de LCI-richtlijn geeft een overzicht van TBE. Zie: [www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties).

## Referenties

1. Control ECfDPa. Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries. Stockholm: ECDC, 2012.
2. Imhoff M, Hagedorn P, Schulze Y, et al. Review: Sentinels of tick-borne encephalitis risk. *Ticks and Tick-borne Diseases* 2015;6:592-600.
3. van der Poel WH, van der Heide R, Bakker D, et al. Attempt to detect evidence for tick-borne encephalitis virus in ticks and mammalian wildlife in The Netherlands. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2005;5:58-64.
4. Reusken C, Reimerink J, Verduin C, et al. Case report: tick-borne encephalitis in two Dutch travellers returning from Austria, Netherlands, July and August 2011. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2011;16.



5. Setareh Jahfari, Ankje de Vries, Jolianne M. Rijks, et al. Tick-Borne Encephalitis Virus in Ticks and Roe Deer, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1028-30.
6. de Graaf JA, Reimerink JH, Voorn GP, et al. First human case of tick-borne encephalitis virus infection acquired in the Netherlands, July 2016. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2016;21
7. Weststrate AC, Knapen D, Laverman GD, et al. Increasing evidence of tick-borne encephalitis (TBE) virus transmission, the Netherlands, June 2016. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2017;22.
8. Haglund M, Gunther G. Tick-borne encephalitis--pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 2003;21 Suppl 1:S11-8.
9. Kunze U. Tick-borne encephalitis--still on the map: Report of the 18th annual meeting of the international scientific working group on tick-borne encephalitis (ISW-TBE). *Ticks and Tick-borne Diseases* 2016.
10. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases* 2015;3:430-41.
11. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003;21 Suppl 1:S36-40.
12. Kaiser R, Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis--correlation with clinical outcome. *Infection* 2000;28:78-84.
13. Klaus C, Ziegler U, Kalthoff D, et al. Tick-borne encephalitis virus (TBEV) - findings on cross reactivity and longevity of TBEV antibodies in animal sera. *BMC Veterinary Research* 2014;10:78.
14. European Commission. Commission Implementing Decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (2012/506/EU). *Official Journal of the European Union*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 27.9.2012:L262. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/JOHtml.do?uri=OJ:L:2012:262:SOM:EN:HTML>.
15. Hira V, Rockx B. Human Tick-Borne Encephalitis, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2017;23:169.
16. de Groot-Mijnes JDF, Wensing AMJ. Indexserologie: "A tale of two compartments". *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2013;21:113-8.
17. Schwaiger M, Cassinotti P. Development of a quantitative real-time RT-PCR assay with internal control for the laboratory detection of tick borne encephalitis virus (TBEV) RNA. *J Clin Virol* 2003;27:136-45.
18. Veje M, Studahl M, Norberg P, et al. Detection of tick-borne encephalitis virus RNA in urine. *J Clin Microb* 2014;52:4111-2.
19. Henningsson AJ, Lindqvist R, Norberg P, et al. Human Tick-Borne Encephalitis and Characterization of Virus from Biting Tick. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1485-7.
20. Lindblom P, Wilhelmsson P, Fryland L, et al. Tick-borne encephalitis virus in ticks detached from humans and follow-up of serological and clinical response. *Ticks and Tick-borne Diseases* 2014;5:21-8.

# Vaccinatie tegen kanker met dendritische cellen

Gerty Schreibelt, Kalijn Bol, Jolanda de Vries

## Samenvatting

Dendritische cel (DC)-vaccinatie tegen kanker is een experimentele vorm van immunotherapie, die als doel heeft het immuunsysteem te activeren om tumorcellen te herkennen en te vernietigen. Autologe DC's van patiënten worden buiten het lichaam gematureerd en beladen met tumorspecifieke antigenen, en vervolgens teruggegeven aan de patiënt. De therapie wordt in Nederland sinds eind jaren 90 van de vorige eeuw in studieverband toegepast, vooral bij melanoompatiënten. In deze kleinschalige studies is aangetoond dat DC-vaccinatie veilig is en antitumorresponsen kan induceren. Onlangs is begonnen met een prospectieve gerandomiseerde fase III-studie om klinische effectiviteit van DC-vaccinatie te onderzoeken.

## Summary

Immunotherapy of cancer by dendritic cell (DC) vaccination aims to activate the immune system to recognize and kill tumor cells. Autologous DCs of patients are ex vivo matured and loaded with tumorspecific antigens and injected back into the patient. In the Netherlands, DC vaccination is studied since the late 1990s, mainly in melanoma patients. In these proof of principle studies, the safety and ability of DC vaccination to induce antitumor responses has been demonstrated. Recently, we started a prospective randomized phase III study to investigate the clinical efficacy of DC vaccination.

## Introductie

Bij immunotherapie van kanker wordt het immuunsysteem van de patiënt geactiveerd om tumorcellen te herkennen en te vernietigen. Tumorcellen brengen unieke eiwitten – tumorantigenen - tot expressie, die door het immuunsysteem als 'vreemd' kunnen worden herkend. Het doel van immunotherapie is om het

afweersysteem zo te trainen dat de tumorantigenen worden herkend en de tumorcellen door het immuunsysteem worden vernietigd. Dendritische cel (DC)-vaccinatie is een vorm van immunotherapie met weinig bijwerkingen, die in Nederland in studieverband wordt toegepast.

Dendritische cellen (DC's) spelen een centrale rol in het opwekken van antigeenspecifieke immunoreacties. Ze scannen het lichaam op de aanwezigheid van afwijkende antigenen van bijvoorbeeld pathogenen of tumorcellen. DC's nemen afwijkende antigenen op om ze vervolgens in de lymfeklieren te presenteren aan cytotoxische T-cellen. Geactiveerde cytotoxische T-cellen gaan in het lichaam op zoek naar cellen die de afwijkende antigenen tot expressie brengen en zullen deze doden.

## Vaccinatie met DC's

Het immuunsysteem speelt een belangrijke rol bij het tegengaan van kanker. Dit blijkt onder andere uit het feit dat kanker zich vaker ontwikkelt bij mensen met een verzwakt immuunsysteem. Bij mensen met kanker zijn de tumorcellen aan de controle van het immuunsysteem ontsnapt. Tijdens immunotherapie met DC's worden lichaamseigen DC's van een patiënt buiten het lichaam getraind om tumorcellen te herkennen. Om een grote hoeveelheid leukocyten te verkrijgen, ondergaan patiënten een leukafereze, waarbij leukocyten uit het bloed worden gefilterd met behulp van een centrifuge. Uit het afereproduct worden voorlopercellen van DC's,

Dr. G. Schreibelt, K.F. Bol, prof. J. de Vries, afdeling Tumor Immunologie, Radboudumc, Nijmegen.  
Correspondentieadres: G. Schreibelt, Radboudumc, Huispost 278, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, e-mail: Gerty.Schreibelt@radboudumc.nl.

monocyten, geïsoleerd, die in het laboratorium worden gedifferentieerd tot immature DC's. Sinds een aantal jaren is het ook mogelijk om immature DC's direct uit het afereseproduct te isoleren. De immature DC's worden gematureerd en beladen met tumorspecifieke antigenen, die op het oppervlak van de DC's worden gepresenteerd. Vervolgens ondergaat het DC-vaccin een aantal kwaliteitscontroles, waarbij wordt gecontroleerd of er geen contaminatie van andere celtypen is en of de DC's voldoende matuur zijn en in staat om T-cellen te activeren. Ook wordt getest of het DC-product steriel (getest in Fluid Thioglycollate Medium (FTM) en Tryptic Soya Broth (TSB) volgens Europese Farmacopee 2.6.1) en vrij van endotoxinen is (getest volgens Europese Farmacopee 2.6.14). Als de DC's voldoen aan alle kwaliteitseisen, worden ze aan de patiënt teruggegeven. De cellen worden intradermaal, intraveneus of direct intranodaal ingespoten. In de lymfeklier zullen de DC's cytotoxische T-cellen activeren, die na activatie de lymfeklier verlaten en in het lichaam op zoek gaan naar cellen die de tumorspecifieke antigenen tot expressie brengen, om deze tumorcellen vervolgens te doden.

## Toepassing in Nederland

DC-vaccinatie wordt momenteel in Nederland toegepast bij verschillende vormen van kanker, waaronder melanoom, prostaatkanker en multipel myeloom. De eerste klinische studies met DC-vaccinatie bij kankerpatiënten vonden eind jaren 90 van de vorige eeuw plaats en toonden de uitvoerbaarheid, potentiële werkzaamheid en veiligheid van de behandeling aan. Omdat de therapie heel selectief gericht is tegen de tumorantigenen, zijn bijwerkingen van DC-vaccinatie mild en beperkt tot kortdurende griepachtige verschijnselen, moeheid en lokale zwelling op de plaats van injectie. Inmiddels zijn in het Radboudumc in Nijmegen meer dan 400 patiënten, voornamelijk melanoompatiënten, behandeld met DC-vaccinatie in studieverband. Bij een deel van de behandelde patiënten kan na vaccinatie de aanwezigheid van tumorantigeenspecifieke T-cellen worden aangetoond worden in het bloed of in huidbiopten na een huidtest. Bij deze huidtest wordt een kleine hoeveelheid van het DC-vaccin in de huid toegediend, waarna na 48 uur biopten worden genomen van de injectieplaatsen. In de

huidbiopten wordt de aanwezigheid van tumorantigeenspecifieke T-cellen onderzocht met behulp van flowcytometrie en T-celactivatietesten. Bij ongeveer 25 procent van de patiënten met stadium IV-melanoom (afstandsmetastasen) en 75 procent van de patiënten met stadium III-melanoom (regionale lymfekliermetastasen) worden na DC-vaccinatie tumorantigeenspecifieke T-cellen gevonden in de huidtest. De aanwezigheid van deze T-cellen correleert met een betere overleving.<sup>1,2</sup>

## Maturatie van DC's

Voor een goede activatie van cytotoxische T-cellen is het cruciaal dat de DC's goed gematureerd zijn. Voor activatie van T-cellen door DC's in de lymfeklier zijn verschillende signalen van de DC's nodig. Ten eerste herkennen T-cellen het antigeen dat wordt gepresenteerd op het oppervlak van de DC's. Daarnaast moet stimulatie door costimulatoire moleculen plaatsvinden en DC's scheiden pro-inflammatoire cytokinen uit die aanzetten tot T-celactivatie. Alleen goed gematureerde DC's kunnen deze drie signalen overbrengen aan T-cellen.

Tijdens een infectie in het lichaam wordt DC-maturatie geïnduceerd door pro-inflammatoire cytokinen of door binding van pathogene moleculen aan Toll-like receptoren (TLR's). Activatie van TLR's zet een cascade van signalen in gang, die uiteindelijk leidt tot maturatie van DC's. Tijdens het maturatieproces wordt de expressie verhoogd van antigeen presenterende moleculen, costimulatoire moleculen en pro-inflammatoire cytokinen. Hierdoor zijn mature DC's goed in staat T-cellen te activeren. In het laboratorium kan DC-maturatie worden geïnduceerd door een infectie na te bootsen met een cocktail van pro-inflammatoire cytokinen of met liganden van TLR's. TLR-liganden bestaan uit moleculen die alleen voorkomen in pathogenen en niet in gezonde lichaamscellen, zoals bacteriële lipopolysacchariden of viraal dubbelstrengs-RNA. Uit in-vitro-experimenten is gebleken dat maturatie met TLR-liganden leidt tot de beste maturatie van DC's.

