



Association Belge des Infirmier(ère)s en Hygiène Hospitalière
Belgische Vereniging van Verpleegkundigen in Ziekenhuihygiëne

BAPCOC
Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee



Belgian Infection Control Society
asbl/vzw

Trimestriëel :

VOL. XVII n° 1
1^{ste} kwartaal 2013

Uitgifte kantoor :

België - Belgique
Brussel - Bruxelles X
P.B. 1/3542

Verantwoordelijke uitgever :

A. Simon
UCL - Ziekenhuihygiëne
Tour Franklin - 2 sud Mounierlaan
B - 1200 - BRUSSEL

INHOUD

- 2 Nieuwe epidemiologische aspecten en preventie van Vero/ Shiga Toxine-Producterende Escherichia coli infecties
- 7 Wat zijn norovirussen ? Een stand van zaken
- 13 Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 with Protease Inhibitors: implications for the laboratory of molecular biology
- 19 MRSA preventie in re-adaptatie: Operationele aspecten
- 21 Websites
- 22 Voor u gelezen
- 25 Wetenschappelijke agenda
- 27 Richtlijnen voor de auteurs
- 28 Redactieraad
Abonnementen

EDITORIAAL

Wie deze winter niet met een Norovirus epidemie af te rekenen kreeg, steek als eerste de hand op ...

Bij het overlopen van de inhoudstafel, krijgt u misschien wel de indruk dat dit nummer over het Norovirus, de oorzaak van buikgriep, een beetje vijgen na Pasen zijn.

Deze virusziekte mag dan al 'Winter vomiting disease' heten, ook in de lente blijven we er niet van gespaard. Waakzaam blijven is dus de boodschap ...

De vzw BICS vernieuwt zijn bureau en doet een oproep tot kandidaturen, of beter gezegd, een oproep tot al wie van goeie wil is. Jonge hygiënist, artsen en verpleegkundigen, grijp uw kans. In tegenstelling tot andere instanties die met hygiëne en infectiepreventie bezig zijn, heeft de BICS een specifiek wetenschappelijke opdracht waarbij kennis wordt uitgewisseld. Zo is de vzw betrokken bij het opstellen van aanbevelingen, maakt ze deel uit van het redactiecomité van Noso-info, kent ze opleidingsbeurzen toe of fondsen voor onderzoek naar thema's die de actualiteit beheersen. BICS organiseert ook jaarlijks twee symposia die over het algemeen op heel wat belangstelling en waardering kunnen rekenen.

Het bureau komt jaarlijks 6 keer samen en de vergaderingen zijn altijd aangename momenten tijdens dewelke ideeën worden uitgewisseld die vaak in tastbare resultaten uitmonden (zie onderstaande opdrachten).

Het is een uitgelezen kans om uw schouders te zetten onder projecten die u nauw aan het hart liggen.

Willen we zaken in beweging brengen, moeten we ze ook doen bewegen !

Anne Simon

Met de steun van FOD
Volksgezondheid, Veiligheid van de
Voedselketen en Leefmilieu
Eurostation Blok II - 1^{ste} verdieping
Victor Hortaplein, 40/10
1060 Brussel

NOSO
INFO

ORIGINEEL ARTIKEL

Nieuwe epidemiologische aspecten en preventie van Vero/Shiga Toxine-Producterende *Escherichia coli* infecties

Denis Piérard

Nationaal Referentiecentrum voor Shiga/Verotoxine - Producterende *Escherichia coli* (STEC/VTEC), Universitair Ziekenhuis Brussel

Inleiding

In mei & juni 2011 vond in Duitsland een massale uitbraak plaats van bijna 4000 gevallen met een verocytotoxine-producerende *Escherichia coli* (VTEC) van het serotype O104:H4 [1, 2, 6, 7,9]. Deze uitzonderlijke epidemie moet ons niet doen vergeten dat andere VTEC stammen, in het bijzonder serogroep O157 nog altijd een belangrijke bedreiging vormen, die talrijke sporadische gevallen en uitbraken van diarree en HUS (Hemolytisch uremisch syndroom) in de wereld veroorzaken^[6]. In deze tekst zullen we, na een kort overzicht van de evenementen, de kenmerken van infecties met O157:H7, het meest frequente VTEC serotype, vergelijken met deze van O104:H4 en andere VTEC serotypes. VTEC infecties blijven een uitdaging voor de landbouw, voedselveiligheid, volksgezondheid en wetenschappelijk onderzoek.

De O104:H4 epidemie van 2011

De epidemie trof hoofdzakelijk Duitsland, waar 855 gevallen van hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en 2987 gevallen van VTEC gastro-enteritis (zonder HUS) werden geteld [9]. In 14 andere Europese landen en in Noord Amerika werden 83 gevallen met HUS en 54 zonder HUS gerapporteerd, altijd bij personen die recent naar Duitsland hadden gereisd of bij hun nauwe contacten, met uitzondering van 10 geconfirmeerde gevallen in Frankrijk die deel uitmaakten van een inheemse uitbraak [3]. In totaal werden 55 sterftegevallen gemeld. De leeftijds- en geslachtsdistributies waren ook zeer merkwaardig: in tegenstelling tot de predominantie van VTEC gevallen bij kinderen van beide geslachten (zie hieronder), waren de patiënten hier hoofdzakelijk volwassenen (88%, mediane leeftijd: 42 jaar) waarbij vrouwen oververtegenwoordigd (68%) waren. De hoge frequentie en de klinische karakteristieken van de HUS gevallen waren ook merkwaardig, met een zeer hoog percentage (50%) van ernstige neurologische symptomen, zoals epileptische aanvallen, delirium en coma.

Naast zijn grote schaal en hoge mortaliteit was deze uitbraak merkwaardig omdat het serotype O104:H4

op vlak van virulentie mechanismen en reservoir, van de andere VTEC afwijkt. Terwijl de meest pathogene VTEC een combinatie vertonen van verocytotoxine productie en "attaching-effacing" en een dierlijk reservoir bezitten, vertoonde de epidemische O104:H4 stam een combinatie van virulentiefactoren van VTEC en enteroaggregatieve *E. coli* (EaggEC) en heeft deze geen gekend dierlijk reservoir [1, 2]. Deze stam was ook merkwaardig resistent aan antibiotica, met aanwezigheid met een plasmide coderend voor een ESBL van het type CTX-M-15.

Meerdere 'case-control' studies waren nodig om het vehikel aan te duiden. Het ging om scheuten van fenegriek ingevoerd uit Egypte. Nochtans kon het pathogeen niet aangetoond worden in de epidemiologisch verdachte verse eetwaren, met uitzondering van de resten van eetwaren of afval van slachtoffers, mogelijk secundair besmet. De betrokkenheid van fenegriek is toch zeer duidelijk, gezien de slachtoffers van de Franse epidemie zaden van dezelfde oorsprong hadden gegeten.

Karch et al. hebben een tijdslijn van de evenementen voorgesteld [2]. De fenegriek zaden die voor de productie van de verdachte scheuten werden gebruikt, werden in november 2010 uit Egypte getransporteerd via Antwerpen en Rotterdam naar Duitsland, waar ze in het land werden verdeeld, maar ook deels verder naar Groot-Brittannië en uiteindelijk naar Frankrijk. In Duitsland werden de zaden vanaf 10 februari 2011 gekiemd en vooral in april en mei geconsumeerd. Een retrospectieve analyse heeft aangetoond dat de eerste epidemiegebonden diarree gevallen begin mei zijn verschenen, terwijl de eerste identificatie van een *E. coli* van het serotype O104:H4 pas op 24 mei 2012 plaatsvond. Nadien werd vastgesteld dat deze stam niet enkel VT2a produceerde maar ook een enteraggregatieve adherentie vertoonde. De eerste van de 4 volledige sequentiebepalingen was al op 3 juni afgewerkt. De laatste epidemische gevallen vertoonden de eerste klinische symptomen op 4 juni.

In Frankrijk werd één verpakking van 50 gram zaden na kiemen, gebruikt als versiering voor een soep die op een evenement op 8 juni in Bègles werd

geserveerd, in de streek van Bordeaux. Vierentwintig (24) gevallen werden gerapporteerd, wat overeenkomt met 14% van de blootgestelde individuen. Ook hier werden vooral volwassenen (75%) en vrouwen (92%) getroffen. Zeven patiënten ontwikkelden HUS, maar er werden geen sterftegevallen vastgesteld [3].

De sociale en media-impact van de epidemie was opmerkelijk hoog. De ongerustheid bij het publiek was zeer groot en diverse media hebben de epidemie uitgebreid behandeld. Deze wat overdreven reactie werd in de hand gewerkt door het hoge sterftepercentage en het feit dat de gezondheidsautoriteiten lang de bron niet hebben kunnen identificeren. Ook speelde het ijdel gevoel van het publiek dat we in een wereld leven die volledig vrij is van risico voor ernstige infectieziekten een rol. Meerdere malen hebben lokale Duitse autoriteiten vroegtijdig gewaarschuwd voor mogelijke infectiebronnen die later niet werden bevestigd. Ondanks het ontcrachten van deze alarmen is de impact op de economie enorm geweest door het beschuldigen van Spaanse groenten: dit land schat dat het terugtrekken van komkommers en andere groenten uit de handel 51 miljoen Euro heeft gekost en het productiedeficit bijna 200 miljoen Euro bedroeg. De landbouw en voedselsector van meerdere andere Europese landen, o.a. België, werden ook getroffen. Er werd geen schatting gemaakt van de gezondheidsuitgaven voor diagnose, ziekenhuisopname, dialyse en toekomstige orgaantransplantaties alsook niet van de epidemiologische onderzoeken.

Pathogenese

Naast de commensale *E. coli* zijn er stammen van dit species die wel virulentiefactoren bezitten en pathogeen zijn. De extra-intestinale pathogene *E. coli* (ExPEC) worden door de uropathogene *E. coli* (UPEC) en de meningitis/sepsis verwekkende *E. coli* (MNEC) vertegenwoordigd, terwijl de diarree verwekkende *E. coli* in verschillende groepen wordt onderverdeeld. Op basis van het klinisch beeld, de epidemiologische karakteristieken en virulentiefactoren deelt men ze meestal op in 6 verschillende groepen: enteropathogene *E. coli* (EPEC), enteroinvasieve *E. coli* (EIEC), enterotoxigene *E. coli* (ETEC), enteroaggregatieve *E. coli* (EAEC of EAggEC), diffuus-adhererende *E. coli* (DAEC) en verocytotoxine-producerende *E. coli* (VTEC), dat ook Shigatoxine producerende *E. coli* (STEC) wordt genoemd [6]. De aandacht gaat tegenwoordig hoofdzakelijk naar VTEC, omdat deze geassocieerd zijn met hemorrhagische colitis (HC) en het zeer gevreesde hemolytisch uremisch syndroom (HUS). Een derde benaming werd voorgesteld, enterohemorragische *E. coli* (EHEC), voor stammen die dezelfde klinische,

epidemiologische en pathogenetische eigenschappen bezitten als de stammen van het serotype O157:H7. Alhoewel veel auteurs deze gebruiken zijn de essentiële genetische factoren die organismen definiëren als oorzaak van HC en HUS niet duidelijk en we stellen voor om Nataro et al. te volgen en deze benaming te vermijden [6].

Verocytotoxines/Shiga toxines

Een groep van cytotoxines die twee strikt synonieme benamingen kennen - vero(cyto)toxines (VT), omdat ze toxisch zijn voor Vero cellen in vitro, en Shiga toxines (Stx) omdat het eerste type nauw verwant is met het Shigatoxine van *Shigella dysenteriae* serotype 1 - wordt met het ontstaan van HUS geassocieerd. Tegenwoordig kent men twee toxine types (VT1 en VT2) waarvan drie varianten voor de eerste, en zeven varianten voor de tweede werden geïdentificeerd [8]. De aanwezigheid van varianten VT2a, VT2c en VT2d werd in relatie gebracht met een verhoogd risico om HUS te ontwikkelen. VT kan via een inflammatoir proces in de darm de circulatie bereiken. Bij de mens bevindt zich op het nierendotheel een (functionele) receptor, Gb3. Na binding aan de receptor wordt de toxine geïnternaliseerd, en zal vervolgens het ribosomale RNA beschadigen. Hierdoor ontstaat remming van de eiwitsynthese en uiteindelijk celdood. Deze beschadiging van de endotheelcellen van de nieren leidt tot de ontwikkeling van HUS [7].

“Attaching-effacing” laesies

Zoals EPEC stammen zijn de meest pathogene VTEC serotypes in het bezit van het *E. coli* attaching-and-effacinggen (eae) dat codeert voor het buitenmembraan eiwit intimine en van het type III secretie systeem gecodeerd op een pathogeniciteitseiland, het “locus of enterocyte effacement” (LEE). Intimin verankert zich aan de translocated intimin receptor. Deze receptor wordt door VTEC zelf in het darmepitheel geplaatst. Dit leidt tot een typisch patroon van ‘attaching-and-effacing’ laesies (A/E-laesies), die ontstaan in de dikke en dunne darm en gekarakteriseerd worden door destructie van het ‘brush border’ membraan en verlies van de structuur van microvilli.

