

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25273>

Please be advised that this information was generated on 2020-10-01 and may be subject to change.

time being is still lower than that after BMT from a related donor, but is improving due to better prevention and treatment of opportunistic infections and better selection of registered donors by meticulous HLA matching.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994;330:827-38.
- <sup>2</sup> O'Reilly RJ, Hansen JA, Kurtzberg J, Henslee-Downey J, Martelli M, Aversa F. Allogeneic marrow transplants: approaches for the patient lacking a donor. *Hematology* 1996. Education Program American Society of Hematology, Orlando, Florida, December 7-8, 1996: 132-46.
- <sup>3</sup> Goulden NJ, Cornish JMM, Potter MN, Pamphilon DH, Steward CG, Oakhill A. Bone marrow transplantation from volunteer unrelated donors. *Cancer Treat Rev* 1995;21:325-53.
- <sup>4</sup> Petersdorf EW, Longton GM, Anasetti C, Martin PJ, Mickelson EM, Smith AG, et al. The significance of HLA-DRB1 matching on clinical outcome after HLA-A B, DR identical unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 1995;86:1606-13.
- <sup>5</sup> Hansen JA, Gooley T, Clift R, Petersdorf EW, Martin PJ, Anasetti C. Unrelated donor marrow transplants for patients with chronic myeloid leukemia [abstract nr 479]. *Blood* 1995;86:122a.
- <sup>6</sup> Allan NC, Richards SM, Shepherd PCA. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon-alpha n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. The UK Medical Research Council's Working Parties for Therapeutic Trials in Adult Leukaemia. *Lancet* 1995;345:1392-7.
- <sup>7</sup> Data reported by the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR). Milwaukee: IBMTR, 1995.
- <sup>8</sup> Löwenberg B, Cornelissen JJ, Sonneveld P. Acute en chronische leukemie. In: Velde CJH van de, Bosman FT, Wagener DJTh, redacteuren. *Oncologie*. 5e herz. druk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1996:595-612.
- <sup>9</sup> Speck B, Zwaan FE, Rood JJ van, Eernisse JG. Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with aplastic anemia using a phenotypically HL-A-identical unrelated donor. *Transplantation* 1973;16:24-8.
- <sup>10</sup> Fleischhauer K, Kernan NA, O'Reilly RJ, Dupont B, Yang SY. Bone marrow-allograft rejection by T lymphocytes recognizing a single amino acid difference in HLA-B44. *N Engl J Med* 1990;323:1818-22.
- <sup>11</sup> Hessner MJ, Endean DJ, Casper JT, Horowitz MM, Keever-Taylor CA, Roth M, et al. Use of unrelated marrow grafts compensates for reduced graft-versus-leukemia reactivity after T-cell-depleted allogeneic marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1995;86:3987-96.
- <sup>12</sup> Anasetti C, Etzioni R, Petersdorf EW, Martin PJ, Hansen JA. Marrow transplantation from unrelated volunteer donors. *Annu Rev Med* 1995;46:169-79.
- <sup>13</sup> Sierra J, Anasetti C. Marrow transplantation from unrelated donors. *Curr Opin Hematol* 1995;2:444-51.
- <sup>14</sup> Cornelissen J, Fibbe W, Schattenberg A, Holt R van de, Oudshoorn M, Verdonck L. Analysis of 97 bone marrow transplantations from unrelated donors in The Netherlands [abstract nr 0849]. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:S213.
- <sup>15</sup> Gale RP. T cells, bone marrow transplantation and immunotherapy. Use of monoclonal antibodies. In: Fahey JL, editor. *Immune interventions in disease*. *Ann Intern Med* 1987;106:257-74.
- <sup>16</sup> Drobyski WR, Ash RC, Casper JT, McAuliffe T, Horowitz MM, Lawton C, et al. Effect of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis on engraftment, relapse, and disease-free survival in unrelated marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994;83:1980-7.
- <sup>17</sup> Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, Beatty PG, Champlin R, Filipovich A, et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* 1993;328:593-602.
- <sup>18</sup> Marks DI, Cullis JO, Ward KN, Lacey S, Syzdlo R, Hughes TP, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia using sibling and volunteer unrelated donors. A comparison of complications in the first 2 years. *Ann Intern Med* 1993;119:207-14.
- <sup>19</sup> Ochs L, Shu XO, Miller J, Enright H, Wagner J, Filipovich A, et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood* 1995;86:3979-86.

