

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE

Visie

Van de redactie

Symposiumverslag

Outbreaks in ziekenhuizen: een zaak voor de zorginstelling alleen?

Thematisch inspectieonderzoek naar de kwaliteit van de medisch microbiologische laboratoria

Mw. drs. M.I. Esveld

Rubrieken

Promoties

Personalia

Agenda

Index twaalfde jaargang

1

advertentie C2

advertentie C₃

advertentie C4

Colofon:

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

NVMM-secretariaat

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

Redactie

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

Eindredactie

Mw. J. de Leeuw
 Van Zuiden Communications B.V.
 Postbus 2122, 2400 CC Alphen a/d Rijn
 Telefoon (0172) 47 61 91, fax (0172) 47 18 82
 E-mail deleeuw@zuidencomm.nl

Oplage

800 exemplaren, 4 x per jaar

Abonnementen

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

Advertentie-exploitatie

Van Zuiden Communications B.V.
 Telefoon (0172) 47 61 91



Auteursrecht en aansprakelijkheid

© Van Zuiden Communications B.V., 2005
 Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie.

Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176

| | |
|--|----|
| Visie | 2 |
| Van de redactie | 3 |
| Symposiumverslag | |
| Outbreaks in ziekenhuizen: een zaak voor de zorginstelling alleen? | |
| • Inleiding <i>Prof. dr. J.E. Degener</i> | 4 |
| • Outbreaks: nu ook in Groningen <i>J.P. Arends</i> | 6 |
| • Het drama voor de patiënt: de impact van resistente bacteriën op mortaliteit en morbiditeit <i>Dr. J.W. Mouton</i> | 9 |
| • Wanneer isoleren? <i>Prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls</i> | 12 |
| • Predicting the success of preventive measures in infection control using mathematical models <i>Dr. H. Grundmann, M. Bootsma</i> | 14 |
| • Praktijkvoorbeeld: impact op beleid en financiën van de instelling <i>M.P.M.H. Andriessen</i> | 17 |
| • Farmaco-economische evaluatie bestrijding MRSA-uitbraak <i>Prof. dr. D.M.J. Postma</i> | 19 |
| • Het paard van Troje: de visie vanuit de LCI, de GGD en verpleeghuizen <i>D. Beaujean, J.W. Smit</i> | 22 |
| • Overheidsbeleid, communicatie tussen instellingen en de media. Grenzen aan informatievoorziening? <i>J.K. van Wijngaarden</i> | 24 |
| Thematisch inspectieonderzoek naar de kwaliteit van de medisch microbiologische laboratoria <i>Mw. drs. M.I. Esveld</i> | 27 |
| Rubrieken | |
| Promoties | 28 |
| Personalialia | 29 |
| Agenda | 29 |
| Index twaalfde jaargang | 31 |

Commentaar op thematisch inspectieonderzoek naar kwaliteit van medische microbiologie

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) wil 'thematisch' onderzoek doen naar de kwaliteit van de medisch microbiologische laboratoria (zie p.27). Daarvoor wordt een vragenlijst aan alle microbiologische laboratoria verstuurd. Het invullen van de lijst zal de microbiologische laboratoria niet meer dan twee of drie uur tijd kosten. De tijd die het de inspectie kost om de gegevens uit te werken is (wijselijk?) niet vermeld. De microbiologische laboratoria doen op verschillende niveaus aan kwaliteit: externe kwaliteitsbewaking door middel van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML), accreditatie via de Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing op het gebied van Laboratoriumonderzoek in de Gezondheidszorg (CCKL) en visitatie door de beroepsgroep. De vraag is wat een nieuwe enquête zal bijdragen aan kwaliteitsverbetering van de infectieziektendiagnostiek.

Het verzoek van de IGZ om het kwaliteitshandboek van de NVMM te krijgen als hulp bij het opstellen van hun vragenlijst, bereikte de Commissie Kwaliteitsbevordering in dezelfde week dat het rapport van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR): *Proofs of good service provisions* verscheen. In het rapport constateert de WRR dat na een reeks van bezuinigingen, reorganisaties en bestuurlijke operaties nieuwe toezichthouders en strengere verantwoordingsprocedures met name in de zorg en welzijnswerk zijn ingesteld om te garanderen dat het geld goed wordt besteed. De WRR concludeert echter dat door deze achterdochtige benadering van het rijk veel menskracht en (publiek opgebracht) geld verloren gaan en dat dit nauwelijks leidt tot enige verbetering van de kwaliteit.

Natuurlijk zullen de microbiologische laboratoria (moeten) meewerken aan het invullen van de vragenlijst, maar of het eventuele rapport ook werkelijk tot verbeteringen bij de bestrijding van infectieziekten zal leiden, blijft voorlopig een vraag.

Dr. W.L. Manson, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Medische Microbiologie, Rijksuniversiteit Groningen, Hanzeplein 1, 9700 RB Groningen, voorzitter commissie Kwaliteitsbevordering NVMM.

Outbreaks in ziekenhuizen: een zaak voor de zorginstelling alleen?

Het is de schrik van elk ziekenhuis: een resistente bacterie die om zich heen grijpt. Afdelingen worden gesloten, materiaal vernietigd, patiënten geïsoleerd en besmette medewerkers naar huis gestuurd. Extreem dure en tijdrovende maatregelen om soms maar een zeer kleine kans op verspreiding of schade aan de patiënt uit te sluiten. Is dat wel nodig, nog afgezien van de vele emoties die deze acties bij alle betrokkenen teweegbrengen? En wordt het niet tijd voor een landelijk beleid?

Op 15 oktober 2004 organiseerde het K.F. Wenckebach Instituut Groningen het symposium *Outbreaks in ziekenhuizen. Een zaak voor de zorginstelling alleen?* in het Universitair Medisch Centrum te Groningen. Hier werd door deskundigen vanuit zowel medische, epidemiologische, verpleegkundige, sociale, politieke als bestuurlijke invalshoeken een antwoord op veelgestelde vragen geformuleerd.

Wij hopen dat de lezer van dit verslag daarmee zijn voordeel kan doen, wanneer onverhoopt geconfronteerd met alweer een outbreak.

De programmacommissie en redactie van het symposiumverslag,

Prof. dr. J.E. Degener¹, arts-microbioloog

Prof. dr. J.H. Zwaveling², chirurg-intensivist

C.L. Brugman³, hoofd K.F. Wenckebach Instituut Groningen

¹ Rijksuniversiteit Groningen, afdeling Medische Microbiologie, Hanzeplein 1, 9700 RB Groningen.

² Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Intensive Care, Hanzeplein 1, 9700 RB Groningen.

³ Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9700 RB Groningen.

Inleiding

PROF. DR. J.E. DEGENER

Besmettingen en infecties door bacteriën die zich in een ziekenhuis verspreiden en die ook weer kunnen uitdoven door hygiënische interventie, zijn op zichzelf geen nieuws. Al in de eerste helft van de 19^e eeuw wezen Holmes en Semmelweis op de noodzaak van hygiënische voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van epidemische verheffingen van koorts in het kraambed.

Trefwoorden: epidemische verheffingen

Persoonlijke hygiëne, toepassing van desinfectantia, steriel werken en het beschikbaar komen van antibiotica hebben in de 20^e eeuw ertoe geleid dat complexe medische ingrepen onder veilige omstandigheden kunnen worden uitgevoerd. Fataal verlopende postoperatieve infecties door stafylokokken en streptokokken, die voorheen eerder regel dan uitzondering vormden, zijn zeldzaam geworden.

Een kentering in dit succesverhaal is ontstaan door toenemende resistentie van bacteriën tegen antibiotica. *Staphylococcus aureus* is een bekend voorbeeld. Al snel na de klinische toepassing van penicilline in 1940, bleek dat stafylokokken een enzym kunnen maken dat het antibioticum onwerkzaam maakt.¹ Om die reden is het penicillinemolecuul synthetisch gemodificeerd zodat opnieuw een werkzame stof, meticilline, ontstond. Helaas was ook dit succes van korte duur en verspreidde zich in de kliniek meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Op grond van het resistentiemechanisme waarvan dergelijke bacteriën zich bedienen, moeten zij helaas worden beschouwd als resistent tegen een groot aantal antibiotica uit de groep van de penicillinen en cefalosporinen en bovendien vaak tegen een aantal andere werkzame stoffen, waarvoor additioneel resistentie is verworven. Er blijven in dat geval weinig therapeutische mogelijkheden over, waardoor meer risico ontstaat op schade voor de patiënt.

De dreiging die uitgaat van epidemische verheffingen van MRSA in ziekenhuizen is groot. Daarom heeft in Nederland de Werkgroep Infectiepreventie (WIP) een richtlijn geformuleerd ter ondersteuning van nationaal beleid om de verspreiding van MRSA te beperken.²

Ondanks alle inspanningen worden we met enige regelmaat geconfronteerd met de problematiek van verheffingen van besmettingen en infecties in zorginstellingen. MRSA is wellicht het meest bekende voorbeeld van een bacteriesoort die dit soort problemen kan veroorzaken, maar er zijn steeds meer bacteriesoorten die zich – ondanks het gebruik van antibiotica – kunnen handhaven en verspreiden. Sterker nog, het gebruik van antibiotica kan, naast hygiënische omstandigheden, een belangrijke rol spelen bij het overleven en verspreiden van bacteriën die resistent zijn. Epidemische verheffingen van multiresistente *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, vancomycine resistente enterokokken en andere soorten komen regelmatig voor. Voorts zijn er sporadischer of, als er min of meer toevallig goed naar wordt gekeken, andere algemene soorten die zich sluipend kunnen verspreiden.

De vraag is momenteel zelfs aan de orde of de gebruikelijk gevoelige en bij eenieder voorkomende colibacterie in de

toekomst nog wel goed te bestrijden is als meest voorkomende verwekker van infecties in het ziekenhuis. Recentelijk heeft zich in een ziekenhuis in Griekenland een colibacterie verspreid, die resistent is tegen antibiotica uit vrijwel alle beschikbare klinisch toepasbare groepen, inclusief de moderne en tot nu toe zeer effectieve carbapenems.³

Verspreiding van multiresistente of bijzonder aanvalskrachtige bacteriën in zorginstellingen heeft veel gevolgen voor de patiënt en zijn omgeving. Tijdens het symposium is daarom ingegaan op de vraag over de voorspelbaarheid van zulke gebeurtenissen. Is een risico-inschatting mogelijk en wat zijn de mogelijkheden voor preventieve interventie? Is bij de preventie een balans op te maken in termen van kosten en baten? Als een ‘ziekenhuisbacterie’ toch kans heeft gezien zich te verspreiden, wat is dan een goede *policy* tijdens de bestrijdingsinterventie? Hoe worden verantwoordelijkheden in de organisatie ter hand genomen? Hoe verloopt de regie het beste? Waar ontmoeten de zorg voor de patiënten, maar ook die voor medewerkers, elkaar? Wat kost de bestrijding en/of wat mag het kosten? Hoe wordt de berichtgeving naar binnen en naar buiten ter hand genomen?

Zijn er nog consequenties voor de contacten buiten het ziekenhuis of als de patiënt het ziekenhuis verlaat? Zijn er nieuwe bedreigingen van buiten te verwachten? Kan een zorginstelling dit soort problemen onder alle omstandigheden aan of is ondersteuning op landelijk niveau wenselijk en wie neemt hierbij de beslissingen? Ten slotte: hoe succesvol zijn we bij dit alles?

In Nederland hebben we, samen met de Scandinavische landen, te maken met een tamelijk uitzonderlijke situatie omdat het voorkomen van multiresistente epidemische stammen op een laag niveau is.⁴ Algemeen wordt dit gezien als een gunstig resultaat van het tot nu toe gevoerde *search and destroy*-beleid en een beperkte antibioticumconsumptie. In andere landen, met andere gebruiken, is niet zelden sprake van een continue ruis van zich verspreidende en zich handhavende MRSA- en andere probleembacteriën. Daar is lering uit te trekken. Het is wellicht met die intentie dat de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport recentelijk de Gezondheidsraad heeft verzocht om advies over het MRSA-vraagstuk. Gestelde vragen zijn: hoe blijft de balans gehandhaafd tussen inzet van de bestrijding en het probleem zelf, wanneer de omvang daarvan toeneemt? Is er ruimte om het beleid bij te stellen? Wat zijn de gevolgen voor de volksgezondheid wanneer het huidige beleid wordt losgelaten? Wat is de meest wenselijke aanpak, mede gelet op ontwikkelingen in het buitenland?

Uit dit verslag van een symposium, dat op 15 oktober 2004 door het K.F. Wenckebach Instituut in Groningen werd georganiseerd, zal blijken dat door de sprekers is getracht u een handreiking te geven ter beantwoording van al deze vragen die opkomen wanneer u onverhoopt (opnieuw) wordt getroffen door een multiresistente bacterie die zich handhaaft en verspreidt binnen uw instelling.

Referenties

1. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* 1940;146:837.
2. Werkgroep Infectie Preventie. MRSA algemeen. Richtlijn november 2003.
3. Scoulica EV, Neonakis IK, Gikas AI, Tselentis YJ. Spread of bla(VIM-1)-producing *E. coli* in a university hospital in Greece. Genetic analysis of the integron carrying the bla(VIM-1) metallo-beta-lactamase gene. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48(3):167-172.
4. European Antimicrobial Resistance Surveillance System annual report 2003. www.earss.rivm.nl.

Prof. dr. J.E. Degener, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Rijksuniversiteit Groningen, Hanzeplein 1, 9700 RB Groningen.

Outbreaks: nu ook in Groningen

J.P. ARENDS

In het hieronder volgende overzicht wordt onder een outbreak of epidemie verstaan: een situatie waarin twee of meer patiënten in de zorginstelling zijn besmet met hetzelfde micro-organisme. Hoewel onwenselijk, is niet elke besmetting met bacteriën in het ziekenhuis klinisch relevant. Van besmettingen door niet-virulente bacteriën die alleen onder zeer uitzonderlijke omstandigheden tot een infectie leiden, wordt eigenlijk nooit melding gemaakt.

Trefwoorden: outbreaks

Het meest in het oog springend en ook het meest zorgelijk zijn besmettingen met potentieel pathogene multiresistente micro-organismen, omdat de kans op falen bij een empirische behandeling met antibiotica bij een infectie reëel is. Er worden veel inspanningen verricht om het ontstaan van outbreaks te voorkomen (zie tabel 1).

Outbreaks met multiresistente micro-organismen worden in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) sinds 1994 geregistreerd. In de afgelopen tien jaar hebben zich ten minste negen belangrijke outbreaks voorgedaan. Een overzicht wordt gegeven in tabel 2. De toename na 1999 komt mogelijk door de invoering van een geautomatiseerde

Tabel 1. Maatregelen ter preventie van de verspreiding van multi-resistente micro-organismen in het UMCG.

Tabel 2. Overzicht van outbreaks met resistente micro-organismen in de periode 1994 – 2004.

| JAAR | BACTERIE (BRON?) | AFDELING | # PATIËNTEN | # MEDEWERKERS ('DRAGERS') | OVERDRACHT- 'SNELHEID'\$ (DAGEN) | OPNAME- STOP |
|--------|---------------------------------|------------------------|-------------|---------------------------|----------------------------------|--------------|
| 1994 | MRSA (Duitsland) | C4VA | 4 | 2 (0) | 7 | Ja |
| 1999 | <i>Klebsiella</i> (Polen) | NCIC* | 15 | 15 (2) | 2,7 | Ja |
| 2000 | <i>Serratia</i> (Leeuwarden) | C4VA/CHIC* | 11 | ND | 6,1 | Ja |
| 2000 | <i>Acinetobacter</i> (Heerlen?) | A3VA/CHIC*/E1IC* | 14 | 8 (0) | 4,6 | Ja |
| 2002-4 | <i>Serratia</i> | NCIC* | 15 | 1 (1****) | 20 | Nee |
| 2003 | <i>Klebsiella</i> (Peru) | M3VA/KINZ* | 11 | ND | 41 | Nee |
| 2003-4 | <i>E. faecium</i> ** | C4VA/CHIC*, E2VA | 10,6 | ND | 47 | Nee |
| 2003 | <i>S. aureus</i> *** | C3VA/C4VA | 18 | ND | 18 | Nee |
| 2003-4 | MRSA (R'dam??) | C4VA/CHIC*/THIC*/KIPI* | 29 | 17 (3) | 1,5 | Ja |

* Intensive care, overige verpleegafdeling.

** Bloedkweek-isolaten.

*** Wondinfecties ciprofloxacine- en co-trimoxazole-resistent.

**** 1 medewerker > 60 kweken positief, in periode 2002- 2004 (intermitterend).

\$ Gemiddelde van eerste isolaat eerste patiënt en eerste isolaat laatste patiënt (schijnbaar kort indien epidemie laat wordt herkend).

registratie van resistente micro-organismen. Om verspreiding van een epidemische stam te voorkomen is een opnamestop en sluiting van een afdeling een uiterste consequentie, wanneer de gebruikelijke isolatiecapaciteit tekortschiet. Afgezien van de soms ernstige klinische gevolgen voor de patiënt met een ziekenhuisinfectie, heeft sluiting een diepe impact op de dagelijkse gang van zaken in een instelling. In *tabel 2* is ook te zien dat het besluit tot sluiting is geassocieerd met bacteriestammen die in korte tijd worden overgedragen van patiënt op patiënt.

Opmerkelijk is dat in zeven van de negen outbreaks, intensive cares tien keer betrokken zijn geweest. Dat zijn duidelijk de kwetsbaarste afdelingen. De epidemie in de periode 2003-2004, veroorzaakt door een meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), is tot nu toe het meest intensief geëvalueerd. In dit artikel worden de microbiologische en ziekenhuishygiënische aspecten belicht. Grundmann¹ en Andriessen² belichten de epidemiologische modellering en bedrijfsorganisatorische kanten.