Enterohemolysine en andere virulentiefactoren

Andere virulentiefactoren werden bij VTEC van het serotype O157:H7 beschreven. Deze stammen bezitten een hoog moleculair gewichtsplasmide dat voor een hemolysine, het enterohemolysine, codeert. De productie van enterohemolysine werd gecorreleerd met ernstig klinisch verloop in de mens. Talrijke andere virulentie factoren werden beschreven. De non-LEE effector genes (nle) op chromosomale virulentie eiland OI122, OI71, OI57

en O150 zijn vaak aanwezig in deze serotypes die het meest pathogeen zijn voor de mens. Een moleculaire risico analyse van VTEC stammen heeft aangetoond dat naast de VT productie een complexe machinerie van adhesines en effector genen nodig is om de menselijke darmepitheelcellen te koloniseren en ernstige ziekte te veroorzaken. [1]

Enteroaggregatieve adherentie

De stam die de Duitse epidemie van 2011 heeft veroorzaakt is zeer verschillend van de hoger vermelde VTEC. Hij produceert VT2a, maar bezit geen eae gen of andere virulentiefactoren van VTEC. Het gaat om een enteroaggregatieve *E. coli* (EaggEC) die een faag voor de productie van VT heeft verworven. De enteroaggregatieve adherentie zorgt voor een efficiënte kolonisatie van de enterocyten gevolgd door VT resorptie. EaggEC zijn gekend als een oorzaak van endemische diarree bij kinderen van ontwikkelingslanden maar ook in geïndustrialiseerde landen, epidemische diarree, reizigersdiarree en persisterende diarree in HIV infectie. Niet alle enteroaggregatieve stammen zijn pathogeen en de aanwezigheid van de globale EaggEC regulator AggR (aggR gen) blijkt gecorreleerd te zijn met een hoge pathogeniciteit. Er is geen gekend dierlijk reservoir. Slechts een handvol enteroaggregatieve verocytotoxine-producerende *E. coli* (Eagg-VTEC) stammen; hetzij dit serotype O104:H4, O111:H2 of O86:H- werden gerapporteerd vóór de 2011 epidemie. [7]

Pathogeniciteit en serotypes

Omdat het nog altijd niet duidelijk is welke combinatie van virulentiegenen in relatie kan gebracht worden met de meest ernstige complicaties, HUS en HC, werd een classificatie in 5 seropathotypes voorgesteld op basis van het voorkomen de serotypes in HUS en HC in uitbraken en het bezitten van bepaalde virulentiefactoren. Seropathotype A wordt door serotype O157:H7 en zijn onbeweeglijke variant O157:H- vertegenwoordigd. Seropathotype B wordt door O26:H11, O103:H2, O111:H- en O145:H- vertegenwoordigd, waaraan O121:H19 (frequent in Scandinavië en Noord-Amerika) en O45:H2 (enkel Noord-Amerika) soms worden toegevoegd. Het seropathotype C omvat serotypes die vaker voorkomen maar weinig in associatie met HUS en epidemieën, terwijl seropathotype D minder pathogene menselijke stammen verzamelt. Tenslotte wordt het seropathotype E vertegenwoordigd door stammen die uitsluitend bij dieren werden afgezonderd [6].

Er werd ook eenvoudiger voorgesteld om serotypes met een hoog risico voor de ontwikkeling van HUS (deze die hier staan vermeld) te onderscheiden van

serotypes met een laag risico. Het gaat om de seropathotypes A en B, dus de top 5 of 7 naargelang de inclusie of niet van O121:H19 en O45:H2, op voorwaarde dat ze VT2a, VT2c of VT2d produceren en positief zijn voor het eae gen.

De plaats van enteroaggregatieve verocytotoxine-producerende *E. coli* (Eagg-VTEC) in deze classificatie is niet duidelijk. Naast de massale epidemie van 2011 was deze combinatie van virulentiefactoren slechts zelden beschreven, maar het is duidelijk dat zulke stammen tot de meest pathogene VTEC behoren wegens het hoge percentage patiënten met HUS. Het is onbetwistbaar dat de epidemische O104:H4 *E. coli* stam bijzonder virulent is. De specifieke combinatie van een verhoogde adhesie, een bijzondere overlevingscapaciteit, inclusief onder de VBNC fysiologische status ("viable but non cultivable") in eetwaren en de omgeving, VT2a productie en antibioticaresistentie lichten de hoge genoomplasticiteit van deze pathogeen toe en verklaren gedeeltelijk deze hoge virulentie.

Ziektebeelden

O157:H7 en andere serotypes

Voor de ontwikkeling van de diarree bedraagt de incubatie meestal 3 à 4 dagen, met een verspreiding van 1 tot 12 dagen. De infectie kan symptomatisch verlopen, zich beperken tot milde diarree die na 1 à 2 dagen bloederig wordt en in 4% van de patiënten wordt gevolgd door het hemolytisch uremisch syndroom (HUS). Hemorragische colitis (HC) wordt gekarakteriseerd door het plots optreden van heftige buikkrampen, soms met braken, veelal zonder koorts. Na 24 uur volgt een aanvankelijk waterige diarree die na 1 tot 3 dagen bloederig wordt. De klachten duren 2 tot 9 dagen (gemiddeld 4 dagen) en verdwijnen over het algemeen vanzelf.

HUS is frequenter bij jonge kinderen, met een percentage dat tot 15% kan oplopen. Ook bejaarden lopen een hoger risico om dit syndroom te ontwikkelen. HUS kan zich tot 14 dagen na de gastroenteritis ontwikkelen en is gekarakteriseerd door een triade van hemolytische anemie met schizocyten, trombocytopenie en acute nierinsufficiëntie. Neurologische, cardiale, digestieve en metabole complicaties kunnen optreden en sequelen onder de vorm van chronische nierinsufficiëntie, proteïnurie, arteriële hypertensie en soms diabetes worden vaak gezien, soms jaren na de acute episode.

O104:H4 epidemie

In de Duitse 2011 epidemie werden andere kenmerken vastgesteld: de incubatieduur was langer, gemiddeld 8 dagen met percentiel p25 van 6 dagen

en p75 van 10 dagen terwijl het interval tussen de eerste dag van de diarree en het optreden van HUS vergelijkbaar was met deze van O157:H7 infecties, gemiddeld 5 dagen (p25, 4 dagen en p75 7 dagen). Het is ook merkwaardig vast te stellen dat meer dan 20% van de patiënten HUS ontwikkelden terwijl deze complicatie minder frequent is bij volwassenen [1, 2, 5, 9].

Diagnostiek

De meeste VTEC van het serotype O157:H7 bezitten een bijzonder biotype: ze kunnen sorbitol niet vergisten, tenzij de incubatie langer dan 24 uur voortgezet wordt, ze bezitten geen β -glucuronidase en zijn resistent t.o.v. telluriet. Op basis van deze kenmerken werden talrijke specifieke media ontwikkeld, zoals de cefixime-telluriet sorbitol MacConkey (CT-SMAC). Deze media laten een gevoelige detectie toe van de non-sorbitol fermenterende VTEC O157:H7 (NSF-O157). Sorbitol negatieve kolonies worden voor het O157 antigen geagglutineerd en biochemisch bevestigd.

Voor de andere VTEC, inclusief de zogenoemde sorbitol fermenterende VTEC O157:H- stammen (SF-O157) die frequent aangetroffen worden in Duitsland en sporadisch in andere landen, moeten specifieke technieken gebruikt worden. Immunoassays voor de detectie van VT in aanrijkingsmedia kunnen worden gebruikt om deze micro-organismen op te sporen, maar de gevoeligheid is beperkt en moleculaire methoden krijgen de voorkeur. Het is belangrijk om altijd aparte positieve kolonies te testen om een VTEC stam af te zonderen voor serotypering en verdere virulentiestudie, nu inclusief het opsporen van het aagR gen als merker van enteroaggregatieve adherentie.

In België gebruikt het Nationaal Referentie Centrum een PCR op gekweekte kolonies (zie <https://nrchm.wiv-isp.be/>). Het refereren van verdachte isolaten of primaire platen laat een surveillance toe van VTEC in ons land. Ook NSF-O157 isolaten worden best doorgestuurd omdat zeldzame toxine negatieve stammen voorkomen en omdat deze stammen moleculair getypeerd worden, zodanig dat men verspreide epidemieën kan identificeren. Zeer belangrijk is dat van alle HUS gevallen fecesstalen worden opgestuurd want dit syndroom wordt beschouwd als de top van de ijsberg voor uitbraak detectie. VTEC concentraties in stoelgang zijn kort na het starten van de diarree hoog, maar de meeste patiënten zullen ze snel uit hun feces klaren, ondanks dat sommigen, vooral kinderen, het micro-organisme gedurende weken zullen uitscheiden. Daarom is het vaak nodig om immunoconcentratie te gebruiken in HUS gevallen. Tenslotte is het mogelijk om

antilichamen in te zetten tegen de lipopolysacchriden van de meest frequente O serogroepen, maar deze weinig gestandaardiseerde techniek wordt enkel voor research en surveillance van HUS gevallen toegepast.

Epidemiologie en reservoir

Herkauwers, voornamelijk runderen, maar ook schapen, geiten en herten, zijn asymptomatische dragers van VTEC. De bacterie overleeft maanden in de bodem en weken in water. Bij het slachten kan het karkas en bijgevolg het vlees met VTEC worden besmet. De consumptie van onvoldoende verhit vlees, van ongepasteuriseerde melk of melkproducten, van besmet water of groenten kan tot infectie leiden. Rechtstreeks contact met besmette dieren, bijvoorbeeld tijdens een bezoek aan een kinderboerderij, werd ook vaak als besmettingsroute beschreven. Uiteindelijk speelt inter-humane transmissie ook vaak een rol. De minimale infectieuze dosis is zeer laag, 10 tot 100 bacteriën [6, 7].

Voor de Agg-VTEC werd geen dierlijk reservoir aangetoond. Dit adherentie mechanisme is specifiek voor de mens, die zelf het reservoir blijkt te zijn. Het serotype O104:H4 werd uit Noord-Afrika en Turkije naar Europese landen ingevoerd. Dit pathogeen kon niet worden gekweekt uit de vermoedelijk besmette eetwaren. De minimale infectieuze dosis is dus niet gekend, maar is dus waarschijnlijk bijzonder laag [2]. VTEC O157:H7 is gekend voor de vele uitbraken die ze veroorzaakte. Tussen 1982 en 2002 werden 350 uitbraken in de Verenigde Staten gerapporteerd. Deze variëren van enkele gevallen tot meerdere duizenden, zoals de Sakai epidemie van 1997 in Japan, met meer dan 6000 gevallen. Nochtans is de incidentie van sporadische gevallen, zowel in ontwikkelde als in ontwikkelingslanden niet te verwaarlozen.

Sinds 2008 bevestigt het NRC tussen 82 en 112 VTEC isolaten per jaar, met een predominantie van O157 VTEC, die schommelen tussen 50 en 60 isolaten per jaar. Een aantal epidemieën werden gerapporteerd, maar het aantal gevallen overschreed het twintigtal niet. Er werd geen enkel geval van infectie met VTEC O104:H4 gediagnosticeerd in België tijdens of na de epidemie.

Behandeling

Een Cochrane database review heeft geen enkele interventie gevonden die superieur was als supportieve monotherapie. Het verhoogd risico op de ontwikkeling van HUS, door inductie van de Verotoxine-producerende fagen of door het vrijlaten van de toxines uit de periplasmatische ruimte na lyse van de bacterie, werd door deze studie ook niet bevestigd. De meeste experts blijven erbij dat antibiotica vermeden moet worden, omdat ze geen voordeel bieden en

er nevenwerkingen kunnen optreden. In het kader van de Duitse epidemie werd eculizumab, een humaan monoclonaal antilichaam tegen eiwit C5 van het complement, bij ongeveer 300 patiënten met gemengde resultaten gebruikt, maar de gegevens werden nog niet gepubliceerd. Enkele patiënten hebben een gunstige evolutie van HUS gekend na plasma uitwisseling of immunoabsorptie. Verdere onderzoeken naar de doeltreffendheid van deze nieuwe vormen van behandeling zijn nog nodig^{4, 5}.

Preventie

Sinds de eerste epidemieën van de jaren 1980 werden zeer belangrijke inspanningen geleverd om VTEC infecties te vermijden, zowel op niveau van landbouw, omgeving en watercontrole, slachthuizen en voedselveiligheid als op niveau van menselijke hygiëne, en hier zullen we ons beperken tot dit laatste punt.

De consument heeft een belangrijke verantwoordelijkheid: het respecteren van de koudeketen en hygiëne in de keuken spelen een belangrijke rol. Gehakt rundvlees zou volledig moeten doorbakken worden, zodanig dat er geen rauwe delen overblijven. Rauwe melk en ongepasteuriseerd appelsap zijn af te raden. Goede handhygiëne is nodig bij contact met dieren, bv. bij bezoek aan kinderboerderijen.

Tenslotte is goede handhygiëne nodig bij contact met personen met diarree. In ziekenhuizen moeten patiënten met diarree of HUS in contactisolatie worden geplaatst.

Besluit

De epidemiologie van VTEC infecties blijft door het serotype O157:H7 gedomineerd. Zeker als men het heeft over de meest ernstige gevallen, nl. met evolutie naar HC of HUS, blijven de belangrijkste waarnemingen onveranderd: een relatief lage frequentie van endemische gevallen, met uitbraken van variabele grootte, soms tot duizenden gevallen. O157:H7 is de koploper van een kleine groep van serotypes van *E. coli* (vnl. O26:H11, O103:H2, O111:H- en O145:H-), die naast de productie van verocytotoxines ook andere virulentie factoren bezitten, in het bijzonder aanhechting door de vorming van A/E laesies. De recente O104:H4 epidemie heeft aangetoond dat andere combinaties van virulentiefactoren naast VT productie, hier een enteroaggregatieve adherentie, kunnen leiden tot een hoge virulentie en indien de omstandigheden het toelaten, tot een massale verspreiding. De surveillance van VTEC infecties dient dus niet beperkt te blijven tot het serotype O157:H7. Spijtig genoeg kunnen de technieken voor het opsporen van de

niet-O157 VTEC geen gebruik maken van een uniek biotype en zijn ze bijgevolg moeilijker en minder efficiënt. Daarom is het belangrijk om zorgvuldig alle gevallen van HUS te onderzoeken, die de top van de ijsberg vertegenwoordigen.

Dit is belangrijk omdat massale epidemieën zoals deze van 2011 nog kunnen voorkomen, zeker met het serotype O157:H7, misschien met O104:H4, maar allicht ook met andere serotypes.

De preventie van O157: H7 infecties is vooral gecentreerd op het vermijden van besmetting via vlees en andere eetwaren vanuit het dierlijk reservoir, aangevuld door een goede koudeketen en de preventie van inter-humane kruiscontaminatie. Het reservoir van O104:H4 is waarschijnlijk uitsluitend humaan, maar ook hier is hygiëne van de voedselketen van essentieel belang. Tenslotte is er onderzoek nodig om de dynamiek van overleving en vermenigvuldiging van pathogenen zoals VTEC maar ook andere voedselpathogenen te bestuderen tijdens de productie van gekiemde zaden.