Aanvaard op 15 mei 1997

#### Commentaren

### Ziekenhuisinfectie-epidemiologie Nederland (ZIEN): van club tot werkgroep

C.M.J.E.VANDENBROUCKE-GRAULS, J.A.J.W.KLUYTMANS EN A.VOSS

Begin jaren negentig besloten wij als medisch microbiologen met hoofdtaak ziekenhuisinfectiepreventie en -epidemiologie om regelmatig bij elkaar te komen om te discussiëren over de specifieke problemen van de preventie van ziekenhuisinfecties. De groep is inmiddels uitgegroeid tot een werkgroep met gezamenlijke projecten en samenwerkingsverbanden.

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Klinische Microbiologie en Ziekenhuishygiëne, De Boelelaan 1117, 1081 MB Amsterdam.  
Mw.prof.dr.C.M.J.E.Vandenbroucke-Grauls, medisch microbioloog.  
Ignatius Ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie, Breda.  
Dr.J.A.J.W.Kluytmans, medisch microbioloog.  
Academisch Ziekenhuis Nijmegen, afd. Medische Microbiologie, Nijmegen.  
Dr.A.Voss, medisch microbioloog.  
Correspondentieadres: mw.prof.dr.C.M.J.E.Vandenbroucke-Grauls.

Behoeftte aan georganiseerde ziekenhuishygiëne en epidemiologie van ziekenhuisinfecties ontstond in Nederland, net als in Groot-Brittannië en de Verenigde Staten in de loop van de jaren vijftig, naar aanleiding van de toenmalige wereldwijde epidemieën van stafylokokkeninfecties in de ziekenhuizen. De ziekenhuizen stelden ziekenhuisinfectiecommissies in en er werden functionarissen, ziekenhuishygiënisten, benoemd die specifiek tot taak hadden het beleid dat door de commissie werd geformuleerd in de praktijk ten uitvoer te brengen. Medisch microbiologen zorgden voor de inhoudelijke achtergrond van de maatregelen die genomen werden in het kader van de infectiepreventie.

*Subspecialisme.* Aanvankelijk werden de epidemiologie en de preventie van ziekenhuisinfecties beschouwd als (kleine) onderdelen van het algemene takenpakket

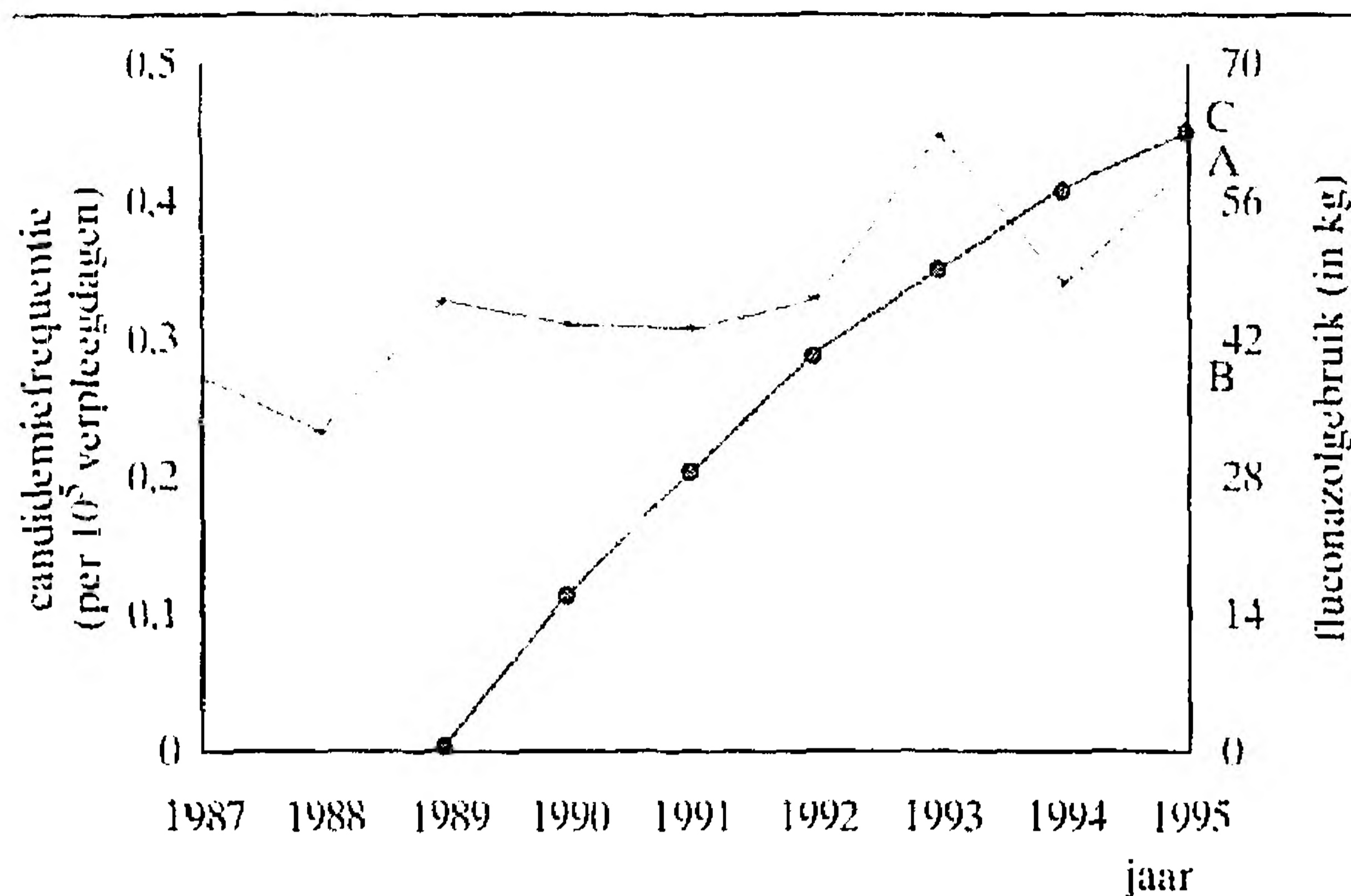
van de medisch microbiologen. Alleen de academische ziekenhuizen van Groningen en Utrecht hadden een medisch microbioloog in dienst met als hoofdtaak de bestrijding van ziekenhuisinfecties. In de loop van de jaren tachtig is daar verandering in gekomen. Het technischer worden van de medische zorg en de verhoogde vatbaarheid voor infecties (door agressieve therapieën voor allerlei aandoeningen) van de ziekenhuispatiënten hebben ertoe bijgedragen dat de epidemiologie van ziekenhuisinfecties is uitgegroeid tot een subspecialisme binnen de medische microbiologie. De Gezondheidsraad heeft in haar rapport uit 1990 een norm opgesteld voor het aantal medisch microbiologen dat ten behoeve van de ziekenhuisinfectiepreventie noodzakelijk is, te weten 1 fulltime medisch microbioloog per 1000 ziekenhuisbedden. Inmiddels hebben ook de academische ziekenhuizen van Amsterdam (Academisch Medisch Centrum en Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit), Rotterdam en Nijmegen een medisch microbioloog aangesteld ten behoeve van de ziekenhuisinfectiepreventie en -epidemiologie. In verschillende maatschappen voor medische microbiologie is eveneens deze taak duidelijk neergelegd bij een der maatschapsleden.