Op 5 december 2003 werd de chirurgische intensive care van het UMCG door de afdeling Medische Microbiologie op de hoogte gesteld van de vondst van een MRSA-stam bij één van de opgenomen patiënten. Dit was een onverwachte bevinding, omdat de patiënt niet bekend was met deze stam en geen risicodragende achtergrond had. De betreffende patiënt is vervolgens in isolatie verpleegd. Screening van de overige op de chirurgische intensive care opgenomen patiënten leverde in eerste instantie geen nieuwe gevallen op. Een

week later werd een tweede patiënt op een chirurgische verpleegafdeling positief gevonden met dezelfde MRSA-stam. Screening leverde deze keer zeven nieuwe positieve patiënten op. Er was sprake van een outbreak. De hierop genomen maatregelen zijn opgesomd in *tabel 3*.

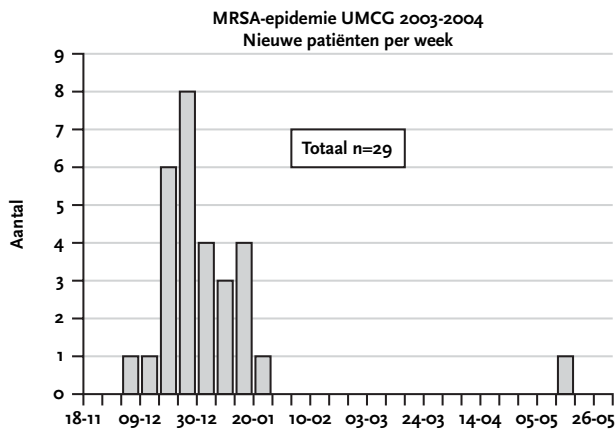
Nader typeringsonderzoek (enkele weken later door het RIVM) toonde duidelijk verwantschap met een stam die verantwoordelijk is geweest voor de recente grote Rijnmond-outbreak.³ Een epidemiologische link tussen een patiënt of medewerker van het UMCG en de Rotterdamse outbreak werd ondanks intensief speurwerk echter niet gevonden, zodat de echte index-case nog steeds onduidelijk is.

In het totaal zijn 29 patiënten besmet geraakt, verdeeld over drie intensive cares en één verpleegafdeling (zie *figuur 1*). 28 patiënten zijn voor het eerst positief bevonden in de periode van 5 december 2003 t/m januari 2004. Tien van deze patiënten lijken na het instellen van maatregelen alsnog besmet te zijn geraakt (aanvankelijk negatieve kweken, later alsnog positief). Een beperkt aantal patiënten heeft ernstige klinische gevolgen ondervonden van de besmetting, waaronder zes patiënten met positieve bloedkweken. Maatregelen zijn van kracht gebleven tot april 2004, toen de laatste positieve patiënt kon worden ontslagen. In mei werd de intensive care thoraxchirurgie opgeschrikt door een nieuw isolaat van de epidemische stam bij een acuut opgenomen patiënt. Het bleek dat deze patiënt eind december, ook op de intensive care thoraxchirurgie had gelegen, op de eerste dag na openstelling (nadat de intensive care eerst grondig was schoongemaakt).

Tabel 3. Overzicht van maatregelen in de kliniek en in het laboratorium naar aanleiding van een MRSA-epidemie in het UMCG.

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Instellen outbreakteam: <ul style="list-style-type: none"> - ziekenhuishygiënist, arts-microbioloog, arts en hoofdverpleegkundige betrokken afdeling(en), vertegenwoordiger directie, vertegenwoordiger ARBO, notulist, etc. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Communicatie: <ul style="list-style-type: none"> - 'dagelijks' bericht op intranet belangrijkste ontwikkelingen en maatregelen - informeer collega's van andere ziekenhuizen |
| <ul style="list-style-type: none"> • Betrokken verpleegafdelingen en intensive cares: <ul style="list-style-type: none"> - hygiëne optimaliseren, met name de handdesinfectie - opnamestop en overplaatsingsstop (C4VA, CHIC, C3VA, later ook THIC, KIPI) - 'cohortering' positieve patiënten - isoleren verdachte patiënten (contacten positieve patiënten) ten opzichte van de positieve patiënten en elkaar. Dit is niet eenvoudig, omdat het intensive-carepatiënten betreft die op een 'zaal' liggen - aparte verpleging voor positieve patiënten (voor artsen lukt dit meestal niet) - verpleging wordt per dag toegewezen aan positieve of negatieve patiënten |
| <ul style="list-style-type: none"> • Spoor potentiële contactpatiënten op: <ul style="list-style-type: none"> - herhaald kweken van de nog 'negatieve' patiënten op afdelingen met MRSA-positieve patiënten - alle patiënten die vanaf 21 oktober (opnamedatum eerste patiënt) op C4VA / CHIC hebben gelegen - ontslagen patiënten poliklinisch of thuis gekweekt (brief naar huisadres met kweekafnameset) - informeer collega's van andere ziekenhuizen bij overplaatsingen - signaleringssysteem met positieve en verdachte patiënten (heropname of polikliniek) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Kweek medewerkers: <ul style="list-style-type: none"> - gezien aanhoudende verspreiding, niet alleen neus, maar ook handen, keel, perineum. De bron die het frequents positief was, waren de handen! |
| <ul style="list-style-type: none"> • Laboratorium: <ul style="list-style-type: none"> - aparte logistiekmonsters van bekend positieve patiënten (cave laboratoriumbesmetting) - gebruik van selectieve voedingsbodems met zes verschillende antibiotica - gebruik van PCR waarmee epidemische stam snel kon worden herkend (7 dg/week) - extra administratief personeel (analytisch personeel was niet beschikbaar) |

Figuur 1. Aantal nieuwe patiënten per week gedurende de MRSA-epidemie.



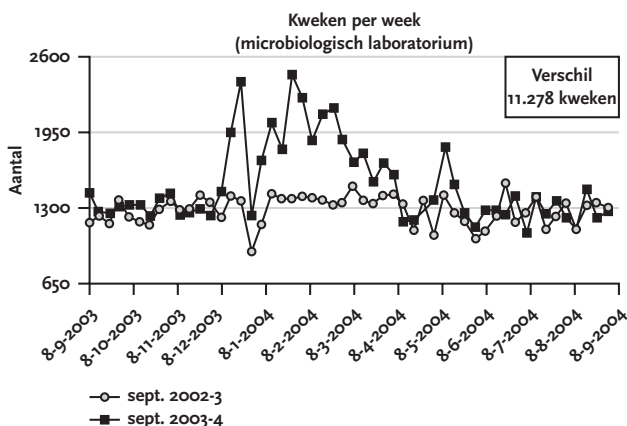
De patiënt werd pas tijdens de tweede opname voor het eerst gekweekt.

Tijdens deze episode zijn ruim 800 patiënten (mogelijke contacten) onderzocht op MRSA-besmetting. Daarnaast zijn ruim 2.000 medewerkers onderzocht, van wie 17 positief werden bevonden. Dit laatste betrof elf verpleegkundigen, twee fysiotherapeuten en vier laboratoriummedewerkers. Medewerkers werden bij voorkeur gekweekt, na terugkeer van huis en voordat de dagelijkse werkzaamheden werden opgevat.

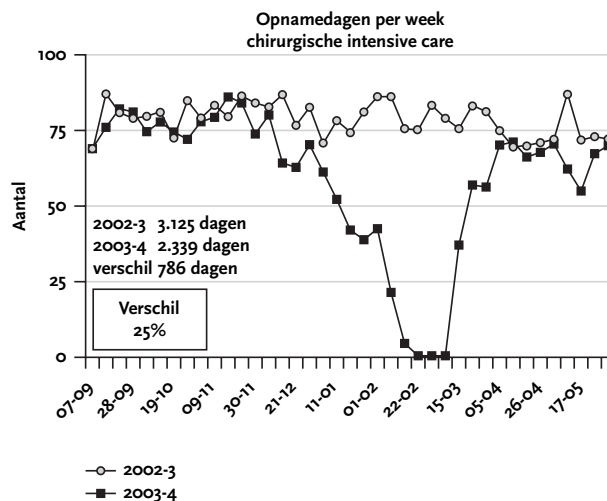
In *figuur 2* wordt getoond in welke mate de epidemie invloed heeft gehad op de workload van het laboratorium. Tijdens een periode van een half jaar is er een verheffing van ruim 11.000 kweken te zien. Het effect voor de chirurgische intensive care was ook groot. Het aantal opnamedagen was 25 procent lager dan het jaar ervoor (*figuur 3*). Het verlies aan opnamecapaciteit kon gelukkig grotendeels worden opgevangen door de drie andere volwassen intensive cares, waardoor het totale verlies slechts 4,5 procent bedroeg. De kosten hiervan worden toegelicht in de presentatie van Andriessen.²

Opgemerkt dient te worden dat de epidemie heeft kunnen ontstaan door late herkenning van de MRSA-stam. Het betrof een bacteriestam met zeer atypische groei, waardoor tijdens de beoordeling van kweken gemakkelijk verwarring kon ontstaan met in beginsel irrelevante flora. Mede omdat een aantal patiënten zwaar besmet was met de epidemische stam,

Figuur 2. Extra kweken door de MRSA-epidemie. Als referentie werd eenzelfde periode genomen één jaar voor de epidemie. Rond Kerst en Nieuwjaar is een duidelijke dip te zien in het aanbod. De laatste piek in april hangt samen met het openstellen van de intensive care en de omgevingskweken in periode.



Figuur 3. Opnamedagen chirurgische intensive care. Periode september 2002 – juni 2003 vergeleken met september 2003 – juni 2004.



kon de stam zich snel verspreiden. Er is tijdens de epidemie gebruikt gemaakt van een op ons laboratorium ontwikkelde snelle nieuwe detectiemethode, waarbij gebruik is gemaakt van data die zijn verkregen door een Japanse groep die een aantal MRSA-stammen is zijn geheel heeft gesequenced. Door deze PCR was het mogelijk deze MRSA direct in bouillon, van een gecombineerde neus-keel-rectumwondkweek, aan te tonen. Dit maakte het tijdens het verdere beloop van deze epidemie toch mogelijk om snel positieve patiënten en medewerkers op te sporen. Deze MRSA-PCR is tot juli 2004 ingezet bij alle surveillancekeuken van alle intensive-carepatiënten. Naar aanleiding van de ervaringen die in de afgelopen tien jaar met outbreaks in het UMCG zijn opgedaan, kan het volgende worden geconcludeerd:

- Ondanks een screeningsbeleid op multiresistente micro-organismen en een preventief isolatiebeleid, ontstaan toch telkens weer outbreaks.
- Ook na het nemen van de gebruikelijke en geadviseerde maatregelen worden toch nog nieuwe besmettingsgevallen waargenomen, waardoor extra maatregelen noodzakelijk zijn.
- De schijnbaar snelle verspreiding van deze MRSA-epidemie is mogelijk verklaarbaar doordat de epidemie mogelijk al langer bestond. Dit is waarschijnlijk het gevolg van het ongebruikelijke fenotype van de epidemische bacteriestam (de stam was niet herkenbaar als een *S. aureus*).
- De polymerase kettingreactie is als snelle en betrouwbare detectiemethode een aanwinst gebleken.
- Een nieuwe epidemie door herintroductie van deze atypische stam vanuit de patiëntenpopulatie rond het UMCG is niet uitgesloten (maar is tot begin februari 2005 nog niet waargenomen).

Referenties

- 1 Grundmann H. Predicting the success of preventive measures in infection control using mathematical models. Pp. 14-16.
- 2 Andriessen MPMH. Praktijkvoorbeeld: impact op beleid en financiën van de instelling. Pp. 17-18.
- 3 Melles DC, Hendriks WDH, Ott A, Verbrugh HA. Uitbraak van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) in de regio Rijnmond: grootste MRSA-epidemie in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd 2004;148(21):1038-43.

J.P. Arends, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen.

Het drama voor de patiënt: de impact van resistente bacteriën op mortaliteit en morbiditeit

DR. J.W. MOUTON

Trefwoorden: outbreaks, resistentie, mortaliteit

De meeste outbreaks met klinische gevolgen worden veroorzaakt door bacteriestammen die multiresistent zijn voor antibiotica. Dit is door Arends in zijn bijdrage opgemerkt.¹ Belangrijk hierbij is de vraag of de eigenschap resistentie van outbreakstammen een extra bijdrage levert aan morbiditeit vergeleken met hun gevoelige soortgenoten, die immers ook geregeld verantwoordelijk zijn voor ziekenhuisinfecties. Alvorens hier nader op in te gaan, is het goed om stil te staan bij de vraag wat precies wordt bedoeld met resistentie.

De kwantitatieve maat die wordt gebruikt om de activiteit van een antibioticum weer te geven is de minimaal remmende concentratie (MRC). Boven een bepaalde waarde, het gevoeligheids criterium, wordt een micro-organisme resistent genoemd. Er wordt aangenomen c.q. is aangetoond dat de effectiviteit van het middel dan zeer gering is. De uitgangspunten die worden gehanteerd om dit gevoeligheids criterium vast te stellen – en daarmee dus onderscheid te maken tussen gevoelige en resistente bacteriën – zijn pas sinds kort redelijk uniform. In de landen binnen de Europese Unie, vooral in de Noord- en West-Europese landen, waren de definities en uitgangspunten voor het begrip resistentie tot 2003 verschillend. Deze hebben geleid tot interpretatieverschillen met betrekking tot het vaststellen van de gevoeligheid van micro-organismen.²⁻⁸ Daarnaast werden – en worden nog steeds, vooral in de zuidelijk Europese landen – definities en criteria gehanteerd op basis van de Amerikaanse criteria, de NCCLS⁹, die zelf echter tot voor kort weer heel andere uitgangspunten kende.¹⁰ Een voorbeeld is te zien in tabel 1, waar de gevoeligheids criteria staan vermeld van *Escherichia coli* voor cefotaxim.

De uitgangspunten die worden gebruikt voor het vaststellen van gevoeligheids criteria vormen een belangrijke oorzaak

Tabel 1. Gevoeligheids criteria van *E. coli* voor cefotaxim in verschillende landen.

| COMMISSIE | LAND | S ≤ / R > * (MG/L) |
|-----------|-----------|-----------------------|
| BSAC | Engeland | 2 / 2 |
| CA-SFM | Frankrijk | 4 / 32 |
| CRG | Nederland | 4 / 8 |
| DIN | Duitsland | 2 / 8 |
| NCCLS | VS | 8 / 32 |
| NWGA | Noorwegen | 1 / 2 |
| SRGA | Zweden | 0,5 / 1 |

*Indien het oorspronkelijke document ≥ in plaats van > hanteerde, zijn de waarden geconverteerd naar een waarde die een tweevoudige dilutie lager ligt om vergelijkbaarheid te vergroten. S = gevoelig; R = resistent

voor verschillen tussen deze criteria (tabel 1). Dit hangt samen met het feit dat achter het woord resistentie verschillende betekenissen schuil kunnen gaan. Het is van belang onderscheid te maken tussen de begrippen *klinische resistentie* en *microbiële resistentie* sic. Met klinische resistentie wordt meestal bedoeld dat een middel klinisch niet meer werkzaam is. Het gaat hier om een samenspel van intrinsieke gevoeligheid van het micro-organisme, de dosering van het middel en de farmacokinetische eigenschappen van het middel; kortom het totaal aan farmacodynamische eigenschappen. Microbiële resistentie sic gaat uit van het micro-organisme zelf en indien een resistentiemechanisme aanwezig is, behoort de stam niet tot de wild-type populatie. Het mag duidelijk zijn dat deze verschillen leiden tot een verscheidenheid aan criteria voor het bepalen van resistentie. Het is belangrijk er op te wijzen dat resistentiepercentages genoemd in surveillance-onderzoeken afhankelijk zijn van de gehanteerde gevoeligheids criteria. Resultaten mogen niet zomaar klakkeloos met elkaar worden vergeleken.¹¹ Dit probleem speelt zelfs binnen Nederland, aangezien een aantal Nederlandse laboratoria (helaas) Amerikaanse richtlijnen hanteert. De gevoeligheids criteria liggen in de Verenigde Staten (VS) veelal hoger, en in een aantal gevallen aantoonbaar onterecht. Dit kan in voorkomende gevallen leiden tot een onderschatting van het resistentiepercentage in klinische zin.

Onderscheid maken

Een commissie van de *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) heeft met succes geijverd voor harmonisatie van het begrip resistentie tussen de Europese landen. De definitie die thans door deze *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) wordt gehanteerd, luidt: "Bacteria are defined as resistant by a level of antimicrobial activity associated with a high likelihood of therapeutic failure"¹², waarbij de kwantitatieve maat die wordt gebruikt om het onderscheid te kunnen maken tussen gevoelige en resistente bacteriën de MRC is. Voorbeelden van klinisch onderzoek waarbij de hoogte van de MRC van het voorgeschreven antibioticum ten opzichte van de verwekker goed correleert met het slagen of falen van de behandeling, zijn te geven voor patiënten met acute middenoorontsteking.¹³ Patiënten met infecties met voor azitromycine gevoelige pneumokokken hebben een significant betere klinische respons dan patiënten met resistente stammen. Een vergelijkbaar resultaat wordt gezien bij middenoorinfecties veroorzaakt door cotrimoxazolgevoelige of -resistente *Haemophilus influenzae*.¹⁴ Ook voor pneumonieën veroorzaakt door pneumokokken is dit aangetoond.¹⁵⁻¹⁶ In de meeste recente onderzoeken wordt het onderscheid tussen klinisch gevoelig dan wel resistent gemaakt op basis van farmacodyna-

mische eigenschappen.¹⁰ Dit is nu ook een van de belangrijkste uitgangspunten van de EUCAST bij het vaststellen van klinische breekpunten.¹⁷

Een andere benadering om onderscheid te maken tussen gevoelige en potentieel resistente stammen is het aantonen van een resistentiemechanisme bij de bacterie. Zo'n mechanisme, bijvoorbeeld de productie van een antibioticuminactiverend enzym als een *Extended Spectrum Betalactamase* (ESBL), kan bij voldoende expressie in de bacterie verantwoordelijk zijn voor het falen van de behandeling. Dit is inmiddels in verschillende onderzoeken bij patiënten aangetoond.¹⁸⁻²¹ Een hogere MRC op basis van ESBL-productie had een verhoogde kans op falen van therapie tot gevolg. Een ander voorbeeld is de methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA; zie onder).