## DC-maturatie met profylactische vaccins

Voor de bereiding van DC-vaccins voor patiënten mogen alleen TLR-liganden worden gebruikt die zijn gemaakt volgens de richtlijnen van Good Manufacturing Practice (GMP). Helaas zijn TLR-liganden van GMP-kwaliteit lastig verkrijgbaar. Wij hebben daarom een maturatiecocktail ontwikkeld die bestaat uit een mix van drie verschillende profylactische vaccins: BCG, Typhim Vi en Act-HIB. In vitro hebben we aangetoond dat uit monocyten gedifferentieerde DC's, die zijn gekweekt in aanwezigheid van deze vaccincocktail, een mature fenotype hebben met hoge expressie van antigeenpresenterende en costimulatoire moleculen. Ook bleken ze veel pro-inflammatoire cytokinen uit te scheiden. Deze DC's waren in vitro goed in staat tumorantigeenspecifieke T-cellen te activeren. Vervolgens hebben wij in een klinische studie bij 28 stadium III- en stadium IV-melanoompatiënten de veiligheid en immunologische effectiviteit van deze DC's bestudeerd.<sup>3</sup> Van de 28 patiënten ontwikkelden er 27 (96 procent) een immuunreactie tegen het monitoringseiwit Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH), waarmee de DC's tijdens de kweek worden beladen. Ook vonden we bij 5 van de 17 (29 procent) stadium IV-patiënten en bij 7 van de 11 (64 procent) stadium III-patiënten een sterke immuunreactie tegen de tumorantigenen. Deze reactie correleerde bij stadium IV-melanoompatiënten met een betere overleving.<sup>3</sup> Helaas leidde injectie met vaccincocktailgematureerde DC's ook tot onverwachte bijwerkingen van graad 2 tot 3, waaronder hepatitis en lymfadenitis. Dit in tegenstelling tot injectie met cytokine cocktailgematureerde DC's, waarbij nauwelijks bijwerkingen optraden. De bijwerkingen werden waarschijnlijk veroorzaakt door het BCG-vaccin in de maturatiecocktail. Ze waren van korte duur en verdwenen spontaan of na kortdurende behandeling met systemische steroïden. Uit deze studie hebben we de conclusie getrokken dat DC's gematureerd met een cocktail van profylactische vaccins effectieve antitumorreacties kunnen opwekken, maar ook dat de bijwerkingen toepassing op grotere schaal verhinderen.

## Van nature in bloed voorkomende DC's

Tot voor kort werden alle DC's voor DC-vaccins in vitro gedifferentieerd uit monocyten. Sinds een aantal jaren is het mogelijk om immature DC's direct uit het bloed te isoleren. Dit heeft als voordeel dat de productie van het DC-vaccin minder lang duurt en beter is te standaardiseren door de eenvoudiger isolatie- en kweekmethode. Hierdoor wordt in de toekomst productie op grotere schaal en door verschillende centra mogelijk, waardoor DC-vaccinatie voor meer patiënten toegankelijk wordt. Daarnaast lijken DC's uit het bloed ten minste even potent of potenter dan in vitro-gedifferentieerde DC's. In een kleine studie met stadium IV-melanoompatiënten konden we na vaccinatie met myeloïde DC's uit het bloed de aanwezigheid van multifunctionele tumorspecifieke T-cellen aantonen. Dit correleerde met betere progressievrije overleving en tumorregressie.<sup>4</sup> In een andere groep stadium IV-melanoompatiënten leek vaccinatie met plasmacytoïde DC's een positief effect op de overleving te hebben, vergeleken met een gepaard cohort van patiënten die waren behandeld met chemotherapie.<sup>5</sup> Op dit moment wordt vaccinatie met myeloïde en/of plasmacytoïde DC's alleen in Nederland toegepast.

## DC-vaccinatie in de toekomst

Uit een retrospectieve studie met stadium III-melanoompatiënten blijkt dat, in vergelijking met een gepaard cohort van controlepatiënten, DC-vaccinatie een positief effect heeft op overleving.<sup>2</sup> Om de klinische effectiviteit van DC-vaccinatie aan te tonen in een prospectieve studie is onlangs in het Radboudumc een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie gestart (NCT02993315). In deze studie zullen 210 melanoompatiënten met regionale lymfekliermetastasen adjuvant worden behandeld; 140 patiënten worden gevaccineerd met myeloïde en plasmacytoïde DC's, die zijn gematureerd met synthetische TLR-liganden en beladen met verschillende tumorantigenen; 70 patiënten zullen placebovaccin toegediend krijgen. Bij deelname aan de studie starten patiënten binnen drie maanden na lymfeklierdissectie met een leukaferese.

Behandeling zal plaatsvinden in het Radboudumc, de Isalakliniek, het NKI-AVL, het VUMC en Erasmus MC. In tegenstelling tot alle eerdere DC-vaccinaties, die werden gefinancierd uit onderzoeksgeld, worden de behandelingen in deze fase III-studie tijdelijk vergoed door de basisverzekering, een unieke situatie in Nederland en Europa. In deze studie onderzoeken we of de DC's een tumorspecifieke immuunreactie tegen het melanoom kunnen opwekken en een recidief van het melanoom na de operatie kunnen verhinderen. Als de uitkomst van de studie positief is, wordt de behandeling van stadium III-melanoom met DC-vaccinatie in Nederland opgenomen in de basisverzekering en daardoor toegankelijk voor een grotere groep patiënten.

## Referenties

1. Aarntzen EHJG, Bol KF, Schreibelt G, Jacobs JFM, Lesterhuis WJ, van Rossum MM, et al. Skin-test infiltrating lymphocytes early predict clinical outcome of dendritic cell based vaccination in metastatic melanoma patients. *Cancer Res* 2012;72:6102-10.
2. Bol KF, Aarntzen EHJG, in 't Hout FE, Schreibelt G, Creemers JHA, Lesterhuis WJ, et al. Favorable overall survival in stage III melanoma patients after adjuvant dendritic cell vaccination. *Oncolimmunology* 2016;5:e1057673.
3. Bol KF, Aarntzen EHJG, Pots JM, Olde Nordkamp MAM, van de Rakt MWMM, Scharenborg NM, et al. Prophylactic vaccines are potent activators of monocyte-derived dendritic cells and drive effective anti-tumor responses in melanoma patients at the cost of toxicity. *Cancer Immunol Immunother* 2016;65:327-39.
4. Schreibelt G, Bol KF, Westdorp H, Wimmers F, Aarntzen EHJG, Duiveman-de Boer T, et al. Effective clinical responses in metastatic melanoma patients after vaccination with primary myeloid dendritic cells. *Clin Cancer Res* 2016;22:2155-66.
5. Tel J, Aarntzen EHJG, Baba T, Schreibelt G, Schulte BM, Benitez-Ribas D, et al. Natural human plasmacytoid dendritic cells induce antigen-specific T-cell responses in melanoma patients. *Cancer Res* 2013;73:1063-75.

# Het opsporen van foutpositieve *Mycobacterium tuberculosis* complex-kweken met DNA-fingerprinting

Dick van Soolingen, Rianne van Hunen, Gerard de Vries, Jakko van Ingen, Maarten Scholing, Alewijn Ott, Miranda Kamst

## Samenvatting

Alle positieve *Mycobacterium tuberculosis*-kweken in Nederland worden bij het RIVM onderworpen aan een epidemiologische typering, waarbij het verkregen DNA-profiel karakteristiek is voor de respectievelijke stam. Indien meerdere kweken van een inzendend laboratorium die binnen een week zijn ingezet, identieke DNA-profielen hebben, is dit een waardevolle voorspeller van een foutpositieve kweek. Dit artikel beschrijft de procedure die wordt gebruikt om te onderzoeken of er inderdaad sprake is van een foutpositieve kweek, omdat dit belangrijke consequenties heeft voor de betrokken patiënt en de behandelaar.

## Summary

All positive *Mycobacterium tuberculosis* cultures in the Netherlands are subjected to epidemiological typing at the RIVM. The DNA profiles obtained are characteristic of the respective strain. If there are multiple cultures from a submitting laboratory that have been processed in the same week and reveal identical DNA profiles, this is a valuable indication of a false positive culture. This article describes the procedure used to investigate whether indeed a false positive culture occurred, as this has important consequences for the patient involved as well as the practitioner.

## Inleiding

Al snel na de introductie van DNA-fingerprinting van *Mycobacterium tuberculosis* complex-isolaten in Nederland (in 1993) bleek dat deze epidemiologische typering ook bruikbaar is voor

het opsporen van mogelijk foutpositieve kweken. Sinds 2009 (met terugwerkende kracht tot 2004) wordt de 24-loci-VNTR-typering door het RIVM structureel toegepast op alle positieve *M. tuberculosis* complex-kweken die in Nederland worden verkregen. In dit artikel wordt de werkwijze beschreven die het tuberculose-referentie-laboratorium van het RIVM hanteert bij het vinden van vermoedelijke laboratorium-kruiscontaminaties (LKC's). Daarnaast wordt de trend in de detectie van LKC's in de afgelopen jaren beschreven evenals drie interessante casus.

Vanwege het belang van de nationale tuberculosesurveillance en het monitoren van tuberculose-transmissie adviseert de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) voor mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek (2015) om alle positieve *M. tuberculosis* complex-kweken op te sturen naar het RIVM voor een moleculaire typering. In de meeste gevallen worden tegelijkertijd de

Prof. dr. D. van Soolingen, hoofd tuberculose referentielaboratorium, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven, Radboudumc, Nijmegen; R. van Hunen, verpleegkundig consulent, KNCV Tuberculosefonds, Den Haag, RIVM, Bilthoven; G. de Vries, tuberculosecoördinator Nederland, RIVM, Bilthoven, KNCV Tuberculosefonds, Den Haag; J. van Ingen, arts-microbioloog, Radboudumc, Nijmegen; M. Scholing, arts-microbioloog, GGD Amsterdam/OLVG Amsterdam; A. Ott, arts-microbioloog, Certe Groningen; M. Kamst, hoofdanaliste, RIVM, Bilthoven. Correspondentieadres: Prof. dr. D. van Soolingen, RIVM, Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, 3731 MA Bilthoven, e-mail: dick.van.soolingen@rivm.nl.

(noodzakelijke) identificatie en resistentiebepaling aangevraagd. Hoewel moleculaire technieken in toenemende mate worden gebruikt om *M. tuberculosis complex* aan te tonen in patiëntmateriaal, blijven positieve kweken voorsnog belangrijk voor het bevestigen van de diagnose 'tuberculose', maar ook voor fenotypische resistentiebepalingen en epidemiologische typering. Bij DNA-fingerprinting wordt een profiel geproduceerd dat karakteristiek is voor een *M. tuberculosis complex*-stam, waardoor verspreiding van tuberculose gericht kan worden onderzocht. De resultaten van deze typering worden systematisch gebruikt in het epidemiologisch onderzoek van de GGD's om transmissie vanuit 'open tuberculosegevallen' te onderzoeken. Ze zijn daarnaast relevant voor het signaleren van vermoedelijke LKC's.

### Wat is een laboratoriumkruiscontaminatie?

Tijdens (menselijke) handelingen binnen en buiten het laboratorium, zoals de bewerking van materiaal tijdens het inzetten van een kweek, kan een klinisch monster door allerlei oorzaken worden gecontamineerd met mycobacteriën. Dit kan een foutpositieve kweek tot gevolg hebben, meestal aangeduid als een laboratoriumkruiscontaminatie (LKC). Hoewel foutpositieve kweken meestal zijn te herleiden naar foutieve handelingen in het laboratorium, kunnen er ook contaminaties en verwisselingen optreden tijdens het afnemen en verwerken van klinische materialen. Een bekend voorbeeld hiervan is een niet-functionerende decontaminatie van bronchoscopen<sup>1,2,3,4</sup> of de verwisseling van patiëntmaterialen bij afname.