*Veranderende problemen.* De ziekenhuisinfectieproblematiek is in de loop der jaren aan verandering onderhevig. In de jaren vijftig-zeventig waren het vooral kruisinfecties die de aandacht vereisten. De nadruk werd dan ook gelegd op het voorkómen van de overdracht van ziekteverwekkers (ziekenhuishygiëne). Met het voortschrijden van de kennis op dit gebied werd de overdracht van de bekendste ziekteverwekkers (bijvoorbeeld *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Enterobacteriaceae*) grotendeels voorkomen. Dit resulteerde echter niet in een duidelijke vermindering van de incidentie van ziekenhuisinfecties. Wel veranderde het spectrum met betrekking tot de soort infecties en de ziekteverwekkers. De belangrijkste oorzaken hiervoor waren een toename in het aantal en in de uitgebreidheid van invasieve behandelingen bij allerlei aandoeningen, een toename in het gebruik van kunstmaterialen en veranderingen in de patiëntenpopulatie, die steeds meer en ernstiger immuungecompromitteerde patiënten omvat. Deze verandering in risicofactoren brengt andere infecties en andere verwekkers met zich. Een goed voorbeeld is de toenemende incidentie van infecties veroorzaakt door coagulase-negatieve stafylokokken. Tot 15-20 jaar geleden werden deze ubiquitair voorkomende micro-organismen als apathogeen beschouwd. Met het toegenomen gebruik van kunstmaterialen werd echter duidelijk dat coagulase-negatieve stafylokokken ernstige infecties kunnen veroorzaken. De vaak voorkomende multipele resistentie van deze stafylokokken maakt deze infecties moeilijk te behandelen. Voor de preventie is het van belang om de bronnen en de transmissiewegen te kennen. Deze zijn nauwelijks bekend doordat coagulase-negatieve stafylokokken in de vrije natuur, ook in het ziekenhuis, wijd verbreid voorkomen. Preventie van dergelijke infecties vereist dus nieuwe inzichten, die uit aanvullend epidemiologisch onderzoek moeten voortkomen.