Beide definities van resistentie kunnen tot gevolg hebben dat 1) een stam met een resistentiemechanisme toch klinisch gevoelig is 2) een stam zonder resistentiemechanisme niet of onvoldoende wordt geëradiceerd, doordat de concentraties die haalbaar zijn in de patiënt op de plaats van de infectie daarop geen uitzicht bieden. In een groot aantal gevallen gaan de conclusies gebaseerd op beide criteria gelijk op, zoals in de meeste gevallen van ESBL-producers en MRSA's. Gezien het thema van deze conferentie is de vraag van belang of (multi)resistente outbreakstammen een extra risico met zich meebrengen voor de patiëntveiligheid. Eigenlijk is die vraag al beantwoord met de definitie van het begrip klinische resistentie. Daarin staat immers expliciet dat een patiënt die wordt behandeld voor een infectie door een bacteriestam die resistent is voor het ingezette middel, een hoog risico heeft op het falen van de therapie. Wel dient natuurlijk te worden aangetoond, niet alleen verondersteld, dat dit laatste het geval is. Hierboven is daar al een aantal voorbeelden van genoemd. Een overzicht van bacteriesoorten die verantwoordelijk zijn voor de huidige resistentieproblematiek wordt gegeven in tabel 2.²²

MRSA

Hieronder zal ik nog nader ingaan op de MRSA. In verschillende onderzoeken is gekeken naar het beloop van infecties veroorzaakt door zowel methicillinegevoelige als methicilline-resistente *S. aureus*-stammen. In een prospectief onderzoek betreffende 815 gevallen bleek de sterfte direct gerelateerd aan de infectie: 5,1 procent voor infecties door gevoelige stammen en 11,8 procent voor infecties door resistente stammen (relatief risico 2,32, 95% CI 1,42-379).²³ In een meta-analyse van 31 onderzoeken met in totaal 3.963 patiënten met bacteremieën door *S. aureus*, waarvan 1.360 met MRSA en 2.603 met gevoelige *S. aureus* (MSSA), blijkt het risico op sterfte bij MRSA gemiddeld twee keer verhoogd te zijn.²⁴ Dit verandert niet (OR 1,88, 95% CI 1,32-2,18) wanneer wordt gecorrigeerd voor versturende factoren (*confounders*) zoals verschillen in ernst van onderliggende ziekte, soort specialisme waar de betreffende patiënt is ondergebracht, ligduur in het ziekenhuis, leeftijd van de patiënt, enzovoort.

Veel ernstige infecties in het ziekenhuis gaan gepaard met bacteremie en sepsis. Dit geldt voor MRSA en MSSA, maar ook voor andere infecties. Wanneer niet kan worden gewacht op de laboratoriumuitslagen, zal een empirische behandeling moeten worden begonnen. Een onjuiste antibioticumkeuze kan ernstige gevolgen hebben voor het verdere beloop van de infectie. De kans hierop is aanzienlijk groter bij resistente stammen. Zo is de sterfte bij bacteremie en sepsis aanzienlijk

Tabel 2. Overzicht van bacteriesoorten waarbij toenemende resistentie voor een wezenlijk probleem in de behandeling van patiënten zorgt, onderverdeeld naar Gram-negatieve en Gram-positieve micro-organismen, als wel in het ziekenhuis ('nosocomiaal') als buiten het ziekenhuis.

| ZIEKENHUIS | BUITEN ZIEKENHUIS |
|--|-----------------------------------|
| Gram-negatief | |
| <i>Acinetobacter</i> sp. | <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Citrobacter</i> sp. | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| <i>Enterobacter</i> sp. | <i>Salmonella typhi</i> |
| <i>Klebsiella</i> sp. | <i>S. typhimurium</i> |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | |
| <i>Serratia marcescens</i> | |
| Gram-positief | |
| <i>Enterococcus</i> sp. | |
| Vancomycine-resistente enterococci (VRE) | <i>Enterococcus</i> sp.: VRE |
| Coagulase-negatieve Staphylococcus | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| MRSA | MRSA |
| MRSA heterogeen-resistent | <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| voor vancomycine | <i>Streptococcus pyogenes</i> |

hoger als antibiotica worden ingezet waarvoor de bacterie ongevoelig is, en varieert in diverse onderzoeken van 10-30 tot 60 procent, afhankelijk van de patiëntenpopulatie.²⁵⁻²⁸

Het probleem is dat er voor de huidige middelen bij resistentie weinig of geen alternatieven zijn. En als ze er wel zijn, zijn ze veel duurder. In de VS, zo is recentelijk uitgerekend, lopen jaarlijks 2 miljoen patiënten een ziekenhuisinfectie op, van wie er 90.000 overlijden als gevolg van die infectie. Dit is een toename van bijna 700 procent ten opzichte van berekeningen uit 1992, toen het aantal 13.300 doden bedroeg.²⁹ Meer dan 70 procent van de ziekenhuisinfecties is het gevolg van (multi)resistente bacteriën, met als gevolg langere ziekenhuisopnames, minder optimale en/of duurdere behandeling. Indien het resistentiepercentage oploopt voor de gebruikelijke effectieve middelen komt het gebruik ervan bij blinde therapie in het geding. Blinde therapie met minder optimale middelen kan ook gevolgen hebben voor patiënten die achteraf micro-organismen blijken te hebben die wel gevoelig zijn voor de gangbare middelen. Verontwaardigd is ten slotte dat de ontwikkeling van antibacteriële middelen met een ander werkingsprincipe dan de bedreigde oude middelen, thans veel trager verloopt dan voor andere groepen geneesmiddelen.³⁰

De gesignaleerde problematiek rechtvaardigt een voortdurende pleidooi voor een stringent beleid ten aanzien van het voorschrijven van antimicrobiële middelen. Landen met een restrictief antibioticabeleid hebben aantoonbaar minder met MRSA en andere resistente bacteriesoorten van doen, dan landen waar een liberalere houding ten opzichte van het voorschrijfgedrag heerst.³¹⁻³³ De relatie tussen het gebruik van antibiotica en toenemende resistentie in een ziekenhuis werd reeds 30 jaar geleden in Nederland aangetoond.³⁴ De maatregelen die genomen moeten worden om resistentie te voorkomen, gelden nog altijd. Zorginstellingen dienen over maatregelen te beschikken waarmee kruisbesmettingen kunnen worden voorkomen en verder dienen ze te beschikken over een surveillancesysteem waarmee resistente bacteriën en ziekenhuisinfecties worden getraceerd, om, wanneer nodig, tijdig interventie maatregelen te kunnen treffen.

Samenvatting

Resistentie van bacteriën is een begrip dat meerdere betekenissen kent. In klinische zin wordt hiermee bedoeld dat de kans op falen van therapie groot is. Met de toename van (multi)resistente stammen neemt het aantal beschikbare effectieve antibiotica af. Patiënten met infecties door (multi)resistente stammen hebben een hoger risico op sterfte en/of op een gemiddeld langere ligduur in het ziekenhuis. Handhaving van een stringent beleid op het gebied van infectiepreventie en antibioticagebruik is derhalve dringend noodzakelijk.

Referenties

1. Arends JP. Outbreaks met multiresistente Gram-negatieve staven en MRSA : nu ook in Groningen. Ned Tijdschr Med Microbiol 2005;13.
2. Soussy CJ, Cluzel R, Courvalin P. Definition and determination of *in vitro* antibiotic susceptibility breakpoints for bacteria in France. The Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13(3):238-46.
3. MacGowan AP, Wise R. Establishing MIC breakpoints and the interpretation of *in vitro* susceptibility tests. J Antimicrob Chemother 2001;48(suppl 1):17-28.
4. Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Interpretatie van gevoeligheids-onderzoek en breekpunten van antibacteriële middelen in Nederland. Ned Tijdschr Med Microbiol 2000;8(3):79-81.
5. Mouton JW, Klingeren B van, de Neeling AJ, Degener JE. Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Het vaststellen van gevoeligheidscriteria voor antibacteriële middelen in Nederland: verleden, heden en toekomst. Ned Tijdschr Med Microbiol 2000;8(3):73-78.
6. Swedish Reference Group of Antibiotics. Antimicrobial Susceptibility Testing in Sweden. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1997;105S:5-31.
7. Bergan T, Bruun JN, Digraanes A, Lingaas E, Melby KK, Sander J. Susceptibility testing of bacteria and fungi. Report from 'the Norwegian Working Group on Antibiotics'. Scand J Infect Dis Suppl 1997;103:1-36.
8. Deutsches Institut für Normung. DIN 58 940-10, criteria for the categorization of the *in-vitro* activity of antimicrobial agents: Deutsches Institut für Normung, Beuth Verlag, 1990.
9. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; eleventh international supplement. M100-S11 (M7). Wayne: NCCLS; 2001.
10. Mouton JW. Impact of pharmacodynamics on breakpoint selection for susceptibility testing. Infect Dis Clin North Am 2003;17(3):579-98.
11. Mouton JW. Impact of Pharmacodynamics on Dosing Schedules: Optimizing Efficacy, Reducing Resistance, and Detection of Emergence of Resistance. In: Gould I, Meer J van der, editors. Antibiotic Policies: Theory and Practice. New York: Plenum Publishers; 2004. p. 387-408.
12. EUCAST. <http://www.srga.org/Eucastwt/eucastdefinitions.htm>. In; 2005.
13. Dagan R. Achieving bacterial eradication using pharmacokinetic/pharmacodynamic principles. Int J Infect Dis 2003;7 Suppl 1:S21-6.
14. Leiberman A, Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Press J, Yagupsky P, et al. Bacteriologic and clinical efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 2001;20(3):260-4.
15. Ambrose PG, Bhavnani SM, Owens RC, Jr. Clinical pharmacodynamics of quinolones. Infect Dis Clin North Am 2003;17(3):529-43.
16. Ambrose PG, Graseola DM, Graseola TH, Passarelli J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(10):2793-7.
17. EUCAST. www.eucast.org. In; 2005.
18. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001;39(6):2206-12.
19. Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenan AM, Lee N, Pegues DA, et al. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. Clin Infect Dis 2002;34(2):135-46.
20. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh MD, et al. Bloodstream infections caused by Enterobacter species: predictors of 30-day mortality rate and impact of broad-spectrum cephalosporin resistance on outcome. Clin Infect Dis 2004;39(6):812-8.
21. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(12):4574-81.
22. Levy SB. The 2000 Garrod lecture. Factors impacting on the problem of antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother 2002;49(1):25-30.
23. Melzer M, Ekyun SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. Clin Infect Dis 2003;37(11):1453-60.
24. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003;36(11):53-9.
25. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997;156(1):196-200.
26. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest 2002;122(1):262-8.
27. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. J Intern Med 1998;244(5):379-86.
28. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118(1):146-55.
29. NIAID. In: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2004.
30. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE, Jr. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. Clin Infect Dis 2004;38(9):1279-86.
31. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet 2001;357(9271):1851-3.
32. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Molstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis 2002;8(3):278-82.
33. EARSS. www.earss.rivm.nl. In; 2003.
34. Mouton RP, Glerum JH, Loenen AC van. Relationship between antibiotic consumption and frequency of antibiotic resistance of four pathogens – a seven-year survey. J Antimicrob Chemother 1976;2(1):9-19.

Dr. J.W. Mouton, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Weg door Jonkerbos 100, 6532 SZ Nijmegen.

Wanneer isoleren?

PROF. DR. C.M.J.E. VANDENBROUCKE-GRAULS

Al sinds de oudste tijden is de mensheid bekend met de besmettelijkheid van sommige ziekten, ook al bestond er geen besef van de mogelijke oorzaken. Patiënten met stigmatiserende ziekten, zoals lepra, werden uit voorzorg of uit andere, meer traditioneel religieuze, overwegingen geïsoleerd van de gemeenschap.

Trefwoorden: isolerende maatregelen

Melaatsheid, veroorzaakt door *Mycobacterium leprae*, is hiervan een voorbeeld. Ook trachtte men besmetting te voorkomen door epidemiehaarden te ontvluchten. De trek uit de stad tijdens uitbraken van de pest in de Middeleeuwen is hiervan een duidelijk voorbeeld. Hoe grote bevolkingsgroepen zich zullen gedragen tijdens een moderne epidemie, is moeilijk te voorspellen. Een rationele benadering van te nemen preventieve maatregelen is op zijn plaats. Gemakkelijker is aan te geven hoe moet worden gehandeld bij individuele patiënten met een vermoeden van, of met aangetoonde, ziekten waaraan risico's op verdere verspreiding zijn verbonden. Hieronder worden enige casussen gepresenteerd, waarbij de opties voor het tegengaan van verdere verspreiding zullen worden besproken.

Vijf casussen

Casus 1 werd opgenomen tijdens de SARS-coronavirus-epidemie in Zuid-Oost-Azië. Er bestond toen een vermoeden van een ernstige, onbehandelbare aandoening met hoge mortaliteit. Dit vormt met vergelijkbare besmettelijke letale aandoeningen een indicatie voor strikte isolatie.

Casus 2 en casus 4 betroffen opportunistische infecties, meestal ziekenhuisgerelateerd, waarvan de verwekkers zich met variabele snelheid door contact kunnen verspreiden. Er zijn geen of verminderde behandelopties. Voor personeel of bezoekers is er nauwelijks risico. Contactisolatie op een eenpersoonskamer voldoet.

Bij casus 3 gaat het om een *community acquired* luchtweg-infectie met een penicillineresistente pneumokok (PNSP). PNSP's komen voor in een beperkt aantal klonen, die zich

snel kunnen verspreiden onder de selectiedruk van antibiotica. Een patiënt met een besmettelijke luchtweginfectie met PNSP verdient daarom geïsoleerde verpleging met voorzorgsmaatregelen gericht op het voorkomen van aërogene besmetting. Casus 5 ten slotte, illustreert een klassieke situatie van kruisbesmetting in een ziekenhuis met een potentiële pathogeen, die zowel binnen als buiten het ziekenhuis kan zijn verworven. In dit geval een gevoelige, vaak wondinfecties veroorzakende *S. aureus*. Het betreft infecties met een gevoelige bacterie, met voldoende behandelopties. Als zo'n situatie door surveillance van postoperatieve wondinfecties wordt ontdekt, waarbij met behulp van een typeringstechniek wordt vastgesteld dat het om de verspreiding van een en dezelfde bacteriestam gaat, is het aangewezen om rond besmette patiënten extra 'barrière'-maatregelen te nemen in de zin van werken met schort en handschoenen.

Maatregelen

In de meeste gevallen ontstaat een indicatie voor isolerende maatregelen, doordat in het ziekenhuis één of meer patiënten zijn besmet of geïnfecteerd met een onverwacht opduikende nosocomiale resistente bacterie. Daar is moeilijk op te anticiperen. Een aparte categorie wordt echter gevormd door patiënten die hun resistente bacterie van elders, en meestal uit het buitenland meenemen. In een onderzoek met 1.167 van dergelijke patiënten kon worden aangetoond, dat 18 procent multiresistente micro-organismen bij zich droeg. MRSA was in bijna 5 procent aangetroffen, terwijl de prevalentie in Nederlandse ziekenhuizen minder dan 1 procent bedraagt. Dit geeft aan dat repatrianten uit buitenlandse ziekenhuizen

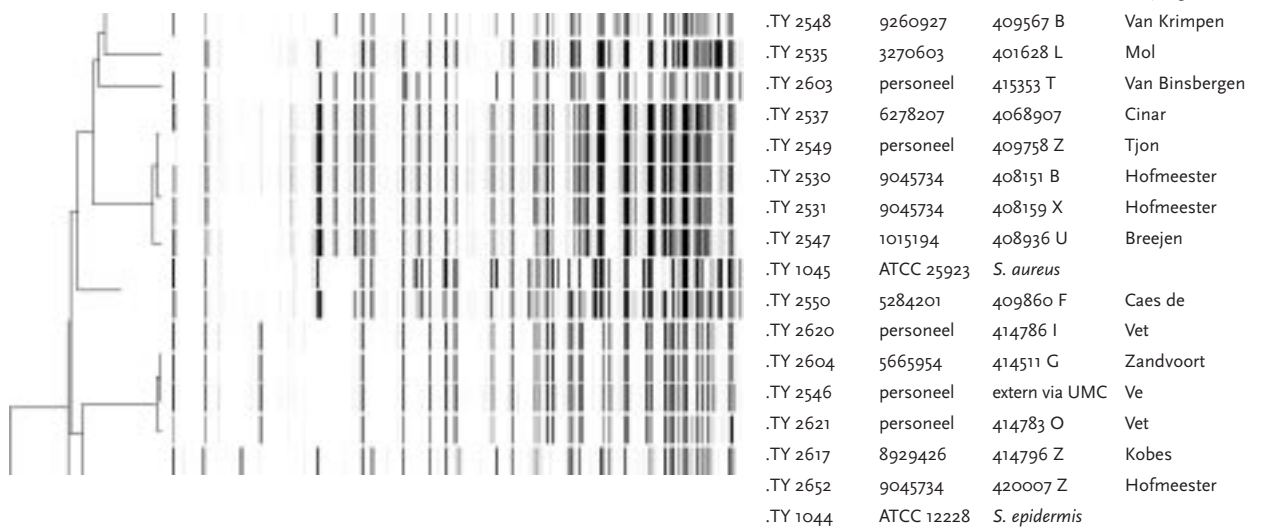
Tabel 1. Vijf casussen waaraan risico's op verspreiding zijn verbonden.

| CASUS | BEDREIGING | TRANSMISSIE | RISICO TRANSMISSIE | ISOLATIEMAATREGEL |
|---|--|-----------------|--------------------|-----------------------------------|
| 1. SARS | Onbehandelbare ernstige infectie | Lucht /contact | Matig | Strikt |
| 2. Multiresistente Gram-negatieve staaf | Onbehandelbare infectie | Contact | Matig tot groot | Contact, eenpersoonskamer |
| 3. PNSP* | Variabel ernstig. Verminderde behandelopties | Druppel contact | Matig | Contact/druppel, eenpersoonskamer |
| 4. VRE** | Variabel ernstig. Verminderde behandelopties | Contact | Matig tot groot | Contact, eenpersoonskamer |
| 5. Gevoelige <i>S. aureus</i> | Variabel ernstig. Goede behandelopties | Contact | Matig tot groot | Barrière, meerpersoonskamer |

* PNSP: *Penicillin Non Susceptible Staphylococcus pneumoniae*

** VRE: Vancomycine resistente enterokok

Figuur 1. DNA-fingerprints van verschillende clusters van endemische *S. aureus*- stammen. Techniek waarmee de verspreiding van de stam in casus 5 op een afdeling Chirurgie is aangetoond.



een risicogroep vormen, en dus dat een screeningsprocedure voor deze categorie de moeite waard is.