Een overzicht van bekende risicofactoren voor het optreden van een foutpositief kweekresultaat door een LKC en indicaties hiervoor is weergegeven in *tabel 1*. Men dient zich hierbij te realiseren dat *M. tuberculosis complex*-bacteriën zeer goed bestand zijn tegen omgevingsfactoren, waardoor zij lang kunnen overleven in allerlei vloeistoffen en in de laboratoriumruimte.<sup>5</sup>

Hierna volgt een overzicht van risicofactoren en indicaties voor het optreden van een foutpositief kweekresultaat.<sup>6</sup>

### Bekende risicofactoren voor LKC's

- een beperkt aantal monsters (< 3000/jaar)
- foutief labelen/stickers van patiëntmateriaal
- batchgewijs aannemen en inzetten van materialen
- gebruik van vloeibare media
- luchtstroomverstoring door teveel materiaal in het bioveiligheids kabinet (BVC)
- onvoldoende reinigen en desinfecteren van BVC's
- langdurig gebruik van grote volumes van bijv. buffers
- gebruik van een stam als positieve controle in de kweek

### Indicaties voor LKC

- identieke DNA-fingerprints onder kweken die binnen 7 dagen in het laboratorium positief worden bevonden
- positief kweekresultaat zonder passend klinisch beeld
- alleen positieve moleculaire test, of auramine, of kweek, waarbij de overige twee testen negatief blijven
- enkelvoudige positieve kweek
- uitsluitend groei in vloeibaar medium of op vast medium
- groei van < 5 kolonies op vast medium
- het snel (< 10 dagen) positief worden van een kweek bij negatieve auramine en/of PCR

### Werkwijze bij de detectie van een laboratoriumkruiscontaminatie

Indien er bij de structurele toepassing van DNA-fingerprinting op alle positieve *M. tuberculosis complex*-kweken stammen worden gevonden die een identieke DNA-fingerprint hebben en die binnen zeven dagen zijn ingezet bij een regionaal of perifeer laboratorium, wordt dit aangeduid als een 'vermoedelijke LKC'. Het tuberculose-referentielaboratorium bij het RIMM informeert dan direct de arts-microbioloog van het inzendende laboratorium schriftelijk, waarbij de vraag wordt gesteld of de kweek mogelijk door een kruiscontaminatie positief geworden kan zijn. Tevens wordt geadviseerd om een kweek van dezelfde patiënt, maar van een andere inzetdatum in te sturen, zodat het RIMM de VNTR-typering kan herhalen. In de praktijk is een andere kweek vaak niet beschikbaar en kan er

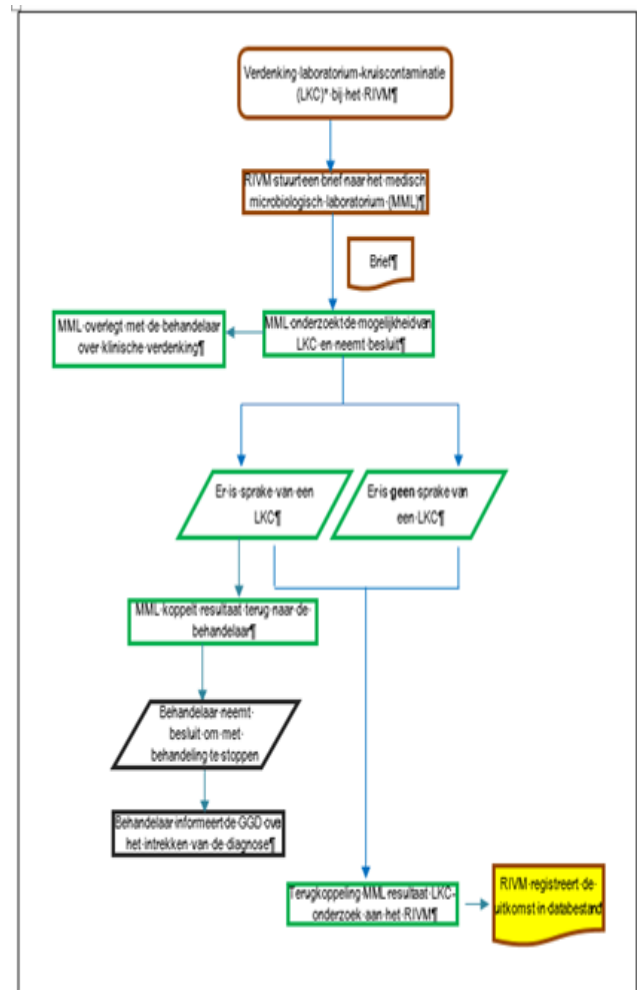
op deze wijze geen nader onderzoek plaatsvinden. Hieraan voorafgaand vindt er bij het referentielaboratorium een intern onderzoek plaats, waarbij alle processtappen worden nagelopen om mogelijke fouten op dit niveau uit te sluiten.

In het medisch-microbiologisch laboratorium (MML) waar de vermoedelijk fout-positieve kweek vandaan is gekomen, worden idealiter de interne processen en de werkzaamheden op de dag waarop de kweken werden ingezet, nauwkeurig in kaart gebracht, met het oog op procedures die mogelijk niet goed gefunctioneerd hebben of niet op de juiste wijze werden gevolgd. Tevens wordt gecontroleerd of er sprake is geweest van een groter dan normaal aantal positieve kweken op de dag dat de vermoedelijke LKC werd ingezet. Ook de wijze van bewerking van het klinische materiaal kan een aanwijzing zijn voor een groter risico op een LKC; gesprekken met de betrokken analisten leveren hierbij vaak belangrijke inzichten op. Daarna volgt er overleg tussen de arts-microbioloog en de behandelaar, waarbij wordt nagegaan of de klinische diagnose 'tuberculose' ruimte over laat voor twijfel aan het positieve kweekresultaat. Op basis van de interne bevindingen bij het MML en de informatie van de behandelaar besluit de arts-microbioloog in samenspraak met de behandelaar of het vermoeden van een LKC wordt bevestigd of niet. Indien er na de melding vanuit het RIVM geen reactie komt van het betreffende MML binnen 14 dagen, wordt er contact opgenomen met de betreffende arts-microbioloog om naar de stand van zaken te informeren.

Indien er sprake is van een LKC en de diagnose wordt ingetrokken, dient de GGD hiervan zo spoedig mogelijk op de hoogte te worden gesteld door de behandelaar. Het RIVM wordt tevens geïnformeerd over het weerleggen of bevestigen van de LKC door de arts-microbioloog van het MML. Omdat de gevolgen voor de betreffende patiënt groot kunnen zijn, is het de bedoeling om deze procedure van verificatie zo snel mogelijk te doorlopen, in ieder geval binnen 14 dagen.

*Figuur 1* geeft de werkwijze van het tuberculosereferentielaboratorium van het RIVM schematisch weer.

**Figuur 1.**  
Stroomdiagram LKC

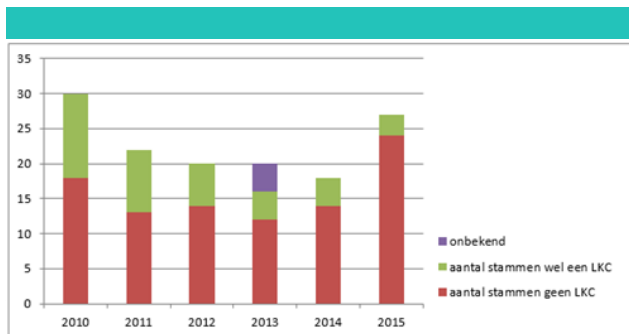


## Trend in de detectie van laboratoriumkruiscontaminaties

Bij een incident van een vermoedelijke LKC kunnen meer dan twee patiënten betrokken zijn, maar ook meerdere stammen per patiënt. Er is een retrospectieve studie gedaan naar het voorkomen van LKC's in de afgelopen jaren. In een periode van zes jaar (2010-2015) waren er 66 meldingen van een vermoedelijke LKC, waarbij 137 positieve kweken waren betrokken. Van de 137 van LKC verdachte kweken bleef bij 95 patiënten (69 procent) de diagnose 'tuberculose' gehandhaafd, terwijl bij 38 personen (28 procent) werd bevestigd dat het een laboratorium-kruiscontaminatie betrof. Bij vier kweken is dit onbekend gebleven. Omdat er 38 tuberculosediagnoses werden herroepen van de in totaal 3880 kweek-positieve patiënten met tuberculose in de periode 2010-2015, is te stellen dat 1,0 procent van alle kweekbevestigde



**Figuur 2.** Aantal kweken dat betrokken was bij LKC-meldingen in de jaren 2010-2015.



laboratorium werd opgestuurd naar het RIVM en het voorkomen van LKC's.

## Problemen bij het signaleren van vermoedelijke laboratorium-kruiscontaminaties

De genetisch geconserveerde *M. tuberculosis complex*-stammen die worden gekweekt bij een deel van de asielzoekers zorgen voor meer niet-bevestigde meldingen van LKC's. Met de toename van het aantal tuberculosepatiënten onder asielzoekers in de laatste jaren is ook de kans op een vermoedelijke LKC groter geworden in de laboratoria die veel van dit soort stammen kweken. In 2015 zond het Certe laboratorium in Groningen 98 stammen naar het RIVM, waarbij er enkele keren een LKC werd vermoed. Omdat in de meeste gevallen het klinische beeld geen twijfel bood aan de diagnose 'tuberculose', bleef deze gehandhaafd.

Er zijn recent aanwijzingen gevonden dat de stammen die worden geïsoleerd bij asielzoekers vanuit de Hoorn van Afrika regelmatig clusteren op grond van VNTR-typering, terwijl ze met Whole Genome Sequencing (WGS) niet identiek zijn, maar wel een zeer beperkte genetische afstand vertonen van slechts enkele tientallen mutaties (publicatie in voorbereiding). WGS kan er dus in de toekomst aan bijdragen om LKC's nauwkeuriger op te sporen en het aantal vermoedelijke contaminaties te verkleinen.

## Niet-reguliere LKC-casuïstiek uit de praktijk waarbij de rol van DNA-fingerprinting essentieel was

### Casus 1

Van een hiv-positieve patiënt (A), opgenomen op een afdeling Interne Geneeskunde met waterpokken en een orale candidiasis, werd een sputum ingestuurd, dat positief was in de

auramine (1+) en *M. tuberculosis complex*-specifieke PCR. Aanvankelijk werd op basis van een lage verdenking voor tuberculose alleen opnieuw gestart met HAART, maar vanwege de uitslag van een CT-thorax werd toch gestart met tuberculostatica. Zijn hiv-medicatie werd hiervoor aangepast. De kweek werd ook positief en volgens protocol ingestuurd naar het referentielaboratorium voor DNA-fingerprintanalyse. Nieuw afgenomen sputum bleef negatief.