Referenties

1. Beutin L, Martin A. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O104:H4 infection in Germany causes a paradigm shift with regard to human pathogenicity of STEC strains. *J Food Prot.* 2012; 75:408-18.
2. Karch H, Denamur E, Dobrindt U, Finlay BB, Hengge R, Johannes L, Ron EZ, Tønnum T, Sansonetti PJ, Vicente M. The enemy within us: lessons from the 2011 European *Escherichia coli* O104:H4 outbreak. *EMBO Mol Med.* 2012; 4:841-8.
3. King LA, Nogareda F, Weill FX, et al. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 associated with organic fenugreek sprouts, France, June 2011. *Clin Infect Dis.* 2012; 54:1588-94.
4. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.
5. Muniesa M, Hammerl JA, Hertwig S, Appel B, Brüssow H. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4: a new challenge for microbiology. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78:4065-73.
6. Nataro JP, Bopp CA, Fields PI, Kaper JB, Strockbine NA. *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of Clinical Microbiology.* 10th ed. ASM Press; 2011: 603–626.
7. Piérard D, De Greve H, Haesebrouck F, Mainil J. O157:H7 and O104:H4 Vero/Shiga toxin-producing *Escherichia coli* outbreaks: respective role of cattle and humans. *Vet Res.* 2012; 43:13-
8. Scheutz F, Teel LD, Beutin L, Piérard D, et al.. Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping shiga toxins and standardizing stx nomenclature. *J Clin Microbiol.* 2012; 50:2951-63
9. Robert Koch Institute. Report: Final presentation and evaluation of epidemiological findings in the EHEC O104:H4 outbreak, Germany 2011. Berlin 2011. Available online at www.rki.de

LITERATUURVERZICHT

Norovirusepidemieën komen steeds vaker voor in onze ziekenhuizen en leiden soms tot een tijdelijke sluiting van ziekenhuiseenheden. Ook zorgverleners kunnen slachtoffer zijn van dit soort epidemieën. Zij besmetten dan op hun beurt patiënten, waardoor de epidemie zich verder ontwikkelt. Het zijn vaak zieke zorgverleners die bij ons een belletje doen rinkelen, waardoor we al snel de link leggen met deze pathoogeen. Bij het minste vermoeden van een norovirusinfectie moeten we onmiddellijk ingrijpen - zonder eerst de identificatie af te wachten - en snel specifieke preventiemaatregelen nemen, in functie van de fysieke eigenschappen van het virus

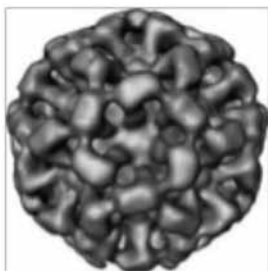
Wat zijn norovirussen ? Een stand van zaken

Dr Pascale Huynen, MD, Chef de Clinique

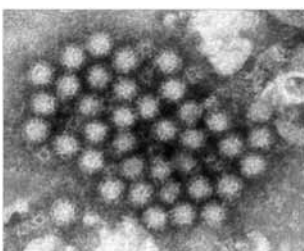
Afdeling Medische Microbiologie, CHU de Liège (België)

Historique

Het eerste norovirus (NoV) werd in 1968 bij een buikgriep epidemie in een school in Norwalk (Ohio, USA) ontdekt. In 1972 werd voor het eerst met elektronenmicroscopie een deeltje van 27 nm diameter beschreven, dat was geïsoleerd uit fecesmonsters van vrijwilligers die, tijdens de vier jaar eerdere epidemie, een fecaal ultrafiltraat toegediend hadden gekregen. Dit deeltje werd "Norwalk virus" genoemd, naar de naam van de stad waar het was ontdekt ⁽¹⁾. Deze virale deeltjes werden vervolgens gerangschikt op basis van morfologische criteria en staan bekend als "virus met kleine ronde structuur". Sinds 1979 bestaat officieel de familie van de *Caliciviridae*, die hun naam danken aan de vorm die met elektronenmicroscopie kon worden vastgesteld: de virussen uit deze familie vertonen aan de oppervlakte komvormige depressies (Figuren 1 en 2).



Figuur 1 : Norovirusmodel (bron: Emory edu)



Figuur 2 : Norovirus. Waarneming onder elektronenmicroscopie (bron: CDC, Charles D Humphrey)

De beschrijving van het viraal genoom was een belangrijke stap in de kennis van dit niet-kweekbare virus en heeft de weg geopend voor diagnostiek via moleculaire biologie. In 1995 werd voor het eerst het viraal genoom van het Norwalk virus geamplificeerd, wat in 1998 heeft geleid tot een op genetische criteria gebaseerde rangschikking van de familie van de *Caliciviridae*. Andere genera die tot de familie van de *Caliciviridae* behoren zijn vesivirussen en lagovirussen, die voorkomen bij dieren, en de *norovirussen* en *sapovirussen*, die voorkomen bij mens en dier.

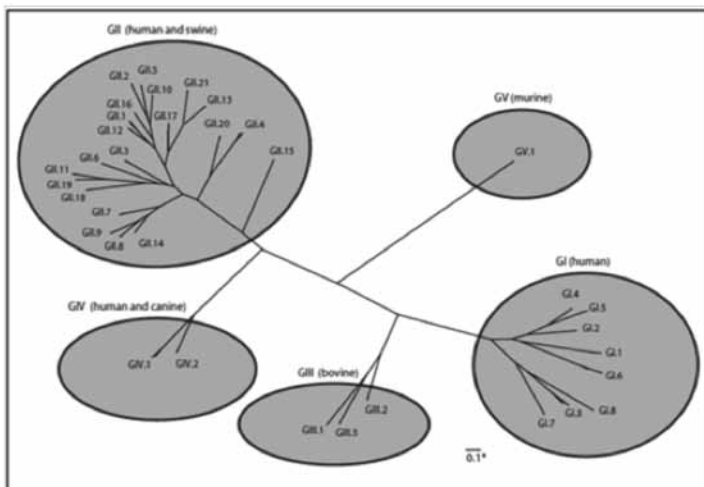
Classificatie

Het Norovirus telt 5 genogroepen (G) waarvan de genogroepen I, II en IV voorkomen bij de mens. Typisch voor de norovirussen is de grote variatie waardoor verschillende genotypes worden gedefinieerd. Zo werden voor de genogroepen I en II, die het vaakst voorkomen bij de mens, respectievelijk minstens 8 en 21 genotypes gekarakteriseerd. De genotypes worden genummerd in hun volgorde van ontdekking en ze dragen de naam van de stad waar ze voor het eerst zijn beschreven. Zo is het Norwalk virus het eerste genotype van genogroep 1 (GI.1). De dierlijke NoV maken deel uit van deze klassering, waarin we varkens-, runder- en muizenstammen aantreffen ⁽²⁾ (Figuur 3).

Van de NoV-genotypes is de GI.4 wereldwijd de belangrijkste ziekteverwekker van virale buikgriep epidemieën als gevolg van voedselinfecties. De genetische diversiteit van NoV is dermate groot, dat elk genotype opnieuw kan worden onderverdeeld in verschillende varianten. Dit is bijvoorbeeld het geval bij de GI.4-stam, die er heel wat heeft. Deze genetische variatie is de basis voor de klassering van de NoV-stammen.

De genetische verwantschap van bepaalde humane en dierlijke NoV-stammen werpt vragen op over een eventuele zoönose. Tot op vandaag is echter nog geen

enkele melding gemaakt van een NoV overdacht tussen mens en dier.



Figuur 3: Classificatie norovirussen. (bron: CDC, 2011)

Virologische kenmerken

Caliciviridae bestaan uit een enkelvoudige RNA-streng zonder envelop en met een positieve polariteit. Hun genoom bevat zo'n 7600 nucleotiden en wordt beschermd door een eiwitmantel met een icosaeëder als symmetrie.

Bepaalde RNA-polymerase sequenties van de NoV zijn constant voor de stammen van eenzelfde groep en worden dus gebruikt voor diagnose door genamplificatie. Deze sequenties worden 'open leesraam' genoemd of ook wel "ORF", wat staat voor "Open Reading Frame". Er zijn er drie. ORF1 codeert voor een voorloper van niet-structurele eiwitten zoals de RNA-polymerase. ORF2 en ORF3 coderen voor respectievelijk de grote (VP1) en kleine (VP2) mantel-eiwitten. De zones die zich bevinden op de overlapping van ORF1 en ORF2, die als de best bewaarde van het genoom worden beschouwd, worden meestal als target gebruikt bij de diagnostiek door moleculaire biologie.

De VP1-eiwitten van de eiwitmantel van NoV bestaan uit twee grote domeinen: domein S, dat het RNA bevat, en het domein P, dat zich op het externe oppervlak van het virus bevindt, dat op zijn beurt bestaat uit het dimeer P1/P2. Dit domein P is betrokken bij de interacties tussen de gastheer en het virus en vertoont een grote diversiteit in sequenties, die te maken heeft met de grote antigenvariatie van de NoV (Figuur 4).



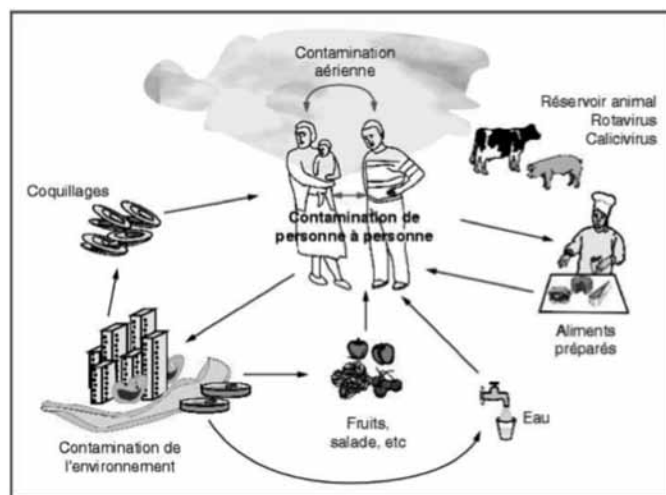
Figuur 4.b : Geschematiseerde structuur van het virale eiwit VP1, dat de domeinen S (in geel) en P bevat, dat zelf is opgedeeld in subdomeinen P1 (in blauw) en P2 (in rood) (Bron: Nature Reviews Microbiology 2010;8:231-241).

Fysieke eigenschappen

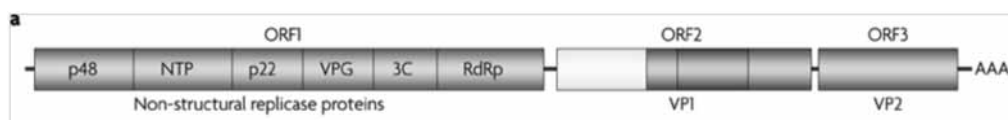
De NoV worden gekenmerkt door een grote stabiliteit in de omgeving, waar ze meer dan tien dagen kunnen standhouden (43), en een relatieve weerstand tegen inactivatie. Ze zijn bestendig tegen extreme pH-waarden (van 2 tot 12), tegen tal van ontsmettingsmiddelen zoals de gebruikelijke chloorconcentratie in drinkwater, en ook tegen hitte (van -20 tot +60°C) (4).

Overdracht

De overdracht van NoV gebeurt feco-oraal en in 80% van de gevallen bij rechtstreekse contacten, die meestal verantwoordelijk zijn voor sporadische gevallen (binnen een gezin bijvoorbeeld) (Figuur 5).



Figuur 5. Manieren van overdracht en besmettingswijzen van humane norovirussen. (Volgens P. Pothier, Laboratorium voor Virologie, CHU de Dijon, Frankrijk).



Figuur 4.a : Organisatie van het genoom van de norovirussen.

De meest gerapporteerde gevallen hebben evenwel betrekking op indirecte contacten bij de inname van voedsel of besmet water. Dat kan leiden tot epidemieën die een aanzienlijke impact kunnen hebben wanneer ze zich voordoen in collectiviteiten (zoals in ziekenhuizen, rusthuizen, crèches, scholen of cruiseschepen).

Tweekleppige weekdieren staan algemeen bekend als belangrijke oorzaak van voedseltoxi-infecties. Enerzijds omwille van hun voedingswijze – zulke schelpen fungeren als een filter en bevatten een hoge concentratie virussen afkomstig van besmet water -, en anderzijds omdat we ze gewoonlijk rauw of amper gekookt consumeren.

Epidemiologie

De NoV worden momenteel erkend als de belangrijkste verwekkers van virale buikgriep als gevolg van voedselinfecties. Ze treffen alle leeftijdsgroepen en komen wereldwijd voor⁽⁵⁾. Ook al blijft het rotavirus momenteel de tweede oorzaak van virale buikgriep, toch kunnen we er niet omheen dat het NoV bij kinderen onder de 5 jaar de voornaamste oorzaak aan het worden is in landen waar de vaccinatie tegen het rotavirus bestaat⁽⁶⁾.

In gematigde klimaatzones worden NoV-infecties vooral in het winterseizoen vastgesteld, met een piek van gevallen van oktober tot april en een predominantie tijdens de maanden februari en maart. Een echte verklaring hebben we daar nog niet voor, maar meer kennis over de seizoensgebondenheid van NoV-infecties zou een grote stap zijn naar meer inzicht in de epidemiologie ervan. Op die manier zouden we ook efficiëntere surveillance- en controlemaatregelen kunnen invoeren⁽⁷⁾.

Bij de NoV werd vooral het genotype GII.4 gedetecteerd, dat ook het grootste aantal nieuwe varianten telt⁽⁸⁾. Binnen dit genotype stellen we in de loop der jaar ook steeds meer genetische variaties vast, met om de 2 à 3 jaar nieuwe varianten. Ook is aangetoond dat een tijdens de lente en zomer gedetecteerde variant, voor een verhoogde NoV activiteit zorgt tijdens de daaropvolgende winter. De epidemiologie van de NoV-stammen van het genotype GII.4 zou sterk lijken op dat van het influenzavirus, waarbij ze snel opduiken en zich even snel wereldwijd verspreiden⁽⁹⁾.

Genetische recombinatie draagt bij tot de genetische variatie van NoV-stammen en de kracht waarmee ze circuleren. Om die reden is het ook moeilijk om vaccins te ontwikkelen.

De kenmerken van NoV werken een epidemische verspreiding in gemeenschappen of in een ziekenhuissetting in de hand: een langere overlevingstijd in de omgeving, een relatieve

weerstand tegen inactivatie, een hoge besmettelijkheid als gevolg van een hoge uitgescheiden virale belasting en een vermoedelijk geringe infectieuze dosis (geschat op minder dan 100 virion)⁽¹⁰⁾, een kortstondige immuniteit na de infectie waardoor er zich opnieuw infecties gaan voordoen, het bestaan van asymptomatische vormen en een soms langere virale uitscheiding die gepaard gaat met een hoge virale belasting⁽¹¹⁾.