Samenvattend: wanneer zijn maatregelen nodig? Voor een besmettelijk micro-organisme dat:

- ernstige infectie kan veroorzaken en/of;
- resistent is tegen antibiotica van eerste keus;
- aanleiding heeft gegeven tot epidemie.

Welke maatregelen zijn nodig? Dit is afhankelijk van:

- wijze van verspreiding;
- besmettelijkheid;
- ernst van infecties die kunnen worden veroorzaakt.

Hoe zijn verwekkers te herkennen die aanleiding kunnen geven tot epidemieën in ziekenhuizen? Problemen kunnen zich voordoen met alle mogelijke soorten micro-organismen. Bij twijfel is nadere typering soms noodzakelijk, zoals bij casus 5, waar sprake is van een moeilijk van andere stammen te onderscheiden gevoelige *Staphylococcus aureus*. Een op nucleïnezuurdetectie gebaseerde typeringstechniek kan in dergelijke gevallen uitsluitel geven over de klonale verwantschap (figuur 1).

Voorbeelden van problemen met bekende multiresistente micro-organismen, die nopen tot preventieve actie zijn:

- meticilline-resistente *S. aureus* (MRSA);
- vancomycine- en amoxicilline-resistente enterokokken (VRE);
- penicillineresistente pneumokokken;
- multiresistente Gram-negatieve staven.

Ten slotte wordt een aanzienlijk deel van de problematiek veroorzaakt door import uit buitenlandse ziekenhuizen.

Literatuur

Kaiser AM, Schultsz C, Kruithof GJ, Debets-Ossenkopp Y, Vandenbroucke-Grauls C. Carriage of resistant microorganisms in repatriates from foreign hospitals to The Netherlands. Clin Microbiol Infect 2004 Nov;10(11):972-9.

Prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Vrije Universiteit medisch centrum, de Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.

Predicting the success of preventive measures in infection control using mathematical models

DR. H. GRUNDMANN, M. BOOTSMA

In order to predict the success of infection control measures in hospitals one needs to understand the underlying dynamics of transmission and/or emergence of bacterial pathogens in the context of health care settings. As these dynamics essentially involve two populations – microorganisms as well as the hosts – different approaches are necessary to unravel their mutual interactions.

Keywords: infection control, mathematical models, transmission

Averaging reiterative simulations using stochastic mathematical models can probably best capture the transmission dynamics between hosts, whereas pathogen populations are best described by ecological theory informed by population genetics. In the following, examples for both approaches are given.

Pathogen ecology

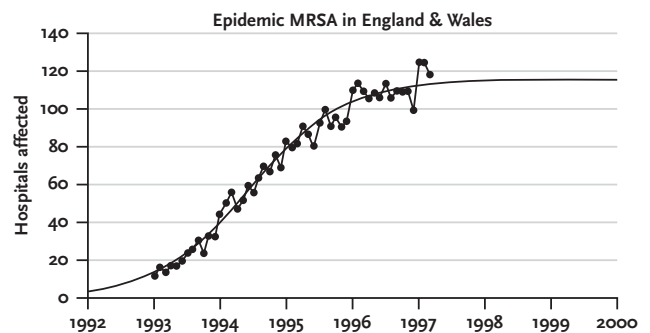
Infection control problems leading to increasing resistance rates or outbreaks in hospitals are basically the consequence of the sublime ability of microorganisms to seize ecological opportunities. Holding this view, it becomes clear that transmission as well as selection are both part of the same biological phenomenon. Thus, it is not surprising that selective fitness advantages (such as antimicrobial resistance) and breaches of basic hygiene measures mutually support each other and result in the expansion of antibiotic-resistant bacterial strains within the host population. This is frequently reflected by clonal population structures among successful nosocomial pathogens. But antimicrobial resistance is only one, albeit an important part of the fitness repertoire of those bacteria that thrive in hospitals. In MRSA and VRE for example, we observe the assembly of multiple genetic elements that provide fitness advantages and help maintain a limited number of clonal lineages which can expand on a global scale.^{1,2}

One such clone of MRSA is designated as sequence type 45 (ST45), which in fact was the cause of a larger outbreak at the Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) in late 2003. In *figure 1*, you see the number of outbreaks reported to the health authorities for England and Wales during the 1990's, caused by another successful clone, termed epidemic MRSA 16 or ST36.³

Transmission dynamics in Intensive Care Units

To describe host dynamics longitudinal studies that include observational investigations need to be carried out. In 1998, we conducted a cohort study in the Adult Intensive Care Unit of the University Hospital in Nottingham, UK, which was designed to address three pertinent questions: I) what proportion of MRSA is the results of transmission within the unit, II) how do patients that are involved in these events differ from those that escape transmission, and iii) what measures would be successful to control MRSA in this setting.⁴

Figure 1. Number of hospitals reporting outbreaks caused EMRSA16 in England and Wales.

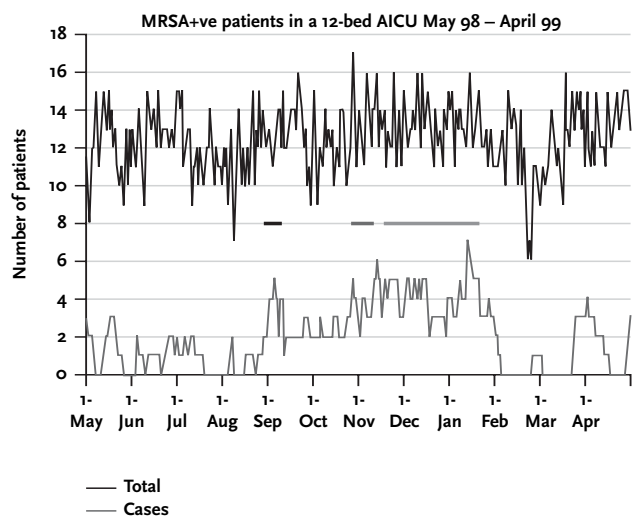


MRSA had reached highly endemic proportions at the time the study was carried out (*figure 2*).

The fact that most MRSA that was isolated from the patients during the one-year study period belonged to only two clones was undoubtedly not of much help to answer the first question. In contrast to more diverse pathogens, transmission episodes or chains of transmissions could therefore not be identified on the basis of highly discriminatory DNA typing techniques. Consequently, we identified clusters of cases (with the same indistinguishable genotype) using scan statistics that identifies cases that were unlikely to have happened by chance alone (*figure 2*).

Only about one third of the cases could be attributed to any of the clusters, leaving it open what had caused the two thirds of the sporadic cases. When contrasting the clustered cases with sporadic cases using logistic regression analysis, it could be shown that clustered cases were more likely treated during times when the staff-to-patient ratio was low. In contrast, sporadic cases were more likely to be admitted from other hospitals. Interestingly, clusters appeared to be more frequent in winter months when availability of hospital beds throughout the country is limited, a regular occurrence in England known as 'winter pressure'. Thus our data suggested that transmissions mainly happen when the workload for health care personnel is particularly high. This is in accordance with observational studies carried out in Switzerland that showed that compliance with hand hygiene (disinfection, washing etc) is lower during periods of high workload.⁵ To

Figure 2. Daily bed occupancy (upper line) and MRSA prevalence (lower line) in a 12-bed adult ICU. Black bars indicate periods with patient clusters.



further understand the relationship between contact pattern, cohorting levels and hand disinfection, we used our observational data and fitted transmission parameters into a mathematical model, based on the patient-vector-patient paradigm. When fitting our bimonthly observational data, we were able to demonstrate that the likelihood for outbreaks was not only highest in winter months but also correlated with understaffing (figure 3).

Based on the model predictions we concluded that compliance with hand hygiene had to increase by as much as 12 percent should there be a reduction of transmission below the epidemic threshold ($R_n < 1$, figure 4).

At the same time, improving staffing levels and thereby increasing the proportion of patient contacts with one-to-one dedicated nursing staff would have a similar effect. Improving staffing levels by restricting admission during winter months or employing additional staff would obviously be the more feasible option, since hand washing is unlikely to improve during periods of patient pressure and high workload.

Using the same compartment approach to describe the transmission dynamics, we fitted the patient admission and discharge data for MRSA+ve and MRSA-ve patients who were treated during an outbreak in late 2003 in the UMCG. We also included the catchment population size and the readmission frequencies for both patient groups as available from the patient administration system. With this approach we wanted to provide an estimate of the frequency of reoccurring outbreaks in the UMCG under the assumption of: I) no intervention, II) search and destroy policy (SDP) as currently recommended as Dutch policy, and III) SDP plus screening of all admissions to ICUs. The average behaviour of the models (average of 1000 simulations) suggested that under the non-intervention assumption, a stable endemic equilibrium will be reached in approximately five years from the latest outbreak. After this period, the average endemic prevalence predicted by the model for the hospital was 70 MRSA patients at any time. At the same time an approximate total population of 2000 would carry MRSA in the community. The effect of the rigorous contact screening as recommended by the SDP reduced MRSA carriage in hospitals. On average, only 1 MRSA

Figure 3. Observed prevalence (thick line) and average model predictions based on 1000 Monte Carlo simulations per observation day (dotted line). 5 percent of simulations were either above or below the thin lines. Average staff deficit (bimonthly values, squares) and effective MRSA case reproduction number (bimonthly values, circles).

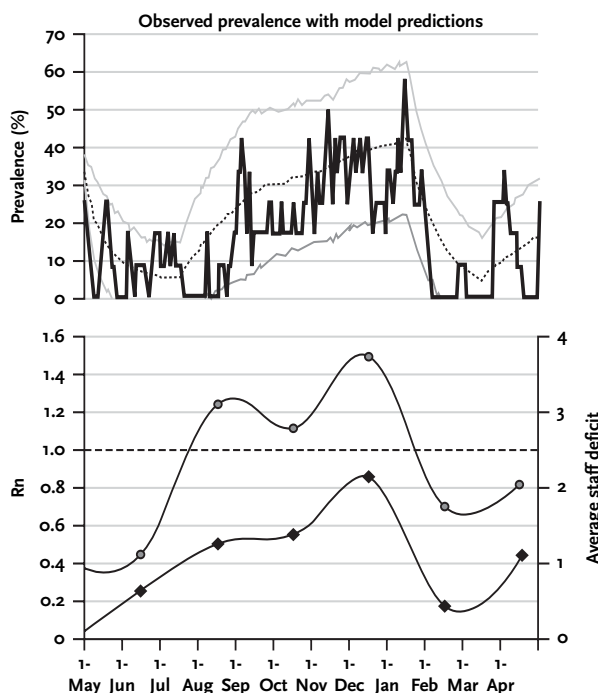
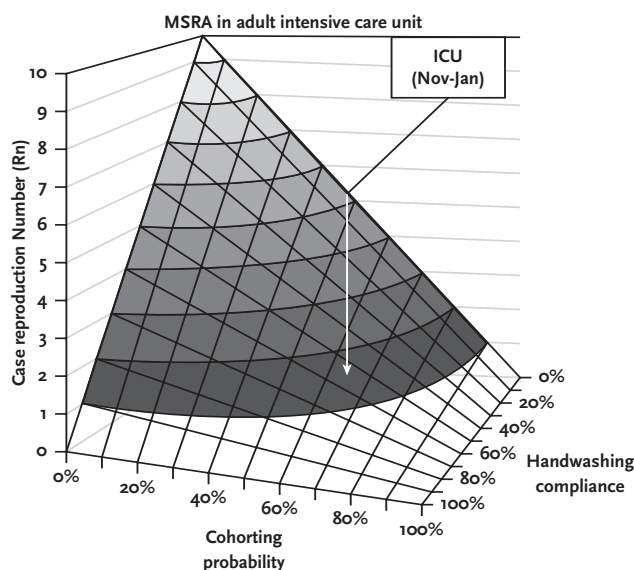


Figure 4. The effective MRSA case reproduction number (R_n) equals the number of secondary cases caused by transmission from an index patient who enters an MRSA-free ICU. The figure shows the effect of hand hygiene and the effect of restricting patient contacts to patient-dedicated health care workers (cohorting probability).



carrier can be expected. It is thus expected that SDP will control the problem if patient and population parameters remain the same over the next years. Nevertheless, the models predict that outbreaks will reoccur. In fact, their size will not diminish and outbreaks with 30 cases or more can be expected. More favourable are the predictions that were generated for the combination of SDP and admission screening on ICUs. Although the overall behaviour of the model did not differ significantly from the previous intervention scenario that resorted on SPD only, the expected sizes of reoccurring outbreaks will become considerably smaller, consisting of only 2-5 patients in most instances.

Ecological investigations and mathematical modelling contribute to a better understanding of the evolution of antibiotic resistance in health care settings. In particular mathematical modelling can address the effectiveness of different infection control measures in a more quantitative way and will allow estimates on their cost effectiveness.

References

1. Robinson DA, Kearns AM, Holmes A, Morrison D, Grundmann H, Edwards G, et al. Re-emergence of early pandemic *Staphylococcus aureus* as a community-acquired methicillin-resistant clone. *The Lancet* 2004, *in press*.
2. Willems RJJ, Top J, Santen M van, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, et al. Global emergence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* is caused by the clonal spread of a distinct nosocomially-adapted genetic complex. *Emerging Infect Dis* 2004, *in press*.

3. Austin DJ, Anderson RM. Transmission dynamics of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci in England and Wales. *J Infect Dis* 1999;179:883-91.
4. Grundmann H, Hori S, Winter B, Tami A, Austin D. Transmission of MRSA in an Adult Intensive Care Unit: fitting a model to the data. *J Infect Dis* 2002, 185:481-8.
5. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000;356:1307-12.

Dr. H. Grundmann¹, arts-microbioloog

M. Bootsma²

1. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, 3721 MA Bilthoven.
2. Universiteit Utrecht, faculteit Wiskunde en Informatica, Mathematisch Instituut, onder begeleiding van prof. dr. O. Diekmann.

Praktijkvoorbeeld: impact op beleid en financiën van de instelling

M.P.H.M. ANDRIESEN

Hoewel dr. J.P. Arends (zie pagina 6) in zijn presentatie heeft aangegeven dat de recente MRSA-outbreak in het Universitair Medisch Centrum Groningen een relatief korte outbreak was, is dit door het management absoluut niet op die manier, maar eerder als een ramp ervaren.

Trefwoorden: epidemische verheffingen, kostenepidemie

We hebben 171 dagen een soort fase rood gehad. Voordat gekoloniseerde units weer konden worden vrijgegeven, waren zij eerst bijna tot op slopershoogte ontmanteld, wat een gigantische investering in tijd en geld inhield. Eén van de verpleegafdelingen die buiten gebruik is geweest, was de afdeling C4VA. Dat is een verpleegafdeling waar levertransplantatiepatiënten, vaatpatiënten en abdominaal chirurgische patiënten liggen. Het is een uiterst gespecialiseerde unit voor vaak erg zieke patiënten, waarbij ook een heel duidelijke interactie is met de chirurgische IC. Als in die keten iets gebeurt, heeft dat een enorme impact op de zorgprogramma's. MRSA-patiënten worden door ons 'gestigmatiseerd'. In ons computersysteem hangen wij een vlaggetje aan de naam van een MRSA-patiënt en op het moment dat hij zich ergens hier in huis meldt, zie je mensen een maanpakje aantrekken, handschoenen aandoen, maskertjes voordoen en het MRSA-stigma achtervolgt een patiënt tot in lengte van tijden. Tijdens de outbreak is cohortering toegepast. We hebben geprobeerd om gekoloniseerde patiënten bij gekoloniseerde patiënten te leggen, de verdachte patiënten bij elkaar en de niet-besmette patiënten bij elkaar. Op het laatst hebben we een dependance van de chirurgische IC gebouwd op de verpleegafdeling C4VA. Op dat moment lagen daar niet veel patiënten meer. Daardoor waren we in staat om de chirurgische IC eerder schoon te maken en weer in gebruik te nemen.

Centraal beleidsteam

Wat doe je als ziekenhuis wanneer zich een MRSA-epidemie voordoet? En wanneer is er sprake van een epidemie? Als een microbioloog zegt dat het een epidemie is. Een microbioloog heeft daar vrij strikte opvattingen over. Op het moment dat er twee patiënten zijn, vindt men het eigenlijk al een epidemie. Hoe onaangenaam ook, op een gegeven moment kunnen we niet anders dan die boodschap accepteren, en gaan we een zeer ongewis pad op. De laatste epidemie heeft 171 dagen geduurd, en het kan kennelijk nog veel langer duren. Het kan ook korter, en daar proberen we natuurlijk op aan te sturen, bijvoorbeeld door centrale coördinatie, wat in de WIP-richtlijnen ook wordt aanbevolen.

Er zijn natuurlijk wel vaker patiënten met multiresistente micro-organismen en er wordt wel eens vaker voor een verpleegafdeling een tijdelijke opnamestop afgekondigd. Niet in al die gevallen is het nodig om het hele rampenscenario van het ziekenhuis in gang te stellen. We hebben wat dat betreft pragmatische afspraken. Op het moment dat het hele cruciale eenheden betreft, zoals IC's en wanneer er meer

specialismen/medische afdelingen bij zijn betrokken, gaan we over tot centrale coördinatie. Hiertoe wordt een beleidsteam samengesteld. Wij zijn vrij liberaal in de samenstelling van het beleidsteam. Dat betekent dat wij de mensen om wie het gaat aan tafel uitnodigen, dat wil zeggen vertegenwoordigers van de getroffen verpleegkundige eenheden en de medische afdelingen, meestal vertegenwoordigd door het afdelingshoofd of een *chef de clinique*. Verder worden vertegenwoordigers van de afdeling Medische Microbiologie uitgenodigd, van de dienst Arbeidsomstandigheden, Veiligheid en Milieu en van de dienst Voorlichting. Het beraad wordt voorgezeten door een vertegenwoordiger van de directie. Vervolgens ontstaat een meestal geanimeerde discussie, want wat vanuit microbiologisch en infectiepreventie oogpunt goed lijkt, is voor het ziekenhuis niet altijd goed, tenminste in de beleving van een deel van degenen die rond de tafel zitten. Bepaalde uitspraken hebben grote consequenties.