Met een kleine overlap in opnameduur werd op diezelfde afdeling enkele dagen eerder patiënt B opgenomen in verband met een verdenking op pulmonale tuberculose en een de novo hiv-2-infectie. Twee van de drie sputa waren auraminepositief, bevestigd door een positieve PCR. Er werd gestart met tuberculostatica en HAART, en de kweken toonden een goed gevoelige *M. tuberculosis*. Het referentielaboratorium meldde dat de DNA-fingerprint van het *M. tuberculosis*-isolaat van patiënt A identiek was aan dat van patiënt B, op grond waarvan er verder onderzoek is ingesteld. Analyse van de materiaalstromen van beide patiënten liet zien dat zowel tijdens het inzetten van de kweken als tijdens de analyse van de positieve kweken, de materialen elkaar niet gekruist hebben. Daarom rees er twijfel over de herkomst van het auraminepositieve sputum van patiënt A en is dit materiaal, tezamen met een later sputummonster van patiënt A en een sputummonster van patiënt B (van vóór ziekenhuisopname van patiënt A), geanalyseerd met een Short Tandem Repeat PCR (ook in gebruik als vaderschapstest). Daaruit bleek dat het humane DNA in het sputum met twijfelachtige herkomst - niet van patiënt A afkomstig was, maar van patiënt B. Hiermee werd zeer aannemelijk gemaakt dat de sputumcontainer op de afdeling met een verkeerde patiëntensticker gelabeld is en werd de tuberculosebehandeling van patiënt A gestaakt.

### Casus 2

Er worden soms ook LKC's gevonden buiten het algoritme om dat in deze publicatie is beschreven. Zo merkte het referentielaboratorium recent op dat er twee kweken waren met een resistentie tegen isoniazide en rifampicine (multidrugresistentie) en een zeer uitzonderlijke

mutatie in het *pncA*-gen die geassocieerd is met pyrazinamide-resistentie. Enkele dagen later bleek dat de VNTR-patronen van deze stammen ook identiek waren. De twee kweken waren afkomstig van verschillende laboratoria en kwamen dus niet in aanmerking voor melding van een vermoedelijke LKC, maar vanwege het bovenstaande werd het betrokken regionale laboratorium toch telefonisch op de hoogte gesteld van de vermoedelijke LKC. Uit de verificatie bleek dat een recent ingewerkte analist bij het inzetten van een serie kweken de materialen na inzetten niet structureel had verplaatst in het rekje waar de kweekbuizen op stonden, waardoor een positief sputum van een patiënt met MDR-tuberculose ook werd geïnoculeerd op de set media van een andere patiënt. Deze patiënt met MDR-tuberculose werd behandeld in een van de twee tuberculosecentra, maar de diagnose was elders in het land gesteld en de MML uit die regio was de inzender van het materiaal naar het RIVM. De tweede 'patiënt' woonde in het gebied waar ook het tuberculosecentrum is gesitueerd en waar de fout in het laboratorium werd gemaakt. Op basis van de snelle verdenking en bevestiging van de LKC kon behandeling voor MDR-tuberculose na enkele weken worden gestaakt en de diagnose 'MDR-TB' worden ingetrokken.

### Casus 3

Een derde casus betreft een patiënt bij wie een negatieve tuberculinehuidtest en een afwijkende longfoto werden gevonden in een contactonderzoek. De longarts verrichtte vervolgens een bronchoscopie ter uitsluiting van (andere) pathologie. Onverwachts kwam er een positieve *M. tuberculosis* uit de kweek van het bronchoalveolaire lavagevloeistof, waarna behandeling voor tuberculose werd gestart. Na een aantal weken meldde het RIVM dat het een *M. bovis*-BCG-stam betrof. De speurtocht naar de mogelijke contaminatie met de BCG-stammen die worden gebruikt voor blaaskankertherapie (BCG-blaasinstillaties) en voor BCG-vaccinatie, leverde aanvankelijk niets op en de behandeling werd gecontinueerd. Beide BCG-stammen werden overigens niet in het betreffende ziekenhuis gebruikt. Na vier maanden werd met DNA-fingerprinting duidelijk gemaakt dat er een LKC was ontstaan met een *M. bovis*-BCG-stam (Danish strain 1331) die werd gebruikt in een

kwaliteitscontrole rondzending waaraan het betreffende MML had deelgenomen. Het VNTR-profiel van het isolaat en die van de vaccinstam kwamen namelijk overeen. De behandeling werd daarop gestaakt en de diagnose ingetrokken.

## Discussie

LKC's vormen een blijvend risico in de diagnostiek van tuberculose, met potentieel grote gevolgen voor patiënten, zoals isolatiemaatregelen, onnodige behandeling met bijwerkingen, onzekerheid en stress door deze ingrijpende diagnose en onnodig onderzoek van contacten.<sup>8</sup> Ook levert het waarnemen van een vermoedelijke LKC veel onrust in de betrokken laboratoria en bij de tuberculosebehandelaars.

DNA-fingerprinting van *M. tuberculosis*-isolaten blijkt een uitstekend instrument om deze fouten in de diagnostiek op te sporen, de gevolgen voor de patiënten te beperken en om te leren van de waarnemingen, zodat dit soort problemen in de toekomst zoveel mogelijk kunnen worden voorkomen.<sup>9</sup> Toch zijn er nog verbeterpunten denkbaar in de procedure. In de huidige praktijk, waarbij de diverse stappen in de diagnostiek van patiënten vaak plaatsvinden bij verschillende laboratoria, is het in kaart brengen van een LKC extra lastig geworden. Het referentielaboratorium heeft in principe uitsluitend contact met het MML dat een kweek instuurt naar het RIVM, maar dit inzendende laboratorium is mogelijk de laatste schakel in de keten van betrokken instanties. Het is hierbij niet altijd even duidelijk welke partij verantwoordelijkheid is voor het onderzoek naar de vermoedelijke LKC. Op grond van het aantal bevestigde LKC's en de mogelijke gevolgen voor de betrokken patiënten heeft het referentielaboratorium de procedure daarom verduidelijkt en beschreven in het stroomdiagram (figuur 1).

Wanneer de inzender wordt geïnformeerd over een vermoedelijke LKC, houdt dat in feite ook in dat aan het inzendende MML wordt gevraagd om de gevoerde procedures aan een kritische evaluatie te onderwerpen; dit vereist zelfreflectie. De terugkoppeling naar het referentielaboratorium verloopt over het algemeen goed, maar er is nog ruimte voor verdere verbetering. Vooral het gebrek aan

snelheid in het reageren op meldingen is een punt van zorg, omdat soms de onnodige behandeling langer duurt dan strikt genomen noodzakelijk is.

Vanwege de gevolgen van foutpositieve diagnostiek voor de patiënt blijft de detectie van LKC's en het systematisch onderzoeken van de onderliggende oorzaken belangrijk. Dit kan leiden tot verdere verbetering van laboratoriumprotocollen. Natuurlijk blijven LKC's een pijnlijke realiteit die schade kunnen berokkenen aan het vertrouwen van patiënten in de zorg en van medici in de laboratoria.

Ondanks alle geautomatiseerde processen blijft het menselijk handelen een belangrijk onderdeel van de laboratoriumwerkzaamheden. In Nederland hebben we DNA-fingerprintingmethoden beschikbaar om vermoedelijke LKC's op te sporen en te onderzoeken. Dit voorkomt onterechte behandeling en bespaart menselijk lijden en ook geld. Alleen met een grote mate van transparantie en eerlijkheid kan er maximale lering worden getrokken uit elkaars ervaringen.

Vanaf 2016 draait er bij het RIVM een vierjarig promotie-/researchproject om de rol van Whole Genome Sequencing (WGS) van *M. tuberculosis*-isolaten in de tuberculosediagnostiek nader te evalueren.<sup>7</sup> Vanwege de hogere resolutie in typering is de verwachting dat op grond van deze nieuwe techniek minder vaak een (onterecht) signaal zal worden afgegeven van mogelijk foutpositieve kweken, vooral van asielzoekers. Op dit moment kan WGS uitsluitend op betrouwbare wijze worden toegepast op positieve *M. tuberculosis*-kweken. Het is niet ondenkbaar dat binnen enkele jaren WGS ook direct kan worden toegepast op klinisch materiaal waarin zich een voldoende aantal mycobacteriën bevindt. Wanneer het zover is, kan een groot deel van de diagnostiek met WGS worden uitgevoerd en kan het kweken veelal achterwege blijven, waardoor het risico op LKC sterk zal afnemen.

## Referenties

1. Wheeler PW, Lancaster D, Kaiser AB. Bronchopulmonary cross-contamination and infection related to mycobacterial contamination of suction valves of bronchoscopes. *J Infect Dis* 1989;159:954-8.
2. Brown NM, Hellyar EA, Harvey JE, Reeves DS. Mycobacterial contamination of fiberoptic bronchoscopes. *Thorax* 1993; 48:1283-5.
3. Agerton T, Valway S, Gore B, et al. Transmission of a highly drug-resistant strain (strain W1) of *Mycobacterium tuberculosis*: community outbreak and nosocomial transmission via a contaminated bronchoscope. *JAMA* 1997;278:1073-7.
4. Michele TM, Cronin WA, Graham NM, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* by a fiberoptic bronchoscope. *JAMA* 1997;278:1093-5.
5. Van Duin JM1, Pijnenburg JE, van Rijswoud CM, de Haas PE, Hendriks WD, van Soolingen D. Investigation of cross contamination in a *Mycobacterium tuberculosis* laboratory using IS6110 DNA fingerprinting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998 May;2(5):425-9.
6. Jagielski T, Minias A, van Ingen J, Rastogi N, Brzostek A, Zaczek A, Dziadek J. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria: methodological and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29(2):239-90.
7. Van Soolingen D., De Neeling H, Soetens L, Van der Hoek W, en de Vries G. 2015. Onderzoek naar de toepassing van 'Whole genome sequencing' van *Mycobacterium tuberculosis*. *Tegen de Tuberculose*; jaargang 111, nr. 3: 3-6.
8. Bhattacharya M, Dietrich S, Mosher L, Siddiqui F, Reisberg BE, Paul WS, Warren JR. Cross-contamination of specimens with *Mycobacterium tuberculosis*: clinical significance, causes, and prevention. *Am J Clin Pathol*. 1998 Mar;109(3):324-30.
9. Burman WJ, Reves RR. Review of false-positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis* and recommendations for avoiding unnecessary treatment. *Clin Infect Dis*. 2000 Dec;31(6):1390-5. Epub 2000 Nov 17. Review.

# De opleiding tot deskundige infectiepreventie in Nederland

Jan Kaan, Peter van Keulen, Marjolein Kluytmans-van den Berg, Margreet Vos

## Samenvatting

In Nederland ontstonden de eerste initiatieven voor het opleiden van verpleegkundigen en microbiologisch analisten tot deskundigen infectiepreventie in Groningen en Breda. De meeste opleidingen zijn in-service, meestal vanuit het ziekenhuis waar de deskundige werkzaam zal zijn. De opleiding laat zich niet gemakkelijk vergelijken met andere opleidingen in de gezondheidszorg. Misschien heeft daardoor de erkenning en financiering van de opleiding door het departement volksgezondheid enige jaren op zich laten wachten.

Tegenwoordig zijn de twee enige opleidingen gesitueerd in Groningen en Utrecht. Ze worden als gelijkwaardig erkend door ziekenhuizen en het college zorg opleidingen (CZO). De laatste tijd heeft de verhoogde aandacht voor preventie van antimicrobiële resistentie invloed op de opleiding en op de structuur van de infectiepreventie.

## Abstract

The training of infection control practitioners in the Netherlands has a long history. In Groningen and Breda initiatives arose where nurses and microbiological laboratory technicians were trained to serve in the Dutch hospitals. All trainings are in-service, usually linked to the hospital where the practitioner will be situated after training. The profession is not easily comparable the other disciplines in health care. This was probably the reason why recognition of the degrees by health financial authorities took many years.

By now the trainings are situated in Groningen and Utrecht and these are recognised comparably in the hospitals. Lately the increasing

attention for prevention of antimicrobial resistance has a great influence on the training and on the structure of infection control.