Coagulase-negatieve stafylokokken zijn slechts één van de vele voorbeelden van nieuwe problemen waarbij de klassieke inzichten vanuit de ziekenhuishygiëne tekortschieten. De ontwikkelingen in de geneeskunde vinden in een dermate hoog tempo plaats dat inzicht in de infectierisico's die gepaard gaan met nieuwe diagnostische en curatieve methoden slechts ten dele of niet aanwezig is. De ziekenhuisinfectiepreventie ziet zich dan ook steeds voor nieuwe, complexe problemen gesteld.

*De werkgroep.* Om specifieke kennis uit te wisselen en om specifieke ziekenhuisproblemen onderling te bespreken richtten wij, zoals gezegd, begin jaren negentig een 'ziekenhuisinfectieclub' op. Wij waren werkzaam in academische instellingen en hadden daarom met gelijksoortige problemen te maken. Aanvankelijk dienden de tweemaandelijksse bijeenkomsten vooral om dagelijkse problemen te bespreken. Gaandeweg ontstond de behoefte om gesignaleerde problemen door middel van gedegen epidemiologisch onderzoek aan te pakken. Er werd besloten om het vrijblijvende karakter van de bijeenkomsten om te zetten in een wetenschappelijk. De club werd omgevormd tot een werkgroep die de naam kreeg Ziekenhuisinfectie-epidemiologie Nederland (ZIEN) en tot doel had om wetenschappelijk onderzoek op het gebied van ziekenhuisinfecties te stimuleren en te bundelen. De openforumfunctie voor discussies over nieuwe ontwikkelingen in de geneeskunde en de daaruit voortvloeiende (mogelijke) problemen met betrekking tot ziekenhuisinfecties bleef uiteraard behouden.<sup>1</sup> Door het nauwe onderlinge contact en dankzij de klankbordfunctie van de werkgroep komen de leden van ZIEN in een vroeg stadium problemen op het spoor die gemeenschappelijk zijn in de verschillende ziekenhuizen en wordt gezamenlijk naar oplossingen gezocht. Door het toetreden van een aantal collega's uit andere centra tot de werkgroep, konden vanaf 1994 verschillende multicentrische onderzoeken opgezet worden. Door de aard van de problemen die binnen de infectiepreventie in ziekenhuizen spelen, vereist onderzoek op dit gebied grote aantallen patiënten. Dit is in de individuele centra vaak moeilijk uit te voeren, omdat de benodigde tijdspanne dan te lang wordt. De kracht van de werkgroep ligt in de unieke mogelijkheid die de samenwerking biedt tot het uitvoeren van gedegen multicentrisch onderzoek. Het gehele traject van een onderzoek, vanaf keuze van onderwerp, van onderzoeksvorm en van patiëntengroepen tot uitvoering, wordt in gezamenlijk overleg doorlopen.

*Gerealiseerd onderzoek.* De onderwerpen die tot nog toe door werkgroep ZIEN aangepakt werden, betroffen: risicofactoren voor acquisitie van meticillineresistente *S. aureus* (MRSA) in buitenlandse ziekenhuizen, typering van coagulase-negatieve stafylokokken, gevoeligheidspatronen van bacteriën geïsoleerd in het ziekenhuis, veranderingen in de frequentie van fungemieën met gisten over de laatste 10 jaar en prevalentie van vancomycineresistente enterokokken. Een aantal van deze onderzoeken is inmiddels afgerond en gepubliceerd;<sup>2,3</sup> ter publicatie aangeboden is een onderzoek naar fecaal dragerschap van vancomycineresistente enterokokken bij patiënten in het ziekenhuis en daarbuiten.



Het aantal episoden van fungemie met *Candida albicans* (A) of andere *Candida*-soorten (B), uitgedrukt per 10.000 verpleegdagen (aflezen op de linker verticale as), in 5 Nederlandse ziekenhuizen, 1987-1995, en het gebruik van fluconazol in Nederland (C; aflezen op de rechter verticale as) (dat gebruik werd geschat aan de hand van verkoopcijfers geleverd door Pfizer, Nederland).