Afspraken en communicatie

We hebben eind april 2004 intern een evaluatie gedaan hoe het allemaal is verlopen met de MRSA-epidemie, en daar kwam uit dat iedereen heel tevreden was met de inspraak, maar dat het wel wat gestructureerder mocht. Dat is lastig, want iedere keer gaat het over andere aspecten. Toch zullen we proberen het beleid wat meer structuur te geven, zonder dat we afwillen van de betrokkenheid. Je moet soms fors ingrijpen in de bedrijfsvoering van afdelingen. Dat betekent dat patiënten moeten worden afgebeld, dat dingen niet mogelijk zijn. Dan is begrip van en draagvlak bij alle betrokkenen een essentiële voorwaarde.

Het is aan een beleidsteamtafel een spel van verfijndheid en nuance. Dat mag ook, maar op een gegeven moment moet er iets uitkomen wat in een bedrijf met 8.000 medewerkers ook te begrijpen en tevens uitvoerbaar is. Je moet nuances maken in het isoleerbeleid en beslissen of sloffen en maskertje wel of niet worden gebruikt. Op een bepaald moment zijn de regels vrij rigoureuze doorgevoerd: besloten is tot één maat en langs die lat meten we alles. Deze rigoureuze aanpak zal in de kosten wel zichtbaar worden.

Na de besluitvorming moet helder worden gecommuniceerd. Zo zijn IC's fysieke eenheden die moeten worden bediend door specifiek personeel. Het is zeer gewenst dat wanneer op zo'n besmette IC-unit bedden leegraken, de medewerkers van die IC op andere IC's, waarop een grotere bezettingsdruk komt, kunnen worden ingezet. Dan kun je de schade door onbezette IC-capaciteit beperken. Er dreigt dan echter

het gevaar dat gecontamineerde medewerkers naar andere IC's afreizen, zodat het probleem daar de kop opsteekt. Ook over dat risico hebben we vaak en indringend moeten spreken. Er is een grote behoefte aan informatie op maat. Dat is opgevangen met allerlei schriftelijke verwijzingen naar informatie op intranet. Ook liepen de best geïnformeerde medewerkers op een bepaald moment met een pieper rond, zodat ze op ieder moment konden worden gebeld met vragen. Dat werkte wel redelijk in het opvangen van de meeste onrust. Een neiging tot werkweigering hebben wij nooit bemerkt. Mensen waren gemotiveerd. Wel waren medewerkers bezorgd over de mogelijkheid MRSA-drager te worden, want als je chronisch MRSA-drager bent, dan kan dat je in je professionele beroepsuitoefening lelijk opbreken. Desalniettemin hebben we weinig gemerkt van ongenoegen of medewerkers met vluchtgedrag.

We zijn een groot ziekenhuis, en er zijn veel functies in de gezondheidszorg in Noord-Nederland. Dat betekent dat wij moesten overleggen met omliggende instanties. Op het moment dat er een MRSA-probleem speelt, wordt daar door de microbiologie zeer proactief op ingespeeld en wordt dat ook gecommuniceerd naar andere ziekenhuizen. Als het zekere tijd duurt, beginnen de media erop af te komen. Dat genereert weer onrust in de populatie en patiënten en bezoekers gaan bellen. Daar moet voldoende op worden ingespeeld.

De toezichthoudende organen willen graag op de hoogte worden gesteld. Met de Inspectie voor de Gezondheidszorg wordt overlegd, maar ook bij voorbeeld met de Cliëntenraad, die onze klanten representeert. Het is dus van belang in de breedte aandacht te hebben voor communicatie.

Evaluatie

Als ik terugkijk vanuit de stoel van de voorzitter van het beleidsteam, is me toch een aantal zaken opgevallen. Één daarvan is de handhygiëne. Het is redelijk bekend dat micro-organismen overdraagbaar zijn van de één op de ander en dat de meest simpele handeling, namelijk het wassen van handen, gigantische effecten heeft. Het blijft echter onvoorstelbaar ingewikkeld om iedereen daarvan te doordringen. Ondanks alle alcoholcontainers die we op elke plaats ophangen, blijft handhaving een enorm probleem, terwijl het handenwassen zo'n effectieve maatregel is.

Schokkend is het enorme aantal contacten waar je op bepaald moment mee van doen hebt. 2.000 medewerkers zijn dicht genoeg in de buurt van dit probleem geweest om dezen ten minste één keer te kweken. Dat is een kwart van het aantal medewerkers in dit ziekenhuis. Hetzelfde geldt voor het aantal patiënten, 600. Het zijn bizarre getallen.

Dan is er ten slotte een mooie anekdote over patiënten die als drager worden ontslagen. Daar was in het begin helemaal geen oog voor. Maar die mensen moesten natuurlijk voor controle weer terug naar het ziekenhuis. De informatievoorziening aan die mensen was, in alle commotie, sterk deficiënt. Dat leidde tot absurde situaties, zoals een man die niet meer naar de supermarkt durfde, omdat hij bang was dat hij de supermarkt zou besmetten. Mensen lijden daar echt onder, dat hebben we ons pas in een laat stadium gerealiseerd.

Het is dus van groot belang ook een beleid te hebben voor patiënten die het pand weer verlaten.

Kosten

Voor de beantwoording van de vraag 'wat kost een MRSA-epidemie een ziekenhuis?', kan een aantal componenten worden onderscheiden. Er is de component extra uitgaven en de component gederfde inkomsten. Hieronder is een overzicht van de extra uitgaven te zien:

Tabel 1. Kosten.

| Personele kosten | |
|-----------------------------|------------|
| Extra inzet eigen personeel | € 20.000 |
| Inzet uitzendkrachten | € 100.000 |
| Extra materiële kosten | |
| Geneesmiddelen | € 175.000 |
| Instrumenten | € 10.000 |
| Disposables | € 60.000 |
| Linnengoed | € 5.000 |
| Afvalverwerking | € 35.000 |
| Diagnostica | € 390.000 |
| Overig | € 2000.000 |

De extra inzet van eigen personeel viel mee. Er was grote bereidheid om meer arbeidsuren te maken en dat was, blijkt ook uit deze analyse, een vrij kosteneffectieve methode om zo'n probleem aan te gaan. We hebben veel geld uitgegeven aan allerlei zaken, en het mag duidelijk zijn dat de medische microbiologie nogal wat heeft verstookt in termen van extra diagnostica. U ziet een enorme post voor geneesmiddelen. Het was niet zo duur om deze patiënten te behandelen, maar hele voorraden geneesmiddelen moesten worden vernietigd, nadat besmetting op grote schaal was ontdekt in medewerkersruimten. Op een IC ligt voor een klein vermogen aan geneesmiddelen. Toen de laatste MRSA-patiënt daar was vertrokken, hebben we die geneesmiddelen vernietigd. Wat hier niet is opgevoerd, is bijvoorbeeld de tijd die het beleidsteam aan de oplossing van het probleem heeft besteed: datgene wat binnen de normale bedrijfsvoering op te lossen was. Dit is dus een lage kostenschatting.

De gederfde inkomsten hebben we verrekend met de extra bezetting in andere IC-eenheden. Toch loopt het in de papieren, met name het productieverlies, bijvoorbeeld bij de openhartchirurgie. Een paar openhartoperaties minder kost een ziekenhuis heel veel geld. Waarschijnlijk betreft het een heel conservatieve schatting. We hebben zo'n 1,7 miljoen euro uitgegeven aan de bestrijding van deze epidemie. Voor dat geld hadden ongetwijfeld andere, mooiere, dingen kunnen worden gerealiseerd.

Dr. M.P.H.M. Andriessen, directeur zorgfaciliteiten, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen.

Farmaco-economische evaluatie bestrijding MRSA-uitbraak

PROF. DR. D.M.J. POSTMA

De rol van farmaco-economische evaluatie neemt toe binnen de Nederlandse gezondheidszorg. Dit is met name het geval voor de extramurale geneesmiddelenvoorziening en de vergoedingsstatus van geneesmiddelen. Die toenemende rol vinden we tevens bij de infectieziektebestrijding zoals vaccinatie, screening en isolatie, en dit is ook het geval in internationaal perspectief (Canada, Australië en Engeland).

Trefwoorden: farmaco-economie, infectieziektebestrijding

Hieronder wordt eerst de farmaco-economie nader beschouwd, inclusief het hanteren van richtlijnen voor dergelijk onderzoek. Vervolgens wordt ingegaan op de kosten van MRSA-uitbraken in Nederland en farmaco-economische evaluaties daarvan in internationaal verband. Het artikel wordt afgesloten met enige conclusies die uit het beschikbare internationale onderzoek kunnen worden getrokken.

Farmaco-economie

Er kunnen drie typen farmaco-economische onderzoeken worden onderscheiden.¹ (I) In de kosten-batenanalyse gaat het uitsluitend om geld – kosten van de investering en baten van voorkómen medische kosten – en wordt de gezondheidswinst niet gekwantificeerd. Veel MRSA-uitbraakanalyses vallen in deze categorie. In de situatie waarin baten de kosten overtreffen is de methode veelal toereikend: er worden kosten bespaard terwijl (niet verder gekwantificeerde) gezondheidswinst wordt behaald. (II) Kwantificatie van die gezondheidswinst wordt echter van cruciaal belang indien de kosten de baten overtreffen. Dan wordt de vraag: hoeveel kost het netto (kosten minus baten) om een eenheid gezondheidswinst te bereiken? Bijvoorbeeld: hoeveel kost het om een infectie te voorkómen, een infectie te genezen of een levensjaar te winnen? Het betreft hier zogenaamde klinische uitkomsten. (III) Meer economisch is de benadering waarbij aan klinische uitkomsten ofwel gezondheidsstadia nut (utiliteit) wordt gekoppeld door middel van kwaliteit van leven. Dit leidt tot de zogenaamde kosten-utiliteitsanalyse, met de typerende uitkomst van netto kosten per gewonnen QALY (*quality-adjusted life year*).

Dergelijke analyses hebben momenteel in Nederland de meest duidelijke plek bij de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen in de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH). In de CFH worden adviezen opgesteld voor het College voor Zorgverzekeringen en het ministerie over vergoeding van individuele geneesmiddelen, zoals recentelijk onder andere bijvoorbeeld nieuwe HIV-middelen, anti-schimmelmiddelen en (lokale) antibiotica. Vanaf 1 januari 2005 is een farmaco-economisch onderzoek verplicht onderdeel van een aanvraag voor vergoeding door de fabrikant: een geneesmiddel moet nadat het kwalitatief goed, werkzaam en veilig is gebleken ('drie hordes') tevens aantonen dat het 'kosteneffectief' is ('vierde horde') om te kunnen worden toegelaten tot lijst 1B van het Geneesmiddelenvergoedingensysteem (GVS).

Naast een duidelijke plek voor de farmaco-economie bij nieuwe geneesmiddelen, zien we dat steeds meer grootschalige campagnes bij infectieziekten gepaard gaan met een gezondheidseconomische analyse, vaak verricht in het kader van de Gezondheidsraad: screening op *Chlamydia trachomatis*, grootschalige meningokokken- en pneumokokkenvaccinatie, hepatitisvaccinatie bij minderheden en de *switch* naar het acellulaire kinkhoestvaccin.²⁻⁷

Richtlijnen

Hoe verrichten we kwalitatief hoogwaardig farmaco-/gezondheidseconomisch onderzoek? Daarvoor zijn richtlijnen opgesteld.⁸ Dergelijke richtlijnen garanderen een bepaalde basis-kwaliteit, geven een kapstok voor beoordeling van een onderzoek en maken de vergelijking van onderzoeken mogelijk. Richtlijnen betreffen bijvoorbeeld het perspectief (gezondheidszorg of maatschappij in haar geheel?), adequate tijdshorizon (bijvoorbeeld minstens tien jaar voor *Chlamydia*-screening en veel korter voor antischimmelbehandeling), discontering (economen waarderen gebeurtenissen op verschillende tijdstippen in het heden en toekomst verschillend) en richtlijn-prijzen. Het laatste betreft met name hoe kosten te meten. De richtlijn geeft aan dat dit uit het maatschappelijk perspectief moet en niet vanuit het gezondheidszorg- of ziekenhuis-perspectief; met andere woorden: het maakt niet uit wie de kosten draagt, de verzekeraar, de gezondheidszorg of eventueel de patiënt zelf. Tevens impliceert het maatschappelijk perspectief dat naast de directe kosten van gezondheidszorg (op de juiste manier gemeten) ook de indirecte kosten van productie-verlies door bijvoorbeeld ziekteverzuim of ander tijdverlies moet worden meegenomen. Een andere richtlijn geeft een voorkeur voor kostprijzen aan, terwijl de ziekenhuisadministratie mogelijk meer gewend is te denken in termen van tarieven. Zo is er een richtlijn-prijs voor een ziekenhuis-verpleegdag, dat zal afwijken van het tarief of de kostprijs van een individueel ziekenhuis. Het gebruik van tarieven in farmaco-economische analyses is uitsluitend toegestaan indien kostprijzen op nationaal niveau ontbreken.

Kosten worden in farmaco-economisch onderzoek bekeken vanuit het opportuniteitskostenbegrip: waar had het bestede geld elders voor kunnen worden gebruikt en wat was dan de opbrengst van die alternatieve aanwending geweest? Oftewel: wat is de *opportunity foregone*? Dit impliceert bijvoorbeeld dat elk huisartscontact moet worden gewaardeerd tegen hetzelfde

bedrag, onafhankelijk van de verzekeringsvorm van de bezokkende patiënt (circa € 19,- voor zowel de ziekenfondspatiënt als de particuliere patiënt). Eenzelfde redenering geldt dan voor een ziekenhuisbed dat niet is bezet, bijvoorbeeld vanwege isolatie en/of desinfectie bij MRSA. Ook daar is sprake van een *opportunity forgone*, voor het ziekenhuis om een 'verpleegdagtarief te verdienen', maar vooral vanuit farmaco-economisch perspectief een gelegenheid om een patiënt te behandelen die nu niet kan worden behandeld. De opbrengsten van de behandeling moeten dan gezien worden als de kosten van het lege bed.

Kosten van MRSA-epidemieën in Nederland

Voor de recente MRSA-epidemie in het Universitair Medisch Centrum Groningen werd een indeling voor de kosten gehanteerd conform: (I) extra personeel; (II) extra materiaal; en (III) productieverlies.⁹ Extra personeel betreft verpleging (bijvoorbeeld uitzendkrachten ter vervanging van vast mogelijk geïnfecteerd personeel), extra administratie en personeel voor desinfectie van verpleegruimtes. Extra materiaal werd vooral gebruikt in de vorm van *disposables*, geneesmiddelen en testen bij de microbiologie. Productieverlies werd geschat op basis van tarieven voor gederfde verpleegdagen en verrichtingen.

Een vergelijkbare analyse werd recentelijk gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* voor het Universitair Medisch Centrum Utrecht.¹⁰ Het betrof een analyse van 60 index-MRSA-patiënten tijdens 16 epidemieën in de periode 1991-2000. Tevens waren er 38 secundaire infecties bij patiënten en 31 besmettingen bij het personeel. Een vergelijkbare indeling als binnen het UMCG werd voor de kosten gehanteerd, waarbij de post personeel werd berekend aan de hand van de dagen tijdelijke werkonderbreking, hetgeen mogelijk een hogere schatting geeft dan de kosten voor uitzendkrachten te sommeren. De totale kosten van het gevoerde preventiebeleid werden geschat op bijna € 2.800.000.

Een derde kostenanalyse was beschikbaar voor een MRSA-uitbraak in het Academisch Ziekenhuis Maastricht (AZM) in voorjaar 2003.¹¹ Ook daar werd in grote lijnen dezelfde indeling gehanteerd, maar waren er verschillen op details. Zo werd de post personeel berekend op basis van onder andere de overuren van de ziekenhuishygiëne en de verpleging en werden op de gederfde inkomens uitgespaarde variabele kosten (voeding) en extra verpleegdagen door MRSA in mindering gebracht (let wel: extra verpleegdagen worden als *baten* opgevat).

In grote lijnen ontstaat bij vergelijking van de kostenonderzoeken voor Groningen, Utrecht en Maastricht het beeld als geschetst in *tabel 1*. Telkens vormen de gederfde inkomens een aanzienlijke kostenpost, in Groningen en Maastricht zelfs meer dan de helft. In Utrecht betrof het een aantal malen een relatief kleine epidemie (1-4 infecties bij patiënten en werknemers) met mogelijk beperkte impact op productie in dergelijke gevallen. Merk op dat de exacte methode om de gederfde inkomsten te schatten verschilt in de onderzoeken, maar dat wel telkens het ziekenhuisperspectief wordt gehanteerd door uitsluitend gebruik van tarieven. Voor een volledige farmaco-economische evaluatie (bijvoorbeeld kosteneffectiviteitsanalyse) zou het maatschappelijk perspectief moeten worden geprefereerd. Dit perspectief omvat het gebruik van kostprijzen en hanteert een andere benadering voor de gederfde inkomsten. Hierop wordt in de volgende sectie verder ingegaan.