*De opleiding van onze belangrijkste partner in het ziekenhuis: de deskundige infectiepreventie*

## Het vroege begin

De opleiding tot deskundige infectiepreventie (DIP) kent een rijke historie van vallen en opstaan en van enthousiasme afgewisseld met frustratie. Er is veel veranderd sinds de oprichting van de eerste twee opleidingsinstituten, één in Breda in 1977 en één in Groningen in 1981, waar vanuit het hele land toekomstige hygiënisten werden opgeleid. In een artikel in dit tijdschrift uit 1999 beschrijven Koeleman en Verbrugh de ruim 160 jaar lange geschiedenis van de ziekenhuishygiëne, waar pas eind 19e eeuw het inzicht ontstond dat operatieve en verpleegkundige hygiëne een belangrijke factor was in het tegengaan van ziekenhuisinfecties.<sup>1</sup> Rond 1960 werden vanuit de VS infectieproblemen in de ziekenhuizen gemeld waarbij het ging om postoperatieve wondinfecties in combinatie met in toenemende

J.A. Kaan, arts-microbioloog, redactie NTMM, dr. P.H.J. van Keulen, arts-microbioloog, Amphia Ziekenhuis, Breda, dr. M.F.Q. Kluytmans-van den Bergh, arts-microbioloog n.p., epidemioloog, Amphia Academy Infectious Disease Foundation, Amphia Ziekenhuis, Breda en Julius Centrum voor Gezondheids-wetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht, Utrecht, prof. dr. M.C. Vos, Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam. Correspondentieadres: J.A. Kaan, e-mail: jkaan@kpnmail.nl

mate het niet werkzaam zijn van antibiotica door resistentie. Hierdoor gestimuleerd gaf de overheid opdracht aan de Gezondheidsraad een advies te schrijven over de aanpak in de intramurale gezondheidszorg.

In 1966 werd het eerste rapport van de Gezondheidsraad gepubliceerd.<sup>2</sup> Daarin werd aandacht gevraagd voor resistentie tegen antibiotica en ziekenhuisinfecties. Naar Angelsaksisch voorbeeld werd aanbevolen ieder ziekenhuis te voorzien van een infectiecommissie en de aanstelling van een 'infectiezuster'. Postoperatieve stafylokokkeninfecties waren een belangrijk probleem en de aandacht was vooral gericht op de detectie van dragerschap van penicillineresistente *S. aureus*. Men werd zich opnieuw bewust van de rol van bacteriedragers, die in meer of mindere mate konden 'strooien' en de oorzaak konden zijn van epidemische verheffingen van wondinfecties. Detectie van neusdragerschap bij medewerkers werd gevolgd door een strooiproef in een klein 'strooihoek' waarin men zich moest uit- en aankleden en waarin voedingsbodems stonden. Indien noodzakelijk werd een medewerker geweerd van de operatiekamer en onderworpen aan decontaminatieregimes. Ook werd geadviseerd altijd voedingsbodems op de operatiekamers te plaatsen.<sup>3</sup> De ziekenhuizen – de academische centra voorop – namen hun verantwoordelijkheid, hiertoe gestimuleerd door het soms hoge aantal postoperatieve infecties. Er werden infectiezusters gerekruteerd. In Nederland waren dat vanaf het begin zowel verpleegkundigen als microbiologisch analisten.<sup>4</sup> Daarnaast werden de door het rapport geadviseerde infectiecommissies geïnstalleerd.

In 1977 werd door de arts-microbioloog F. Smeur met een opleiding voor hygiënisten begonnen in het St. Ignatius Ziekenhuis in Breda. De opleiding werd voornamelijk verzorgd door medewerkers en specialisten van het ziekenhuis en maakte onderdeel uit van de Intramurale School voor de Verpleegkundige Opleiding. In 1981 werd in samenspraak met Smeur door de arts-microbioloog C. Meijer in Groningen met een vergelijkbare opleiding begonnen. Meijer kwam als eerste met het idee dat behalve verpleegkundigen ook medisch microbiologisch

analisten toegelaten zouden moeten worden tot de opleiding, hetgeen werd overgenomen in Breda. In samenspraak met reeds werkzame ziekenhuishygiënisten werden de eerste curricula geschreven. Docenten werden uit de omgeving aangezocht. Artsen-microbioloog werden in Breda geworven uit het ziekenhuis aldaar en in Groningen uit de streeklaboratoria Groningen, Leeuwarden en Enschede. Eens per kwartaal vond overleg plaats tussen Breda en Groningen over de invulling van het curriculum waardoor de waardering van de diploma's van beide opleidingen in de Nederlandse ziekenhuizen vergelijkbaar was.

De *vervolgopleiding* tot ziekenhuishygiënist betrof bijna altijd een in-service-opleiding. Een bestaande aanstelling was een voorwaarde voor de intredende student. Het ziekenhuis was bereid om de opleiding te betalen. Na de opleiding bleef de hygiënist werkzaam in het betrokken ziekenhuis. Vanaf het prille begin werd contact gezocht met de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) om te bewerkstelligen dat ziekenhuizen zouden overgaan tot het aanstellen van hygiënisten. Vanaf het moment dat de kosten mochten worden doorberekend in de toenmalige bekostigingssystematiek, werd een belangrijke drempel geslecht en nam het aantal aanstellingen toe. In 1994 werden de opleidingen door de NVZ officieel erkend.<sup>5</sup>

De Groningse opleiding werd ondergebracht bij de Stichting Specialistische Opleidingen Intramurale Gezondheidszorg (SOIG). De bekostiging vond plaats met de leergelden en als toelatingseis gold een voltooide opleiding voor verpleegkundige of medisch-microbiologisch analist. De opleiding had een duaal karakter met een aantal terugkomdagen per maand in blokvorm, waardoor de studenten van een cursus elkaar goed leerden kennen; gunstig voor de latere samenwerking tussen ziekenhuizen in verschillende delen van het land. De overige (deel)tijd werd meegelopen met de al aangestelde hygiënist in het eigen ziekenhuis, indien mogelijk. De studenten genoten de opleiding op kosten van het ziekenhuis en kregen een salaris. In enkele ziekenhuizen werd gewerkt met een contract voor twee jaar.

## Ontwerp opleidingsstructuur

Over de erkenning van de opleidingen en de diploma's ziekenhuishygiëne door de NVZ in 1994 ging de Begeleidingscommissie Ziekenhuishygiënist van de NVZ te Utrecht.<sup>6</sup> In de commissie waren het Ignatius ziekenhuis, de SOIG, de NVMM, de VHIG en de NVZ vertegenwoordigd. Het doel was één opleidingsplan en programma met een vergelijkbaar diploma voor beide opleidingsplaatsen, afgestemd op de opleidingsbehoefte van de ziekenhuizen. Het opleidingsreglement werd vastgesteld en de commissieleden beoordeelden de curricula. Door het enthousiasme van deze samenwerking voor de nieuwe discipline binnen het gespecialiseerd gezondheidszorgonderwijs en omdat het vak ingewikkelder werd en er hogere eisen werden gesteld, ontstond de wens om een hbo-opleiding ziekenhuishygiëne op te richten. Inderdaad zijn er, zij het kortdurend, twee voltijdsopleidingen op hbo-niveau geweest. De Leidse Hogeschool voor Beroepsonderwijs had van 1989 tot 1993 en van 1990 tot 1994 twee opleidingen 'Hygiënist ten behoeve van de gezondheidszorg'. En bij Fontys Hogeschool in Eindhoven werden in 1993 en 1994 twee leergangen afgesloten van de opleiding 'Hygiëne en Sterilisatietechniek'. Maar de arbeidsmarkt, ofwel de ziekenhuizen, vroegen om een NVZ-goedgekeurde opleiding en dat gold aanvankelijk niet voor deze hbo-opleidingen. Beide hbo-opleidingen zijn daarmee onvoldoende geslaagd in hun opzet en na de twee leergangen gestaakt in 1994. De opleiding werd door de NVZ niet erkend voor het beroep, maar daartegen is met succes protest aangetekend waarop erkenning door de NVZ volgde.<sup>7</sup> Een aantal opgeleiden zijn daadwerkelijk het beroep van ziekenhuishygiënist gaan uitoefenen.

## Beroepsprofiel

Toen door het Gezamenlijk Overleg Beroepsverenigingen in de Gezondheidszorg (GOB) en de Stichting voor Leerplanontwikkeling (SLO) een aantal beroepen in de gezondheidszorg een beroepsprofiel werd ontwikkeld, was dit aanleiding ook voor de ziekenhuishygiënist zo'n profiel op te stellen. In 1988 werd het aangeboden aan VWS. Het beroepsprofiel was met name gericht op het realiseren van een beroepsopleidingsprofiel: over welke kennis en vaardigheid moet een hygiënist

beschikken en wat heeft dat voor gevolgen voor de opleiding. Daarnaast veranderden gaandeweg de inzichten over wat een hygiënist moest zijn. Men realiseerde zich dat de directe koppeling tussen 'hygiënist' en 'ziekenhuis' moest worden vervangen door te spreken van een 'opleiding tot hygiënist in de intramurale gezondheidszorg'. Dat doet meer recht aan het belang van de hygiëne dat zich uitstrekt tot de verpleeghuizen en andere intramurale zorginstellingen.<sup>8</sup>

## Professionalisering van de opleiding

De verzorging van in-service-opleidingen voor beroepen in de specialistische gezondheidszorg werd langzaam aan overgenomen door externe instituten. Bij het afscheid van Smeur in Breda in 1987 nam arts-microbioloog Peter van Keulen de verantwoordelijkheid voor de opleiding over. Alle opleidingen waaronder die voor infectiepreventie werden ondergebracht in een aparte stichting: De Borg. In 1994 werd stichting De Borg met de opleiding hygiëne opgenomen in Avans Hogeschool. De belangstelling voor deze opleiding nam af, onder meer omdat de toelatingskosten toenamen.

De opleiding tot ziekenhuishygiënist van de SOIG in Groningen is in 1998 overgegaan naar ACADE, Academie voor de gezondheidszorg, een opleidingsinstituut los van de ziekenhuizen. Dit heeft jaren goed gefunctioneerd, maar toen vanaf 2001 het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) besloot om de uitvoering van het theoretisch deel van een aantal branche-opleidingen in de gezondheidszorg bij ACADE af te bouwen en in het eigen opleidingsinstituut onder te brengen, nam het aantal studenten bij ACADE drastisch af. Uiteindelijk leidde dit in 2005 tot het faillissement van de academie. Daarna heerste er korte tijd onzekerheid over het voortbestaan van de opleiding ziekenhuishygiëne. Door het opnemen van de deelopleiding ziekenhuishygiëne binnen de School of Nursing and Health van het inmiddels opgerichte Wenckebach Instituut van het UMCG werd in 2006 de continuïteit hersteld.