In België wijzen de epidemiologische gegevens van het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid, dat onlangs het Nationaal Referentiecentrum Norovirus is geworden, de laatste jaren op een toename van het aantal voedselgerelateerde NoV epidemieën, die intussen 20% uitmaken van alle voedselgerelateerde epidemieën in 2010. Deze toename van het aantal gerapporteerde NoV-infecties hangt ook samen met de betere diagnosemethodes waarover we sinds 2006 beschikken.

Pathogenese

Ondanks tal van pogingen bestaat er voor de humane NoV geen in vitro celcultuursysteem, noch een dierlijk model voor het bestuderen van replicatie en pathogenese ervan. Sinds kort kunnen bij muizen gereproduceerde infecties worden bestudeerd dankzij de ontdekking van het muizenrotavirus (MNV-1). Die virussen vermenigvuldigen zich makkelijk in een celcultuur, waardoor het mogelijk werd menselijke NoV te modeleren.

In geval van besmetting bij de mens ziet het ernaar uit dat de epitheelcellen van het maagdkanaal, via specifieke polysaccharidesequenties van de bloedgroepen A, B, O en Lewis, kunnen fungeren als receptor voor de NoV. Enterocyten, waarop die bloedantigenen in belangrijke mate tot expressie komen, zouden daarbij als preferentiële targetcellen dienen voor de NoV. Wanneer we een gezond duodenaal epithelium histologisch vergelijken met een door NoV besmet duodenaal epithelium, zien we structurele en functionele wijzigingen zoals een desquamatie van de epitheliale cellen, een geringe resistentie van het epitheel en een inkrimping van het oppervlak van de darmvlokken⁽¹²⁾ en deze zijn verantwoordelijk voor malabsorptie en diarree.

Klinische symptomen

Na een korte incubatieperiode van 12 à 48 uur, tijdens dewelke de besmette persoon reeds besmettelijk is, zijn de kenmerken van het klinische beeld van een NoV-infectie acute buikgriep, misselijkheid, braken dat soms plots opduikt, waterige niet-bloederige diarree en buikkrampen. Soms treedt ook matige koorts op. De meest frequente complicatie is dehydratie, die vooral voorkomt bij jonge kinderen

of bij oudere personen, of bij personen die verzwakt zijn door een onderliggende aandoening. NoV-infecties zijn meestal goedaardig en verdwijnen spontaan na 2 à 3 dagen. De socio-economische impact ervan daarentegen kan in geval van een epidemie aanzienlijk zijn. Dat soort epidemieën heeft een explosief karakter met van bij aanvang een ziektecijfer dat tot 50% kan oplopen, met een hoog absentisme onder het personeel, sluiting van hospitalisatiezalen en van scholen tot gevolg.

Bij immunogecompromitteerde patiënten, zoals niertransplantpatiënten of zij die een transplantatie van hematopoëtische stamcellen hebben ondergaan, is aangetoond dat NoV-excretie weken tot zelf maanden kan duren, met ernstigere of langere en zelfs chronische klinische presentaties⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾. NoV zijn voornamelijk maag-darm-pathogenen die al te weinig ter sprake komen in eerste lijn, wegens miskend als oorzaak voor chronische en ernstige diarree bij die patiënten. De diagnose wordt dus meestal laat of helemaal niet gesteld⁽¹⁶⁾.

Bij jonge kinderen werd soms een NoV-excretie waargenomen gedurende ruim tien dagen na het einde van de symptomen⁽¹⁷⁾. Met die langere virale excretie dient rekening te worden gehouden en het aanbevolen aantal dagen isolering tijdens ziekenhuisepidemieën zou eventueel moeten worden aangepast⁽¹⁸⁾.

Diagnostiek

Bij een acute episode van niet-bloederige diarree, met of zonder braken, moet onmiddellijk aan een virale oorsprong worden gedacht.

Het nut van een etiologische diagnose van een virale buikgriep zit in verschillende aspecten:

- De diagnostiek en individuele opvang van de patiënten.
- Schatting van de besmettingsgraad. In geval van NoV-infectie beveelt de Hoge Gezondheidsraad aan extra voorzorgsmaatregelen te treffen om de overdracht van het virus te beperken.
- Aanpak van de epidemieën. NoV-epidemieën zijn moeilijk te controleren en kunnen aanzienlijke kosten veroorzaken. Die kunnen evenwel worden beperkt door een vroegtijdige diagnostiek en het snel invoeren van efficiënte controlemaatregelen om de omvang van de epidemie binnen de perken te houden.
- De epidemiologische surveillance.

De diagnosemethode waarvoor wordt gekozen is de genoomdetectie van het virus door RT-PCR in de feces, waarbij gebruik wordt gemaakt van primers die zich richten op de zone van ORF1 dat codeert voor de RNA-polymerase⁽¹⁹⁾. Door haar optimale

gevoeligheid en specificiteit geldt die methode als referentiemethode. Bovendien is op die manier een moleculaire karakterisering mogelijk van de geïsoleerde virale stam door een sequencerings van de amplificatieproducten en de toetsing aan een databank. Zo neemt ook de epidemiologische kennis over circulerende stammen toe. Het enige nadeel van deze techniek is dat ze het al dan niet infectieuze karakter van de in de monsters gedetecteerde virale deeltjes niet kan aantonen.

De diagnosemethode via moleculaire biologie kan echter niet in alle laboratoria worden toegepast omwille van de hoge kost en de gesofisticeerde uitrusting die daarvoor nodig is. In België betaalt het RIZIV voor NoV-onderzoek via de RT-PCR-methode niets terug.

Een andere diagnosemethode is het opsporen van virale antigenen in feces met immuno-enzymatische methodes, ofwel in microplaatjes waardoor gelijktijdig een groot aantal monsters kunnen worden getest, ofwel in de vorm van snelle immuno-chromatografische monotests. NoV-antigenen kunnen tot 15 dagen na de infectieuze periode in fecesmonsters worden aangetroffen. De antigendetectie vereist minder uitrusting dan de RT-PCR-methode, waardoor ze minder duur is en makkelijker uit te voeren in een gewoon laboratorium. De snelle tests zijn gebruiksvriendelijk en leveren binnen het half uur een resultaat op, wat een niet te onderschatten voordeel is bij de aanpak van acute buikgriep-epidemieën in een ziekenhuisomgeving. De snelle detectietests zijn heel specifiek maar de gevoeligheid ervan is te gering om als enige te worden gebruikt bij de diagnostiek van sporadische gevallen. In geval van epidemie zijn deze tests voldoende performant als snelle en efficiënte diagnosemethode om vroegtijdig profylactische maatregelen te treffen⁽²⁰⁾ ⁽²¹⁾.

Infectieuze serologie is niet geschikt voor een etiologische diagnose van een acute virale buikgriep. Behalve de in labo gebruikte diagnosemethodes in geval van buikgriep-epidemie waarvan een bacteriële oorsprong is uitgesloten, kunnen de door Kaplan in 1982 bepaalde criteria worden toegepast om te evalueren of het NoV er al dan niet de oorzakelijke agens van is⁽²²⁾. Die criteria zijn heel specifiek wanneer ze alle aanwezig zijn: braken (vaak meerdere malen na mekaar) in >50% van de gevallen, waterige niet-bloederige diarree, korte duur van de ziekte en van de incubatieperiode, personeel en patiënten besmet.

Preventie

Voor patiënten met een NoV-infectie bestaat geen

specifieke therapie. De symptomatische behandeling bestaat uit een rehydratie en een correctie van de elektrolytverstoringen.

Ondanks tal van onderzoeken is er momenteel geen enkel efficiënt vaccin tegen NoV beschikbaar, vooral door de antigendiversiteit van de NoV en het gebrek aan beschermende immuniteit op lange termijn(23). De belangrijkste maatregel tegen NoV-infecties is het beperken van de overdracht. In België beveelt de Hoge Gezondheidsraad aan, in de dagelijkse praktijk algemene voorzorgsmaatregelen te treffen. Een correcte handhygiëne lijkt de belangrijkste methode om NoV-infecties te vermijden en de verspreiding in te dijken.

In geval van NoV-ziekenhuisepidemieën raadt de Hoge Gezondheidsraad extra maatregelen aan, zoals het isoleren van de patiënt en de toepassing van bijkomende preventie van virusoverdracht door contact en druppelisolatie in geval van braken. De aanbevolen wijze van handhygiëne is het wassen van de handen gedurende 1 minuut, gevolgd door een ontsmetting gedurende 20 seconden met handalcohol. Een alternatieve wijze van handhygiëne is het ontsmetten van de handen (indien deze niet zichtbaar bevuild zijn) met handalcohol die voldoet aan de norm EN 14776.

Ook moet zo snel mogelijk onderzoek worden verricht zoals het verzamelen van monsters maar ook van klinische en epidemiologische informatie in een poging om de belangrijkste overdrachtswijze en de mogelijke besmettingsbron te achterhalen.

Voor de ontsmetting van de omgeving is bewezen dat verdund javelwater (1000 à 5000 ppm al naargelang de oppervlakte) efficiënt is (25). Ook andere oplossingen, op basis van fenol en waterstofperoxide 0,5% zijn efficiënt tegen NoV. De volledige lijst van efficiënte stoffen tegen NoV is beschikbaar op de website van de Hoge Gezondheidsraad en op die van het Amerikaans agentschap voor milieubescherming (http://www.epa.gov/oppad001/list_g_norovirus.pdf).

Verplaatsingen van patiënten, personeel en bezoekers moeten zoveel mogelijk worden beperkt. Personeel dat aan een zaal is toegewezen, zou niet in een andere zaal mogen werken. Personeel dat besmet is, zou na het verdwijnen van de symptomen, minstens 48 uur moeten worden geweerd.

Het CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA) beschrijft heel gedetailleerd de preventie- en controlemaatregelen die moeten worden toegepast in geval van een ziekenhuisepidemie als gevolg van NoV (26) (27).

Conclusie

Norovirussen worden wereldwijd erkend als belangrijkste ziekteverwekker van virale acute buikgriep.

NoV-ziekenhuisepidemieën hebben een grote impact op de volksgezondheid en kunnen aanzienlijke kosten veroorzaken. Die kunnen worden beperkt door een vroegtijdige diagnostiek en het vroegtijdig treffen van preventiemaatregelen, die essentieel zijn om de omvang van dat soort epidemieën te beperken. De verlengde NoV-excretie na een infectieuze episode is een belangrijk gegeven waar rekening moet mee worden gehouden bij het inschatten van de isolatieduur van de patiënten, omwille van de mogelijke impact op de verspreiding van het virus.

We kunnen dit punt niet voldoende benadrukken: in geval van acute buikgriep-epidemie maar ook van een verlengde diarree bij patiënten die verzwakt zijn door een immuunosuppressie of een gevorderde leeftijd moet onmiddellijk aan NoV worden gedacht.

De referentiediagnosemethode voor de genoomdetectie van het virus blijft via RT-PCR in de feces. Een detectie van virale antigenen kan ook gebeuren via een snelle immunologische methode. In de context van buikgriep-epidemieën zijn deze tests voldoende performant als snelle en efficiënte diagnosemethode om vroegtijdig profylactische maatregelen te treffen. Die tests kunnen evenwel best gepaard gaan met een genotypering van de stammen.

Vooruitzichten

Een epidemiologische surveillance die wordt uitgebreid naar landen in Afrika en Zuid-Amerika, maar ook naar Europese landen waarvoor we momenteel over slechts weinig gegevens beschikken, zal voor een beter inzicht zorgen in de NoV-epidemiologie waardoor efficiënte preventiemaatregelen kunnen worden genomen om de verspreiding van het virus in te dijken. In dit verband werden surveillance-instrumenten ontwikkeld zoals het Europese netwerk *NoroNet* (<http://www.noronet.nl/noronet>).

Een grondige studie van het immunitaire antwoord na NoV-infecties zou voor sleutelementen kunnen zorgen om de ontwikkeling van een vaccin te optimaliseren.

Referenties

- (1) Kapihian AZ et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972;10(5):1075-81
- (2) Zheng DP et al. Norovirus classification

- and proposed strain nomenclature. *Virology* 2006;346:312-23.
- (3) Cheesebrough et al. Possible prolonged environmental survival of small round structured viruses. *J Hosp Infect* 1997;35:325-6
 - (4) Doultree JC et al. Inactivation of feline calicivirus, a Norwalk virus surrogate. *J Hosp Infect* 1999;41:51-7
 - (5) Glass RI et al. Norovirus Gastroenteritis. *N Engl J Med* 2009; 361:1776-1785
 - (6) Giordana Rimoldi S et al. Epidemiological and clinical characteristics of pediatric gastroenteritis associated with new viral agents. *Arch Virol* 2011;156:1583-1589
 - (7) Rohayem J. Norovirus seasonality and the potential impact of climate change. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(6):524-7.
 - (8) Verhoef L. et al. Emergence of New Norovirus Variants on Spring Cruise Ships and Prediction of Winter Epidemics. *Emerg Infect Dis* 2008;14(2):238-243
 - (9) Siebenga JJ et al. Norovirus illness is a global problem: emergence and spread of norovirus GII.4 variants, 2001-2007. *J Infect Dis* 2009;200(5):802-12
 - (10) Atmar et al. Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1553-1557.
 - (11) Sukhrie FH et al. Chronic shedders as reservoir for nosocomial transmission of norovirus. *J Clin Microbiol* 2010;48(11):4303-5.
 - (12) Troeger H et al. Structural and functional changes of the duodenum in human norovirus infection. *Gut* 2009;58:1070-1077
 - (13) Westhoff TH et al. Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1051-3.
 - (14) Roddie C et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity. *Clin Infect Dis* 2009 Oct 1;49(7):1061-8.
 - (15) Wingfield T et al. Chronic norovirus infection in an HIV-positive patient with persistent diarrhoea: A novel cause. *J Clin Virology* 2010;49(3):219-22
 - (16) Roddie C et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1061-8.
 - (17) Henke-Gendo C et al. New real-time PCR detects prolonged norovirus excretion in highly immunosuppressed patients and children. *J Clin Microbiol* 2009;47(9):2855-62
 - (18) Marshall J. et al. The dynamics of norovirus outbreak epidemics: recent insights. *J Clin Microbiol* 2009;47:2855-2862
 - (19) Stals A et al. Multiplex real-time RT-PCR for simultaneous detection of GI/GII noroviruses and murine norovirus. *J Virol Methods* 2009;161:247-253
 - (20) Khamrin et al. Evaluation of a new immunochromatographic assay kit for the rapid detection of norovirus in fecal specimens. *J Virol Methods* 2008;147(2):360-363
 - (21) Thongprachum A et al. Evaluation of an immunochromatography method for rapid detection of noroviruses in clinical specimens in Thailand. *J Med Virol* 2010;82:2106-2109
 - (22) Kaplan JE et al. The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am J Public Health* 1982;72:1329-1332
 - (23) Robert L. Atmar et al. Norovirus vaccine against experimental human Norwalk virus illness. *N Engl J Med* 2011; 365:23
 - (24) Liu P et al. Effectiveness of liquid soap and hand sanitizer against Norwalk virus on contaminated hands. *Appl Environ Microbiol* 2010;76:394-9.
 - (25) Duizer E. et al. Inactivation of caliciviruses. *Appl Environ Microbiol* 2007;70:4538-43
 - (26) MacCannell T. et al. Guideline for the prevention and control of norovirus gastroenteritis outbreaks in healthcare settings. CDC; 2011.
 - (27) Norovirus in healthcare facilities fact sheet. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2006.