Tabel 1. Procentuele verdeling van de kosten van MRSA-uitbraken in drie Nederlandse ziekenhuizen.

| | UMCG | UMCU | AZM |
|--------------------|------|------|-----|
| Personeel | 15% | 13% | 17% |
| Materiaal | 24% | 44% | 17% |
| Gederfde inkomsten | 61% | 43% | 66% |

UMCG = Universitair Medisch Centrum Groningen

UMCU = Universitair Medisch Centrum Utrecht

AZM = Academisch Ziekenhuis Maastricht

Farmaco-economische evaluatie van bestrijding MRSA-outbreak

Bovenstaand onderzoek voor Utrecht is uitgebreid met een kosten-batenanalyse. Daarbij werd van de hypothetische situatie uitgegaan waarin het aandeel van MRSA stijgt tot 50 procent van alle *S. aureus*-isolaten indien het preventiebeleid wordt losgelaten (en daarmee € 2.800.000,- wordt bespaard). Dan zou echter preventief en therapeutisch gebruik gemaakt moeten worden van duurder antibiotica, met name glycopeptiden zoals vancomycine. Geschat werd dat deze duurder antibiotica resulteren in hogere kosten dan het huidige preventiebeleid. Geconcludeerd werd dat het dus vooralsnog voordeliger is een stringent preventiebeleid te voeren.

Internationaal is een aantal farmaco-economische evaluaties beschikbaar voor preventie van MRSA-uitbraken. Pittet *et al* analyseerden de kosteneffectiviteit van een ziekenhuisbreed programma ter verbetering van de *compliance* van richtlijnen voor handhygiëne.¹² Het onderzoek vond plaats in de periode 1994 (voormeting), 1995 (interventie door middel van voorlichting) en 1996-97 (nameting) in het universiteitsziekenhuis van Genève (Zwitserland). *Compliance* steeg van minder dan 50 procent in 1994 naar circa 65 procent in de beide jaren na de interventie (met name ophangen van posters). Tegelijkertijd werden dalingen gezien in het totaal aantal ziekenhuisinfecties en nieuwe MRSA-gevallen van respectievelijk van 17 naar 9 en van 0,6 naar 0,25 per 100 opnames (beide dalingen waren statistisch significant). De farmaco-economische analyse gaf aan dat besparingen door reducties van ziekenhuisinfecties de directe en indirecte kosten (respectievelijk kosten van desinfectie/zeep en postermateriaal en van tijdsinvestering) waarschijnlijk zouden overtreffen.

Papia *et al*¹³ analyseerden een screeningsprogramma op MRSA bij overgeplaatste patiënten en heropnames in het *Sunnybrook Health Science Centre* (Toronto, Ontario, Canada). Positieve patiënten werden geïsoleerd verpleegd, er werd voorlichting gegeven aan patiënten en staf, hygiëne werd benadrukt (inclusief gebruik van handschoenen), farmaceutische interventie bestond verder uit chloorhexidine-gluconaat en mupirocinezalf en materiaal voor MRSA-testen werd tijdens follow-up verzameld. Kostenposten betroffen (I) de testen, inclusief de salariskosten van de labmedewerker; (II) de isolatie met intensieve verpleging (veel contacten per dag met veel voorzorgsmaatregelen); (III) gederfde inkomsten door isolatie; en (IV) medicatie met gluconaat en zalf. Merk op dat voor de berekening van de gederfde inkomsten expliciet een ziekenhuisperspectief werd gehanteerd: indien de verzekeraar meerkosten van geïsoleerd verplegen vergoedt, vinden we dit niet terug in het kostenoverzicht. Vanuit het – volgens de Nederlandse richtlijnen (zie *boven*) te gebruiken – maatschappelijk perspectief zou het aspect van wel of geen vergoeding geen rol mogen spelen bij de kostenberekeningen.

Ten slotte is een uitgebreid theoretisch onderzoek verricht binnen het kader van het *Health Technology Assessment*-programma van de *National Health Service* in Engeland.¹⁴ Voor die analyse werd een dynamisch model voor de verspreiding van MRSA gekoppeld aan economische parameters, zoals aantal bedden voor isolatie en geld. Uitgangspunt was een epidemiologisch model voor de verspreiding met R_0 als centraal concept. R_0 geeft het aantal secundaire infecties weer veroorzaakt door één index-geval in een verder geheel ontvankelijke populatie. Deze *basic reproduction rate* kan als volgt worden gedefinieerd:

$$R_0 = (\text{duur infectieuze periode}) * (\text{aantal contacten per tijdseenheid}) * (\text{kans op infectie per contact})$$

Indien de R_0 groter is dan 1, kan de infectie blijven bestaan in de populatie en 'dooft' de epidemie niet uit. Cooper *et al*¹⁴ schatten de R_0 van MRSA in Engelse ziekenhuizen op 1,27. Op basis van dit getal werd de economische waarde van geïsoleerd verplegen geschat, met inclusie van extra verpleegduur door MRSA ad 11 dagen in de *kosten*, conform het maatschappelijk perspectief. Daarbij werd ervan uitgegaan dat geïsoleerd verplegen geschiedt op een speciaal daarvoor ingerichte afdeling ter grootte van minimaal vijf bedden (in een 1000-beddenziekenhuis). De onderzoekers schatten kostenbesparingen bij het gebruiken van een dergelijke afdeling, indien deze echter niet meer dan 15 van de 1.000 bedden zou bevatten.

Conclusies

De rol van farmaco-economie neemt toe in Nederland, zowel bij de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen als bij beslissingen over grootschalige infectieziektebestrijding. Nederlandse onderzoeken naar de kosten van MRSA-uitbraken komen redelijk overeen inzake de verdeling van de kosten over de categorieën personeel, materiaal en gedeelde inkomsten, waarbij de laatste post van productieverlies de belangrijkste positie in lijkt te nemen. Bij dergelijke onderzoeken wordt consequent het ziekenhuisperspectief gehanteerd, hetgeen niet overeenkomt met de Nederlandse richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, die het maatschappelijk perspectief voorschrijven. Ook in internationaal verband wordt vaak het ziekenhuisperspectief gehanteerd, echter ook wel het maatschappelijk perspectief. Het gebruik van verschillende

perspectieven resulteert erin dat de extra verpleegduur door MRSA soms als kosten en soms als baten wordt opgevoerd. Verder onderzoek zou zich mijns inziens moeten richten op twee zaken, te weten koppeling van dergelijke economische onderzoeken met mathematische modellering van de MRSA-verspreiding (conform het UK-onderzoek) en een rigide uitwerking van de methodologie voor het waarderen van productieverlies binnen het kader van MRSA-uitbraken en -bestrijding.

Referenties

1. Postma MJ. Pharmacoeconomic Research. *Pharmacy, World & Science* 2003; 25:245-6.
2. Welte R, Kretzschmar M, Leidl R, Hoek JAR van den, Jager JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of Screening Programs for Chlamydia trachomatis; a population-based dynamic approach. *Sexually Transmitted Diseases*, 2000;27:518-29.
3. Welte R, Dobbelsteen G van den, Bos JM, et al. Economic evaluation of meningococcal serogroup C conjugate vaccination programmes in The Netherlands and its impact on decision-making. *Vaccine* 2004;23 (4):470-9.
4. Bos JM, Rümke HC, Welte R, Postma MJ. Epidemiologic Impact and Cost-Effectiveness of Universal Infant Vaccination with a 7-Valent Conjugated Pneumococcal Vaccine in the Netherlands. *Clinical Therapeutics* 2003;25:2614-30.
5. Postma MJ, Bos JM, Beutels P, et al. Pharmacoeconomic evaluation of targeted hepatitis A vaccination for children of ethnic minorities in Amsterdam (The Netherlands). *Vaccine* 2004;22(15-16):1862-7.
6. Postma MJ, Bos JM. Gezondheidsraad adviseert over kinkhoestvaccinatie. *Infectieziekten Bulletin* 2004;15:228-9.
7. Houweling H. Gezondheidsraad adviseert over kinkhoestvaccinatie. *Infectieziekten Bulletin* 2004;15:129-32.
8. College voor Zorgverzekeringen (CvZ). Richtlijnen voor Farmaco-economisch Onderzoek. Amstelveen: CvZ 1999.
9. MRSA-symposium, Universitair Medisch Centrum Groningen, 15 oktober 2004.
10. Vriens MR, Blok HEM, Fluit AC, Troelstra A, Werken Chr van der, Verhoef J. Kosten van het huidige infectiepreventiebeleid voor meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) beduidend lager dan bij loslaten van dat beleid; een retrospectief onderzoek over 10 jaar in het Universitair Medisch Centrum Utrecht. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1048-52.
11. Hanhart J, Nordhausen J, Smeets E. De kosten van een MRSA-uitbraak op een chirurgische verpleegafdeling in het academisch ziekenhuis Maastricht (Notitie). Maastricht: Academisch Ziekenhuis Maastricht 2003.
12. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000;356:1307-12.
13. Papia G, Louie M, Tralla A, et al. Screening High-risk Patients for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on Admission to the Hospital: is it cost-effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:473-7.
14. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, et al. Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review of the literature with epidemiological and economic modelling. *Health Technology Assessment* 2003;7:39.

Prof. dr. D.M.J. Postma, farmaco-economist, afdeling Sociale Farmacie & Farmaco-Epidemiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen.

Het paard van Troje: de visie vanuit de LCI, de GGD en verpleeghuizen

D. BEAUJEAN, J.W. SMIT

Trefwoorden: infectieziektebestrijding

Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding

Infectieziektebestrijding in het algemeen is als volgt georganiseerd: in de wet Collectieve preventie volksgezondheid is de gemeente verantwoordelijk voor de infectieziektebestrijding. Gemeenten besteden die verantwoordelijkheid meestal uit aan de GGD's, waarbij de eindverantwoordelijkheid bij de burgemeester ligt. Als er een landelijke dreiging is, is de minister verantwoordelijk, bijvoorbeeld bij de vogelpestepidemie van 2003.

In de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding (LCI) werken de gemeentelijke autoriteiten en de rijksoverheid samen met alle professionals die een rol hebben in de infectieziektebestrijding, zoals huisartsen, artsen-microbioloog, hygiënisten, kinderartsen, etc.

In 1995 is de LCI opgericht door het ministerie van VWS met een aantal doelen: ten eerste de organisatie van crisismanagement tijdens een epidemie of bij een dreigende epidemie; ten tweede het komen tot landelijke uniforme afspraken over infectieziektebestrijding. In 2001 is daar nog een derde taak bijgekomen: de bestrijding van gevaren van bioterrorisme. De LCI levert de volgende producten en diensten:

Draaiboeken en protocollen

De protocollen geven informatie over ziekteverwekkers, en de draaiboeken zijn bedoeld om incidenten met een grote impact in korte tijd professioneel aan te pakken. Stapsgewijs wordt aangegeven hoe je een uitbraak moet uitpakken. Alles is te vinden op de website van de LCI. Verder is er de dagelijkse advisering van de professionals van de GGD, 24 uur per dag en zeven dagen per week.

Organisatie van crisismanagement

Als er een landelijke epidemie dreigt, zoals de *Legionella*-epidemie in Bovenkarspel van een aantal jaren terug, coördineert de LCI bestrijdingsactiviteiten en zo nodig wordt een crisisstructuur ingericht.

De berichtenservice, Inf@ct

Inf@ct is een samenwerking met de NVMM en de Vereniging voor Infectieziekten. Vanaf 2002 is het een interactieve service met informatie over infectieziekten. Naast de initiatiefnemers leveren het RIVM, het Landelijk Centrum Reizigersadviesing (LCR) en de Werkgroep Infectiepreventie (WIP) bijdragen. Het maakt mogelijk dat artsen, hygiënisten en infectiologen snel berichten naar elkaar kunnen sturen en van elkaar ontvangen over ontwikkelingen in de dagelijkse praktijk, of over incidenten op het gebied van infectieziekten. Alle deelnemers aan de berichtenservice kunnen ook via de redactie hun reactie op zo'n bericht laten lezen.

De LCI is een samenwerkingsverband van drie overleggen:

1. Het Landelijk Overleg Infectieziektenbestrijding (LOI). De inhoudelijke bijeenkomst van de beroepsgroep van de artsen infectieziektebestrijding van de GGD's en alle richtlijnen en draaiboeken die de LCI maakt, worden door het LOI vastgelegd. Leden zijn met name artsen infectieziekten van de GGD's, maar ook adviseurs van de inspectie van het RIVM en de NVMM.
2. Het Outbreak Management Team (OMT). Het OMT beslist over landelijk of regionaal te nemen maatregelen. Als er een infectieziekteprobleem is met landelijke dreiging, is de minister verantwoordelijk. Het ministerie heeft dan behoefte aan een snel en goed professioneel advies. Hiervoor bestaat het OMT. Leden van het OMT hebben grote kennis van behandeling, preventie, diagnostiek, *public health*, etc. Per situatie wordt gekeken welke professionals aan het OMT moeten worden toegevoegd. Het RIVM is voorzitter van het OMT. Het OMT adviseert aan het derde overleg:
3. Het Bestuurlijk Afstemmings Overleg (BAO). Ook het BAO adviseert de minister; het kijkt daarbij vooral of de adviezen van het OMT bestuurlijk haalbaar en uitvoerbaar zijn. Leden van het BAO zijn bijvoorbeeld vertegenwoordigers van GGD Nederland, de Vereniging van Nederlandse Gemeenten en de Inspectie van VWS. Voorzitter is de directeur-generaal van VWS of de minister zelf.

MRSA-problematiek

De MRSA-problematiek heeft een parallel met het verhaal van het paard van Troje. Men haalt een MRSA-patiënt gastvrij binnen in een instelling of organisatie, en vaak blijkt binnen pas wat men zich daarmee op de hals heeft gehaald. Hoewel MRSA in veel delen van Europa een veel groter probleem is dan in Nederland, wijzen recente epidemiologische gegevens van het RIVM erop, dat steeds meer MRSA-isolaten niet afkomstig zijn uit het buitenland, maar uit de Nederlandse bevolking. Slechts 17 procent van de MRSA-isolaten is uit het buitenland afkomstig.

Tot nu toe was het zo dat het *search and destroy*-beleid vooral in ziekenhuizen werd uitgevoerd. Het lijkt er nu op, en GGD's geven dat ook aan, dat er steeds meer vragen komen naar aanleiding van MRSA-casussen in de openbare gezondheidszorg. Er is daarom een noodzaak tot beleid in de openbare gezondheidszorg te komen. Het LOI heeft daarom dit jaar MRSA tot jaarthema gekozen. Er is een werkgroep opgericht met vertegenwoordigers uit de openbare gezondheidszorg (vertegenwoordigers van huisartsen, thuiszorginstellingen, verpleeghuizen, ziekenhuizen, GGD, WIP en Inspectie), die te maken hebben met MRSA. Binnen die werk-

groep is consensus bereikt over wat het doel moet zijn van MRSA-beleid in de openbare gezondheidszorg. Men is gekomen tot een vroege opsporing en behandeling van MRSA-dragers (*search and destroy* dus eigenlijk), maar alleen bij de groep patiënten die een verhoogd risico lopen op ernstig beloop, of bij die personen die in de zorg werken.

Tijdens vergaderingen van de werkgroep bleek dat er behoefte bestaat naar onderzoek, aan gegevens over verspreiding binnen de openbare gezondheidszorg, binnen gezinnen, gevangenen, kinderdagverblijven. Hierover bestaan wel internationale publicaties, maar er zijn zeer weinig gegevens over dit soort instellingen in Nederland. Het beleid moet dus worden gebaseerd op de gegevens die er wel zijn, waarbij het in de loop der tijd kan worden aangepast. Volgens de uitgangspunten die zijn opgesteld, moet zodra een positieve patiënt een instelling verlaat, een risico-inventarisatie worden gedaan, waarvan de uitslag verdere actie bepaalt. Eén en ander moet aansluiten bij het beleid van de WIP en iedereen die daarbij is betrokken, speelt een rol in het komen tot nieuw beleid. Er wordt een opzet gemaakt, maar in overleg wordt het beleid per situatie bekeken.

De rolverdeling binnen de openbare gezondheidszorg is als volgt: de huisarts is verantwoordelijk voor de zorg voor de individuele patiënt. De arts-microbioloog kan desgewenst adviezen geven aan de betrokkenen in de openbare gezondheidszorg, en de GGD-arts infectiebestrijding kan een aantal dingen doen: hij kan voorlichting geven, de risico-inventarisatie doen, de noodzaak van brononderzoek bepalen en de huisarts of verpleeghuisarts adviseren.

Verpleeghuizen

Een aantal jaren geleden kreeg het verpleeghuis in Emmen vanuit het UMCG een MRSA-positieve patiënt, die positief was geraakt door contact met een uitzendkracht. Die patiënt heeft bij ons nog 2,5 jaar in goede gezondheid geleefd. We hebben dus 2,5 jaar lang ervaren wat het betekent om als verpleeghuis een MRSA-bacterie onder de vleugels te hebben, zonder dat daar een passend, goed beleid in de regio voor was. Wat voor kosten brengen MRSA-positieve patiënten voor ons met zich mee?

Een setweek kost € 95,- en over een jaar kost een positieve MRSA-patiënt per verpleeghuis ongeveer € 30.000,-, inclusief het kweken, alle materiaal en alle extra inzet eromheen. Dat is veel geld, dat we niet hebben.

Wij moeten al onze patiënten eten en pillen geven, en voorzien van dokters, zusters, verwarming en een niet-lekkend dak voor 127 euro en 5 cent per dag. Dat is een getal van voor de eeuwwisseling. De verpleeghuizen kraken dan ook in hun voegen om voor dit soort gelden goede zorg te geven. De MRSA-problematiek en de verplichtingen die we daar in voelen, zijn dus zeker niet te onderschatten voor ons.

MRSA-patiënten brengen niet alleen kosten met zich mee, ook dient er sprake te zijn van intensievere samenwerking met ziekenhuizen. Die samenwerking verloopt niet zonder problemen. Het is vaak uiterst moeizaam om voor patiënten een afspraak te maken op de polikliniek. Ook een opname stuit op de nodige weerstand. Patiënten worden afgebeld voor CT-scans of ambulancepersoneel wil mensen niet meenemen: wij hebben alles meegemaakt.