## Opnieuw een opleiding op post-hbo-niveau

In 2005 ontstond bij de artsen-microbioloog van het Amphia Ziekenhuis het plan om los van Avans Hogeschool een landelijk gedragen opleiding voor ziekenhuishygiënist te ontwikkelen. Hiertoe werd de stichting Amphia Academy Infectious Disease Foundation (AAIDF) opgericht.<sup>9</sup> De opleiding van de AAIDF was gericht op het verwerven van kennis, vaardigheden en een beroepsattitude om als ziekenhuishygiënist werkzaam te kunnen zijn op het gebied van de preventie, opsporing en bestrijding van ziekenhuisinfecties. Uitgangspunt voor het leerplan was dat het beroep primair gebaseerd is op kennis en dat de preventie, opsporing en bestrijding van ziekenhuisinfecties alleen mogelijk is met voldoende inzicht in de eigenschappen van micro-organismen, kennis van bronnen en transmissiewegen en het vermogen dit alles te vertalen in geëigende infectiepreventie-maatregelen. Daarnaast werd kennis van epidemiologische onderzoeksmethoden als onmisbaar beschouwd. Er werd getraind in communicatieve vaardigheden bij het geven van de juiste adviezen. Ook bestond aandacht voor andere verantwoordelijkheden dan de vakmatige, zich verantwoordelijk voelen voor het infectiepreventiebeleid en het maken van een afweging tussen het belang van de patiënt enerzijds en dat van medepatiënten, ziekenhuismedewerkers en de instelling anderzijds. De docentengroep vormde een afspiegeling van de beroepsgroep en bestond uit artsen-microbioloog, ziekenhuishygiënist, internist-infectioloog, epidemioloog en communicatiedeskundigen. Het succes van deze opleiding viel af te leiden uit het feit dat Avans de concurrerende opleiding niet langer in stand kon houden, deze hield in 2006 op te bestaan. De AAIDF heeft tussen 2006 en 2010 tientallen hygiënist opgeleid.

Voor de opleidingskosten werd gezocht naar de mogelijkheid tot financiering vanuit het inmiddels ontstane Opleidingsfonds Zorg. Daarvoor was en is het nog steeds noodzakelijk dat de opleiding erkend wordt door het College Zorg Opleidingen (CZO), waar de erkenningen van nagenoeg alle zorgopleidingen zijn ondergebracht. Deze door

de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) en de NVZ opgerichte instantie voert een eigen erkenningssystematiek. Een erkende opleiding leidt tot opname in het CZO-register, een registratie die erkend wordt door ziekenhuizen in het land. Het CZO maakt in het erkenningstraject en bepaling van de opleidingseisen gebruik van inhoudsdeskundigen uit het werkveld. Ook de AAIDF was een CZO-erkend opleidingsinstituut. Tot 2010 betekende het dat alle opleidingsziekenhuizen waarmee de AAIDF samenwerkte daarmee automatisch ook erkend waren. In 2010 werd de erkenningssystematiek gewijzigd: niet het theoretisch instituut moest een erkenning hebben, maar de opleidingsziekenhuizen. Voor de AAIDF betekende dat in plaats van één erkenningaanvraag in 5 jaar, ieder jaar 20 erkenningaanvragen, namelijk één voor ieder ziekenhuis dat in dat opleidingsjaar een student wilde opleiden. Dat dit voor de AAIDF een te bewerkelijke administratieve belasting betekende, is door de CZO niet onderkend. De AAIDF heeft in 2010 besloten deze opleiding, die ontstaan was vanuit het idee een bijdrage te kunnen leveren aan de kwaliteit van de infectiepreventie in Nederland, te beëindigen.

## Een nieuwe opleidingsstructuur

Het delegeren van de verantwoordelijkheid voor de erkenningsstructuur voor alle ziekenhuisopleidingen waaronder die tot DIP door de NVZ aan het CZO, vond plaats in 2003. In de praktijk wordt in een ziekenhuis bij behoefte aan vervanging van een DIP volgens de eigen criteria een kandidaat geselecteerd, die vervolgens op kosten van de werkgever wordt opgeleid. De selectieprocedure ligt daarmee bij de praktijkopleiding (het ziekenhuis) maar zou – om voldoende kwaliteit te waarborgen – beter gelegen kunnen zijn bij de theoretische opleidingen.

In de door het CZO gekozen structuur is ook dat probleem niet onderkend. De kwaliteit van de studenten is op centraal niveau nog steeds niet beïnvloedbaar. Terwijl de theoretische opleidingen het niveau van de opleiding probeerden te verhogen liep dat niet in gelijke pas met de studenten die voor de opleiding werden aangenomen, omdat bij de toelating tot de praktische opleiding in het

opleidingsziekenhuis nauwelijks eisen worden gesteld aan de student. Als toelatingseis voldoet een hbo-opleiding verpleegkunde of analist medische microbiologie en een arbeidsovereenkomst met een ziekenhuis voor de functie van DIP in opleiding van minimaal 18 uur per week.<sup>11</sup> Daarnaast geldt een ontheffings-procedure waarbij ook mbo-geschoolden konden worden toegelaten. De AAIDF heeft hiervan nooit gebruik gemaakt en ook niet willen maken.

Door de CZO-commissie bestaande uit een voorzitter vanuit het CZO en afgevaardigden van de NFU, NVZ, NVMM en VHIG werden in 2015 de eisen voor de opleiding herzien. De eisen liggen ten grondslag aan de nieuwe erkennings-systematiek zoals deze voor alle opleidingen van het CZO wordt gehanteerd.<sup>10</sup> De vernieuwde eisen beïnvloeden het opleidings-programma inhoudelijk, waardoor de invloed van de professionals weer is teruggebracht in de (praktijk)opleiding. De nieuwe erkennings-systematiek omvat tevens een visitatie van het betreffende ziekenhuis. In deze visitatie wordt in combinatie met andere opleidingen binnen het ziekenhuis het opleidingsklimaat tegen het licht gehouden.

## Huidige situatie

De post-hbo-opleiding tot deskundige infectiepreventie van het Wenckebach Instituut is altijd in stand gebleven. Na het opheffen van de opleiding tot DIP bij de AAIDF is door de IGZ een overeenkomst bevestigd, met afvaardiging van de NVMM en VHIG. Daar werd de zorg geuit over de smalle basis van een opleiding in één instituut in Nederland. Daarna zijn aanbevelingen door het veld (VHIG, NVMM, theorieopleidingen) opgesteld voor de eisen waaraan de kandidaat, de opleiding en het opleidingsziekenhuis moeten voldoen om de kwaliteit van de praktijkcomponent van de opleiding te waarborgen.

Hierdoor gestimuleerd is in 2012 een tweede theoretische opleiding DIP begonnen in het Universitair Medisch Centrum Utrecht, zodat er nu twee – overigens niet identieke – curricula zijn voor deze opleiding in de genoemde centra.<sup>12</sup> Daar wordt een 24 (Groningen) dan wel 18 maanden (Utrecht) durende opleiding

aangeboden, bestaande uit een aantal modules. De aandachtsgebieden zijn voor Groningen en Utrecht niet hetzelfde, maar wel overlappend. Ze betreffen het vakinhoudelijk handelen waartoe basiskennis van microbiologie en infectieziekten-leer wordt gedoceerd, schriftelijke en mondelinge communicatie in en buiten de organisatie, preventie van ziekenhuisinfecties, isolatiemaatregelen, beheersing van epidemieën, kwaliteitszorg en isolatiemaatregelen. In toenemende mate is er aandacht voor het preventiebeleid rond de resistentieproblematiek.

In Groningen betreft het een gecombineerde opleiding voor DIP werkzaam in een ziekenhuis, dan wel in de publieke gezondheidszorg. Dit heeft behalve doelmatigheid ook als voordeel het kennen van elkaars vakterrein en een betere communicatie in de praktijk. Voor het praktijkdeel van de opleiding DIP zijn momenteel 57 ziekenhuizen door het CZO erkend van waaruit de studenten hun duale opleiding volgen.

Via een wijde boog is er opnieuw een tweetal instituten dat zorgdraagt voor de opleiding DIP in Nederland. Doordat nu alle nieuwe aanvragen voor erkenning langs de nieuwe meetlat worden gelegd van inhoudelijke eisen en instituutseisen, zal een selectie van opleidingsziekenhuizen groeien, waarbij andere ziekenhuizen de opleiding zullen moeten staken. Een andere ontwikkeling is dat de bekostiging van de opleiding mogelijk wordt opgenomen in het Opleidingsfonds. Dit biedt in principe de mogelijkheid om boventallig op te leiden, wat de positie van de DIP zal veranderen: meer concurrentie en doorstroming. In- en uitstroom zullen zorgvuldig bewaakt moeten worden en hierin ligt mede een taak voor zowel de VHIG als de NVMM.



## Dankbetuiging

W. Boldewijn, T.J. Daha, J. Degener, Y. van Dijk, A.C.M. Gigengack-Baars, A.P.J. Haenen, S. Hochstenbach-Vernooij, T. Jansen-Vroonhof, T. Jilesen, A. Kurvers, W.L. Manson, A.J. Mintjes-de Groot, H.H.M. Meester.

## Referenties

1. Koeleman JGM, Verbrugh HA. Preventie bestrijding van ziekenhuisinfecties: wetten, richtlijnen en organisatie. NTMM 1999;4:115-21.
2. Rapport inzake richtlijnen ter preventie en bestrijding van ziekenhuisinfecties. 1966.
3. Huysmans-Evers AGM, Kolk MM van der. De epidemiologie van *S. aureus* in de chirurgische kliniek. NTvG 1966;31:1381-7.
4. Persoonlijke mededeling H.H.M. Meester.
5. <http://www.dthip.nl/wp-content/uploads/2014/03/1994-4-augustus-THIP.pdf> (geraadpleegd 25 okt 2016).
6. Erkenning van de opleiding ziekenhuishygiënist. Tijdschr Hyg Infectiepreventie 1994;4:150.
7. Persoonlijke mededeling Y. van Dijk, A. Haenen.
8. Projectgroep Vernieuwing opleiding ziekenhuis hygiëne. Van beroepsprofiel naar beroepsopleidingsprofiel, november 1991.
9. Kaan JA, Troelstra A, Vos, MC. Opleiding tot ziekenhuishygiënist. Ned Tijdschr Med Microbiol 2010;1:28-9.
10. [http://www.mmb-umcg.nl/pdf/Nieuwe\\_opleiding.pdf](http://www.mmb-umcg.nl/pdf/Nieuwe_opleiding.pdf) (geraadpleegd 25 okt 2016).
11. K. Boonstra K, Mes M, Detert Oude Weme A. Toezicht CZO gemoderniseerd. Ned Tijdschr Med Microbiol 2016;3:148-9.
12. Gigengack-Baars ACM, Lucas GHJ, Bonten MJM. Nieuwe opleiding deskundige infectiepreventie. Ned Tijdschr Med Microbiol 2012;20:2:76-7.

# 'The highly susceptible patient in the modern world'

Robbert G. Bentvelsen, dr. Caroline Schneeberger, Fleur M.H.P.A Koene, Elisa (Lisa) Mallinckrodt, dr. Gregorius (George) J. Sips



Het zilveren jubileumsymposium van de wetenschapscommissie van de NVAMM werd dit jaar georganiseerd in het Wereldmuseum te Rotterdam op 17 februari. De kwetsbare patiënt in onze huidige wereld stond centraal. Verbeterde neonatale zorg, de vergrijzing, geavanceerde behandelopties waardoor dodelijke ziektes chronische ziektes zijn geworden en exponentiële toename van migratie en reizen hebben geleid tot de opkomst van diverse groepen kwetsbare patiënten. Hoe moeten we omgaan met infectieziekten bij een kwetsbare patiënt? Verschillende sprekers gaven daar hun visie op.