Figur 2: Sources: Data from Zheng DP et al. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology* 2006;346:312-23; Wang QH et al. Porcine noroviruses related to human noroviruses. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1874-81; Graphic developed by Everardo Vega, PhD, CDC. Glass RI et al. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2009;361(18):1776-85.

ORIGINEEL ARTIKEL

Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 with Protease Inhibitors: implications for the laboratory of molecular biology

Hans Orlent¹, Patrick Descheemaeker², Marijke Reynders³

Department of Gastroenterology and Hepatology¹, Molecular Biology² and Microbiology³, AZ St. Jan AV Brugge Oostende, Brugge, Belgium

Abbreviations

| | | | |
|----------|-------------------------------------|-------|--------------------------------|
| BOC : | boceprevir | RBV : | ribavirin |
| DAA : | direct-acting antiviral agent | RGT: | response-guided therapy |
| eRVR : | extended rapid virological response | RNA : | ribonucleic acid |
| ETR: | end-of-treatment response | RVR : | rapid virological response |
| HCV : | hepatitis C virus | SOC : | standard of care |
| LLOD : | lower limit of detection | SVR : | sustained virological response |
| LLOQ : | lower limit of quantification | TVR : | telaprevir |
| pegIFN : | pegylated interferon | | |

Inleiding

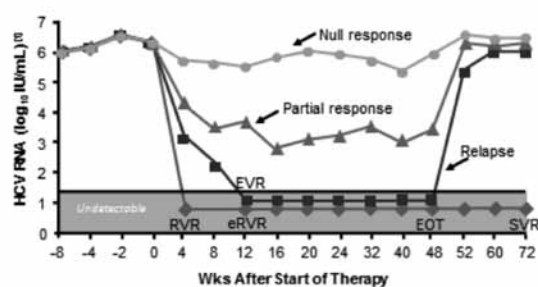
Chronic hepatitis C virus (HCV) affects approximately 170 million people worldwide. HCV-induced cirrhosis remains the most common indication for liver transplantation and is a major contributor to the worldwide increase in the incidence of hepatocellular cancer⁽¹⁾. Among the six major HCV genotypes, genotype 1 is the most common and difficult to treat. Treatment for this disease has consisted of therapies that stimulate the immune system and interfere in a nonspecific manner with viral replication. For the past decade, the standard of care for patients with chronic infection with genotype 1 HCV has been 48-week treatment of pegylated interferon (pegIFN) alfa and ribavirin (RBV). The observed rates of sustained virological response (SVR) with pegIFN and RBV therapy are 40–50% (2-5).

The different virological response types observed under this treatment are represented schematically in fig. 1.

weeks of treatment completion; rapid virological response (RVR) indicates an undetectable HCV RNA level <10-15 IU/mL at 4 weeks of treatment, that is maintained until the treatment has been completed [extended RVR (eRVR)]; early virological response (EVR) indicates a detectable HCV RNA level at week 4 but undetectable at week 12. Relapse indicates an undetectable HCV RNA level at the end of treatment (end-of-treatment response EOT) with a subsequent reappearance of HCV RNA. Partial response is defined as more than a 2 log₁₀ decrease from the baseline but still detectable HCV RNA levels at weeks 12 and 24; null response indicates a less than 2 log₁₀ decrease from baseline in the HCV RNA level at week 12. Nonresponders consist of patients having a null response or a partial response. Breakthrough corresponds to the reappearance of HCV RNA at any time during the treatment after initial virological response (25).

HCV is an enveloped single-strand RNA virus that mainly targets hepatocytes. After entering the hepatocyte, HCV uncoats in a pH-dependent manner. The sense single-stranded RNA genome is used as a direct template for translation. Translation results in a unique open reading frame which encodes for a polyprotein of approximately 3000 amino acids. This polyprotein is divided into mature proteins by host cell proteases and the HCV nonstructural (NS) proteases 2 and NS3 with its cofactor NS4A. Ten different proteins are formed: the core and the two envelope proteins form the structure of the virion whereas the others nonstructural proteins participate in the viral life cycle (6). The activity of the genotype 1 HCV NS3/4A protease is inhibited by boceprevir (BOC) and telaprevir (TVR). Based on phase III trial results, BOC and TVR are the first licensed direct-acting antiviral agents (DAAs) for the treatment of

Patterns of Virologic Response



Patterns of Response: sustained virological response (SVR) indicates an undetectable HCV RNA level <25 IU/mL at 24

genotype 1 chronic hepatitis C, in both treatment-naïve and -experienced patients (7-11).

With these new protease inhibitor based triple therapies (pegIFN, RBV, BOC or TVR), sustained virological response is increased to 63-83% in non-cirrhotic treatment-naïve and relapsers patients. Moreover, treatment duration can be shortened to 6 months in a significant proportion of non-cirrhotic patients, provided that HCV-RNA becomes undetectable within the first 4 weeks of triple therapy and remains undetectable thereafter using an assay with a lower limit of detection (LLOD) of approximately 10-15IU/mL (fig. 2). SVR rates of 40-59% with a full 48 weeks treatment can be obtained in previous partial responders. Previous null responders still remain difficult to cure since less than 1/3 will achieve SVR with this new therapy.

Virological follow-up

First-generation protease inhibitor-based triple therapy induces a rapid, efficacious viral suppression that can lead to higher SVR rates if adequate viral suppression is maintained throughout treatment. The potential for developing resistance is a disadvantage of their use however. Because of the high replication turnover of the hepatitis C virus, and the low fidelity of its RNA-dependent NS5B RNA-polymerase, numerous variants, termed quasispecies, are continuously generated in an infected patient (12). In the absence of complete suppression, DAA may select for pre-existing variants with decreased DAA susceptibility, which may be associated with treatment failure (13). Resistance. In the phase 1b trials, BOC and TVR monotherapy selected for a large number of mutational variants in the catalytic domain of the NS3 protease (14, 15). Mutations at 6 amino acid positions (i.e., V36, T54, V55, R155, A156, and V170) were associated with resistance to these protease inhibitors. The addition of pegIFN α and RBV to a protease inhibitor significantly increased antiviral activity, lowered relapse rates, and reduced viral breakthrough and the emergence of resistance (16-19). Nevertheless, in the vast majority of patients who failed to eradicate HCV infection on protease inhibitor-based triple therapy, the dominant viral population at the time of breakthrough or relapse was resistant to the administered protease inhibitor. Selection of resistant variants to both BOC and TVR with associated viral breakthrough have been

observed more frequently in patients infected with HCV subtype 1a compared with subtype 1b (20, 21). For the main resistance variant R155K, only 1 nucleotide substitution is required for subtype 1a HCV, whereas 2 changes are required to generate the same amino acid substitution for subtype 1b HCV (22). The potential persistence of selected resistant variants in patients with treatment failure could affect future treatment options for the next generation protease inhibitors because of cross-resistance. Minimizing the development of compensatory mutations involves early discontinuation of therapy when antiviral therapy is unlikely to succeed.

The proper use of HCV RNA assays is essential for the management of HCV treatment in the DAA era. HCV RNA monitoring at predefined times allows the physician to apply response-guided therapy (RGT) and futility rules correctly. RGT determines whether a genotype 1 patient is eligible for therapy of a shortened duration. If the viral load decline is suboptimal, futility rules provide instruction on when to discontinue therapy, minimizing the risk of resistance development and avoiding futile exposure to unnecessary adverse events in a patient who will have no opportunity to achieve SVR.

Response guided therapy. With TVR, non cirrhotic treatment-naïve patients and previous relapsers can qualify for RGT if they have an undetectable HCV RNA level at week 4 of triple therapy, i.e., a rapid virological response (RVR) that is maintained at week 12 of therapy (eRVR). With BOC, non cirrhotic treatment-naïve patients can qualify for RGT if they have an undetectable HCV RNA level at week 8, which is week 4 of a triple therapy that is maintained at week 24 of therapy. RGT with BOC differs because of the 4-week lead-in period, prior to the initiation of boceprevir.

Futility rules. For TVR treated patients, therapy should be discontinued promptly at either week 4 or 12 if the viral load is $>1,000$ IU/mL or detectable at treatment week 24 with an assay using an lower limit of detection (LLOD) of approximately 10-15 IU/mL. For BOC, therapy should be discontinued promptly at week 12 if the viral load is >100 IU/mL or detectable at treatment week 24 with an assay using an LLOD of approximately 10-15 IU/mL. It is advisable to verify HCV RNA levels similarly at week 36 with an assay using an LLOD of approximately 10-15 IU/mL in patients requiring a 48-week treatment period.

Assays

The end-of-treatment response (ETR) is defined as an undetectable HCV RNA level at the end of treatment with an assay using an LLOD of approximately 10-15 IU/mL. Sustained virological response (SVR) to pegIFN and ribavirin is defined at present as the absence of detectable HCV RNA serum levels at 6 months after the end of therapy using an assay with

a sensitivity of at least 25 IU/mL. Quantitative assays are required to make on treatment decisions. During the course of therapy, the same HCV RNA quantification assay should be used consistently. Quantitative HCV RNA assays with an LLOQ of less than or equal to 25 IU/mL and an LLOD of approximately 10-15 IU/mL should be used when managing patients who receive telaprevir- or boceprevir-based triple therapy (table 1).

Table 1: Widely used qualitative and quantitative HCV-RNA assays

| Qualitative Assay (Manufacturer) | Method | LLOD, IU/mL | Setting | | |
|---|---|----------------------------------|--------------------------|-------------|--------------|
| <i>Amplicor HCV v2.0</i> (Roche Molecular Systems) | Manual RT-PCR | 50 | Diagnosis and monitoring | | |
| <i>Cobas Amplicor HCV v2.0</i> (Roche Molecular Systems) | Semiautomated RT-PCR | 50 | Diagnosis and monitoring | | |
| <i>Ampliscreen</i> (Roche Molecular Systems) | Semiautomated RT-PCR | 50 | Blood screening | | |
| <i>Versant HCV RNA Qualitative Assay</i> (Siemens Healthcare Diagnostics) | Semiautomated TMA | 10 | Diagnosis and monitoring | | |
| <i>Procleix HIV-1/HCV Assay</i> (Chiron Corporation) | Manual TMA | 50 | Blood screening | | |
| Quantitative Assay (Manufacturer) | Method | Dynamic Range, IU/mL (LLOQ-LLOQ) | LLOD, IU/mL | LLOQ = LLOD | FDA Approved |
| <i>Amplicor HCV Monitor</i> (Roche Molecular Systems) | Manual RT-PCR | 600-500,000 | N/A | N/A | Yes |
| <i>Cobas Amplicor HCV Monitor V2.0</i> (Roche Molecular Systems) | Semiautomated RT-PCR | 600-500,000 | 600 | Yes | Yes |
| <i>Versant HCV RNA 3.0 Assay (bDNA)</i> (Siemens Health Care Diagnostics) | Semiautomated bDNA signal amplification | 615-7,700,000 | 615 | Yes | Yes |
| <i>LCx HCV RNA-Quantitative Assay</i> (Abbott Diagnostics) | Semiautomated RT-PCR | 25-2,630,000 | 23 | No | No |
| <i>SuperQuant</i> (National Genetics Institute) | Semiautomated RT-PCR | 30-1,470,000 | 30 | Yes | No |
| <i>Cobas TaqMan HCV Test</i> (Roche Molecular Systems) | Semiautomated RT-PCR | 43-69,000,000 | 18 | No | Yes |
| <i>COBAS TaqMan HCV Test v2.0 for use with High Pure System</i> (Roche Molecular Systems) | Semiautomated RT-PCR | 25-300,000,000 | 15 | No | Yes |
| <i>Abbott RealTime HCV Assay</i> (Abbott Diagnostics) | Semiautomated RT-PCR | 12-100,000,000 | 12 | Yes | Yes |

The distinction between a detectable and an undetectable HCV RNA result is of crucial importance when considering treatment truncation. The lower limit of detection LLOD of an HCV RNA assay is distinct from

the lower limit of quantification (LLOQ). The LLOQ is the lowest HCV RNA concentration within the linear range of the assay; i.e., the LLOQ is the smallest amount of HCV RNA that can be detected and

accurately quantified. The LLOD is the lowest amount of HCV RNA concentration that reproducibly can be detected with 95% probability to determine the presence or absence of the virus. An undetectable HCV RNA level with an assay with a LLOD <10-15 IU/mL on treatment is required to qualify for response-guided therapy. An unjustified shortening of the treatment duration in patients who have HCV RNA levels below the limit of quantification but are still confirmed detectable at weeks 4 or 12 with telaprevir triple therapy or at week 8 in the case of boceprevir, would compromise the probability of achieving an SVR because a full 48-week course of therapy is required in such patients to increase ETR and minimize relapse rates (23). All therapy should be discontinued promptly in patients who have HCV RNA levels below the limit of quantification but are confirmed detectable at weeks 24 or 36 because of futility.

Each laboratory should be critical during (extensive) implementation validation of a new commercial kit, because the LLOD prescribed in the kit insert by the producer can be unrealistic low and can possibly be inachievable in daily routine setting.

From the above, it is evident that older qualitative HCV RNA assays with an LLOD of 50 IU/mL cannot be used for the appropriate monitoring of patients treated with telaprevir- or boceprevir-based triple therapy.

The number of analyses required to monitor patients is 5 to 8 depending of short or full 48-week treatment duration. The HCV RNA concentration monitoring times are as follows: at baseline, treatment weeks 4, 12 and 24, week-24 follow-up post treatment and weeks 36 and 48 in patients requiring a 48-week treatment. For boceprevir-treated patients, an additional HCV RNA assay should be performed at week 8, which is optional for telaprevir-treated patients (fig. 2).