De bereidheid om zo goed mogelijk om te gaan met de MRSA-problematiek is er zeker in de verpleeghuizen. Maar het is heel moeilijk en kost veel tijd: er moet heel veel uitleg worden gegeven aan niet-geschoolde families. Ook is ons

personeel, de ziekenverzorgers, niet zo hoog opgeleid als de gemiddelde verpleegkundige. We moeten echt helemaal terug naar de basis: wat is een infectie, wat is een bacterie? En dan moet je ook nog uitleggen dat MRSA niet gevaarlijk is. We maken hele rare toestanden mee, zoals zwangere kleindochters die niet meer op bezoek durven gaan bij oma, die zegt dat ze heel ziek is en vieze bacteriën heeft. Als er eenmaal MRSA in huis is, is er een groot probleem. Er ontstaat paniek onder familie en personeel, er komt veel minder bezoek voor de mensen in het verpleeghuis en het leidt tot een stigma.

Hierbovenop komt dan uitstel en afzeggen van geplande onderzoeken van de kant van het ziekenhuis, hoewel de inspectie zegt dat het niet mag. Dit alles is uiteraard niet bevorderlijk voor een goede samenwerking. Ik weet casuïstiek te noemen van mensen waarvan we dachten dat ze een hersentumor hadden, die drie weken lang niet onder een CT-scan door mochten en uiteindelijk inderdaad een hersentumor bleken te hebben. U kunt u voorstellen dat alles met al dit verdriet in het verpleeghuis een extra lading krijgt. We hebben een patiënt met faecale peritonitis gehad, die in de ambulance apart werd gezet in de garage van het ziekenhuis, vervolgens met een doek over zijn hoofd heen daar heeft moeten staan en aan het eind van de dag, twee uur later, door het ziekenhuis is verplaatst naar de zaal. En er werd toen gezegd: 'Goh, hij is toch wel ziek.' De patiënt heeft het wel overleefd.

We zijn een verpleeghuis en geen ziekenhuis. Behandeling volgens de WIP-richtlijn is daarom niet altijd uitvoerbaar. We hebben meerbedskamers, we hebben lopende patiënten, een groot gedeelte van onze mensen is dement en kan zich niet aan afspraken houden. Die lopen vrij door de huiselijke omgeving heen. En mensen kunnen als ze worden behandeld, ook zeggen: 'Dat wil ik niet'. Familie, waarmee je soms hele nauwe banden hebt en afspraken over al dan niet behandelen, zegt soms: 'Dit willen wij niet. Jullie hebben een probleem, maar m'n vader/moeder is niet ziek, die wordt niet behandeld.' Als familie dat zegt, heb je geen poot om op te staan. De besproken problematiek geldt niet alleen voor Emmen; heel Nederland heeft ermee te maken en verschillende regio's hebben daar oplossingen voor bedacht. In Friesland werden mensen sneller uitgeplaatst vanuit het ziekenhuis naar het verpleeghuis, terwijl ze bleven rusten op het budget van het ziekenhuis. Dat was goed voor het ziekenhuis, aangezien mensen sneller werden uitgeplaatst, en het verpleeghuis had z'n plek weer opgevuld. Dus het mes sneed aan twee kanten. In de regio Den Haag is een MRSA-afdeling gerealiseerd voor alle MRSA-positieve verpleeghuispatiënten in de regio.

De Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen heeft een aantal aanbevelingen:

1. Kosten van kweken en behandeling ten laste van het rijk.
2. Vastleggen van regionale afspraken tussen ziekenhuizen en verpleeghuizen.
3. Realiseren dat WIP-protocollen niet te kopiëren zijn naar de woon- en leefomgeving in een verpleeghuis.

D. Beaujean, projectmedewerker, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding, Adriaan van Ostadelaan 140, 3508 AH Utrecht.

J.W. Smit, verpleeghuisarts, Verpleeghuis de Horst, Rondweg 97, 7825 TC Emmen.

Overheidsbeleid, communicatie tussen instellingen en de media. Grenzen aan informatievoorziening?

J.K. VAN WIJNGAARDEN

De overheid staat voor het grote dilemma dat enerzijds de bevolking een buitengewoon hoog peil van gezondheidsbescherming verwacht. Ernstige infectieziekten maken geen deel meer uit van het dagelijks leven. Anderzijds is er sprake van een steeds complexere maatschappij, waarin kleine verstoringen al grote gevolgen kunnen hebben.

Trefwoorden: gezondheidsbescherming, arbeidsbeleid

Dit leidt tot de welhaast onmogelijke opgave voor de overheid verwachtingen waar te maken die bijna niet meer kunnen worden waargemaakt. Het vertrouwen van de bevolking in het handelen van de overheid is dan ook snel aangetast.

Tabel 1. Infectieziektebestrijding anno 2004.

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Kerntaak is handhaven van het hoge peil van gezondheidsbescherming. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Er is sprake van een groeiend besef van maatschappelijke kwetsbaarheid. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Het vertrouwen van de bevolking in het handelen van de overheid is snel aangetast: <ul style="list-style-type: none"> - Ernstige infectieziekten zijn geen onderdeel (meer) van het dagelijks leven. - Kleine verstoringen leiden tot grote maatschappelijke gevolgen. |
| De overheid heeft in essentie vier taken op het gebied van de infectieziektebestrijding: |
| <ul style="list-style-type: none"> • Het onderhouden van een infrastructuur die adequaat kan reageren op voorzienbare risico's. • Het inrichten van een systeem dat tijdig risico's voor de volksgezondheid signaleert en analyseert. • Het nemen van specifieke bestrijdingsmaatregelen die zijn gericht op beperking van import van infectieziekten. • Voorbereiding op grootschalige epidemieën. |

Ziekenhuizen zijn betrokken bij al deze taken. De eerste taak kan binnen een ziekenhuis worden vertaald als de gewone infectiepreventie en bestrijding van ziekenhuisinfecties. Ook de tweede taak, het inrichten van een systeem dat tijdig gevarren signaleert, speelt in het ziekenhuis een belangrijke rol. Het kan heel goed zijn dat een probleem dat ernstig blijkt voor de volksgezondheid, het eerst wordt gesignaleerd in een ziekenhuis; denk aan SARS. Het nemen van maatregelen ter beperking van import van infectieziekten is voor een land als Nederland, met een hoog peil van gezondheidsbescherming in relatie tot de rest van de wereld, een belangrijke taak. In de openbare gezondheidszorg is tuberculose daar een belangrijk voorbeeld van. Maar het ziekenhuis speelt wat die taak

betreft ook een rol in het kader van bijvoorbeeld MRSA. De maatregelen die ziekenhuizen moeten nemen bij patiënten die uit buitenlandse ziekenhuizen komen, zijn mede opgericht om de introductie van MRSA te beperken. De voorbereiding op grootschalige epidemieën ten slotte, is een onderwerp dat natuurlijk recentelijk steeds meer aandacht heeft gekregen.

Snelle melding

Ziekenhuizen vormen dus een essentieel onderdeel in de keten van infectieziektebestrijding. Daarom geeft het geen pas om onderscheid te maken tussen enerzijds intramurale zorg en anderzijds openbare gezondheidszorg; dat zijn kunstmatige scheidingen. Ziekenhuizen zijn een onderdeel van het systeem van infectieziektebestrijding in het algemeen. Historisch bekeken is eigenlijk van oudsher de betrokkenheid van de openbare gezondheidszorg gering bij uitbraken van infectieziekten in ziekenhuizen. Die openbare gezondheidszorg wordt plaatselijk en regionaal gerepresenteerd door de GGD. Er is altijd sprake geweest van enige afstand tussen beide organisaties. Vaak had dat te maken met de geringe omvang van de GGD's, en misschien ook met wat dedain vanuit de ziekenhuizen naar die openbare gezondheidszorg. Dat heeft wel gevolgen gehad; met name dat lange tijd het besef van de ziekenhuizen van de gevolgen van ziekenhuisuitbraken voor wat er buiten die ziekenhuizen gebeurt, betrekkelijk gering is geweest. Ziekenhuizen zijn relatief laat met het onderkennen en melden van uitbraken. Voorbeelden hiervan zijn de uitbraken van *Legionella* in Bovenkarspel, *Hepatitis B* in Veghel, cluster *Lymphogranuloma venerum* (LGV) in Rotterdam en clusters van multiresistente bacteriën anders dan MRSA. Telkens weer blijkt dat er al langere tijd iets in het ziekenhuis aan de hand is en dat men dat relatief laat opmerkt en meldt, waardoor de gevolgen ook buiten het ziekenhuis vaak groter zijn dan strikt genomen noodzakelijk was geweest.

Formeel moeten ziekenhuizen snel melden als er een uitbraak is van infectieziekten, dat staat in artikel 7 van de infectieziektenwet. Onze ervaring is echter dat het artikel niet echt bekend is in ziekenhuizen en dat ziekenhuizen ook geen infrastructuur hebben om onverwachte verheffingen van ziektegevallen die mogelijk wijzen op een infectieuze oorzaak snel op te merken. Recentelijk is door de overheid een circulaire gestuurd waarin heel specifiek op dat artikel werd gewezen. Dat heeft ook te maken met SARS, waarover

tegen de ziekenhuizen is gezegd: als u clusters heeft van pneumonieën met een onbekende oorzaak, wees dan alert. Meld het snel, want het kan wijzen op introductie van SARS, ook in tijden dat er niet of nauwelijks sprake is van SARS. Het moet worden gemeld in het kader van artikel 7.

Rol overheid

Tabel 2. Bijdrage van de overheid aan bestrijding van ziekenhuisinfecties.

| |
|--|
| • Bevordering professionele standaard: |
| - financiering WIP en SWAB |
| • Handhaving professionele standaard: |
| - actieve opstelling IGZ bij MRSA en andere incidenten |
| • Surveillance: |
| - MRSA-project bij RIVM |
| • Stimulering onderzoek: |
| - financiering projecten via ZonMW |
| N.B. WAT DOET DE OVERHEID NIET: |
| • Definiëring professionele standaard |
| • Voor elk probleem een aparte financiële regeling |

Wat is nu specifiek de rol van de overheid bij de bestrijding van ziekenhuisinfecties? De overheid doet van alles om het leven makkelijker te maken voor u. Zij bevordert de professionele standaard door de financiering van bijvoorbeeld de Werkgroep Infectiepreventie (WIP) en de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB). Daarmee is in ieder geval een infrastructuur gecreëerd, waarin de professionele standaard tot stand kon komen en waarmee een norm bestaat waaraan activiteiten kunnen worden getoetst. Ook doet de overheid haar best die professionele standaard te handhaven, met name in het geval van ziekenhuisinfecties. Dat is niet gemakkelijk, gezien de problemen die de bestrijding van uitbraak van MRSA in ziekenhuizen oproepen.

Wat betreft surveillance: er moeten goede gegevens beschikbaar zijn om te weten wat er aan de hand is. Waar komt de uitbraak vandaan en hoe vaak komt hij voor – dit alles vormt de grondslag van het beleid. Hierin is het RIVM actief met een groot MRSA-project, dat een heel duidelijke rol speelt bij onderlinge informatie en communicatie over het voorkomen van MRSA. Verder wordt onderzoek gestimuleerd. Dat gaat vooral via projecten van ZonMw; er wordt relatief veel geld uitgegeven aan onderzoeksprojecten op het gebied van ziekenhuisinfecties.

De overheid doet ook een aantal dingen niet. Zo zal vanuit Den Haag niet snel de professionele standaard worden gedefinieerd. Dit systeem vereist een actieve bijdrage van de beroepsgroep zelf, die aan moet geven wat de beste manier is om een probleem te lijf te gaan. Nogmaals: wat de overheid wel doet, is de infrastructuur bevorderen waarin de professionele standaard tot stand kan komen.

Wat de overheid ook niet meer kan doen, is voor elk probleem een aparte financiële regeling maken. Zeker in het huidige politieke klimaat zal niet snel worden ingegaan op de roep vanuit het veld om een aparte financiële regeling ter vergoeding van de extra kosten rond de MRSA. Het is ook de vraag of dat de weg moet zijn. Wel probeert de overheid op dit moment

te bekijken hoe ze samen met het veld tot een regeling kan komen door een vereffening van de kosten over alle instellingen heen. Op die manier hoeft niet één instelling alle kosten te dragen voor een probleem waarvoor de oplossing ook voor andere instellingen van belang is.

Communicatie

Communicatie is van groot belang. Melding van outbreaks aan de GGD en aan de Inspectie in een vroeg stadium is van belang om die communicatie adequaat te laten verlopen. Geheimzinnigheid werkt zelden goed, omdat je niet kan voorspellen wanneer iets bijvoorbeeld bij de media terecht komt. Dan is het beter om zelf het initiatief nemen, daarbij goed met elkaar afstemmend wat er wordt gezegd. Als mensen in de instellingen elkaar gaan tegenspreken, creëert dat veel verwarring.

Tabel 3. Communicatie.

| |
|--|
| • Melding aan GGD en IGZ in vroeg stadium nodig om bij crises communicatie met media adequaat te kunnen afstemmen. |
| • Andere zorginstellingen informeren. |
| • Openheid en eerlijkheid werkt het beste. <i>Duidelijk zijn over wat je wel en niet weet.</i> |
| • Afstemming woordvoering tussen ziekenhuis, GGD en VWS. |
| • Noodzaak voor betere voorlichting over ziekenhuisinfecties. <i>Leidt tot vertrouwdheid met problematiek en meer begrip voor (beperkende) maatregelen.</i> |

Het besef begint steeds meer door te dringen, dat hoe lastig het ook is om gestigmatiseerd te worden, om bekend te staan als instelling die MRSA kan exporteren, toch uiteindelijk iedereen beter af is als men een gezamenlijk beleid ontwikkelt. Het transmurale project in Midden-Holland is een goed voorbeeld van hoe dit dilemma kan worden aangepakt. Openheid en eerlijkheid werken het beste. Vooral duidelijk zijn over wat bekend is en niet al te stellig zijn.

Als men eenmaal naar buiten is getreden, dan blijft afstemming van groot belang, zodat ook in een later stadium, als een crisis zich verder ontwikkelt, steeds eensluidend kan worden geïnformeerd. Woordvoerders van ziekenhuizen, van GGD's en van VWS moeten voortdurend met elkaar in contact staan en weten wie wanneer wat gaat zeggen. Daar is veel winst mee te behalen. In z'n algemeenheid kan de bevolking beter worden voorgelicht, ook buiten crisistijd, over de hele problematiek van ziekenhuisinfecties. Op die manier wordt men niet overvallen als er plotseling een MRSA-probleem is en heeft men een beter begrip heeft voor de dynamiek en de beperkingen die dit soort problemen met zich meebrengen. Het is de kunst via allerlei kanalen een weg te vinden om het bewustzijn binnen de bevolking groter te laten worden.

Beleidsvoering

Na alle ervaringen met (potentiële) MRSA-uitbraken in ziekenhuizen, zal VWS (IGZ) voorlopig naar buiten toe met kracht het *search and destroy*-beleid blijven verdedigen. Zolang

er niet een duidelijk ander beleid is gedefinieerd, is dat het beleid wat in Nederland wordt gevolgd. Het is ook van groot belang dat die boodschap door alle betrokkenen wordt uitgedragen. Zowel door de professionals, als ook door de ziekenhuisdirecties, hoeveel overlast er ook is in termen van geld en extra inspanningen door dit probleem. Als men onderling verdeeldheid gaat uitstralen, dan wordt het handhaven en voortzetten van het beleid veel ingewikkelder.

Langzamerhand is een discussie ontstaan, waarbij je aan de ene kant de professionals hebt, de medisch microbiologen, die het beleid propageren, maar die anderzijds steeds meer twijfel ziet bij ziekenhuisdirecties die worden geconfronteerd met de grote gevolgen die dit beleid heeft. Ook zijn er twijfels bij verpleeghuizen, die met kosten worden geconfronteerd die nooit in hun budget zijn verdisconteerd. Die discussie is op zich goed en moet ook wel worden gevoerd. Er is echter een grens aan het al te heftig voeren van die discussie in de openbaarheid, omdat het kan leiden tot een *self fulfilling prophecy*, waarbij het beleid uiteindelijk onhoudbaar wordt in politiek en maatschappelijk opzicht.

Wat betreft de korte termijn: we gaan de Gezondheidsraad nog een keer uitdrukkelijk om advies vragen over het beste MRSA-beleid. Kunnen we het huidige beleid handhaven, wat gebeurt er als we het beleid loslaten, wat is nu precies de kosteneffectiviteit van dit beleid? We denken dat we uiteindelijk verliezen als we niet een robuust draagvlak creëren voor het huidige beleid, gezien alle problemen die dit beleid oproept. En als je de bestrijding van MRSA eenmaal loslaat, leren de ervaringen in het buitenland, is het bijna onmogelijk om weer de situatie zoals we die nu kennen terug te krijgen.

Anderssoortige uitbraken zijn met name bloedoverdraagbare aandoeningen. Daar is vooral de *look back* van belang, dat wil

zeggen de opsporing van patiënten. Dat vereist veel aandacht voor communicatie. Tot nu toe zijn de problemen in Nederland redelijk te overzien geweest. Wat een lelijke donderwolk vormt, is wat we mogelijk kunnen verwachten rond de variant Creutzfeldt-Jacob, als werkelijk blijkt dat de prevalentie bijvoorbeeld via bloedoverdracht in het verleden wat groter is in de bevolking dan we aanvankelijk hebben gedacht. Dat kan grote gevolgen hebben voor de wijze waarop in ziekenhuizen met patiënten moet worden omgegaan.

Dan SARS; wat ons opviel was een zekere gretigheid van ziekenhuizen om publiciteit te zoeken bij verdachte patiënten. Wij hebben ons afgevraagd of dat verstandig was, of dat er sprake was van de gedachte dat het goed was voor het ziekenhuis om een SARS-patiënt in huis te hebben. Omdat dit uiteindelijk nooit het geval bleek te zijn werd veel onrust voor niets gecreëerd. Waarschijnlijk woog het *moment of glory* voor de desbetreffende voorlichter of specialist niet op tegen de externe effecten die daarmee werden veroorzaakt. Er bestaat misschien nog een zekere onderschatting van de gevolgen voor een ziekenhuis wanneer er zich daadwerkelijk een patiënt met SARS aandient. Die zijn enorm; als je de literatuur leest van wat er in Toronto en Hong Kong is gebeurd, dan denk ik dat je er als ziekenhuisdirectie verstandig aan doet, om SARS-patiënten zo ver mogelijk buiten de deur te houden. In Nederland hebben we dan ook besloten patiënten te concentreren in het Calamiteitenziekenhuis en de ziekenhuizen vrij te houden van SARS.