- Candidemie. Het onderzoek naar de frequentie van fungemie in Nederlandse ziekenhuizen werd geïnitieerd naar aanleiding van de sterke toename van isolatie van *Candida* uit bloedkweken in de Verenigde Staten, waar de frequentie ruim vertienvoudigde tussen 1981 en 1991.<sup>4,5</sup> Wij konden gegevens verzamelen uit Nederlandse academische ziekenhuizen over een periode van 9 jaar, van 1987 tot 1995. Uit dit onderzoek blijkt dat tijdens genoemde periode de frequentie van isolatie van *Candida* uit bloedkweken toenam van 3,2% tot 5,6%, terwijl de frequentie van positieve bloedkweken op zich in dezelfde periode stabiel is gebleven.<sup>2</sup> De toename betrof zowel *C. albicans* als andere *Candida*-soorten. Tegelijkertijd werd een sterke toename waargenomen van het gebruik van fluconazol (figuur). Hoewel dus in Nederland dezelfde trend waargenomen wordt als in de Verenigde Staten, zijn de relatieve bijdrage van *Candida* aan infecties van de bloedbaan en de stijging daarvan tijdens de laatste jaren vele malen lager. Mogelijk speelt het terughoudende gebruik van antimicrobiële middelen, waarmee Nederland zich onderscheidt van andere landen, een rol hierbij.

- Meticillineresistente *S. aureus*. Risicofactoren voor acquisitie van MRSA bij verblijf in een buitenlands ziekenhuis werden onderzocht in een patiënt-controleonderzoek. Hierbij werden 36 patiënten die bij repatriëring naar een Nederlands ziekenhuis gekoloniseerd bleken met MRSA, vergeleken met 72 controlepatiënten die geselecteerd werden uit de groep patiënten die bij terugkeer naar een Nederlands ziekenhuis geen MRSA bleken te dragen. Patiënten en controlepatiënten waren tussen 1990 en 1995 gerepatriëerd naar een van de academische ziekenhuizen die participeren in de werkgroep ZIEN. De analyse van de gegevens is nog in bewerking, maar de eerste resultaten wijzen erop dat patiënten die in het buitenlands ziekenhuis beademd werden, een centraal-veneuze katheter hadden of met antibiotica behandeld werden, een 6 tot 10 maal zo grote kans lopen

op kolonisatie met MRSA als de controlepatiënten. Voorts bleken de met MRSA gekoloniseerde patiënten veel vaker opgenomen geweest te zijn wegens multi-trauma of een neurologische dan wel neurochirurgische aandoening. Patiënten met enkelvoudige fracturen (in het bijzonder na skiongevallen) hadden het kleinste risico op kolonisatie met MRSA.

- Vancomycineresistente enterokokken. Over de bevindingen van de werkgroep ZIEN met betrekking tot de prevalentie van vancomycineresistente enterokokken in Nederlandse ziekenhuizen en in de open bevolking werd onlangs in dit tijdschrift gerapporteerd.<sup>3</sup>

De werkgroep ZIEN beoogt door middel van kwalitatief hoogwaardig epidemiologisch onderzoek zowel nationaal als internationaal een bijdrage te leveren aan het beter begrijpen van de determinanten van ziekenhuisinfecties. Dit biedt de mogelijkheid voor interventieonderzoek, eveneens een belangrijke doelstelling van de werkgroep. Zo wordt aan de basale voorwaarden voldaan om tot een verantwoord en effectief preventiebeleid te komen.

Wij danken dr.J.G.M.Koeleman, dr.L.Spanjaard, prof.dr.H.A. Verbrugh, dr.M.C.Vos en mw.dr.A.Y.L.Weersink, medisch-microbiologen en leden van de werkgroep ZIEN, voor hun commentaar op het manuscript.

#### ABSTRACT

*A study group on the epidemiology of hospital infections in the Netherlands.* - Medical care is increasingly a technical business, and hospitalised patients are more and more susceptible to infections, notably due to the application of aggressive therapies for all kinds of disorders. As a consequence the epidemiology of hospital infections requires serious attention. Following the initiative of some medical microbiologists in the Netherlands, a study group was established to tackle this epidemiology and to initiate relevant research (Working party on Hospital Infections and Epidemiology of the Netherlands; WHEN). Recent subjects include fungaemia in hospitalised patients, risk factors for acquiring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* during a stay abroad, and prevalence of vancomycin-resistant enterococci.

#### LITERATUUR

- Koeleman JGM, Kluytmans JAJW, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Verbrugh HA, Voss A. Preventie en bestrijding van ziekenhuisinfecties. Multidisciplinaire aanpak gewenst. Med Contact 1995;50:1447-8.
- Voss A, Kluytmans JAJW, Koeleman JGM, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Verbrugh HA, et al. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five dutch university hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:909-12.
- Endtz HPh, Belkum A van, Duin J van, Werkgroep Ziekenhuisinfectie Epidemiologie Nederland. Vancomycine-resistente enterokokken. Ned Tijdschr Geneesk 1997;141:108-9.
- Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993;6:428-42.
- Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. Arch Intern Med 1995;155:1177-84.

Aanvaard op 2 juli 1997