## Personalised microbiology for the immunocompromised host - The need of metagenomics and metacompetence

Het wetenschappelijk programma werd geopend met een inspirerend betoog van prof. Alex Friedrich. Om een goede behandeling van de complexe patiënt te kunnen garanderen is het belangrijk dat er metacompetente teams worden gevormd waarin monovalente en polyvalente professionals nauw samenwerken. Aan de hand van zijn visiestuk *Verticaal verankerd, horizontaal verweven* liet hij zien hoe de grenzen tussen bacteriologie en virologie vervagen en er vanuit een patiëntgecentreerde visie moet

worden gedacht. Prof. Alex Friedrich sloot zijn betoog af met een visie op de toekomst waarin infectiologen, microbiologen en deskundigen infectiepreventie zich verenigen tot een sterk netwerk van 'hubs' en 'spokes', waarin kennis wordt gedeeld, kostenbeheersing mogelijk is en antimicrobiële resistentie zoveel mogelijk wordt beperkt.

## Pandemics in the 21st century

De tweede spreker van de dag was prof. Ab Osterhaus. De ondertitel van het symposium 'In the modern world' kwam goed naar voren in zijn presentatie over pandemieën in de 21<sup>e</sup> eeuw. Hierbij legde hij de nadruk op zoönosen. De toename van zoönosen is te wijten aan genetische adaptatie van het micro-organisme, aan veranderingen bij de host zoals demografische veranderingen en internationale migratie, en aan veranderingen in ecosystemen en intensieve veehouderij. Aan de hand van verschillende voorbeelden illustreerde hij het gevaar van zoönosen en het belang van internationale samenwerking.

## Global experiences (Asia)

Prof. Heiman Wertheim sloot het eerste ochtendblok af met een inspirerend verhaal over zijn ervaringen als voormalig hoofd van de Oxford University Clinical Research Unit in Hanoi, Vietnam. Armoede is en blijft een belangrijke

R.G. Bentvelsen, Leids Universitair Medisch Centrum, dr. C. Schneeberger, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, F.M.H.P.A Koene, Maastricht Universitair Medisch Centrum, L.M. Mallinckrodt, Universitair Medisch Centrum Groningen, dr. G.J. Sips, Erasmus MC Rotterdam. Correspondentieadres: dr. C. Schneeberger, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, e-mail: c.schneeberger@amc.uva.nl.

onderliggende factor voor de verspreiding van infectieziekten. Eén dode in de Verenigde Staten door een multiresistent micro-organisme staat op de voorpagina van alle kranten, hoewel in Vietnam doden door mazelen of een carbapenemase-resistente bacterie dagelijkse praktijk zijn. Prof. Heiman Wertheim benadrukte dat de juiste diagnostiek maar ook controle van de vaccinatiegraad door serosurveillance essentieel zijn om uitbraken te identificeren en in te dammen. Maar hoe doe je dat als je in heel Vietnam minder microbiologen hebt dan in de provincie Gelderland?



## Infants and infection

Dr. Gijs van Well ging in op de ontwikkeling van het immuunsysteem van het zeer jonge kind en de rol van perinatale infecties. Prenataal kunnen de maternale (chorion) en de foetale (amnion-) inflammatoire respons zowel een goed als een slecht effect op het kind hebben. Het is belangrijk dat men zich realiseert wat het effect is van het geven van vaccinaties op het zich ontwikkelende immuunsysteem. Levend verzwakte vaccins laten bij deze groep patiënten een verminderde antistofrespons zien en zijn niet veilig. Geïnactiveerde vaccins zijn veilig, maar hebben vanwege lage respons herhaling nodig om de effectiviteit te verhogen. Er wordt pas een adequate respons gezien op polysaccharidenvaccins bij kinderen ouder dan 2 jaar. Ten slotte ging dr. Gijs van Well in op het RIVAR-project: Risk-group Infant Vaccination Against Rotavirus. In dit project worden risicofactoren op ernstige rotavirusinfectie vastgesteld en wordt de jeugdige risicogroep gevaccineerd.

## Microbiologists can play an important role in identifying potential immunodeficiency

Primaire immuundeficiënties zijn zeldzame maar vooral moeilijk te herkennen ziekten. Prof. Esther de Vries liet aan de hand van een aantal casus zien hoe een arts-microbioloog kan helpen bij het identificeren van patiënten met een primaire immuundeficiëntie. Ze legde de nadruk op patroonherkenning waarbij bepaalde combinaties van patiëntkarakteristieken en (ingestuurde) diagnostiek een belletje moeten doen rinkelen. Het tijdig herkennen van een immuundeficiëntie kan veel schade voorkomen, zoals bronchiëctasieën als gevolg van verscheidene sudderende infecties in de longen.

## Infectious complications in solid-organ transplant recipients

Na de lunchpauze presenteerde de in Zwitserland werkzame Spaanse infectioloog dr. Oriol Manuel een eenvoudig model om het risico op (opportunistische) infectie in de eerste zes maanden na een transplantatie in te schatten. In de zogeheten 'simplicity score' kan met IgG, complement en CD8+ T-cellen, een stratificatie worden gemaakt in drie groepen. Infecties vanuit de donor zijn zeldzaam, er is een brede variëteit aan casus bekend. Het risico van het overbrengen van een infectie wordt afgewogen tegen het tekort aan organen en tijdsdruk. Ook foutpositieve bevindingen compliceren het screeningsproces, waar de HTLV-1-screening in de Verenigde Staten wordt uitgelicht. De met bijzonder resistente micro-organismen (BRMO's) gekoloniseerde kandidaat-ontvanger kan een risico vormen voor zichzelf en zijn omgeving, een probleem dat groeit met de toenemende resistentie. Uit de Swiss Transplant Cohort Study (STCS) werden infecties na transplantatie besproken. Dat waren voornamelijk bacteriële (ziekenhuis)infecties en virale ziekten als een infectie met het cytomegalovirus of het BK-virus.



## Fungal infections

De lezing van dr. Alieke Vonk focuste vervolgens op schimmelinfecties en vormde een kernachtige 'crash course' over mycologische diagnostiek van weefselsecties. Daarbij passeerden belangrijke aandachtspunten en mogelijke valkuilen de revue. Geleid door het adagium 'meten is weten' besprak ze hoe diverse schimmels, op grond van hun specifieke kenmerken, in histopathologische coupes betrouwbaar herkend en gedetermineerd kunnen worden. Ook benadrukte ze het belang van een goede samenwerking tussen arts-microbioloog en patholoog. Zij illustreerde dit alles met diverse voorbeelden uit de praktijk, en deed dat op een heel interactieve wijze. Een stroomdiagram en een leidraad met een twaalfal kernachtige aandachtspunten vormden de diagnostische kapstokken. Met het oog op adequate verslaglegging gaf ze ten slotte 'best practice recommendations' voor een goede, gestandaardiseerde rapportage van de gevonden bevindingen.

## Bacterial and parasitic infections, and immune disorders post-transplantation

Het eerste middagblok werd afgesloten door dr. Hetty Jolink. Bij transplantatiepatiënten, die risico lopen op bacteriële, fungale en virale infecties, biedt antimicrobiële therapie niet altijd soelaas. Gestoorde T-celimmunitet is de belangrijkste oorzaak van het falen van antivirale middelen. In analogie met de anti-CMV-seropositive donoren, die een significant betere 'sustained virological response' hebben op initiële therapie, is adaptieve immunotherapie vaak een remedie, waardoor minder behandelingen falen. Het isoleren van CMV-specifieke T-cellen werd als voorbeeld besproken, waarbij een vergelijkbare procedure wordt toegepast tegen

adenovirusziekte en EBV-geassocieerde lymfomen. Voor invasieve schimmelinfecties wordt onderzoek uitgevoerd naar adaptieve immunotherapie. Hier is de uitdaging echter groter vanwege de meer complexe cascade van de betrokken afweer. Nieuwe strategieën werden besproken, zoals 'third party donor-derived' T-cellen, die korter persisteren maar snel een hoge opbrengst geven, wat relevant kan zijn bij refractaire ziekte.

## Biologics and immunodeficiency

Het onderwerp van de presentatie van dr. Jan Damoiseaux was 'biologics and immunodeficiency'. Er bestaan drie effectormechanismen: plasmacellen, macrofagen en cytotoxische T-cellen.

Neutralisatie van de functie van de moleculen die zijn betrokken bij de inflammatoire respons, zoals bij biologics, geeft een groter risico op bepaalde infecties, afhankelijk van het molecuul dat wordt uitgeschakeld of geremd. Zo moet er bij anti-TNF $\alpha$ -therapie altijd worden gescreend op tuberculose, is influenzavaccinatie geïndiceerd en zijn levend verzwakte vaccins gecontra-indiceerd en moet men bedacht zijn op opportunistische infecties. Bij anti-B-cel-therapie is actieve hepatitis B een contra-indicatie. Dr. Jan Damoiseaux ging vervolgens in op het complexe complementsysteem en anti-C5-therapie (eculizumab), waarbij het geïndiceerd is te vaccineren tegen *Neisseria meningitidis*. Ten slotte legde hij uit hoe anti-integrinetherapie, zoals natulizumab bij MS, het risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie en (fatale) herpesvirusinfectie vergroot.

## Infection and immunity: challenges to healthy aging

Het lustrumsymposium werd afgesloten met een blik op het toekomstige werkveld, waarin een vergrijzende populatie een belangrijke rol zal spelen. Prof. Janet McElhaney hield een inspirerende lezing over infectie en immuniteit bij ouderen. Afgenomen immuniteit door veroudering van het immuunsysteem ('immunosenescence'), comorbiditeit en afhankelijkheid kunnen ouderen vatbaarder maken voor infecties en tegelijkertijd hun respons op vaccinatie negatief beïnvloeden. Daarbij liet prof. Janet McElhaney juist zien dat de morbiditeit en mortaliteit als gevolg van

infectieziekten onder ouderen significant is. Zij illustreerde dit laatste aan de hand van diverse klinische casus en overzichtsfiguren, waarbij een toenemende kwetsbaarheid en score op de zogeheten 'frailty index' terugkerende kernbegrippen vormden. Ten slotte besprak zij het grote belang van effectievere vaccins voor ouderen, met een focus op vaccinatie voor influenza en varicellazostervirus.

Het programma werd op zeer adequate wijze voorgezeten door dr. Annemiek van der Eijk en dr. Ann Vossen. Hun voorzitterschap kenmerkte zich door leuke interactie met de diverse sprekers en actieve deelname tijdens de wetenschappelijke nabesprekingen. Al met al was het een zeer geslaagde dag met een zilveren randje.



## In memoriam Jan Cornelis de Jong (1935-2017)

Op 15 april 2017 overleed op 81-jarige leeftijd Jan Cornelis de Jong.

Velen zullen zich de jaarlijks terugkerende voordrachten van Jan de Jong herinneren bij het toenmalige RIV en bij de jaarvergadering van de Nederlandse werkgroep Klinische virologie, wanneer hij het lopende influenzaseizoen besprak. Weer of geen weer, influenza in het land of niet, Jan wist er met zijn grote precisie altijd een interessante lezing van te maken.

Jan de Jong begon zijn studie scheikunde als zeventienjarige aan de Universiteit van Utrecht, waar hij later ook wetenschappelijk medewerker werd aan het Microbiologisch Laboratorium, met prof. dr. K.C. Winkler als hoofd. In 1967 promoveerde hij op het proefschrift 'Groe- en afstervingsverschijnselen bij virussen van poliomyelitis en mazelen'. Samen met Winkler publiceerde Jan in 1968 'The inactivation of poliovirus in aerosols', als onderdeel van zijn proefschrift. Ook Winkler had voor zijn studie geneeskunde op aandringen van zijn vader zich eerst bekwaamd in de scheikunde maar was na zijn kandidaatsexamen omgezwaaid naar de geneeskunde.