Het ziekenhuis als gevaar voor de volksgezondheid zal steeds prominenter op de agenda komen. Dat betekent dat de wijze waarop je naar ziekenhuizen kijkt in het kader van de infectieziektenbestrijding een andere invulling krijgt. De belangstelling vanuit de overheid, vanuit de openbare gezondheidszorg, vanuit de infectieziektebestrijding voor ziekenhuizen zal toenemen. Ook de notie van het ziekenhuis als integraal onderdeel van de keten in de infectieziektebestrijding zal steeds prominenter worden en er zal steeds meer noodzaak zijn om vanuit ziekenhuizen samen te werken met GGD's, en ziekenhuizen steeds meer te laten aansluiten bij de veiligheidsinfrastructuur zoals we die in ons land opbouwen. Ik denk dat ziekenhuizen daaraan zullen moeten wennen, maar dat het een onvermijdelijke ontwikkeling is.

Wat de infectieziektebestrijding betreft, zal er een stap vooruit moeten worden gemaakt. De overheid gaat het beleid intensiveren; een kwalitatieve slag maken van een situatie met een redelijk overzichtelijke problematiek naar een infrastructuur die ook veel grootschaliger epidemieën moet kunnen bestrijden. Onlangs is daar een brief over gestuurd naar de Tweede Kamer, waarin de minister de plannen uiteen heeft gezet.

J.K. van Wijngaarden, arts, Inspectie voor de Gezondheidszorg.

Tabel 4. Maatregelen infectieziektebestrijding.

| |
|--|
| KORTE TERMIJN: |
| • adviesaanvraag Gezondheidsraad over MRSA |
| • bevorderen dat een adequate financiële regeling totstandkomt |
| • uitbreiding en verbetering surveillance |
| LANGE TERMIJN: |
| VERSTERKING INFRASTRUCTUUR INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING: |
| • Centrum Infectieziektebestrijding |
| • schaalvergroting GGD's |
| • uitbreiding onderzoek en diagnostiek (cf advies RGO) |
| • € 20 miljoen extra |

Thematisch inspectieonderzoek naar de kwaliteit van de medisch microbiologische laboratoria

Waarom een inspectieonderzoek?

Medisch microbiologische laboratoria vormen een essentiële schakel in de infrastructuur voor de infectieziektebestrijding. Door de veranderende en toenemende dreigingen op dit gebied worden steeds hogere eisen gesteld aan deze infrastructuur. Het ministerie van VWS heeft vorig jaar een aantal brieven naar de Tweede Kamer gestuurd waarin het belang van een kwalitatief goede dienstverlening door de medisch microbiologische laboratoria wordt onderschreven.

De afgelopen decennia is echter door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) geen onderzoek verricht naar hoe het nu werkelijk staat met de dienstverlening. De inspectie heeft daarom besloten dit jaar een onderzoek te verrichten naar de kwaliteit van het medisch microbiologisch handelen.

Wat wordt er onderzocht?

Een goede voorbereiding op een uitbraak van infectieziekten is niet alleen een kwestie van de juiste diagnostiek op de juiste manier verrichten. Het onderzoek van de inspectie richt zich daarom slechts ten dele op de kwaliteit van de microbiologische diagnostiek in engere zin. Het overige deel van het onderzoek richt zich op hoe deze diagnostiek is ingebed in de totale keten van de infectieziektebestrijding. Daarom kijkt de inspectie ook naar de samenwerking met partners binnen en buiten het ziekenhuis, de bijdrage van de medisch microbioloog aan de uitvoering van een adequaat infectiepreventie- en antibioticabeleid en het waarborgen van voldoende capaciteit tijdens grootschalige uitbraken.

Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Alle medisch microbiologische laboratoria ontvangen een vragenlijst die in principe in twee tot drie uur zonder verder nazoekwerk door het hoofd van het medisch microbiologisch laboratorium kan worden ingevuld. Daarnaast bezoekt de inspectie een beperkt aantal laboratoria voor een nader gesprek. Selectie gebeurt deels aselekt en deels op basis van de resultaten van de vragenlijst. Bij de beoordeling van de vragenlijsten en gesprekken, hanteert de inspectie de normen zoals deze worden gebruikt door de CCKL (kwaliteitshandboek) en de beroepsgroep zelf (visitaties). Voor die onderdelen waar geen duidelijke norm voor bestaat, geeft de inspectie in de rapportage aan wat zij verstaat onder kwalitatief goed handelen. Ten slotte stelt de inspectie een aantal verkennende vragen gesteld ten behoeve van zichzelf, zoals de vraag welke knelpunten de beroepsgroep ervaart.

De vragenlijst wordt met hulp van een externe consultant uit de beroepsgroep en in overleg met de NVMM opgesteld. Ieder laboratorium krijgt een individuele terugrapportage. Daarnaast maakt de inspectie een geaggregeerd rapport dat in concept wordt besproken met vertegenwoordigers van de NVMM. Dit geaggregeerde rapport bevat aanbevelingen en wordt aangeboden aan de minister van VWS.

Omdat het onderzoek tot doel heeft bij te dragen aan verbetering van het eigen handelen, hoopt de inspectie te kunnen rekenen op de volledige medewerking van de beroepsgroep.

Mw. drs. M.I. Esveld, Inspectie voor de Gezondheidszorg, mede namens mw. A.A. Warris-Verstegen en J.K. van Wijngaarden, arts.

* **Promoties van de afgelopen maanden**

* **1 september 2004 – C.L. Vermont**

Laboratory predictors of meningococcal disease and vaccination in children, Studies on the host response against *Neisseria meningitidis*. Promotor: prof. dr. R. de Groot. Co-promotor: dr. ir. G.P.J.M. van den Dobbelsteen. Erasmus Universiteit Rotterdam.

* **14 oktober 2004 – B. Tefsen**

Transport of lipopolysaccharide to the Gram-negative bacterial cell surface. Promotor: prof. J.P.M. Tommassen. Co-promotor: dr. J.J.P.A. de Cock. Universiteit Utrecht, fac. Biologie, vakgr. Microbiologie.

* **8 november 2004 – A. Javadi**

Identification and optimization of porin-blocking antimicrobial peptides. Promotor: prof. dr. J.P.M. Tomassen. Co-promotor: dr. A.J.W. van Alphen. Universiteit Utrecht, fac. Biologie.

* **17 november 2004 – K. Waar**

Pathogenesis nosocomial infections with *Enterococcus faecalis*. Promotores: prof. dr. J.E. Degener, prof. dr. ir. H.J. Busscher, prof. dr. H.C. van der Mei. Co-promotor: dr. H.J.M. Harmsen. Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Medische Microbiologie en afd. Biomedical Engineering.

* **1 december 2004 – L.K.Z. Gwanzura**

Opportunistic infections in Southern African AIDS patients. HIV/AIDS related opportunistic infections and their impact on the Southern African countries. Promotores: prof. dr. J. Verhoef, prof. dr. B.J.M. Zegers. Co-promotores: dr. A.S. Latif, dr. P.R. Mason. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut voor Microbiologie, Infectieziekten en Ontstekingen.

* **1 december 2004 – T. van der Straaten**

Virulence determinants of *Salmonella typhimurium* novel genes in the oxidative stress response. Promotor: prof. dr. J. T. van Dissel. Co-promotor: dr. C.M. Janssen. Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Infectieziekten.

* **8 december 2004 – J.L. Nouwen**

Determinants, Risks and Dynamics of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage. Promotor: prof. dr. H.A. Verbrugh, prof. dr. A. Hofman, prof. dr. A. van Belkum. Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten.

* **9 december 2004 – K.F. van der Sluijs**

Inflammatory responses to viral airway infections and secondary bacterial complications. Promotores: prof. dr. T. van der Poll, prof. dr. H.M. Jansen. Co-promotor: dr. R. Lutter. Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afd. Interne Geneeskunde.

* **15 december 2004 – A. Tsegaye Abebe**

T-cell dynamics and HIV specific CTL- responses in Ethiopians. Promotor: prof. dr. F. Miedema. Co-promotor: dr. D. van Baarle. Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Sanquin Research CLB, afd. Klinische Viro-immunologie.

* **15 december 2004 – S. Kaptein**

Characterization of rat cytomegalovirus genes that play a crucial role in the pathogenesis of virus infection. Promotores: prof. dr. C.A. Bruggeman. Co-promotor: dr. C. Vink. Universiteit Maastricht, fac. Geneeskunde, vakgr. Medische Microbiologie.

* **17 december 2004 – J.G. Duijvestijn- van Dam**

Interactions between cytomegalovirus and the immune system. Promotor: prof. dr. C.A. Bruggeman. Universiteit Maastricht, fac. Geneeskunde, vakgr. Medische Microbiologie.

* **21 december 2004 – JH. van Zeijl**

Viruses and febrile seizures. Promotor: prof. dr. J.M.D. Galama. Co-promotor: dr. R.A. Mullaart. Universitair Medisch Centrum St. Radboud, afd. Medische Microbiologie.

* **13 januari 2005 – H. Ozwara Suba**

Development and application of a Plasmodium knowlesi transfection system. Promotor: prof. dr. A.M. Deelder. Co-promotor: dr. A.W. Thomas. Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Parasitologie.

21 april 2005 – K. Huijsdens-van Amsterdam

Helicobacter pylori adaption to the gastric epithelium. Promotor: prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls. Co-promotor: dr. A. van der Ende. Universiteit van Amsterdam.

Adreswijzigingen

- Mw. A.A. Demeulemeester, Stichting Streeklaboratorium in Zeeland, Postbus 36, 4460 AA Goes.
- B.M.W. Diederer, St. Elisabeth Ziekenhuis, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Postbus 747, 5000 AS Tilburg.
- Dr. P. Peerbooms, St. Lucas Andreasziekenhuis, afd. Medische Microbiologie, Postbus 9243, 1006 AE Amsterdam.
- Dr. J.F.P. Schellekens, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Van Ketwich Verschuurlaan 92, 9721 SW Groningen.
- L.C. Smeets, Reinier de Graaf Gasthuis, afd. Medische Microbiologie, Reinier de Graafweg 7, 2625 AD Delft.
- Dr. A. Voss, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen.

Nieuwe leden

- Mw. drs. M.P.O. Deege, UMC Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut, G04.614, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.
- Mw. L. van Dommelen, Hoenderstraat 3e42, 6211 EL Maastricht.

- Drs. H.R. van Doorn, Academisch Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.
- Mw. dr. M. Drogari-Apiranthitou, Valkenierstraat 11, 1825 BC Alkmaar.
- Mw. dr. Y.T.H.P. van Duijnhoven, RIVM, CIE, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.
- Mw. dr. J.W.B. van der Giessen, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, GB, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.
- Dr. I.S. Kwa, Reina Prinsen Geerligsdreef 7, 2135 HR Hoofddorp.
- Mw. dr. A. Muylaert, Ziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen, afd. Medische Microbiologie, Wielingenlaan 2, 4535 PA Terneuzen.
- Mw. drs. C.J. Schinkel, Academisch Medisch Centrum, afd. Klinische Virologie, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam.
- Mw. drs. A.M. Stemerding, Billitonkade 87, 3531 TL Utrecht.
- Mw. dr. K.E. Templeton, Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.
- Dr. T.F. Weijers, STAR-laboratorium, Postbus 8661, 3009 AR Rotterdam.

AGENDA

2 – 5 APRIL 2005

15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Kopenhagen, Denemarken.

Informatie: 15th ECCMID 2005, c/o AKM Congress Service, P.O. Box, CH-4005 Basel, Zwitserland, e-mail: info@escmid.org.

27 – 29 APRIL 2005

5th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR)

Seoul, Korea.

Informatie: Asian-Pacific Research Foundation for Infectious Diseases (ARFID); 50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-710, Korea. Tel: +82-2-3410-0327, fax +82-2-3410-0023, e-mail: isaar@ansorp.org.

27 – 30 APRIL 2005

8th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV)

Genève, Zwitserland.

Informatie: J. Schirm, Streeklab. Volksgezondheid, Postbus 30039, 9700 RM Groningen, tel: 050-521 5 160, e-mail: info@symporg.ch, website: http://symporg.ch.

18 – 20 MEI 2005

23rd European Society for Paediatric Infectious Diseases ESPID

Valencia, Spanje.

Informatie: email: espid@kenes.com, website: www.kenes.com/espid.

4 – 6 JUNI 2005

24th International Congress of Chemotherapy

Manila, Filippijnen.

Informatie: Congrex Holland BV, Postbus 302, 1000 AH Amsterdam, e-mail: lcc2005@psmid.org, website: http://www.psmid.org.

6 JUNI 2005

310^e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur.

Informatie: J.A. Kaan, tel: 030-256 67 48.

12 SEPTEMBER 2005

311^e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur.

Informatie: J.A. Kaan, 030-256 67 48.

21 – 24 SEPTEMBER 2005

45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) New Orleans, Louisiana, USA.

Informatie: ASM, 1752 N Street, NW Washington, DC 20036-2804, USA, e-mail: ICAAC@asmusa.org, website: <http://www.icaac.org/ICAAC.asp>.

19 – 22 OKTOBER 2005

7th European Congress of Chemotherapy and Infection

Florence, Italië.

Informatie: Congrex Holland BV, Postbus 302, 1000 AH Amsterdam, e-mail: Ecc2005@chemio.org, website: <http://www.ioc.it>.

12 DECEMBER 2005

312^e Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur.
Informatie: J.A. Kaan, tel: 030-256 67 48.

| Onderwerp | Pagina | Onderwerp | Pagina |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Digitale transformatie | 17 | NICTIZ | 17 |
| Elektronisch patiëntendossier | 17 | NVAMM | 101 |
| EPD | 17 | Opleidingsinstituut kwaliteit | 26 |
| FTIR-spectroscopie | 115 | Oratie | 55, 90, 95, 123 |
| <i>Helicobacter pylori</i> | 64 | Paarse-urinezaktsyndroom | 53 |
| Helicosporium | 121 | Panton-valentine leucocidine | 85 |
| ICAAC | 31, 129 | Pathogenese | 48 |
| Identificatie micro-organisme | 112, 115 | Personalia | 34, 66, 107, 132 |
| In memoriam | 30 | Plasmodium falciparum | 121 |
| Index 2003 | 71 | Pneumokokkenresistentie | 48 |
| Infectieziekten | 101, 123 | Promoties | 34, 67, 107, 131 |
| Infectieziektenservicelijn | 17 | PVL | 85 |
| Ingezonden | 106, 130 | Qualitatieve Shewart | 43 |
| ISO | 4, 22, 28 | Quality control | 43 |
| Karakterisatie micro-organisme | 112, 115 | Raman-spectroscopie | 112 |
| Kwaliteit | 3, 4, 8, 12, 15, 17, 20, 22, 26, 28 | Redactie | 3, 39, 75, 111 |
| Kwaliteitscontrole | 15 | SKML | 15 |
| Kwaliteitssysteem | 8 | SKMM | 15 |
| Lyme borreliose | 87 | Standaardisatiecommissie | 17 |
| Malaria | 90, 121 | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 48, 106 |
| Moleculaire biologie | 55 | Toetsing | 8, 22 |
| Moleculaire diagnostiek | 118 | Tropische geneeskunde | 65 |
| MRSA | 40, 85, 120, 130 | Viral load | 118 |
| MRSA-screening | 40 | Virulentiefactoren | 48 |
| MRSA-screening | 130 | Virussen | 90 |
| MRSA-surveillance | 120 | Visie | 2, 38, 74, 110 |
| Nascholing | 76 | Visitatie | 12 |
| Neurologie | 101 | WIP | 66 |
| NIAZ | 20 | <i>Wuchereria bancrofti</i> | 121 |

Auteursindex

| Auteur | Pagina | Auteur | Pagina |
|----------------------|----------------------|-----------------|----------|
| Andriessse GI | 101 | Kalpoel JS | 101, 118 |
| Beaujean D | 122 | Klaassen CHW | 115 |
| Belkum A van | 55, 112 | Kluytmans J | 130 |
| Bossuyt X | 106 | Kroes ACM | 95, 118 |
| Buiting AGM | 12 | Kullberg BJ | 123 |
| Claas ECJ | 118 | Leenders ACAP | 40 |
| Corstiaans PAM | 26 | Lieshout van M | 53 |
| Dam van AP | 87 | Lieshout van L | 121 |
| Degener J | 129 | Loeber JG | 8 |
| Deuren van M | 48 | Maquelin K | 112 |
| Diederens BMW | 53, 101 | Meis J | 65 |
| Dofferhoff ASM | 85 | Melchers WJM | 118 |
| Doornum GJJ van | 2 | Mouton JW | 28, 48 |
| Duivenbode van JA | 4 | Neeleman C | 48 |
| Dlsacker-Niele van A | 76 | Neeling de H | 130 |
| Endtz HP | 112 | Overbeek BP | 74 |
| Galama JMD | 118 | Peeters MF | 38, 42 |
| Griethuysen van AJA | 43 | Pelk M | 40 |
| Griethuysen van A | 130 | Pronk A | 121 |
| Groezen van JHJ | 28 | Puppels GJ | 112 |
| Hoepelman AIM | 31 | Renders NMH | 40 |
| Horrevorts AM | 39, 75, 85, 111, 115 | Ruijs GJHM | 110 |
| Janssen M | 40 | Sabbe LJM | 15 |
| Jeurissen A | 106 | Sauerwein RW | 90 |
| Kaan JA | 3 | Schellekens JFP | 87 |

Vervolg Auteursindex

| Auteur | Pagina | Auteur | Pagina |
|---------------|---------------|------------------------|---------------|
| Slagter S | 22 | Vandenbroucke-Grauls C | 130 |
| Spanjaard LJM | 30 | Verhoef J | 30 |
| Tersmette M | 17 | Vos G | 130 |
| Timmers HJLM | 85 | Vreede RW | 121 |
| Tysma WJ | 20 | Wertheim HFL | 121 |
| Vaessen NHM | 101 | Wulf MWH | 118 |
| | | Zwet van AA | 64 |