The distinction between a detectable and an undetectable HCV RNA result is of crucial importance when considering treatment truncation. The lower

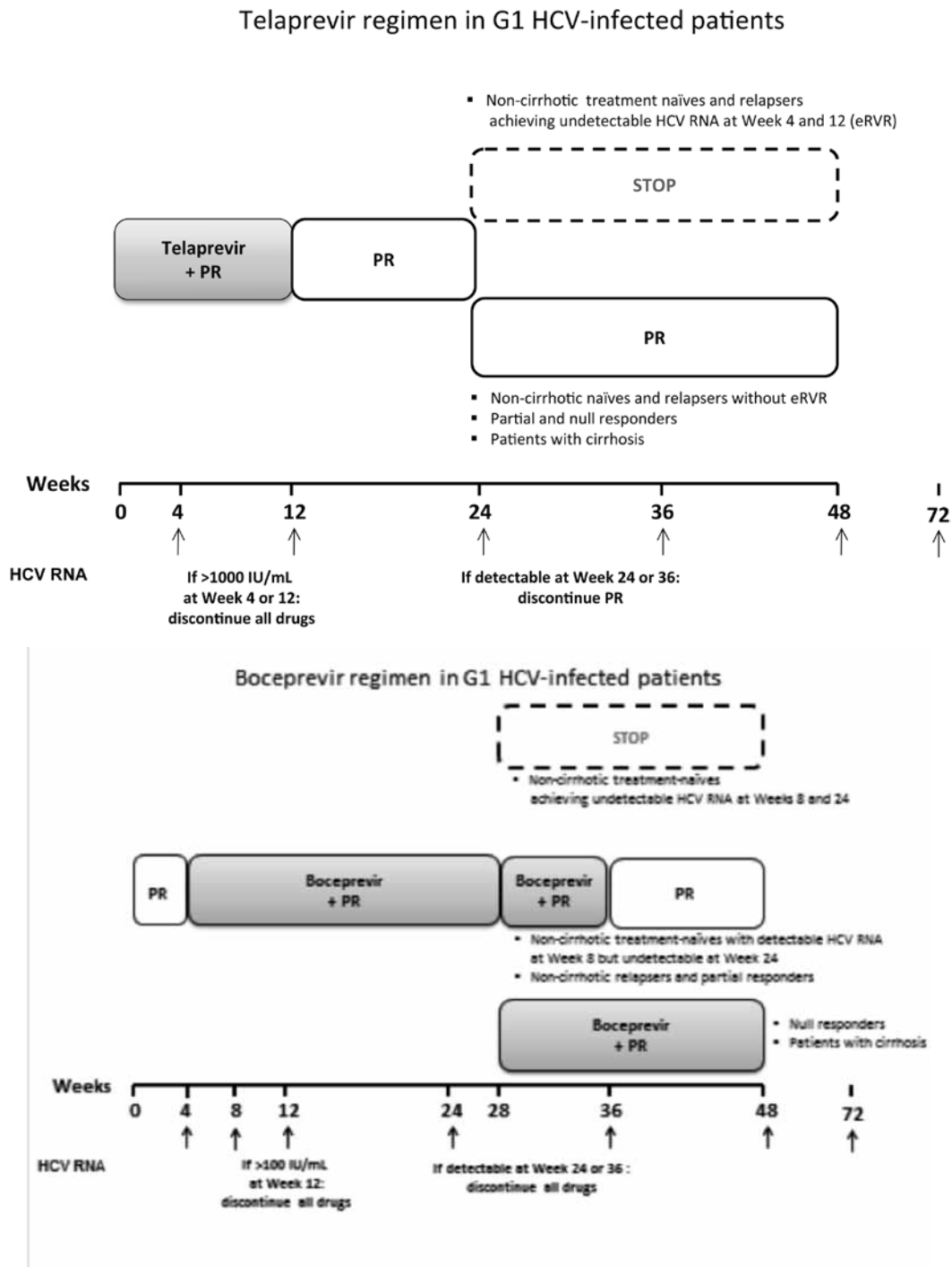
limit of detection LLOD of an HCV RNA assay is distinct from the lower limit of quantification (LLOQ). The LLOQ is the lowest HCV RNA concentration within the linear range of the assay; i.e., the LLOQ is the smallest amount of HCV RNA that can be detected and accurately quantified. The LLOD is the lowest amount of HCV RNA concentration that reproducibly can be detected with 95% probability to determine the presence or absence of the virus. An undetectable HCV RNA level with an assay with a LLOD <10-15 IU/mL on treatment is required to qualify for response-guided therapy. An unjustified shortening of the treatment duration in patients who have HCV RNA levels below the limit of quantification but are still confirmed detectable at weeks 4 or 12 with telaprevir triple therapy or at week 8 in the case of boceprevir, would compromise the probability of achieving an SVR because a full 48-week course of therapy is required in such patients to increase ETR and minimize relapse rates (23). All therapy should be discontinued promptly in patients who have HCV RNA levels below the limit of quantification but are confirmed detectable at weeks 24 or 36 because of futility.

Each laboratory should be critical during (extensive) implementation validation of a new commercial kit, because the LLOD prescribed in the kit insert by the producer can be unrealistic low and can possibly be inachievable in daily routine setting.

From the above, it is evident that older qualitative HCV RNA assays with an LLOD of 50 IU/mL cannot be used for the appropriate monitoring of patients treated with telaprevir- or boceprevir-based triple therapy.

The number of analyses required to monitor patients is 5 to 8 depending of short or full 48-week treatment duration. The HCV RNA concentration monitoring times are as follows: at baseline, treatment weeks 4, 12 and 24, week-24 follow-up post treatment and weeks 36 and 48 in patients requiring a 48-week treatment. For boceprevir-treated patients, an additional HCV RNA assay should be performed at week 8, which is optional for telaprevir-treated patients (fig. 2).

Figure 2. HCV RNA monitoring during treatment and futility rules.



HCV RNA monitoring during treatment and futility rules (26).
 P: pegylated interferon; R: ribavirin; G: genotype

Conclusie

BOC and TVR based triple therapies have the potential to cure more genotype 1 chronic HCV patients if the clinician understands the dosing and administration

instructions, treatment durations, response-guided therapy and futility rules. Reports of HCV-RNA assays with appropriate LLOD should clearly discriminate undetectable results from detectable specimens below the LLOQ to prevent unjustified

treatment shortening. Adequate turnaround times are required in order to permit the physician to stop futile treatment timely and by doing so, preventing the accumulation of resistant strains.

Referenties

- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, Jr., Haussinger D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-593.
- Poenisch M, Bartenschlager R. New insights into structure and replication of the hepatitis C virus and clinical implications. *Semin Liver Dis* 2010;30:333-347.
- Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-1024.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
- Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, Perelson AS. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998;282:103-107.
- Bartels DJ, Zhou Y, Zhang EZ, Marcial M, Byrn RA, Pfeiffer T, Tigges AM, et al. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3.4A protease inhibitors in treatment-naive subjects. *J Infect Dis* 2008;198:800-807.
- Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M, Wincheringer D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007;132:1767-1777.
- Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A, van de Wetering de Rooij J, McNair L, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006;131:997-1002.
- Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, Kieffer TL, McNair L, Khunvichai A, McHutchison JG. Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J Hepatol* 2008;49:163-169.
- Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Chu HM, Purdy S, et al. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2007;46:640-648.
- Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, Welker MW, Forestier N, Reesink HW, Kwong AD, et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology* 2007;46:631-639.
- Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-1850.
- Kieffer TL, De Meyer S, Bartels DJ, Sullivan JC, Zhang EZ, Tigges A, Dierynck I, et al. Hepatitis C viral evolution in genotype 1 treatment-naive and treatment-experienced patients receiving telaprevir-based therapy in clinical trials. *PLoS One* 2012;7:e34372.
- Ogert RA, McMonagle P, Black S, et al. Genotypic and phenotypic correlates of resistance in HCV genotype 1a and 1b infected patients treated with boceprevir plus peginterferon alpha and ribavirin. *Hepatology* 2011;54:A927.
- Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol* 2011;55:192-206.
- Harrington PR, Zeng W, Naeger LK. Clinical relevance of detectable but not quantifiable hepatitis C virus RNA during boceprevir or telaprevir treatment. *Hepatology* 2011;[Epub ahead of print].
- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-1444.
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-264.
- Orlent H, Deltenre P, Francque S, Laleman W, Moreno C, Bourgeois S, Colle I, et al. Update of the Belgian Association for the Study of the Liver Guidelines for the Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 with Protease Inhibitors. *Acta Gastroenterol Belg* 2012;in press.

PLATFORMS NIEUWS

MRSA preventie in re-adaptatie: Operationele aspecten

Werkgroep van het Regionaal platform Brussel – Waals Brabant

Y Velghe¹, C Elis², A Godard³, R Macharis⁴, B Preud'homme³, M Suys⁵, P Taminiau⁶, J Vanderpas⁷, A Van Pottelsberghe⁸.

1. Coördinator werkgroep, Verpleegkundig kader HR, CHU Brugmann en CTR2. *Infirmière hygiëniste - Institut Pachéco*
2. Verpleegkundige-hygiënist - Institut Pachéco
3. Verpleegkundige-hygiënist - Clinique du Bois de la Pierre
4. Verpleegkundige-hygiënist - Iris Ziekenhuizen Zuid
5. Verpleegkundige-hygiënist - CHU Saint-Pierre
6. Verpleegkundige-hygiënist - CH Valida
7. Arts-hygiënist - Institut Pachéco
8. Arts-hygiënist - Clinique du Bois de la Pierre

Inleiding

Volgens de officiële aanbevelingen moeten voor elke gehospitaliseerde patiënt met MRSA (methicilline resistente *Staphylococcus aureus*) bijkomende voorzorgsmaatregelen worden getroffen om te vermijden dat kiemen worden overgedragen naar andere verzwakte patiënten.

Een van die maatregelen is isolatie in een eenpersoonskamer. Hospitalisatie voor re-educatie in een gespecialiseerde eenheid (Sp) heeft dan ook geen zin omdat dat soort hospitalisatie bijna uitsluitend is gericht op het terugwinnen van een zekere autonomie, die de sociale herintegratie moet bevorderen.

Het nemen van extra maatregelen in de strikte zin zorgt dus voor vertraging op vlak van:

- re-educatie ?
- revalidatie ?
- re-adaptatie ?

van de patiënt, wat een verlenging van de verblijfsduur impliceert.

De hygiënisten van de werkgroep vonden het nuttig aandacht te besteden aan die bijkomende voorzorgsmaatregelen die zijn afgestemd op de specifieke activiteiten die met re-adaptatie te maken hebben.

De eerste vergadering van de werkgroep vond plaats in 2010 en moest een antwoord geven op volgende vragen:

- Samen de werkmethode van de groep bepalen (wie, waar, wanneer, wat, hoe?).
- Moeten er regels worden toegepast op vlak van preventie/opsporen van MRSA, die verschillen van die voor acute patiënten?
- Welke diensten/specialiteiten zijn betrokken: Re-adaptatie? Revalidatie? Re-educatie?
- Bestaat er al literatuur over dat onderwerp?
- Hoe zit het met het epidemiologische aspect?

Een van de doelstellingen was de opmaak van een document dat op het terrein bruikbaar is voor de pluridisciplinaire teams van de Sp-diensten. Om de verschillende standpunten van de leden van de werkgroep rond heel diverse praktijken te bundelen, waren tal van vergaderingen nodig.

Het definitieve document was pas klaar na talrijke herlezingen door specialisten uit de sector en hygiënisten die niet tot de werkgroep behoorden.

Doelstellingen van deze werkgroep

- Gerichte en realistische aanbevelingen formuleren met betrekking tot de bijkomende voorzorgsmaatregelen in geval van MRSA in de Sp-diensten. Deze maatregelen dienen op maat van de patiënt te zijn waardoor hij zoveel mogelijk kan deelnemen aan de gezamenlijke activiteiten die essentieel zijn voor zijn re-adaptatie

(maaltijden, kinesitherapie, ergotherapie, bad, zwembad, wandeling, ...). Hierbij dienen de andere patiënten en hun omgeving zo min mogelijk gevaar te lopen.

- Een praktisch document opstellen voor gezondheidswerkers in die zorgeenheden.
- De aanbevelingen verspreiden onder de multidisciplinaire teams, zorgverleners, therapeuten en artsen opdat iedereen eenzelfde procedure volgt en hetzelfde jargon gebruikt, en er bovendien de aspecten in terugvindt die met zijn of haar eigen discipline te maken hebben.
- De MRSA-positieve (MRSA+) patiënt bewust maken over zowel de bijkomende als de algemene voorzorgsmaatregelen.

Inhoud van het document

Het document moest relevant en praktisch zijn en daarom werd binnen de werkgroep aandacht besteed aan het volgende:

- verduidelijken wat wordt verstaan onder de definities "Sp" bedden en re-adaptatie.
- het epidemiologische aspect van de infectiedynamiek in re-adaptatie.
- de bijkomende voorzorgsmaatregelen voor een MRSA+ patiënt die is gehospitaliseerd in een Sp-dienst vergelijken met die in een acute dienst.
- een beslissingsboom opstellen.
- het specifieke karakter onderstrepen van psychogeriatrische patiënten.
- een handleiding met goede praktijken opstellen inzake hygiëne op een Sp-dienst, met name de maatregelen die het multidisciplinaire team moet

treffen in functie van het gebruikte materiaal.

- een blauwdruk van een infobrochure opstellen voor de patiënt en zijn familie.
- aanbevelingen geven aan therapeuten wanneer ze een MRSA+ patiënt begeleiden.
- opmerkingen formuleren voor patiënten met een stoma die hydrotherapie volgen (zwembad).
- een checklist ter beschikking stellen voor de controle op het naleven van de goede praktijken

Conclusie

Dit werk moet MRSA-positieve patiënten in de Sp-diensten helpen om in de beste omstandigheden deel te nemen aan de gemeenschappelijke re-adaptatie activiteiten uit hun programma. Dit zal enkel mogelijk zijn indien de gerichte bijkomende voorzorgsmaatregelen strikt worden toegepast en indien de toestand van de patiënt dit toelaat. Om de praktische uitvoering ervan te vergemakkelijken, beschikt het personeel van het multidisciplinaire team over een aantal hulpmiddelen die de toepassing van die maatregelen moet verduidelijken.

Betrokkenheid van de patiënt bij het beperken van het besmettingsrisico is essentieel voor een vlot verloop van zijn re-adaptatie.

We hopen dat dit werk, in het belang van de patiënt, een overlegproces in gang zal zetten tussen het operationele team voor ziekenhuishygiëne en het multidisciplinaire team van de Sp-diensten.

Bibliographie, folders en audit : zie website hieronder.

Dit document is beschikbaar via volgende link:
<http://www.health.belgium.be/eportal/Healthcare/Healthcarefacilities/HospitalInfectionControl/FEDERALPLATFORM/Regionalplatforms/WalloonBrabant.Brussels/index.htm>

WEBSITES

Adressen om niet te vergeten

- BAPCOC : www.health.fgov.be/antibiotics
- Congrès : <http://nosobase.chu-lyon.fr/congres/congres.htm>
- Congressen : <http://www.wip.nl/congress.htm>
- CDC/HICPAC : <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/index.html>
- Belgian Infection Control Society - (BICS) : <http://www.belgianinfectioncontrolsociety.be>
- Journal of Hospital Infection (JHI) : <http://www.harcourt-international.com/journals/jhin>
- Nosobase : <http://nosobase.chu-lyon.fr>
- Noso-info : <http://www.noso-info.be>
- World health organization (WHO) : <http://www.who.int/gpsc/en/>
- Swiss Noso : <http://www.chuv.ch/swiss-noso/f122cl.htm>
- Infect Control and hospital Epidemiology (ICHE) : <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/home.html>
- "Tuesday seminars", afdeling Volksgezondheid en Surveillance, WIV-ISP
<http://www.wiv-isp.be/epidemie/epifr/agenda.htm>
- Advies en Aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) : http://www.health.fgov.be/HGR_CSS
- Verschillende brochures van het HGR : http://www.health.fgov.be/HGR_CSS/brochures
- Federale Platform voor Ziekenhuishygiëne (HIC = Hospital Infection Control) website van de verschillende regionale platformen : <http://www.hicplatform.be>
- "Clean care is safer care" : <http://www.who.int/gpsc/en/index.html>
- The Infection Prevention Working Party (WIP) (Nederland)
<http://www.wip.nl/UK/contentbrowser/onderwerpsort.asp>
- ABIHH : Association Belge des Infermiers en Hygiène Hospitalière : <http://www.abhh.be>

Nieuwe adressen

Hoge Gezondheidsraad (Frankrijk) : Richtlijnen bij één of meerdere acute respiratoire infecties in instellingen voor bejaarden.

http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/hcsp/2012_IRA_EHPAD_HCSP.pdf

Nosomail : privé-discussieforum (inschrijving is volgens selectie maar niet gemodereerd). U kan zich in-en-uitschrijven door een bericht met email, naam en voornaam, diploma te versturen naar : anne.simon@uclouvain.be. Eens ingeschreven, kan u uw berichten naar nosomail@iph.fgov.be te versturen

**Uw ervaringen interesseren ons, want ze kunnen nuttig zijn voor anderen.
Hierbij kan Noso-info de link zijn.**

Vertel ons over uw epidemieën: aantal gevallen, welk proces werd op punt gezet, de
bekomen resultaten, kosten

VOOR U GELEZEN

OK Helder, AM. Weggelaar, DCJ. Waarsenburg, CWN. Looman, JB. van Goudoever, J Brug, RF. Korneliss

Computer screen saver hand hygiene information curbs a negative trend in hand hygiene behavior

American Journal of Infection Control, 40 : 951-954, December 2012

Context: de belangrijkste preventiemaatregel bij gezondheidswerkers blijft het toepassen van een correcte handhygiëne naleving ervan is over het algemeen laag. Positieve berichtgeving (die bijvoorbeeld wijzen op de voordelen van handhygiëne, en niet zozeer op de risico's van het niet naleven ervan zijn mogelijk effectiever maar dit werd nog niet verder onderzocht. Deze studie werd uitgevoerd in een dienst neonatale intensieve zorgen met 27 bedden. Een "interrupted time series analysis" van objectief gemeten opportuniteiten voor handhygiëne werd uitgevoerd. Met behulp van software in de handalcoholdispensers werd de frequentie van het aantal handwasbeurten geregistreerd. Daarnaast werd de naleving van handhygiëne vóór en na de interventieperiode rechtstreeks geobserveerd.

Uit de resultaten van deze studie bleek dat de nega-

tieve trend in het aantal toepassingen van handhygiëne per patiëntendag van vóór de interventie (daling van 2,3 per week [standaardfout, 0,5]) was omgebogen naar een significant positieve trend (stijging van 1,5 [0,5] per week na de interventie (P<0,001). Rechtstreekse waarnemingen bevestigen deze resultaten en wijzen op een significant verbetering van de naleving van handhygiëne, in 193 van de 303 (63,6 %) geobserveerde opportuniteiten voor handhygiëne in de pre-test, naar 201 van de 281 geobserveerde opportuniteiten voor handhygiëne (71,5%) bij nameting.

We besluiten hieruit dat positieve berichtgeving in de voordelen van handhygiëne onderstrepen en die via screensaver worden verspreid, de naleving van handhygiëne bevorderen

M Ohl, M Schweizer, M Graham, K Heilmann, L Boyken, D Diekema

Hospital privacy curtains are frequently and rapidly contaminated with potentially pathogenic bacteria

American Journal of Infection Control, 40 : 904-906, December 2012

Context: gordijnen gebruikt in ziekenhuizen om de privacy van de patiënt te garanderen, kunnen een belangrijke bron van bacteriële besmetting zijn. Een longitudinale studie werd uitgevoerd naar de prevalentie en timing van de bacteriële besmetting op deze gordijnen.

Over een periode van 3 weken werden wissers 2 keer per week afgenomen (N=180) van de boord/zoom van 43 gordijnen in 30 kamers in 2 intensieve zorgeenheden en in een medische afdeling. Tevens werd genoteerd wanneer de gordijnen werden vervangen. Besmetting met *Staphylococcus aureus*, Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus* spp, Vancomycine-resistente enterokokken (VRE) of Gram-negatieve bacteriën werd bepaald aan de hand van standaard microbiologische methoden. Om de persistentie van pathogenen op de gordijnen van herbesmetting te onderscheiden, wer-

den alle VRE en MRSA met behulp van pulsed field gel electroforese getypeerd.

Uit de resultaten bleek dat bij 12 van de 13 gordijnen (92 %) die tijdens de studie waren opgehangen, besmetting was opgetreden. Eenenvertig van de 43 gordijnen (95 %) vertoonden minstens één keer contaminatie, waaronder 21 % met MRSA en 42 % met VRE. Acht gordijnen waren op verschillende tijdsperiodes met VRE gecontamineerd : 3 met persistentie van eenzelfde isolaat en 5 met verschillende types, wat herbesmetting suggereert.

Gordijnen om de privacy te garanderen in ziekenhuizen, raken snel besmet met potentieel ziekteverwekkende bacteriën. Verdere studies moeten de rol van deze gordijnen bij de verspreiding van ziekteverwekkers onderzoeken en maatregelen aanbieden teneinde het aantal besmettingen te reduceren.

K Nichol, A McGeer, P Bigelow, L O'Brien-Pallas, J Scott, DL Holness

Behind the mask: Determinants of nurse's adherence to facial protective equipment

American Journal of Infection Control, 41 : 8-13, Januari 2013

Als een van de belangrijkste beroepen in de zorgverleningssectoren als gezondheidswerker met de meeste patiëntencontacten vormen verpleegkundigen een hoog-risico groep voor beroepsmatige overdracht van luchtweginfecties. Facial Protection Equipment (FPE), of gezichtsbescherming is essentieel om transmissie op de werkvloer te voorkomen.

Een 2 fasen onderzoek werd uitgevoerd om bij verpleegkundigen de naleving van het correct gebruik van FPE te onderzoeken. Bij fase 1 ging het om een "cross sectional" studie bij verpleegkundigen in 6 acute ziekenhuizen in Toronto, Canada. Fase 2 betrof een rechtstreekse observatiestudie van verpleegkundigen op de dienst intensieve-zorgen.

Van de 1074 verpleegkundigen die de vragenlijst invulden (respons rate van 82 %), heeft 44 % aangegeven het aanbevolen gebruik van FPE op te volgen. Een

multivariate analyse wees op 6 elementen die voor een draagvlak zorgen: het type eenheid, de gebruiksfrequentie van het beschermingsmateriaal, de toegankelijkheid van het materiaal, opleiding, organisatorische ondersteuning en communicatie. Naar aanleiding van deze enquête werd 14 intensieve zorgeenheden, 100 observaties uitgevoerd. Hieruit bleek in 44% een correct gebruik van N-95 maskers. Bovendien was kennis een belangrijke indicator voor competentie.

Ook al zou een betere kennis de competentie moeten verhogen, toch zouden de strategieën om tot een breder draagvlak te komen voor een correct gebruik van de FPE in een complexe en zeer actieve zorgeenheid, zich moeten richten op de beschikbaarheid van materiaal, opleiding en pasvorm-controle, organisatorische ondersteuning voor de gezondheidswerker, veiligheid en goede communicatiepraktijken.

G Moore, CW Dunnill, APR Wilson

The effect of glove material upon the transfer of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to and from a gloved hand

American Journal of Infection Control, 41 : 19-23, Januari 2013

Tijdens de zorgverlening aan de patiënt beschermen wegwerphandschoenen weliswaar de handen van de zorgverstreker tegen bacteriën, toch kan het handschoenoppervlak zelf besmet worden met mogelijks een kruisbesmetting tot gevolg, vermoedelijk via de besmette handschoenen. Het doel van de studie is na te gaan of het type handschoenen dat de zorgverlener draagt, de verspreiding van Methicilline-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) kan beïnvloeden. Laboratoriumonderzoek heeft onderzocht hoe gemakkelijk MRSA kan worden overgedragen tussen verschillende types handschoenen en oppervlaktes in zorgeenheden, die binnen zorgeenheden aanwezig zijn.

Resultaten tonen aan dat bij afwezigheid van lichaamsvochten (artificieel vervaardigd) gemiddeld 0,1 à 16 % bacteriën naar, 0,01 à 19,5 % bacteriën van de verschillende handschoenen worden overgedragen. De 2

belangrijkste factoren die bacterieoverdracht beïnvloeden zijn het materiaal waaruit de handschoenen vervaardigd is, en het hydrofoob karakter van de handschoen. Nitril handschoenen worden geassocieerd met de geringste overdrachtspercentages. Het hoogste overdrachtspercentage werd waargenomen naar de meest hydrofiele handschoenen en van de meest hydrofobe vervaardigde handschoenen afkomstig. De absorptie van artificiële vervaardigde lichaamsvochten wijzigt de fysico-chemische eigenschappen van de handschoenen. Bacteriële overdracht was dan significant hoger en was vergelijkbaar naar en van alle soorten wegwerphandschoenen.

Het type wegwerphandschoen kan de graad van kruisbesmetting tussen de patiënt, de zorgverlener en de omgeving beïnvloeden. De keuze van het type handschoen is evenwel minder belangrijk dan het correcte gebruik ervan en het toepassen van een correcte handhygiëne.

G Kampf, M Reichel, A Hollingsworth, M Bashir

Efficacy of surgical hand scrub products based on chlorhexidine is largely overestimated without neutralizing agents in the sampling fluid

American Journal of Infection Control, 41 : 1-5, Januari 2013

Middelen voor handontsmetting in chirurgie bevatten vaak chloorhexidinegluconaat (CHG). Er bestaat twijfel of het totale effect, gemeten voor deze producten, enkel na "sampling" wordt bekomen omwille van een gebrek aan neutraliserende agentia (NA) in de monstervloeistof.

De effectiviteit van Avagard CHG en Hibiclens werd gemeten voor 11 toepassingen over 5 dagen, conform de richtlijnen van de fabrikant. In groep 1 werd aan de bemonsteringsvloeistof en de verdunningsvloeistof NA toegevoegd, in groep 2 enkel aan de verdunningsvloeistof (groep 2). In de derde groep werd NA toegevoegd enkel aan de verdunningsvloeistof, en na de laatste scrub op dag 1 tot 4 hebben werd een crème aangebracht. De neutralisatie werd gevalideerd, overeenkomstig de norm 1054 van de American Society for Testing and Materials

International Standard, waarbij gebruik wordt gemaakt van de Staphylococcus epidermidis.

Uit de resultaten blijkt dat zonder toevoeging van NA aan de monstervloeistof, beide producten heel efficiënt zijn met een gemiddelde reductie in log10 van de bacteriële flora van 3,32 +/- 0,53 voor Avagard en 3,68 +/- 0,52 voor Hibiclens op dag 5. Wanneer NA worden toegevoegd aan de bemonsteringsvloeistof is de onmiddellijke effectiviteit significant lager respectievelijk 2,75 +/- 0,55 en 3,14 +/- 0,50. Onvoldoende NA in de bemonsteringsvloeistof resulteerde in een overschatting van de effectiviteit met een factor tussen 0,3 en 1,1 log 10.

Effectiviteitsstudies die zonder NA in de bemonsteringsvloeistof zijn uitgevoerd voor producten die CHG bevatten, dienen kritisch beoordeeld te worden.

WA Rutala, MF Gergen, DJ Weber,

Efficacy of different cleaning and disinfection methods against Clostridium difficile spores: Importance of physical removal versus sporicidal inactivation

Infection Control and Hospital Epidemiology, 33 (12) : 1255-1258, 2012.

De effectiviteit werd getest van ontsmettingsmiddelen en van reinigingsmethoden tegen sporen van *Clostridium difficile*. Reiniging met niet-sporicide producten (fysieke verwijdering) was effectief voor het verwijderen van meer dan 2,9 log 10 van *C. difficile* sporen. Schoonmaak met

sporicide producten verwijderd meer dan 3,9 log 10 *C. difficile* sporen (fysieke verwijdering en/of inactivatie). Verstuiving van een sporicideproduct elimineert meer dan 3,44 log 10 *C. difficile* sporen maar verwijderd niet het vuil.

DJ Morgan, L Pineles, M Shardell, MM Graham, S Mohammadi, GN Forrest, HS Reisinger, ML Schweizer, EN Perencevich

The effect of contact precautions on healthcare worker activity in acute care hospitals

Infection Control and Hospital Epidemiology, 34 (1) : 69-73, Januari 2013

Contactvoorzorgsmaatregelen zijn essentieel bij de infectiepreventie maar zijn ook al geassocieerd met geringere contacten met zorgverleners en met ongewenste effecten. We hebben bestudeerd hoe contactvoorzorgsmaatregelen het gedrag van zorgverleners in 4 acute zorginstellingen hebben beïnvloed. Een prospectieve cohort studie werd uitgevoerd in 4 zorginstellingen in de VS die aan surveillance deden van Meticilline-resistente Staphylococcus aureus (MRSA). Speciaal opgeleide observatoren hebben

een discrete monitoring uitgevoerd van de handelingen van zorgverleners bij het verstrekken van routinezorgverlening. Daarvoor hebben ze tijdens observatieperiodes van een uur gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd instrument voor de inzameling van informatie. In totaal werden 7743 zorgverleners over een periode van 1989 uren geobserveerd. De patiënten op wie contactvoorzorgsmaatregelen van toepassing waren hadden 36,4 % minder bezoek van een zorgverlener per uur dan

patiënten voor wie geen contactvoorzorgsmaatregelen golden (2,78 vs 4,37 bezoeken/uur; $P < 0,001$), en er was ook 17,7 % minder rechtstreeks contact tussen zorgverlener en patiënt (13,98 vs 16,98 minuten/uur; $P = 0,02$). De patiënten bij wie contactvoorzorgsmaatregelen van toepassing waren, leken minder bezoekers te ontvangen (23,6 % minder; $P = 0,08$). Zorgverleners gingen eerder hun handen wassen bij het verlaten van de kamer van een patiënt bij wie contactvoorzorgsmaatregelen van toepassing waren (63,2 % vs 47,4 % in kamers van patiënten

zonder contactvoorzorgsmaatregelen; $P < 0,001$).

We leiden daaruit af dat contactvoorzorgsmaatregelen worden geassocieerd met handelingen die de overdracht van resistente pathogenen kunnen beperken zoals minder bezoeken en een betere handhygiëne bij het verlaten van de kamer, terwijl patiënten bij wie contactvoorzorgsmaatregelen van toepassing waren minder contact hadden met zorgverleners, minder bezoek kregen en blootgesteld werden aan potentieel andere ongewilde gevolgen.

WETENSCHAPPELIJKE AGENDA

Gelieve ons op de hoogte houden van de activiteiten die u organiseert !

9 - 11 APRIL 2013

35^{ste} STUDIEDAG OVER STERILISATIE IN ZIEKENHUIZEN (IN HET FRANS)

Locatie : Marseille , Frankrijk

Inlichtingen : CEFH, Joëlle Vanbesien. Tel. : 05 65 23 06 01 – Fax : 05 65 23 06 09.

Email : vanbesiencefh@wanadoo.fr, website: <http://www.cefh-ceps.com>

17 APRIL 2013

PREVENAR 13 VOOR ALLES ?

Dr Yves Van Laethem, St Pietersziekenhuis

Locatie : Erasmusziekenhuis, (- 1) -Auditorium Jaumotte, Lennikstwg, 808 - 1070 Brussel(12u15 – 13u15)

Inlichtingen : Elise.Brisart. Tel : +32/2.55.56.746 – Email : Elise.Brisart@erasme.ulb.ac.be

24 APRIL 2013

DAG OVER NIEUWIGHEDEN IN DE ZIEKENHUISHYGIËNE (IN HET FRANS)

« Infectiepreventie in het tijdperk van kwaliteit»

Locatie : UCL Brussel van 10u00 tot 16u00

Inlichtingen : A Simon. Email : anne.simon@uclouvain.be

25 - 26 APRIL 2013

SBIMC – BVIMK SYMPOSIUM ORTHOPAEDICA BELGICA

“Bone and joint infections, biofilm and bugs”

Locatie: Spa, België

Inlichtingen : 2nd call : Please register now. Deadline for special prices March 20,2013.

Elise Brisart. Email : Elise.Brisart@erasme.ulb.ac.be - Website : <http://www.orthopaedica-belgica.be>

1 - 4 MEI 2013

SHEA

Advancing Healthcare Epidemiology and the Role of the Environment

Locatie : Atlanta, GA USA

Inlichtingen : Website : <http://www.shea-online.org>

16 MEI 2013

NAVORMING MDRO

Locatie : UZVUB, Brussel

Inlichtingen : Ingrid Wybo. Tel : 02 4775015 – Fax : 02 4775015 - Email : ingrid.wybo@uzbrussel.be

18 - 21 MEI 2013

MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY

Locatie : Denver, Colorado, USA

Inlichtingen : generalmeeting@asmusa.org

30 MEI 2013

PREVENTIE VAN INFECTIES OP INTENSIEVE ZORGEN (IN HET FRANS)

Locatie: Geneeskundig museum, Erasmusziekenhuis, Brussel

Inlichtingen : Elise.Brisart. Tel : +32/2.55.56.746 – Email : Elise.Brisart@erasme.ulb.ac.be

12 - 14 JUNI 2013

14^e INTERNATIONALE DAGEN VOOR INFECTIOLOGIE (IN HET FRANS).

Locatie : Clermont-Ferrand, Frankrijk

Inlichtingen : Email : contact-jni@vivactisplus.com - Website : http://www.infectiologie.com/site/_jni_14_accueil.php

19 - 21 JUNI 2013

ESCMID

9th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE BIOLOGY OF ACINETOBACTER

« The genus *Acinetobacter* comprises nosocomial pathogens such as *A. baumannii* and *A. nosocomialis* and environmental bacteria such as *A. calcoaceticus*... »

Locatie : Köln, Duitsland

Inlichtingen : COCS GmbH. Tel : +49898906770 – Fax : +49898906777

Email: [claudia.schaefer\[at\]cocs.de](mailto:claudia.schaefer[at]cocs.de), website: <http://www.acinetobacter2013.com>

25 - 28 JUNI 2013

INTERNATIONAL CONFERENCE ON PREVENTION AND INFECTION CONTROL (ICPIC)

Locatie : Geneva, Switzerland.

29 - 31 JUNI 2013

24^{ste} CONGRES VAN DE FRANSE VERENIGING VOOR ZIEKENHUISHYGIËNE (SFHH) (IN HET FRANS).

Locatie : Parijs, Frankrijk

Inlichtingen : Website : <http://www.sf2h.net/congres-sf2h.html>

30 JUNI TOT 3 JULY 2013

5th SYMPOSIUM ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN ANIMALS AND THE ENVIRONMENT

Locatie : Aula Gent, België

Inlichtingen : <http://www.arae2013.be/>

24 SEPTEMBER 2013

12^{ste} HYGIËNEDAG : RISICO'S EN KWALITEIT BIJ DE BEJAARDE (IN HET FRANS).

Locatie : Lyon, Frankrijk

Inlichtingen : Health & co. Tel : 04 78 88 04 87 - fax : 04 78 88 12 18

Email : info@healthandco.fr

KLEINE ADVERTENTIE VAN DE BELGIAN INFECTION CONTROL SOCIETY – (BICS) 2nd CALL

Geacht Lid,

In 2013 moeten de leden van de BICS een **nieuw bestuur kiezen**.

Iedereen kan zich verkiesbaar stellen voor zover hij/zij het lidgeld voor 2013 heeft vereffend. De verkiezingen zullen tijdens het lentesymposium plaatsvinden.

Wenst U zich **kandidaat** te stellen om actief deel te nemen aan het BICS bestuur, vragen wij U vriendelijk uw kandidatuur en een kort C.V. **voor 15 april 2013** aan ons secretariaat over te maken zodat wij U kunnen kenbaar maken aan onze leden.

Beste groeten.

Hilde Jansens, voorzitter and Olivier Denis, secretares

RICHTLIJNEN VOOR DE AUTEURS

1. **Noso-info** is het officiële tijdschrift van de Belgische Vereniging voor Ziekenhuishygiëne (BVZH) en de BICS (Belgian Infection Control Society). Dit tijdschrift wordt uitgegeven dank zij de steun van de federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en van Milieu

2. *Noso-info* publiceert artikels, reviews, commentaar, informatie met betrekking tot **ziekenhuishygiëne**. Het verschijnt elke drie maand in het Frans en het Nederlands. Het heeft tot doel de verpleegkundigen, artsen, apothekers en andere ziekenhuispractici over dit domein te informeren. Het gepubliceerd materiaal kan bestaan uit originele bijdragen of uit reeds elders gepubliceerde informatie. In dit geval wordt de auteur verondersteld de toelating tot publiceren aan de redactieraad van *Noso-info* aan te vragen, en eveneens aan het originele tijdschrift.

3. **Taal.** De artikels zullen in het Frans of het Nederlands voorgelegd worden, of uitzonderlijk in het Engels. Het tijdschrift kan zelf voor de vertaling Frans<->Nederlands zorgen. Indien hij de vertaalde versie van het manuscript wenst te herlezen of na te zien, wordt de hoofdauteur verzocht dit schriftelijk aan de redactie te melden.

4. **Aanvaarding.** De artikels worden ter goedkeuring aan de redactieraad van het tijdschrift voorgelegd. De redactieraad beslist souverain over het aanvaarden of het verwerpen van een artikel. Hij kan eventueel aanpassingen voorstellen, die aan het voorgelegde document aangebracht moeten worden. Wanneer deze wijzigingen beperkt zijn (spellingsfouten ...) kan de redactie die zelf aanbrengen (na telefonisch overleg met de hoofdauteur).

5. **Formaat van de zending.** De teksten en tabellen dienen via elektronische post (Word document) opgestuurd te worden aan het E-mail adres van redactiesecretariaat :
anne.simon@uclouvain.be

6. De **lengte** van de voorgelegde teksten is onbeperkt, maar men wordt verzocht de 10 gedrukte bladzijden niet te overschrijden (dubbele interlinies, karakertype groter dan 10 cpi). De klassieke structuur: "inleiding, materiaal

en methoden, uitslagen, bespreking, besluit, bibliografie" zal bij voorkeur voor studies gebruikt worden. In het geval van overzichtartikels zullen titels van hoofdstukken de tekst op een duidelijke wijze onderverdelen.

7. **Tabellen** zullen bij voorkeur deel uitmaken van de voorgelegde tekst. Zij zullen een nummer dragen (Romeinse cijfers). **Figuren** kunnen ook ingelast worden in de tekst die per E-mail opgestuurd werd.

8. **De referenties** zullen in de tekst aangeduid staan, door middel van een cijfer tussen rechte haken [], en zullen naargelang de alfabetische orde van de eerste auteur genummerd worden. In de bibliografie zullen ze volgens het hieronder beschreven systeem vermeld staan:

- Tijdschriften : Naam en initialen van alle auteurs (indien meer dan 6 auteurs, de eerste 3 vermelden, gevolgd door *et al*). Titel van het artikel. Tijdschrift (afkortingen van de *Index Medicus*). Jaargang, volume: eerste pagina-laatste pagina. Voorbeeld: Kernodle DS, Kaiser AB. Antibiotic prophylaxis in surgery. *Cur Opin Infect Dis* 1995; **8**:275-279.

- Boeken : (zoals in het voorbeeld:) Altemeier WA, Burke JF, Pruitt BA, Sandusky (eds). Manual on control of infection in surgical patients, 2nd ed. Philadelphia: JB Lipincott, 1984.

-Hoofdstukken van boeken : (zoals in het voorbeeld:) Trilla A, Mensa J. Perioperative antibiotic prophylaxis. In: Wenzel RP, ed. Prevention and control of nosocomial infections, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 665-682.

9. **Het genus** en de species van microorganismen zullen in cursief gedrukt worden. Merknamen (stoffen, geneesmiddelen en materiaal) zullen in de tekst vermeden worden. Voor geneesmiddelen zal men de generische naam gebruiken. Het merk van stoffen, geneesmiddelen en materiaal mag als annotatie op het einde van de tekst vermeld staan.

10. **De inhoud** van de artikels staat alleen onder de verantwoordelijkheid van de auteurs.

Redactieraad

REDACTIERAAD

B. Catry, K. Claeys, T. De Beer, A. Deschuymere,
S. Milas, C. Potvlieghe, A. Simon, A. Spettante,
E. Van Gastel, F. Van Laer, Y. Velghe, I. Wybo.

Ereleden : M. Zumofen, J.J. Haxhe

REDACTIE COORDINATOR

A. Simon

REDACTIESECRETARIAAT

Simon A.
UCL – Ziekenhuishygiëne
Mounierlaan,
Tour Franklin, - 2 Sud
1200 Brussel
Tel : 02/764.67.33
Email : anne.simon@uclouvain.be of
liliane.degrees@gmail.com

Noso-*info* publiceert artikels, briefwisseling en overzichten met betrekking tot ziekenhuishygiëne. Ze worden door de redactieraad uitgekozen en verschijnen in het Frans en het Nederlands (vertaling verzekerd door het tijdschrift). De inhoud van de artikels staat alleen onder de verantwoordelijkheid van de auteurs

Voor inlichtingen over het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV)

J. Wytsmansstraat, 14
1050 Brussel
<http://www.wiv-isp.be> & www.nsih.be

Voor inlichtingen over NVKVV Vlaamse Werkgroep Ziekenhuishygiëne

Mevr. K. Claeys, voorzitter
Mevr. G. De Mey, stafmedewerker
Tel : 02/737.97.85
Fax : 02/734.84.60
Email : navorming@nvkvv.be

Abonnementen en lidgeld 2012

Voor inlichtingen over het abonnement (en de betaling) op *NOSO-info*, gelieve zich te richten tot de schatbewaarder van *NOSO-info* :

Simon A.
UCL – Ziekenhuishygiëne
Mounierlaan,
Tour Franklin, - 2 Sud
1200 Brussel
Tel : 02/764.67.33
Email : anne.simon@uclouvain.be of
liliane.degrees@gmail.com

Inschrijving als lid van BICS (zonder tijdschrift):

| | |
|-----------------------|------|
| Verpleegkundigen : | 25 € |
| Artsen : | 50 € |
| Artsen in opleiding : | 25 € |

Via <http://www.belgianinfectioncontrolsociety.be>

Voor inlichtingen over de inschrijving op BICS, gelieve zich te richten tot de secretaris van BICS :

Dr O. Denis
Hôpital Erasmus, Lenniklaan, 808,
1070 Brussel.
Tel.: 02/555.6643-4541 - Fax : 02/555.3912
Email : odenis@ulb.ac.be

Voor inlichtingen over ABIHH

Franstalige verpleegkundigen groep
M. Ch. Barbier
Tel : 04/366.28.79
Fax : 04/366.24.40
Email : info@abh.be
<http://www.abhh.be>