Na een periode als postdoc aan de Faculteit der Geneeskunde in Utrecht (1967 tot 1973) vertrok Jan naar het toenmalige RIV, waar hij hoofd werd van de afdeling Respiratoire virussen van het Laboratorium voor Virologie. Tot 1998 werkte hij daar en hij verwierf zich grote expertise op het terrein van vooral influenza- en adenovirussen. Met het adenoviruswerk begaf hij zich ook buiten het terrein van de respiratoire virussen, aangezien adenovirussen ook ooginfecties, gastro-intestinale infecties, hemorragische cystitis en bij immuungecompromitteerde patiënten ernstige infecties in meerdere orgaan-systemen kunnen geven. Zowel de adenovirusserotypen 37, 38 en 40 en 41 (darmpathogenen) als de adenovirussen 50 en 51 (vooral bij immuungecompromitteerde

personen) zijn voor het eerst beschreven door Jan en zijn groep op het RIV, dat later RIVM werd.

Ondanks de grote internationale waardering voor de succesvolle influenza- en adenovirusgerelateerde werkzaamheden van Jan, werden deze in de jaren negentig niet meer als kernactiviteit van het RIVM gezien. Dit leidde ertoe dat Jan in 1998 met vervroegd pensioen ging en zijn werk voortzette bij het Nationaal Influenza Centrum, dat nu is gestationeerd bij het de afdeling Virologie van het Erasmus MC in Rotterdam. Geleidelijk verplaatsten zijn onderzoekswerkzaamheden zich naar Viroclinics Bioscience B.V., een 'spin-out' van de afdeling Virologie.

In deze Rotterdamse tijd was Jan direct betrokken bij de ontdekking van nieuwe respiratoire virussen en veranderde transmissiepatronen van influenzavirussen. Het begon met het aantonen van een aviaire influenza A-virus H5N1 in een trachea-aspiraats van een drie jaar oud jongetje in Hongkong, dat overleed aan een acute influenzapneumonie, ARDS en met het syndroom van Reye als ziektebeeld. Het aantonen van een voor vogels hoog pathogeen



influenzavirus bij de mens was geheel onverwacht en aanleiding voor een vraag in het tijdschrift *Nature* of dit een waarschuwing moest zijn voor een toekomstige pandemie. Achttien mensen bleken toen met het aviaire H5N1-virus besmet, van wie er zes overleden. Het werd een aansporing tot intensieve monitoring van de epidemiologie en de verschijnselen van aviaire influenzavirusinfecties bij de mens.

In een publicatie in 2001 in *Nature Medicine* kon mede door toedoen van Jan's inzet, de isolatie worden beschreven van een tot dan toe onbekend humaan respiratoir virus, geïsoleerd uit jonge kinderen met ernstige luchtweginfecties: het inmiddels alom bekende humane metapneumo-virus. Ook werkte Jan mee aan het typeren van een nieuw coronavirus dat in 2004 kon worden aangetoond bij humane respiratoire infecties. Kortom, Jan was na zijn pensioen een geheel nieuwe en zeer succesvolle carrière gestart in Rotterdam als ontdekker van respiratoire virussen van de mens.

In 2013 gaf Jan een aantal van 28 publicaties op, terwijl dit volgens PubMed 137 zou moeten zijn. Na zijn pensioengerechtigde leeftijd zijn in totaal 50 publicaties verschenen, waarvan Jan auteur of mede-auteur was. Dit is een van de vele voorbeelden van zijn bescheidenheid, die niet gespeeld was. Ook uit de door hem opgegeven lijst van lidmaatschappen blijkt niet dat Jan in de internationale virologische wereld zeer werd gerespecteerd vanwege zijn expertise op het gebied van respiratoire virussen. Jan rapporteerde aan de WHO, was lid van het European Influenza Surveillance Network van het European CDC en van de Adenoviridae Study Group van het International Committee on Taxonomy of Viruses. Een laatste publicatie met Jan als co-auteur verscheen in 2014 in *Science* met als titel 'Antibody landscapes after influenza virus infection or vaccination'.

Met al zijn bescheidenheid was Jan zeer vasthoudend en het was niet eenvoudig om hem van mening te laten veranderen. Daarvoor moest je met steekhoudende argumenten en van goede huize komen.

Jans belangstellingen gingen niet uitsluitend uit naar de virologie. Je kon hem ook in het Concertgebouw te Amsterdam tegenkomen, op

het Museumplein, of op weg van het Rijksmuseum naar het Stedelijk Museum. Een eetafspraak bij zijn Indiase 'stamrestaurant' in Gouda werd steevast voorafgegaan door een 'guided tour' langs alle historische gebouwen van zijn stad.

Virologische congressen in veelal exotische oorden werden nauwgezet gepland met zus Cora, om er na afloop de cultuur 'op te snuiven'.

Zijn brede belangstelling besloeg politiek, geschiedenis en filosofische onderwerpen, voor sport had hij geen grote interesse. Fameus was zijn vraag "Heb je één minuutje voor mij?". Dan wist je dat je de komende anderhalf uur met Jan in gesprek en discussie zou zijn.

Kortom, met zijn weinig opvallende gestalte en spreekwoordelijke bescheidenheid is ons een markant en erudiet persoon, collega en vriend ontvallen die grote sporen in de virologie heeft nagelaten.

*Gerard van Doornum en Ab Osterhaus*

# Optimalisatie van antimicrobiële therapie door middel van PK/PD

Anne Reuwer (AIOS ETZ) en Elske Sieswerda (AIOS VUmc), namens alle medecursisten

In december 2016 / januari 2017 heeft voor de eerste keer de cursus "Optimalisatie van antimicrobiële therapie door middel van PK/PD" plaatsgevonden. Het doel van deze cursus was cursisten inzicht geven in farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van antibiotica. Gedurende de zesdaagse cursus in Lunteren gingen de docenten – prof. Johan Mouton, dr. Anouk Muller en mevrouw Femke de Velde – in op alle facetten van PK/PD. De volgende onderwerpen zijn besproken:

- basisfarmacokinetiek;
- de rationale voor de verschillende farmacodynamische indices van antibiotica-groepen;
- het vaststellen van breekpunten;
- het ontstaan van resistentie onder antibiotica;
- het doseren van antibiotica bij bepaalde resistentiemechanismen;
- de werking van bètalactamaseremmers;
- het effect van combineren van verschillende antibiotica;
- het modelleren op populatieniveau;
- overwegingen voor therapeutische drug monitoring;
- intrathecale toediening van antibiotica;
- het effect van patiëntkenmerken als obesitas, sepsis en hemodialyse op farmacokinetiek.

## Cursusopzet

Het cursusmateriaal omvatte ook een theoretisch handboek, een onlinecursus PK/PD en documentatie van diverse studies. De cursus werd afgesloten met een examen. De deelnemende AIOS medische microbiologie en artsen-microbioloog hebben handvatten gekregen waarmee zij doseringen van en de keuze voor antibiotica op rationele gronden kunnen aanpassen in specifieke situaties.

## Conclusie

De cursus bood een goede afwisseling tussen theorie, (reken)opdrachten en luchtigere onderwerpen zoals quizvragen in de avonden. Enkele verbeteringsuggesties daargelaten vinden de cursisten de cursus een verrijking voor het huidige curriculum medische microbiologie. AIOS en andere artsen-microbioloog zouden moeten overwegen deze leerzame cursus te volgen. Het is de intentie van de cursusorganisatie om de cursus jaarlijks te organiseren.

### OPTIMALISATIE VAN ANTIMICROBIËLE THERAPIE d.m.v. PK/PD

12-13 december 2016

9-10 januari 2017

23-24 januari 2017





## Promoties en oraties

### PROMOTIES

#### **16 januari 2017 - B.E. Ferro Ramos**

*Strategies to improve treatment of nontuberculous mycobacterial disease*

Promotores: prof. J.W. Mouton, prof. D. van Soolingen

Copromotor: dr. J. van Ingen

Radboudumc Nijmegen, afd. Medische Microbiologie. Erasmus MC, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten. RIVM, Bilthoven. Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity.

#### **13 februari 2017 - M. Ferdous**

*Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) from Humans in the Netherlands*

Promotor: prof. dr. A.W. Friedrich

Copromotor: dr. J.W.A. Rossen

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie.

#### **17 februari 2017 - A. Ceniceros-Medran**

*Bacterial natural products: Prediction, regulation and characterization of biosynthetic gene clusters in Actinobacteria*

Promotor: prof. dr. L. Dijkhuizen

Copromotor: dr. M. Petrusma

Rijksuniversiteit, afd. Microbiële Fysiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute.

#### **17 maart 2017 - E. Lanjouw**

*Chlamydia trachomatis: Clinical, bacterial, and host aspects of a silent love bug*

Promotor: prof. dr. S.A. Morré

Copromotores: dr. S. Ouburg en dr. J. Spaargaren

VUmc Amsterdam, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie.

#### **24 maart 2017 - R. Boerma**

*Prevention, suppression, and resistance: Antiretroviral treatment for children with HIV in sub-Saharan Africa*

Promotores: prof. dr. T.F. Rinke de Wit, prof. dr. M. Boele van Hensbroek

Copromotores: dr. J.C.J. Calis, dr. K.C.E. Sigaloff AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde en afd. Kindergeneeskunde.

Sectie Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en Aids.

#### **30 maart 2017 - I.M.L. About**

*Determinants of disease severity in children with viral lower respiratory tract infections*

Promotores: prof. dr. R. de Groot (emeritus) en prof. dr. P.W.M. Hermans

Copromotores: dr. J.G. Ferwerda en dr. M.I. de Jonge

Radboudumc Nijmegen, Laboratorium Kindergeneeskunde Infectieziekten.

#### **29 mei 2017 - K. Kuipers**

*Streptococcus pneumoniae carriage, the impact of intranasal vaccination and mucosal immunity*

Promotor: prof. dr. R. de Groot (emeritus)

Copromotor: dr. M.I. de Jonge

Radboudumc Nijmegen, Laboratorium Kindergeneeskunde Infectieziekten.

#### **8 juni 2017 - N. Langebeek**

*Treatment Adherence, Health Related Quality of life and Aging in HIV-1 infected patients*

Promotores: prof. dr. M.A.G. Sprangers, prof. dr. P. Reiss

Copromotor: dr. P.T. Nieuwkerk

AMC Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde en afd. Medische Psychologie Sectie Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en Aids.

## 9 juni 2017 - A. de Sousa Borges

*Come out and play. Exploring bacterial cell wall synthesis and cell division*

Promotores: prof. dr. D.J. Scheffers en prof. dr. A.J.M. Driessen

Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute.

## 20 juni 2017 - J.W. Swierstra

*Antibiotics and host responses in the pathogenesis of Staphylococcus aureus infection*

Promotor: prof. dr. H.A. Verbrugh (emeritus)

Copromotor: dr. W.J.B. van Wamel

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten.

## 26 juni 2017 - ing. G.C.A.M. Bokken

*Concurrent monitoring of Trichinella and Toxoplasma infections in pigs from controlled housing systems*

Promotor: prof. dr. F. van Knapen (emeritus)

Copromotor: dr. A.A. Bergwerff

Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde. Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS).

## 5 juli 2017 - M.K. Bomers

*A whiff of C-diff: using scent detection to diagnose Clostridium difficile infection*

Promotores: prof. dr. Y.M. Smulders, prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls

Copromotor: dr. M.A. van Agtmael

VUmc Amsterdam, afdeling Interne Geneeskunde en afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie.

## ORATIE

## 24 mei 2017 - Prof. dr. B.N.M. Sinha

Hoogleraar met leerstoel Medische Microbiologie, in het bijzonder Microbiële Pathogenese en Therapie

Titel oratie: "Focus by Diversification"

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie.