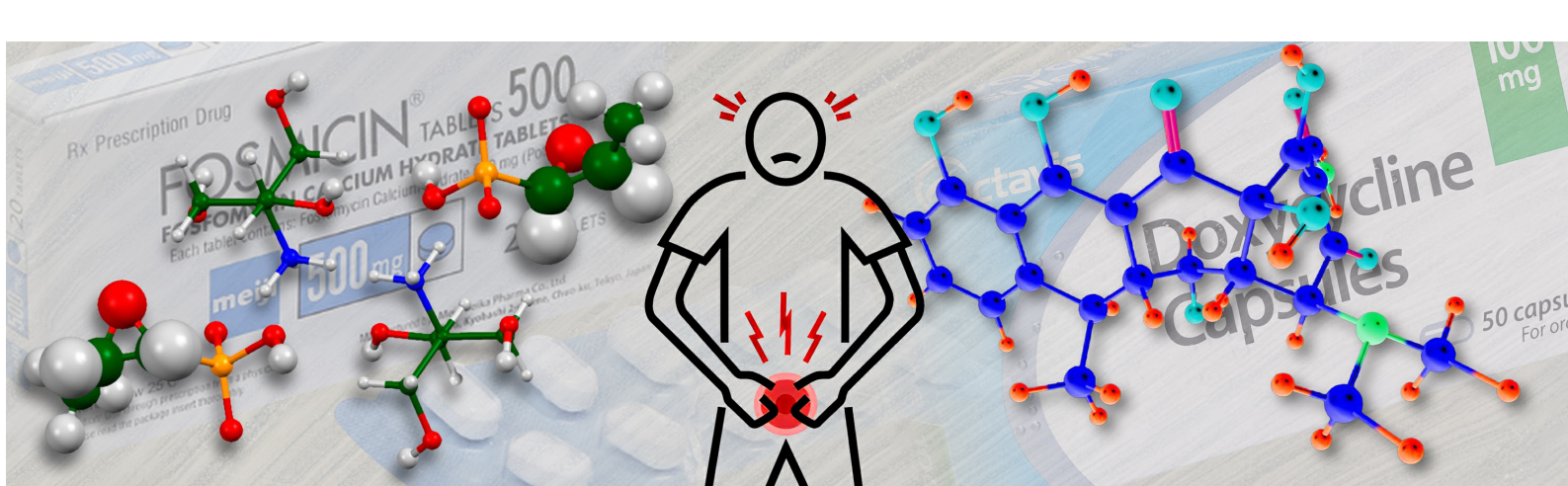


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE



In dit nummer onder andere:

COVID-19: Italië was onze wake-upcall

Vaccinatie tegen dengue

Infectiepreventie: het meten van contaminatie

Meldingsplichtige infectieziekten in de praktijk

Casus: Resistentie bij prostatitisbehandeling



nederlandse vereniging voor medische microbiologie

NVMM-secretariaat

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

Hoofredactie

Dr. Esther Heikens, dr. Bert Mulder

Redactie

Dr. Jarne M. van Hattem, Nicolien M. Hanemaaijer, dr. Jaap J. van Hellemond, Maarten Heuvelmans, Jan A. Kaan, dr. Bob Meek, dr. Janette C. Rahamat-Langendoen, Gro L. Vlaspolder, dr. René te Witt

Redactiesecretariaat

Alphatekst, Marina Kapteyn
Baronie 42
2405 XG Alphen aan den Rijn
tel. 06 12076835
marina@alphatekst.nl

Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden. Op deze uitgave is het redactiereglement van toepassing.

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

Inhoud

Van de redactie

Alle zeilen bijzetten

4

Editorial

COVID-19 – Italië was onze wake-upcall

Alex Friedrich, Andreas Voss, Jan Kluytmans

6

Artikel

Controerse omtrent denguevaccinatie

Gijsbert van Nierop, Byron Martina, Barry Rockx, Marion Koopmans

9

Review

Hernieuwde Europese aanbevelingen voor vaccinatie van volwassen patiënten met reumatische aandoeningen

Christien Rondaan, Sander van Assen

16

Artikel

Hoe schoon is schoon?

Onderzoek naar omgevingsverontreiniging in het ziekenhuis

Ina Willemsen, Andreas van Arkel, Bregt de Hair, Jan Kluytmans, Thera Habben Jansen, Marjolijn Wegdam-Blans

23

De Wet publieke gezondheid: lessen voor de arts-microbioloog uit een strafzaak

Hans Koeleman

34

De mycobacteriële diagnostiek in Nederland in 2018

Een inventarisatie

Bas Mourik, Ed Kuijper, Jakko van Ingen, Jurriaan de Steenwinkel, Gerard de Vries, Dick van Soolingen

40

Casuïstiek

Resistentie bij bacteriële prostatitis bedwongen met fosfomycine en doxycycline

Eric van Kregten, Gert van de Wetering, Rogier Lange, Annemarie Weersink

43

Visie

Fluorchinolonen-profylaxe bij transrectale prostaatbiopsie

Sofie Tops, Michiel Sedelaar, Eva Kolwijck, Heiman Wertheim

46

Promoties, oratie en afscheidsrede

Promoties, oratie en afscheidsrede

49

Alle zeilen bijzetten

Het eerste nummer van 2020 van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* verschijnt in een periode dat microbiologisch Nederland alle diagnostische en infectiepreventiezeilen bij moet zetten door de SARS-CoV2-pandemie. In Nederland worden steeds verdergaande maatregelen getroffen, al wordt hier op dit moment (tweede helft maart) nog uitgegaan van opbouw van groepsimmunitet. Met de actualiteit op de hielen reflecteert een aantal vooraanstaande Nederlandse experts op de rol van Italië als wake-upcall voor Nederland in deze uitbraak. Hierbij wordt de invloed van het carnaval in Brabant en de timing van de vakanties in Zuid- en Noord-Nederland beschreven.

Mijn wake-upcall was vooral de incidentele uitbreiding naar Noord-Nederland bij een COVID-19-patiënt, die een week ervoor carnaval had gevierd in Tilburg. Eerder viel me al op dat Franse gerepatrieerden uit Wuhan eenmaal per week getest werden, de Belgische gerepatrieerden uit hetzelfde vliegtuig zelfs om de dag, terwijl in Nederland helemaal niet getest werd. Tot zover de Europese eenwording en actief testbeleid. Ik begrijp van onze minister-president dat Nederland, voor zover ik weet als enige land ter wereld, uitgaat van de opbouw van groepsimmunitet in de bestrijding. Of deze strategie zal worden aangepast en de WHO beter zal worden gevolgd, moet nog blijken. Britse wetenschappers stelden op 16 maart jl. in een verklaring dat "Going for 'herd immunity' at this point does not seem a viable option (...) risking many more lives than necessary." [1] De bottleneck vormt de noodzakelijke IC-capaciteit en de mogelijkheid zorgpersoneel van adequate beschermingsmaatregelen te blijven voorzien.

Dit nummer is ook deels een themanummer over vaccinatie. Als eerste beschrijft Gijsbert van Nierop van de Rotterdamse Erasmusgroep de controverse die is ontstaan over denguevaccinatie met Dengvaxia, na toediening op de Filipijnen aan één miljoen kinderen. Het vaccin bleek effectief

en veilig voor kinderen die waren blootgesteld aan dengue, maar kon, mogelijk door hetzelfde mechanisme dat gezien wordt bij herinfecties met denguevirus, zorgen voor een ernstiger ziektebeloop bij kinderen die dengue-naïef waren tijdens van de vaccinatie. Hierdoor daalt de vaccinatiegraad op de Filipijnen ook voor andere vaccins, wat in 2019 al tot een grote mazelen-epidemie heeft geleid. Christien Rondaan en Sander van Assen beschrijven de hernieuwde Europese aanbevelingen van de European League Against Rheumatism (EULAR) voor vaccinatie van volwassen patiënten met reumatische aandoeningen. Een internationale werkgroep formuleerde overkoepelende principes en negen aanbevelingen, die in dit artikel worden besproken.

Naast de thema-artikelen zoomt dit nummer in op een aantal niet-themagerelateerde onderwerpen. Allereerst is er het artikel 'Hoe schoon is schoon?' van Ina Willemsen. Ten tijde van uitbraken is een belangrijke vraag: Hoe schoon zijn onze ziekenhuizen? De auteur beschrijft een onderzoek naar de schoonmaak van zorginstellingen. In het onderzoek werd omgevingsverontreiniging gemeten op basis van ATP. Er werden significante verschillen gevonden tussen de deelnemende Brabantse ziekenhuizen. Het artikel geeft inzicht hoe het schoonmaakproces doelgericht kan worden verbeterd.

Hans Koeleman beschrijft persoonlijke ervaringen en lessen voor de arts-microbioloog na een strafzaak naar aanleiding van een aangifte gebaseerd op de Wet publieke gezondheid. Het microbiologisch laboratorium van het Franciscus Gasthuis & Vlietland had verzuimd om 33 aangifteplichtige infectieziekten aan de GGD te melden. Vanwege de omvang van het verzuim werd hiervan door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd aangifte gedaan bij het Openbaar Ministerie. In 2019 werd de zaak geseponneerd. Naar aanleiding van deze ervaring geeft hij een aantal belangrijke aanbevelingen voor artsen-microbioloog inzake de in de Wpg opgenomen meldingsplicht.

Bas Mourik geeft een inventarisatie van de mycobacteriële diagnostiek in Nederland door een groot aantal Nederlandse tb-specialisten.

Zij onderzochten in welke mate de NVMM-richtlijn Mycobacteriële diagnostiek uit 2015 wordt gevolgd met een enquête onder 48 medisch-microbiologische laboratoria in Nederland. Met een respons van 96 procent kon overtuigend worden vastgesteld dat de conformiteit aan deze NVMM-richtlijn groot is.

In de rubriek Casuïstiek beschrijft Eric van Kregten de casus van een 71-jarige man met een prostatitis, door een ESBL-positieve *E. coli*, ongevoelig voor ciprofloxacin en cotrimoxazol, die succesvol werd behandeld met een combinatie van fosfomycine en doxycycline.

In dezelfde tractus geeft Sophie Tops haar visie op fluorochinolonen-profylaxe bij transrectale prostaatbiopsie naar aanleiding van de misinterpretatie van Europese regelgeving in een brief van de Europese Vereniging van Urologen. In deze brief werd profylaxe met fluorochinolonen bij transrectale prostaatbiopsie afgeraden, hetgeen recentelijk tot veel onduidelijkheid heeft geleid.

*Namens de redactie van het NTMM,
Bert Mulder,
hoofdredacteur*

Referentie

1. [Http://maths.qmul.ac.uk/~vnicosia/UK_scientists_statement_on_coronavirus_measures.pdf](http://maths.qmul.ac.uk/~vnicosia/UK_scientists_statement_on_coronavirus_measures.pdf).

COVID-19 – Italië was onze wake-upcall

Alex Friedrich, Andreas Voss, Jan Kluytmans

Italië

Op 16 februari stapt een 38-jarige zakenman de SEH binnen van het ziekenhuis in Codogno, een stad met 16.000 inwoners in het zuiden van de regio Lombardije. Hij heeft dyspneu en wil een middel tegen zijn vermoedelijke astma. De SEH-arts wil hem in het ziekenhuis opnemen maar de man gaat weer naar huis. Op dat moment weet Europa niet dat dit het begin is van een nieuwe pandemie van SARS-CoV-2/COVID-19.

Op 19 februari wordt de jonge man in ernstig verslechterde respiratoire toestand opgenomen, binnen een paar uur ligt hij geïntubeerd op de intensive care (IC). Het nieuws van patiënt 1 gaat de wereld rond, en alleen experts herkennen direct wat het betekent dat patiënt zero niet direct onderkend is. Infectiepreventie-maatregelen worden genomen, mensen gescreend. En gelukkig zijn door microbiologisch onderzoek al primer-sequenties bekend, die het opsporen van het virus op dit moment al mogelijk maken. In één weekend stijgt het aantal gediagnosticeerde gevallen in Italië al boven de honderd. Op dat moment hebben zij allen geen contact met een risicogebied (toen China) gehad.

Vier weken later (medio maart) zijn er ruim 30.000 Italianen besmet met het virus; hiervan zijn meer dan 12.000 mensen opgenomen, liggen er meer dan 2000 op de IC en zijn 2500 mensen al overleden. Meer dan 2000 verpleegkundigen en artsen zijn in thuisisolatie of quarantaine.

Het land is volledig platgelegd door een lock-down, alleen apotheken en supermarkten zijn geopend. Het rijke Noord-Italië is in de greep van COVID-19. Elke dag stromen golven van patiënten met COVID-19 de ziekenhuizen binnen, die hun bedrijfsvoering helemaal moeten aanpassen: eerst splitsen de ziekenhuizen zich op in een gedeelte voor COVID-19-patiënten en een deel voor andere patiënten, totdat er hele COVID-19-ziekenhuizen ontstaan en de andere zorg vanuit de hotspots van de pandemie moet worden verplaatst naar elders. Kortom, een noodtoestand.

Nederland

In Nederland neemt men in het carnavalsweekend kennis van wat in Italië gebeurt, maar het lijkt dan nog heel ver weg. Dat is echter niet het geval, omdat ruim 38.000 Nederlanders jaarlijks een wintersportvakantie in Italië doorbrengen. Ook buiten de wintersportgebieden komen veel toeristen en zakelijke reizigers naar het noorden van Italië. Milaan is het centrum van de modewereld, waar op dat moment de voorjaarsshows zijn.

De ontwikkelingen daarna hebben waarschijnlijk een belangrijke invloed op het verloop van de epidemie in Nederland. De eerste golf vakantiegangers vanuit Nederland komt uit het noorden van het land. Deze noorderlingen hebben geluk. In de week voor carnaval zijn er nog niet zo veel geïnfecteerden in Noord-Italië en zijn twee kleine steden door de Italiaanse overheid afgesloten. Maar de week daarna gaan de midden- en zuid-Nederlanders op vakantie. Geschat wordt dat rond 6000 Nederlanders in deze twee cruciale weken in het gebied verblijven waar de epidemie is toegeslagen. Een deel van hen heeft aantoonbaar het virus mee teruggebracht, naar het zuiden van Nederland, waar in dezelfde week het carnavalsfeest gevierd wordt. Een combinatie van omstandigheden zal het verloop van de epidemie in de beginfase beïnvloeden. De terugkomst van mensen uit wintersportgebieden in Oostenrijk is op dat moment nog toekomst.

Universitair Medisch Centrum Groningen, Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Alex W. Friedrich, hoogleraar medische microbiologie en infectiepreventie;

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, Medische Microbiologie, Andreas Voss, arts-microbioloog en hoogleraar infectiepreventie;

Universiteit Medisch Centrum Utrecht, Amphia Ziekenhuis Breda/Oosterhout, Microvida, Jan Kluytmans, arts-microbioloog en hoogleraar epidemiologie en zorggerelateerde infecties.

Correspondentieadres: alex.friedrich@umcg.nl.

Al op 23 februari is duidelijk dat van de eerste 100 in Italië bekendgemaakte COVID-19-gevallen, geen enkele door de dan in Nederland gehanteerde casusdefinitie opgespoord had kunnen worden. Het risicogebied is niet langer meer alleen China en Azië, maar verplaatst zich nu naar Noord-Italië en snel daarna ook naar Noord-Brabant. Op 27 februari wordt de eerste patiënt in Brabant geïdentificeerd, drie weken later zijn in Nederland meer dan 1700 mensen aantoonbaar besmet. Waarschijnlijk is dat een fractie van het daadwerkelijke aantal besmette mensen.

Dramatisch

Italië maakt ondertussen een dramatische periode door en leert ons dat COVID-19 geen gewone seizoensgriep is. Niet alleen ouderen en immuungecompromitteerden overlijden, maar ook veel jongeren, onder wie zorgverleners. Door het grote aantal infecties in korte tijd en het gebrek aan gerichte behandeling en preventie wordt het zorgsysteem overvraagd, lopen de intensievecarebedden vol en komen mensen te overlijden. Deels vermijdbaar, omdat in ziekenhuizen met COVID-19-patiënten niet voldoende beademingsmogelijkheden beschikbaar zijn. In sommige ziekenhuizen wordt getriageerd, waarbij een leeftijdsgrens van jonger dan 70 jaar als toegangscriterium voor de IC wordt gehanteerd. In Italië is ruim 20 procent van de mensen op de IC jonger dan 60 jaar en niet bekend met onderliggend lijden. Dit is een ander beeld dan epidemiologische

gegevens laten zien: het probleem in Italië is niet de infectie maar het gebrek aan IC-capaciteit. Dit is relevant omdat Nederland tot de landen behoort met een relatief laag aantal intensievecarebedden ten opzichte van het aantal inwoners (6/100.000). Italië en België hebben ruim tweemaal zo veel (12,6 respectievelijk 15,3), Duitsland zelfs viermaal zo veel (29,6) intensievecarebedden per 100.000 inwoners. Nederland is daarmee een kwetsbaar land, dat een massale toestroom van COVID-19-patiënten, in het bijzonder de ernstig zieke patiënten, niet in zijn ziekenhuizen zou kunnen opvangen. Daarom is de juiste strategie om het ontstaan van de piek van de epidemie zo goed en lang mogelijk te vertragen. De hoop is dat in de overgang naar het voorjaar en de zomer het respiratoire seizoen geremd wordt en Europa een half jaar extra de tijd krijgt om zich dan echt voor te bereiden. We weten dit natuurlijk niet zeker, maar het is wel onze belangrijkste hoop.

Maatregelen

De gekozen strategie vraagt om ingrijpende maatregelen. We moeten geïnfecteerde personen opsporen en transmissie voorkomen. De diagnostiek is hierbij het belangrijkste wapen. Nu in de beginfase al lijkt er echter niet voldoende diagnostiekcapaciteit aanwezig om screening op dezelfde schaal als in Zuid-Korea of Duitsland te realiseren.

Laagdrempelig testen is juist cruciaal in deze fase, onder andere om te begrijpen hoe deze epidemie verloopt, om besmette zorgmedewerkers te herkennen, om te weten in welke mate



kinderen meedoen in deze epidemie, enzovoort. Italië heeft ons ook geleerd dat juist ziekenhuizen lokaal de 'turbines' van de epidemie kunnen zijn. Snelle herkenning van (mogelijk) besmette patiënten en medewerkers is essentieel om een effectieve bestrijding te kunnen uitvoeren. In een eerste studie is in Brabant 3 tot 10 procent van de medewerkers met veelal milde klachten positief. De meesten lijken buiten het ziekenhuis besmet geraakt te zijn, vooral doordat zij carnaval hebben gevierd. Zij kunnen het virus echter weer verder verspreiden in de ziekenhuizen als er geen goede infectiepreventiemaatregelen zijn.

Terwijl ziekenhuizen zich zo goed mogelijk moeten voorbereiden op de toestroom van patiënten, moet het afremmen van de epidemie geheel buiten de ziekenhuizen gebeuren. Ongekend ingrijpende maatregelen worden nu over de hele wereld genomen. Grote evenementen, beurzen, congressen worden afgelast. Scholen, universiteiten, horeca, musea enzovoort gaan dicht. Mensen wordt met klem verzocht om 'sociale onthouding' toe te passen. Een nieuwe term die aanvankelijk maar moeizaam werd opgepakt. We nemen deze maatregelen om te voorkomen dat we aan patiënten die urgente zorg nodig hebben, geen zorg meer kunnen leveren en moeten triageren, wat dan 'code zwart' wordt genoemd, ook een nieuwe term die inmiddels breed wordt gehanteerd.

Wees voorbereid!

De maatregelen zijn extreem en toch denken nog veel mensen dat het een soort van griepje is. Dit is het niet! De impact is onvergelijkbaar. We moeten dan ook snel handelen. Het doel is om de piek te vertragen en te verminderen, om elke overdracht die kan worden voorkomen, ook te voorkomen. Het is belangrijk dat we ons hierbij realiseren dat de maatregelen om besmetting onder de bevolking te voorkomen, pas na twee weken effect hebben op de belasting van de ziekenhuizen.

De ziekenhuizen in Brabant zien nu al een grote ziektelast maar de rest van het land kan zich nog verder voorbereiden op de opvang van enorm veel patiënten. De IC-capaciteit moet worden verhoogd, de teams op de SEH en acute-opnameafdelingen moeten worden voorbereid. Normale afdelingen moeten zich nu voorbereiden op de opvang van COVID-19 patiënten, en de capaciteit van CPAP-beademing,

laboratoriumtesten en beschermingsmiddelen moet worden opgeschaald en regionaal worden gecoördineerd. Kritische goederen moeten scherp worden bewaakt op verbruik en voorraad. Een consequente, 'soort' militaire operationele structuur moet worden opgezet. Het is nu het moment om toe te passen wat we in de zorgregio's aan de hand van BRMO's de afgelopen jaren hebben mogen oefenen. Met elkaar moeten we de burgers in onze zorgregio's beschermen. Wees nu voorbereid en zorg dat je goed georganiseerd kunt handelen, met een duidelijke toewijzing van taken en verantwoordelijkheden. Het systeem is zo sterk als de zwakste schakel. De medische microbiologie in ons land kan het verschil maken. Wees alert en snel! Italië was onze wake-upcall.

Veel van deze aanbevelingen zijn inmiddels door het RIVM/CiB en VWS omgezet in beleid, en maatregelen zijn gestart, waarvoor onze dank aan de collega's die ongekend moeilijke besluiten hebben moeten nemen. Er zullen nog andere besluiten volgen, en daarmee groeit het besef van de ernst van deze situatie bij iedere professional, waar dat nog niet duidelijk was.

Last but not least, zorg goed voor jezelf en elkaar.

Controerse omtrent denguevaccinatie

Gijsbert van Nierop, Byron Martina, Barry Rockx, Marion Koopmans

Samenvatting

Dengue, ofwel knokkelkoorts, wordt veroorzaakt door vier serotypes van het door *Aedes*-muggen overgedragen denguevirus. Symptomen variëren van milde griepachtige symptomen tot incidenteel levensgevaarlijke dengue-hemorragische koorts en dengue-shocksyndroom. In 2015 is een tetravalent denguevaccin, genaamd Dengvaxia, in drie landen goedgekeurd en in 2016 bij een vaccinatiecampagne op de Filipijnen toegediend aan ongeveer 1 miljoen kinderen. Het vaccin bleek voldoende effectief en veilig voor kinderen die al eerder waren blootgesteld aan dengue, maar kon zorgen voor een ernstiger ziektebeloop bij kinderen die dengue-naïef waren op het moment van vaccinatie. Mogelijk leidt antilichaam-gemedieerde versterking van infectie in deze groep tot de ernstiger klachten, vergelijkbaar met het fenomeen dat gezien wordt bij denguevirus herinfecties. Hoewel vaccinatie ondanks deze complicatie een duidelijk overall positief effect heeft, heeft deze controerse tot grote maatschappelijke onrust en een sterke anti-vaccinatiebeweging geleid. Hierdoor daalt momenteel de vaccinatiegraad op de Filipijnen ook voor andere vaccins, wat in 2019 al tot een grote mazelenepidemie heeft geleid. Er worden diverse nieuwe vaccins tegen dengue ontwikkeld. Voor de ontwikkeling van deze tweedegeneratievaccins is meer inzicht nodig in de onderliggende immunoversterkende mechanismen en zijn mogelijk alternatieve strategieën vereist om acceptatie van vaccinatie op langere termijn te waarborgen.

Abstract

Dengue, also known as break-bone fever, is caused by four dengue virus serotypes (DENV1-4) which are mainly transmitted by *Aedes* mosquitos. Symptoms vary from mild flu-like symptoms to rare life-threatening dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome with thrombocytopenia, plasma leakage and bleeding. In 2015, Sanofi Pasteur licensed a tetravalent dengue

vaccine (Dengvaxia) in three countries. In 2016 a school vaccination campaign was launched at the Philippines where approximately 1 million children were vaccinated. The vaccine was safe and effective for children that were previously infected with dengue virus but was associated with enhanced disease for a minor group of children that were dengue-naïve. For the latter group, this potentially relates to antibody-mediated enhancement of infection as is observed by secondary dengue virus infection. Even though there was a significant net beneficial effect of vaccination, this vaccine controversy led to a public scare and hesitance to take other vaccines. This resulted in a large measles outbreak in 2019. There are several new dengue vaccines in development. For successful development there is an urgent need for a thorough understanding of the immunopathological mechanisms at play. Potentially, alternative approaches are required to assure long-term safety and acceptance of vaccination.

Transmissie en klinische verschijnselen van dengue

Dengue is een tropische infectieziekte, veroorzaakt door het denguevirus (DENV). Dit virus wordt met name verspreid door de steekmuggen *Aedes aegypti* en *Aedes albopictus*, in de volksmond bekend als de gelekoortsmug en de tijgermug. Daarnaast wordt dengue incidenteel verticaal overgedragen van moeder op foetus of via moedermelk, bloedtransfusie,

Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Viroscience,
G.P. van Nierop, viroloog, postdoctoraal
onderzoeker,
B.E.E. Martina, viroloog, wetenschappelijk
medewerker,
B.H.G. Rockx, viroloog, groepsleider exotische
virussen,
M.P.G. Koopmans, viroloog, afdelingshoofd.
Correspondentieadres:
g.p.vannierop@erasmusmc.nl

orgaantransplantatie en gedeelde injectienaalden. Een DENV-infectie verloopt meestal subklinisch. Ongeveer een kwart van de geïnfecteerde personen ontwikkelt griepachtige symptomen als koorts, hoofd-, spier- en gewrichtspijn en een typerende huiduitslag. In sommige gevallen ontwikkelt zich echter een potentieel levensbedreigende denguehemorragische koorts (*dengue hemorrhagic fever*, DHF) met trombocytopenie en plasmalekkage, wat kan leiden tot dengue-shocksyndroom met lage bloeddruk, ademhalingsproblemen en orgaanuitval. Er is op dit moment geen specifieke behandeling voor dengue beschikbaar. Bij vroege diagnose en met de juiste medische zorg – hoofdzakelijk door het herstellen van de juiste vloeistofbalans – kan de mortaliteit van DHF worden teruggebracht van 20 naar minder dan 1 procent.[1]

Op jaarbasis zijn er naar schatting 390 miljoen DENV-infecties in 128 landen, waarvan 96 miljoen personen klinische symptomen en 500.000 ernstige dengue ontwikkelen. Bij grote uitbraken kunnen capaciteitstekorten ontstaan in ziekenhuizen, waardoor onvoldoende medische ondersteuning geboden kan worden. Vanwege deze enorme impact is er een grote vraag naar specifieke therapieën en vaccins.[1,2]

Denguevirus

Er zijn vier verschillende serotypes DENV (DENV1-4), die samen met meer dan 70 in negen groepen verdeelde virussen het genus *Flavivirus* vormen, in de familie van *Flaviviridae*. Het genoom van flavivirussen bestaat uit een enkelstrengs RNA-molecuul van tussen de 10 en 11 kilobase en codeert voor drie structurele (envelop-, pre-membraan- en kerneiwit) en zeven niet-structurele eiwitten (NS1, NS2, NS3, NS4A/B en NS5A/B).[3]

Infectie met DENV induceert niet alleen een sterke aangeboren afweer maar ook een adaptieve geheugen-B- en T-celimmunitet, die de gastheer waarschijnlijk levenslang beschermt tegen homologe herinfectie.[4] Door de opbouw van het virus is het envelopeiwit, dat verantwoordelijk is voor fusie met de doelcel, een dominant doelwit voor virusneutralisatie door middel van antilichamen. Envelopspecifieke antilichamen zijn een belangrijke factor voor het beschermen van de gastheer tegen herinfectie. Door evolutionair geconserveerde structuren binnen het envelopeiwit zijn specifieke antilichamen deels kruisreagerend met

andere flavivirussen.[3] Na infectie met DENV is de gastheer hierdoor vaak ook voor een korte periode beschermd tegen infecties met heterologe DENV-serotypes en andere flavivirussen. Door afnemende immuniteit wordt men tussen de zes maanden en twee jaar daarna opnieuw vatbaar voor herinfectie met heterologe flavivirussen.[3,4]

Door de hoge mate van kruisreactie van antilichamen is serologische differentiële diagnostiek van flavivirussen moeilijk. De gouden standaard is momenteel een plaquereductie-neutralisatietest maar deze is zeer bewerkelijk, vereist laboratoriumfaciliteiten op biologisch veiligheidsniveau 3, getraind personeel en het gebruik van een breed scala aan virusstammen voor serotypering van het flavivirus en van antistoffen. Zelfs met deze methode kan het lastig zijn om de exacte infectiegeschiedenis te ontrafelen. Om de differentiële diagnostiek van flavivirussen te verbeteren zijn er diverse serologische testen in ontwikkeling. Om serotypespecifieke responsen uit te lezen wordt onder andere gebruikgemaakt van *i*) envelopeiwit waar geconserveerde epitopen uit verwijderd zijn[5], *ii*) heterologe sera of specifieke monoklonale antilichamen (blocking-of-binding assays)[6] of *iii*) minder geconserveerd NS1-eiwit van een breed panel aan verschillende flavivirussen als antigeen in multiplextesten.[6,7]

Bij secundaire DENV-infectie met een andere serotype kan immuunversterking van infectie optreden, door de geheugenimmuunrespons, met een ernstiger ziektebeloop vergeleken met primaire infectie tot gevolg.[8] Een mechanisme hiervoor is antilichaamgemedeerde versterking van infectie (*antibody-dependent enhancement*, ADE).[9] Ook speelt adaptieve cellulaire immuniteit mogelijk een rol bij ernstige dengue na secundaire infectie.[10] Bij ADE zorgt de vorming van viruscomplexen met antilichamen die de infectie niet of incompleet neutraliseren, voor opname van DENV in een breder scala aan cellen. Dit gebeurt met name in cellen die zorgen voor de niet-specifieke afweer (aangeboren afweercellen) zoals macrofagen, wat leidt tot verhoogde virusreproductie en een verstoorde afweerreactie. Het virusantilichaamcomplex wordt hierbij geïnternaliseerd door interactie van de immuunglobuline G (IgG)-constante antilichaamketen (Fc_g) met de Fc_g-receptor (Fc_gR) op immuuncellen, wat leidt tot productieve infectie en celdood. Naast hun concentratie, antigeenspecificiteit en affiniteit zijn

IgG-subklasse en het glycosyleringsprofiel van de Fc via de FcγR-specificiteit/affiniteit bepalend voor het ADE-potentieel van antilichamen.[3,11]

Gezien het gevaar van ADE is voor volledige bescherming tegen ernstige dengue een gebalanceerde respons tegen alle DENV-serotypes nodig. Binnen flavivirussen zijn epitopen in het envelopeiwit die tot ADE kunnen leiden, sterk geconserveerd. Door de hoge mate van cocirculatie van DENV met onder andere het westnijl-, gelekoorts-, Japanse encefalitis- en zikavirus is het mogelijk dat immuniteit tegen andere flavivirussen ook tot ADE van DENV kan leiden of vice versa. [3,12,13] Er zijn echter epidemiologische studies die een kruisbeschermend effect van flavivirusvaccins tegen heterologe stammen suggereren.[14]

Dengvaxia controverse

In 2015 is het eerste tetravalente DENV-vaccin, genaamd CYD-TDV(Dengvaxia™), geregistreerd door Sanofi Pasteur om een DENV1-4 afweer te induceren. CYD-TDV is gebaseerd op het zeer succesvolle in kippeneieren geproduceerde levend verzwakte gelekoortsvaccin (YF-17D), dat ontwikkeld is door Max Theiler in de dertiger jaren van de 20-ste eeuw en waarvoor hij in 1951 de Nobelprijs heeft ontvangen. Dit vaccin wordt wereldwijd gebruikt voor bescherming tegen gele koorts en heeft een uitstekend veiligheidsprofiel. Voor CYD-TDV zijn in YF-17D de genen die coderen voor het premembraan en envelopeiwit, vervangen door die van DENV, waardoor chimere virussen ontstaan. De vier chimere vaccinvirussen, één voor elk DENV-serotype, worden geproduceerd in een apenier epitheelcellijn (Vero) met behulp van recombinante DNA-technologie. CYD-TDV leidt net als YF-17D tot kortstondige replicatie en vorming van viruspartikels. Hierdoor wordt er een DENV-specifieke virusneutraliserende antilichaamrespons en een type-1-helper en cytotoxische T-celrespons gericht tegen (pre-)membraan en envelop geïnduceerd.[15]

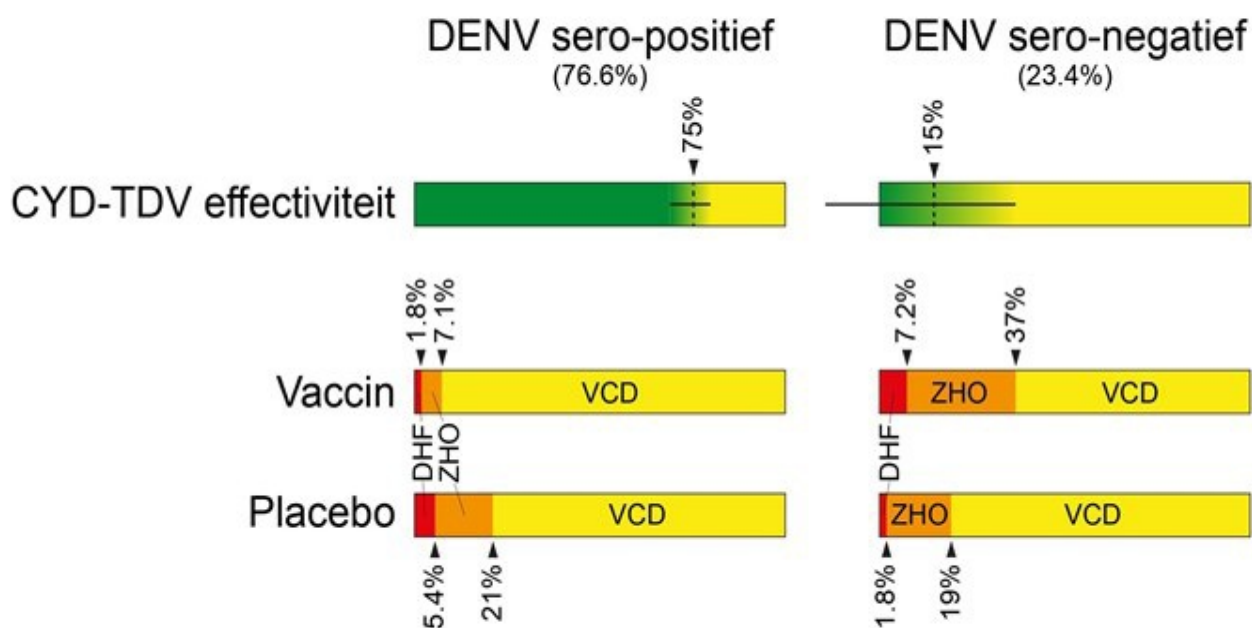
In 2011 is de effectiviteit van drie subcutane CYD-TDV-vaccinaties met zes maanden interval vergeleken met placebo in twee fase III-klinische trials in DENV-endemische gebieden. In Azië zijn kinderen tussen de 2 en 14 jaar geïncubeerd (6851 gevaccineerde versus 3424 placebo) en in Latijns-Amerika zijn kinderen tussen de 9 en 16 jaar geïncubeerd (13920 gevaccineerde versus

6949 placebo) en gevolgd gedurende 25 maanden na eerste toediening. Het vaccin gaf tussen de 57 procent (Azië) en 61 procent (Latijns-Amerika) bescherming tegen virologisch bevestigde dengue (*virologically confirmed dengue*, VCD). Het vaccin bleek het meest effectief voor DENV4 met 83 procent (95 procent betrouwbaarheidsinterval (BI): 76-88 procent) en het minst tegen DENV2 met 45 procent effectiviteit (95 procent BI: 29-57 procent). De kans op ernstige dengue en ziekenhuisopname was 70 procent kleiner en de kans op DHF meer dan 80 procent. Bij initiële analyse van de klinische data van trials bleek de serostatus van de gevaccineerde een belangrijke factor voor vaccineffectiviteit: het vaccin was effectief bij meer dan 74 procent van de personen die seropositief waren op het moment van vaccinatie en bij meer dan 43 procent van de personen die seronegatief waren.[16-18]

Op basis van deze data is in december 2015 het gebruik van CYD-TDV in Mexico, Brazilië en de Filipijnen goedgekeurd voor kinderen vanaf negen jaar. Het vaccin is voor het eerst in april 2016 gebruikt, door het Filipijnse ministerie van volksgezondheid, in opdracht van de president, bij een grote vaccinatiecampagne op scholen. Ten minste 700.000 kinderen hebben hier ten minste één vaccinatie gekregen.

In november 2017 stelt Sanofi Pasteur in een persbericht voor om de aanbeveling voor toediening van het vaccin aan te passen. Uit een retrospectieve serologische studie in een subcohort van deelnemers uit de eerdere fase III-trials bleek dat vaccinatie van seronegatieve individuen het risico op ernstige ziekte verhoogt.[19] In deze studie is 13 maanden na vaccinatie de DENV-serostatus voor vaccinatie bepaald, door de DENV NS1-specifieke antilichamen te bepalen die niet door CYD-TDV worden geïnduceerd. Hieruit bleek dat de cumulatieve incidentie van ziekenhuisopname na DENV-infectie over een periode van vijf jaar verhoogd was bij DENV-seronegatieve gevaccineerde kinderen van 2 tot 16 jaar (187/512; 37 procent) vergeleken met controles (53/272; 19 procent) (OR 1,89 95 procent BI: 1,35-2,65). Dit risico was het hoogst voor DENV-kinderen tussen de twee en vijf jaar die seronegatief waren bij vaccinatie (OR 7,45 95 procent BI: 1,15-313). Bij kinderen tussen de 2 en 16 jaar was de cumulatieve incidentie van DHF eveneens significant verhoogd voor seronegatieve gevaccineerden (37/512; 7,2 procent) ten

Figuur 1. Klinische invloed van denguevirusserostatus op effectiviteit en veiligheid van CYD-TDV-vaccinatie



Heranalyse van twee klinische fase III-trials toont de invloed van de prevaccinatie-denguevirus (DENV)-serostatus op veiligheid en effectiviteit van CYD-TDV. In een subcohort van de trials was de prevaccinatie-DENV-serostatus retrospectief bepaald op basis van antilichaamreactiviteit tegen niet-structureel antigeen 1, 13 maanden na vaccinatie. Een meerderheid van de deelnemers aan de trials was DENV-seropositief voor vaccinatie (linkerkolom). In deze groep beschermde CYD-TDV-vaccinatie tegen virologisch geverifieerde dengue (VCD) (beschermd tegen VCD in groen, VCD in geel) ziekenhuisopname (ZHO, oranje) en dengue hemorragische koorts (DHF, rood). Bij DENV-seronegatieve individuen (rechterkolom) was CYD-TDV-vaccinatie niet significant beschermend tegen VCD en was er een verhoogde kans op ZHO en DHF vergeleken met placebocontroles. De verticale stippellijn toont de schatting van de vaccineffectiviteit, de horizontale dikke lijn toont de 95 procent betrouwbaarheidsinterval (BI). Data afkomstig uit Sridhar et al., NEJM 2018.

opzichte van seronegatieve controles (5/272; 1,8 procent) (OR 3,93 95 procent BI: 1,53-10,10) (zie figuur 1).[19] Sanofi Pasteur stelt in dit persbericht voor om Dengvaxia alleen te gebruiken in gebieden waar het netto voordelig is om te vaccineren (alleen in gebieden met hoge seroprevalentie op jonge leeftijd en hoge klinische impact van dengue).

Gezien dit verhoogde risico bij seronegatieve kinderen is begin december 2017 de vaccinatiecampagne op de Filipijnen gestopt. De Wereldgezondheidsorganisatie (*World Health Organization*, WHO) heeft het advies van Sanofi Pasteur aangescherpt met het advies om voorafgaand aan vaccinatie de DENV-immuunserostatus te bepalen. Welke serologische test hiervoor het best geschikt is, is echter niet duidelijk. Gezien de hoge mate van serologische kruisreactiviteit

en afnemende antilichaamtiteren over tijd, bestaat er bij vooraf screenen een groot risico op het vaccineren van fout-DENV-seropositieve of het niet vaccineren van fout-negatieve individuen.[20] Deze restricties voor CYD-TDV maken het vaccin niet alleen ongeschikt voor kinderen onder de negen jaar, maar ook bij uitbraken en voor reizigers, die over het algemeen een lage DENV-seroprevalentie hebben.

Denguevaccins in ontwikkeling

Mede door deze ontwikkeling is er een grote behoefte aan meer effectieve, veiligere en voor een bredere doelgroep geschikt DENV-vaccin. Momenteel worden twee tetravalente levendverzwakte vaccins getest in klinische fase III-trials.

Het eerste vaccin, TAK-003 van Takeda Vaccins, is gebaseerd op een verzwakte DENV-2-stam (TDV-2). [21] Hiermee zijn drie chimere virussen

geproduceerd waarbij het envelop en preembraaneiwit van TDV-2 zijn vervangen door die van DENV1, 3 en 4 (TDV1,3 en 4).[21,22] Het vaccinatieregime van twee subcutane injecties op dag 1 en dag 90 is getest op effectiviteit en veiligheid bij 20.071 kinderen tussen de 4 en 16 jaar oud uit DENV-endemische gebieden. De eerste resultaten na 18 maanden klinische opvolging zijn recentelijk gepubliceerd in een intercollegiaal getoetst artikel.[23] TAK-003 was voor 80,9 procent (95 procent BI: 75,2-85,3 procent) beschermend tegen VCD en voor 95,4 procent (95 procent BI: 88,4-98,2 procent) tegen ziekenhuisopname. Bij TAK-003 was effectieve bescherming tegen VCD vergelijkbaar met DENV-seronegatieve (74,9 procent, 95 procent BI: 57,0-85,4) en seropositieve gevaccineerden (82,2 procent, 95 procent BI: 74,5-87,6).[23]

Het tweede vaccin is ontwikkeld door het Nationaal Instituut voor de Gezondheid van de Verenigde Staten (*National Institute of Health*, NIH). Het prototypevirus dat gebruikt wordt voor dit vaccin was een wildtype DENV4 waarin een deletie van 30 baseparen in het 3' niet-coderende einde van het genoom is gemaakt (rDEN4D30) die het virus verzwakt. Vergelijkbare deleties zijn ook in DENV1 (rDEN1D30) en gecombineerd met een extra deletie van 31 baseparen in DENV3 (rDEN3D30/31). Daarnaast zijn genen coderend voor envelop- en preembraaneiwitten van DENV2 uitgewisseld met rDEN4D30 (rDEN2/4D30).[24] Op basis van deze verzwakte stammen zijn tetravalente mixen gemaakt (TV003 en TV005).[25] Momenteel wordt een enkele subcutane injectie met TV003 getest op veiligheid en effectiviteit in een fase III-trial op 17.000 individuen tussen de 2 en 59 jaar in Brazilië door het Butantan Instituut.

Een mogelijk voordeel van TAK-003 en TV003 is dat het gebruik van niet-structurele eiwitten in een of meerdere verzwakte DENV een humorale en T-celimmuunrespons induceert die verder gaat dan de envelop- en preembraaneiwitten, zoals bij CYD-TDV.[22,25] Dit verklaart de mogelijk licht verbeterde effectiviteit en veiligheid van TAK-003 ten opzichte van CYD-TDV, in de preliminaire analyse.[19,23]

Naast deze levend verzwakte (chimere) DENV-vaccins zijn er diverse alternatieven in klinische trials. De meeste van deze vaccins berusten op het induceren van immuniteit tegen structurele eiwitten van DENV om een virusneutraliserende

antilichaamrespons te vormen.[26] Momenteel worden in klinische fase-I-trials vaccins getest op basis van 1) formaline-geïnactiveerd virus, 2) preembraan- en envelop-DNA met een naaldvrije bio-injector, 3) een subunitvaccin met 80 procent van de N-terminus van het envelopeiwit in adjuvans en 4) een combinatieregime met tetravalent levend verzwakt virus, gevolgd door een formaline-geïnactiveerd virus en vice versa.[26]

Ook zijn er diverse DENV-vaccins in de preklinische fase van ontwikkeling. Zo wordt immunisatie met subunits van structurele DENV-eiwitten, het kerneiwit en niet structurele eiwitten getest op bescherming tegen infectie in diermodellen. Daarnaast worden diverse virale vectoren of vaccinstammen zoals vaccinia en influenzavirus gebruikt als vehikel voor de expressie van structurele DENV-eiwitten.[26] Over het algemeen berusten ook deze methoden sterk op het induceren van virusneutraliserende antilichamen. Een sterke inductie van breed- of monospecifieke antilichamen tegen alle vier de serotype met een lange halfwaardetijd is vereist om het risico op ADE te minimaliseren.[27] Aangezien de langetermijneffectiviteit en veiligheid nauwelijks in de preklinische fase getest kunnen worden, zijn grote klinische studies met lange opvolging vereist, om uitspraak te kunnen doen over de veiligheid van dergelijke vaccins.

Discussie

Het ontwikkelen van een veilig en effectief DENV-vaccin is door de klinische wisselwerking tussen de vier verschillende DENV-serotypes zeer complex. Antilichaamgedieerde complicaties bij secundaire DENV-infecties zoals ADE zijn reeds meer dan 46 jaar bekend, maar de onderliggende mechanismen zijn dat nog onvoldoende.[8] Dit heeft ervoor gezorgd dat de ontwikkeling van een universeel DENV-vaccin vele decennia heeft geduurd. Sanofi Pasteur is reeds in 1993 begonnen met de ontwikkeling van het DENV-vaccin, en in 2004 met klinisch testen van kandidaatvaccins.

Sinds de controversie omtrent de vaccinatiecampagne in de Filipijnen zijn de regering van de Filipijnen, Sanofi Pasteur en de familie van slachtoffers verwickeld in een juridische strijd met aanklachten als "roekeloze onvoorzichtigheid resulterend in moord" en "massamoord en plundering".[28] In de publieke opinie in dat land is een sterk antivaccinatiesentiment ontstaan, waardoor de

veiligheid van andere vaccins ook in twijfel wordt getrokken. Dit heeft geleid tot teruglopende algehele vaccinatiegraad op de Filipijnen. Voor mazelen is deze gezakt van 88 procent in 2015 naar 44 procent in 2018 voor kinderen onder de 5 jaar.[29] Dit heeft geresulteerd in een enorme toename van mazeleninfecties, van 2428 in 2017 naar 18.407 bevestigde geïnfecteerde kinderen in 2018. In september 2019 is de 19 jaar durende poliovrije status op de Filipijnen doorbroken met twee bevestigde geïnfecteerde kinderen. Het terugwinnen van het publieke vertrouwen van bewezen veilige en effectieve vaccins is van groot belang voor de volksgezondheid.

Voor de ontwikkeling van virusneutraliserende vaccins zonder immuunversterkend effect bij secundaire infectie is beter inzicht in de onderliggende pathologische mechanismen vereist. Gedetailleerde kennis van de determinanten van het ADE-potentieel van antilichamen kan zowel gebruikt worden voor ontwikkeling van biomarkertesten als voor het ontwerp van specifieke therapieën of vaccins die voorkomen dat deze geïnduceerd worden. Ook is er nog onvoldoende bekend over de serologische wisselwerking tussen DENV1-4 en andere flavivirussen. Huidige vaccins tegen gelekoorts-, Japanse en tekenencefalitis kunnen een negatief effect hebben op DENV-infectie door geïnduceerde kruisreactiviteit, al is hier nog maar weinig onderzoek naar gedaan.[30] Belangrijk om te benadrukken is dat deze vaccins bewezen veilig en effectief zijn tegen homologe infectie en daardoor sterk geadviseerd dienen te worden voor betreffende risicogroepen, aangezien deze risico's niet opwegen tegen het positieve effect van vaccinatie.

Gezien het risico op ADE door antilichamen gericht tegen structurele eiwitten, kan immunisatie met niet-structurele eiwitten een goed alternatief zijn. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat NS1 een belangrijke nevenfactor is voor ernstige dengue. NS1 wordt door geïnfecteerde cellen uitgescheiden en is naast de cytokinerespons van de gastheer een belangrijke factor voor het induceren van vasculaire lekkage.[31] Het induceren van NS1-neutraliserende en NS1-antilichaamgemedieerde cellulaire cytotoxiciteit via een tetravalent NS1-vaccin is mogelijk voldoende om ernstige ziekte te voorkomen, zonder het risico op het induceren van antilichamen met ADE potentieel,[31] al zijn er ook studies die de NS1-specifieke respons linken aan het induceren

van trombocytopenie.[3,32]

Conclusie

Al met al is het ontwikkelen van een tweedegeneratie-DENV-vaccin een enorme uitdaging. Niet alleen de complexe wisselwerking tussen de DENV-serotypes en mogelijk ook tussen DENV en andere flavivirussen maar ook de negatieve publieke opinie door de controverse omtrent Dengvaxia maken het investeren in onderzoek naar langetermijnveiligheid en effectiviteit van een dergelijk vaccin van groot belang. Daarnaast is meer onderzoek nodig naar onderliggende mechanismen van de DENV-immuunversterking van infectie en moeten er mogelijk alternatieve strategieën ontwikkeld worden om deze immuunpathologie te voorkomen. Gezien de structurele gelijkenissen en toenemende cocirculatie is deze verandering ook noodzakelijk voor andere flavivirusvaccins.

Referenties

1. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet*. 2019;393:350-63.
2. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:935-41.
3. Rey FA, Stiasny K, Vaney M-C, Dellarole M, Heinz FX. The bright and the dark side of human antibody responses to flaviviruses: lessons for vaccine design. *EMBO Rep*. 2018;19:206-24.
4. St. John AL, Rathore APS. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. *Nat. Rev. Immunol*. 2019;19:218-30.
5. Rockstroh A, Moges B, Barzon L, et al. Specific detection of dengue and Zika virus antibodies using envelope proteins with mutations in the conserved fusion loop. *Emerg Microbes Infect*. 2017;6:e99.
6. Stettler K, Beltramello M, Espinosa DA, et al. Specificity, cross-reactivity, and function of antibodies elicited by Zika virus infection. *Science (80-)* 2016;353:823-6.
7. Keasey SL, Pugh CL, Jensen SMR, et al. Antibody responses to Zika virus infections in environments of flavivirus endemicity. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24:e00036-17.
8. Halstead SB, Chow JS, Marchette NJ. Immunological enhancement of dengue virus replication. *Nat New Biol*. 1973;243:24-6.
9. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science (80-)* 2017;358:929-32.
10. Cohen J. Controversy over dengue vaccine risk. *Science (80-)* 2019;365:961-2.
11. Lok S-M. Unsweetened IgG is bad for dengue patients. *Cell Host Microbe*. 2017;21:312-4.
12. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nat Immunol*. 2016;17:1102-8.
13. Bardina S V, Bunduc P, Tripathi S, et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting antinflavivirus immunity. *Science (80-)* 2017;356:175-80.

14. De Góes Cavalcanti LP, Taul PL, Alencar CH, Oliveira W, Teixeira MM, Heukelbach J. Zika virus infection, associated microcephaly, and low yellow fever vaccination coverage in Brazil: Is there any causal link. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10:563-6.
15. Guy B, Jackson N. Dengue vaccine: Hypotheses to understand CYD-TDV-induced protection. *Nat. Rev. Microbiol*. 2015;14:45-54.
16. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García L, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *NEJM.org N Engl J Med*. 2015;372:113-36.
17. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: A phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1358-65.
18. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1195-206.
19. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med*. 2018;379:327-40.
20. Wilder-Smith A, Smith PG, Luo R, et al. Pre-vaccination screening strategies for the use of the CYD-TDV dengue vaccine: A meeting report. *Vaccine*. 2019;37:5137-46.
21. Osorio JE, Partidos CD, Wallace D, Stinchcomb DT. Development of a recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate. *Vaccine*. 2015;33:7112-20.
22. Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, et al. Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:162-70.
23. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *N Engl J Med*. 2019. *NEJMoa1903869*.
24. Swanstrom JA, Henein S, Plante JA, et al. Analyzing the human serum antibody responses to a live attenuated tetravalent dengue vaccine candidate. *J Infect Dis*. 2018;217:1932-41.
25. Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; What makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD TM vaccine? *Expert Rev. Vaccines*. 2016;15:509-17.
26. Prompetchara E, Ketloy C, Thomas SJ, Ruxrungtham K. Dengue vaccine: Global development update. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2019. DOI:10.12932/AP-100518-0309.
27. Wilder-Smith A. The first licensed dengue vaccine: Can it be used in travelers? *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:394-400.
28. Arkin F. Dengue vaccine fiasco leads to criminal charges for researcher in the Philippines. *Science (80-)* 2019; published online April 24. DOI:10.1126/science.aax8042.
29. WHO. Philippines: WHO and UNICEF estimates of immunization coverage: 2018 revision. 2019 https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/phl.pdf (accessed Oct 9, 2019).
30. Heinz FX, Stiasny K. Flaviviruses and flavivirus vaccines. *Vaccine*. 2012;30:4301-6.
31. Chen HR, Lai YC, Yeh TM. Dengue virus non-structural protein 1: A pathogenic factor, therapeutic target, and vaccine candidate. *J. Biomed Sci*. 2018;25:58.
32. Sun DS, King CC, Huang HS, et al. Antiplatelet autoantibodies elicited by dengue virus non-structural protein 1 cause thrombocytopenia and mortality in mice. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2291-9.

Hernieuwde Europese aanbevelingen voor vaccinatie van volwassen patiënten met reumatische aandoeningen

Christien Rondaan, Sander van Assen

Samenvatting

Dit artikel beschrijft de totstandkoming van hernieuwde aanbevelingen voor vaccinatie van patiënten met auto-immuun inflammatoire reumatische aandoeningen, van de European League Against Rheumatism (EULAR). Vier systematische literatuurreviews vormden hiervoor de wetenschappelijke basis. Een internationale multidisciplinaire werkgroep formuleerde zes overkoepelende principes en negen aanbevelingen, die in dit artikel kort worden besproken.

Abstract

This article describes the making of renewed recommendations for vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases by the European League Against Rheumatism (EULAR). Four systematic literature reviews provided the scientific basis. An international multidisciplinary taskforce formulated six overarching principles and nine recommendations, which are discussed briefly in this article.

Introductie

Infectieziekten en infectie-geassocieerde complicaties zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met auto-immuun inflammatoire reumatische aandoeningen (AIIRD).

De verhoogde gevoeligheid voor infecties van deze patiënten is deels te wijten aan het immuunmodulerende effect van de onderliggende ziekte en deels aan het gebruik van immuunsuppressieve medicatie.[1]

Hoewel vaccinatie over het algemeen wordt beschouwd als een veilige, effectieve en goedkope methode voor het voorkomen van bepaalde infecties, zou bij (subgroepen) van patiënten met AIIRD vaccinatie verminderd effectief kunnen zijn door een minder goed functionerende afweer. Daarnaast zou vaccinatie kunnen leiden tot een

exacerbatie van de onderliggende ziekte door het immuunstimuloire effect ervan.

Om zorgverleners van patiënten met AIIRD te ondersteunen bij keuzes rondom vaccinatie, en om morbiditeit en mortaliteit gerelateerd aan infecties bij deze patiëntengroep te verminderen, werden in 2011 voor het eerst aanbevelingen voor vaccinatie van patiënten met AIIRD gepubliceerd door de European League Against Rheumatism (EULAR; de Europese reumatologievereniging).[2,3] Recentelijk zijn hernieuwde aanbevelingen opgesteld,[4] die gelijktijdig zijn gepubliceerd met twee systematische literatuurreviews die de wetenschappelijke basis van de aanbevelingen vormen.[1,5]

In dit artikel informeren wij u beknopt over de inhoud van deze aanbevelingen en de totstandkoming ervan. Omdat wij in deze beknopte vorm geenszins volledig kunnen zijn over referenties naar de literatuur waarop deze aanbevelingen en reviews gebaseerd zijn, om verwarring te voorkomen en leesbaarheid te vergroten, is afgezien van het bijvoegen van referenties in dit artikel. Voor diepgang en referenties, verwijzen wij u graag naar de originele artikelen,[1,4,5] waarbij voor de beschrijving van de ondersteunende literatuur vooral de reviews aan te bevelen zijn.([1,5]).

Totstandkoming aanbevelingen

De kerngroep van de werkgroep heeft vier onderzoeksvragen geformuleerd, gebaseerd op de eerste versie van de aanbevelingen. Deze vragen

UMCG, dr. C. Rondaan, aios medische microbiologie. Treant Zorggroep, dr. S. van Assen, internist-infectioloog.
Correspondentieadres: c.rondaan@umcg.nl

besloegen (1) incidentie en prevalentie van infecties die te voorkomen zijn via vaccinatie (vaccine-preventable infections; VPI) bij patiënten met AIIRD, (2) effectiviteit, immunogeniciteit en veiligheid van vaccinatie bij patiënten met AIIRD, (3) het effect op deze parameters van behandeling met immuunsuppressieve middelen en (4) het effect van het vaccineren van huisgenoten van patiënten met AIIRD op het voorkomen van VPI bij zowel patiënten als hun huisgenoten (inclusief pasgeborenen).

De revisie werd uitgevoerd volgens de 2014 *EULAR standard operating procedures for EULAR-endorsed recommendations*.^[6] In Medline (via Pubmed), Embase en de Cochrane Library werd gezocht naar relevante literatuur, verschenen tussen oktober 2009 (limiet zoektocht vorige versie richtlijn) en augustus 2018. Aan elk artikel werd een 'level of evidence' en bewijsniveau van 1 tot 5 toegekend. Voor details over de zoekstrategie verwijzen wij u graag naar de ondersteunende reviews.^[1,5]

Resultaten van de literatuurstudie werden gepresenteerd aan de volledige werkgroep, bestaande uit 10 reumatologen (waaronder twee methodologen), een kinderarts/reumatoloog, vier klinisch immunologen, een internist-infectioloog, een aios medische microbiologie en twee patiëntvertegenwoordigers afkomstig uit zeven Europese landen en Israël. Op basis van de literatuur werden zes overkoepelende principes en negen aanbevelingen geformuleerd. Afhankelijk van het niveau van het onderliggende bewijs werden de aanbevelingen gecategoriseerd, van A tot D. Tot slot heeft elk werkgroepid een getal van 0 tot 10 gegeven per aanbeveling, hetgeen de mate van overeenstemming tussen de groepsleden weergeeft (zie referentie 4).

Overkoepelende principes

1. *De vaccinatiestatus en indicaties voor verdere vaccinatie van patiënten met AIIRD dienen jaarlijks geëvalueerd te worden door het reumatologieteam, en*
2. *Het geïndividualiseerde vaccinatieplan moet uitgelegd worden aan de patiënt door het reumatologieteam, waarbij een basis wordt gelegd voor 'shared decision making'. Het plan dient gezamenlijk te worden geïmplementeerd door de eerste lijn, reumatologieteam en patiënt.*

Deze twee overkoepelende principes zijn nieuw ten opzichte van de in 2011 verschenen aanbevelingen. Met de eerste aanbeveling komt de verantwoordelijkheid van het evalueren van de vaccinatiestatus duidelijk bij het reumatologieteam te liggen, hoewel de uitvoering van het vaccinatieprogramma in overleg zeker ook in de eerste lijn kan plaatsvinden. Door de onduidelijkheid rondom deze verantwoordelijkheid weg te nemen, het onderwerp van vaccinatie regelmatig terug te laten komen en door de patiënt expliciet te betrekken in dit proces, hoopt de werkgroep dat uiteindelijk meer patiënten zich zullen laten vaccineren. Het is namelijk gebleken dat een betere kennis over vaccinatie en het advies van een behandelend arts om zich te laten vaccineren, bij patiënten met AIIRD leidt tot een hoger percentage gevaccineerden.

3. *Vaccins bij patiënten met AIIRD worden bij voorkeur gegeven in periodes van lage ziekteactiviteit.*

De meeste studies naar vaccinatie bij patiënten met AIIRD zijn uitgevoerd bij patiënten met lage ziekteactiviteit. De beschikbare informatie over patiënten gevaccineerd gedurende actieve ziekte is te beperkt om te kunnen concluderen dat dit veilig of effectief is. Dit betekent echter niet dat vaccinatie tijdens actieve ziekte in alle gevallen gecontra-indiceerd is. De overweging wel of niet te vaccineren tijdens actieve ziekte zal moeten gebeuren op een individuele basis.

4. *Vaccins worden bij voorkeur gegeven voorafgaand aan geplande immuunsuppressie, in het bijzonder B-cel-depletende therapie.*

Bij dit principe is het belangrijk op te merken dat hier niet wordt bedoeld dat noodzakelijke immuunsuppressie bij ernstige ziekte moet worden uitgesteld. In deze gevallen gaat de geïndiceerde immuunsuppressie voor.

Afhankelijk van de ernst van de ziekte wordt vaccinatie echter idealiter gegeven voor het starten van bepaalde typen immuunsuppressie. De invloed op vaccinatierespons van de verschillende disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD's) wordt uitgebreid besproken in de systematische literatuurreview.^[5]

5. *Niet-levende vaccins kunnen worden toegediend aan patiënten met AIIRD gedurende het gebruik van glucocorticoïden en DMARD's.*

Door de jaren heen zijn er steeds meer publicaties gekomen die de immunogeniciteit en veiligheid van niet-levende vaccins (tegen influenza, pneumokokken, tetanus, hepatitis B-virus, hepatitis A-virus, en humaan papillomavirus) aantonen bij patiënten met AIIRD, ook tijdens het gebruik van immuunsuppressiva. In de meerderheid van de studies wordt een beschermende titer bereikt, zonder dat er aanleiding is voor zorgen over veiligheid.

6. *Levend verzwakte vaccins kunnen overwogen worden bij patiënten met AIIRD, maar hierbij is voorzichtigheid geboden.*

In de vorige versie van de EULAR-aanbevelingen uit 2011 werd nog geschreven dat levend verzwakte vaccins waar mogelijk vermeden dienen te worden. De reden voor het geven van meer ruimte in de huidige versie komt grotendeels door positieve bevindingen van studies naar gordelroosvaccinatie bij patiënten met AIIRD. Over gordelroosvaccinatie volgt meer informatie verderop in dit artikel, onder "aanbeveling 5". Daarnaast zijn er gunstige bevindingen gepubliceerd over het gebruik van bof-mazelen-rodehond (BMR)-vaccinatie bij (pediatrische) patiënten met AIIRD. Het is hierbij belangrijk op te merken dat het in deze studies in de meeste gevallen gaat om een booster-vaccinatie. Bij de meeste patiënten kon dus al enige bescherming verwacht worden. In het algemeen blijft het advies dat levend verzwakte vaccins vermeden dienen te worden bij patiënten die immuunsuppressieve middelen gebruiken, aangezien deze vaccins levend verzwakte micro-organismen bevatten die infectie zouden kunnen veroorzaken bij deze kwetsbare populatie. Gebaseerd op de mening van experts dient het toedienen van levend verzwakte vaccins ten minste vier weken voor het starten van de immuunsuppressieve medicatie te gebeuren.

Aanbevelingen

1. *Influenzavaccinatie dient sterk overwogen te worden bij de meerderheid van patiënten met AIIRD.*

Trivalente influenzavaccinatie is geassocieerd met een verlaagde incidentie van bacteriële complicaties, ziekenhuisopnames en mortaliteit bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) en systemische lupus erythematosus (SLE). Tevens is aangetoond dat het vaccin immunogeen is in de meerderheid van de studies bij patiënten met AIIRD, zelfs tijdens behandeling met immuunsuppressieve middelen, met uitzondering van B-cel-depletende middelen. Hoewel studies met voldoende power naar de veiligheid van vaccinatie ontbreken, bleef de ziekteactiviteit in de meeste studies stabiel en werden alleen milde bijwerkingen beschreven, vergelijkbaar met die bij de gezonde controlegroepen. Op basis van de genoemde gunstige bevindingen van influenzavaccinatie bij patiënten met AIIRD en het feit dat influenza en influenza-geassocieerde complicaties in deze groep vaker voorkomen en ernstiger verlopen, concludeert de werkgroep dat influenzavaccinatie sterk dient te worden overwogen bij de meerderheid van de patiënten met AIIRD.

2. *Pneumokokkenvaccinatie dient sterk overwogen te worden bij de meerderheid van patiënten met reumatische aandoeningen.*

Op dit moment zijn er 91 serotypes van de pneumokok bekend, waarbij wordt geschat dat 30 serotypes verantwoordelijk zijn voor 90 procent van alle pneumokokkeninfecties. Een polysaccharidevaccin met 23 serotypen (PPV23) bleek niet voldoende immuniteit op te wekken bij kinderen onder de 2 jaar en een beperkt effect te hebben op het verminderen van pneumonie zonder bacteriëmie. Verder wordt door een polysaccharidevaccin geen immunologisch geheugen opgebouwd. Daarom is een geconjugeerd vaccin ontwikkeld waarvan de meest recente versie 13 serotypes (PCV13) bevat. Stapsgewijze vaccinatie volgens de prime-booststrategie (PCV13 gevolgd door PPV23, met een interval van ten minste acht weken) wordt momenteel geadviseerd door de Centers of Disease Control and Prevention (CDC) en de European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) voor jonge kinderen, volwassenen boven de 65

jaar en patiënten met een verhoogd risico op pneumokokkenziekte. Dit advies is met name gebaseerd op de mening van experts.

Bovenstaande aanbeveling is gebaseerd op het feit dat (1) patiënten met AIIRD een groter risico lopen op het krijgen van niet-invasieve en invasieve pneumokokkenziekte, (2) effectiviteit, immunogeniciteit en veiligheid van pneumokokkenvaccinatie gunstig zijn bij patiënten met AIIRD (met uitzondering van patiënten met cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen) en (3) dit in overeenstemming is met de aanbevelingen van CDC en ESCMID. Omdat er geen overtuigend bewijs is voor een betere effectiviteit van de vaccinatiestrategie waarbij PCV13 en PPV23 gecombineerd worden (prime-boost) ten opzichte van PPV23 alleen, heeft de EULAR aangeraden te kiezen voor een strategie die in overeenstemming is met lokale richtlijnen.

In Nederland heeft de Gezondheidsraad in 2018 geadviseerd om personen vanaf 60 jaar tegen pneumokokken te vaccineren met enkel PPV23 en deze vaccinatie tot en met het 75-ste levensjaar om de vijf jaar te herhalen. De staatssecretaris van VWS heeft hierop in juni 2019 een positief advies uitgebracht. De wat betreft leeftijd in aanmerking komende personen zullen vanaf najaar 2020 voor de vaccinatie worden uitgenodigd via hun eigen huisarts.[7]

3. *Patiënten met AIIRD dienen tetanusvaccinatie te ontvangen conform aanbevelingen voor de algemene bevolking. Passieve immunisatie dient overwogen te worden bij patiënten die worden behandeld met B-cel-depleterende therapie.*

Studies naar tetanusvaccinatie bij patiënten met AIIRD rapporteren adequate immuunresponsen, gelijk aan die van gezonde controlepersonen. Ernstige bijwerkingen werden niet geobserveerd. De EULAR-aanbeveling luidt dan ook dat tetanusvaccinatie conform nationale richtlijnen voor de algemene bevolking kan worden gegeven aan patiënten met AIIRD. In Nederland hoort tetanusvaccinatie tot het Rijksvaccinatieprogramma. In geval van een risico-incident bij een volledig gevaccineerde bij wie de laatste tetanusvaccinatie langer dan 10 jaar geleden plaatsvond, wordt eenmalig tetanusvaccinatie geadviseerd. Zie referentie 8 voor meer informatie over de Nederlandse situatie.

Er zijn geen gegevens over immunogeniciteit van tetanusvaccinatie bij patiënten die behandeld zijn met B-cel-depleterende therapie in de zes voorgaande maanden, wel is een verminderde humorale respons in deze periode duidelijk aangetoond voor andere vaccins. In het geval van een accident met risico op het oplopen van tetanus, wanneer in andere gevallen vaccinatie zou zijn toegediend, dient overwogen te worden passieve immunisatie met tetanusimmunoglobuline toe te dienen aan deze patiënten.

4. *Hepatitis A- en hepatitis B-vaccinatie dient te worden gegeven aan patiënten met AIIRD die risico lopen op deze infecties. In specifieke situaties is een boostervaccinatie of passieve immunisatie aangewezen.*

Sinds de vorige versie van de aanbevelingen zijn drie artikelen over hepatitis A-vaccinatie verschenen. Hoewel het vaccin zeer immunogeen is bij de algemene bevolking – bij minimaal 95 procent van de gevaccineerden is een maand na vaccinatie sprake van een beschermende titer – bleek bij patiënten met RA, afhankelijk van de gebruikte methode, slechts 10 procent of 60 tot 68 procent van de RA-patiënten een maand na vaccinatie beschermd te zijn. Bij herhaling van de vaccinatie na zes maanden bleek 99 procent van de gevaccineerde RA-patiënten 12 maanden na de eerste vaccinatie beschermd.

Advies is daarom om aan patiënten met AIIRD een tweede dosis hepatitis A-vaccinatie toe te dienen zes maanden na de eerste dosis, en de titer een maand na de laatste vaccinatie te controleren. Het is belangrijk te beseffen dat één enkele vaccinatie kort voor een reis niet voldoende bescherming genereert bij een aanzienlijk deel van de RA-patiënten en patiënten die worden behandeld met immuunsuppressieve middelen. Passieve immunisatie kan dan overwogen worden.

Over hepatitis B-vaccinatie bij patiënten met AIIRD is sinds 2010 slechts één nieuw artikel verschenen. Dit artikel beschrijft dat een lager percentage van de RA-patiënten seroprotectieve titers tegen het hepatitis B-virus ontwikkelt na een volledige reeks vaccinaties, dan de gezonde controlegroep. In de tot 2010 toe gepubliceerde artikelen was hepatitis B-vaccinatie bij patiënten met AIIRD over het algemeen beschreven als immunogeen en veilig. De EULAR-aanbeveling luidt dat AIIRD-patiënten die risico lopen op het krijgen

van hepatitis B-gevaccineerd dienen te worden, met controle van de titer na het voltooiën van de reeks. Bij een inadequate respons kan een extra boostervaccinatie overwogen worden, en in specifieke situaties, het geven van passieve immunisatie.

5. *Gordelroosvaccinatie kan overwogen worden bij patiënten met AIIRD met een hoog risico op het krijgen van deze infectieziekte.*

Op dit moment bestaan er twee vaccins die gericht zijn op het voorkomen van gordelroos (herpes zoster) bij gezonde volwassenen boven de leeftijd van 50 jaar die seropositief zijn voor varicellazostervirus (VZV); één is een levend verzwakt vaccin en de ander een adjuvans-bevattend (AS01_B) subunit (dus niet-levend) vaccin. Het niet-levende vaccin is op dit moment niet verkrijgbaar in Nederland. Alle tot nu toe verschenen studies naar gordelroosvaccinatie bij patiënten met AIIRD zijn studies met het levend verzwakte vaccin.

Hoewel grote prospectieve studies die voldoende power hebben om conclusies te trekken over veiligheid tot nu toe ontbreken, lijken effectiviteit en veiligheid van het levend verzwakte gordelroosvaccin adequaat te zijn bij VZV-seropositieve patiënten met AIIRD. Het vaccin bevat echter levend verzwakt virus en voorzichtigheid blijft daarom geboden. Voorafgaand aan het toedienen van het gordelroosvaccin dient de VZV-serostatus van de patiënt bepaald te worden. In het geval van een VZV-seronegatieve patiënt kan overwogen worden het minder krachtige VZV-vaccin te gebruiken, dat bedoeld is om primaire varicella (waterpokken) bij kinderen te voorkomen.

Het recentelijk ontwikkelde subunitvaccin tegen gordelroos is interessant. Waar het levend verzwakte vaccin de kans op het krijgen van gordelroos bij gezonde personen boven de 50 jaar vermindert met 38 tot 70 procent (laagste effectiviteit bij personen boven de 70 jaar oud), is er van het subunitvaccin een effectiviteit van tussen de 91 en 98 procent gerapporteerd. Bovendien lijkt de effectiviteit van het subunitvaccin niet significant te verschillen per leeftijdsgroep, en is er sprake van een gunstig veiligheidsprofiel. Of het subunitvaccin met adjuvans AS01, dat aanzet tot een met name sterke cellulaire respons, veilig is bij patiënten met AIIRD is tot op heden niet onderzocht.

6. *Vaccinatie tegen gele koorts dient over het algemeen vermeden te worden bij patiënten met AIIRD.*

De immunogeniciteit van (met name re-)vaccinatie tegen gele koorts bij patiënten met AIIRD is over het algemeen gelijk aan die bij gezonde controlepersonen. De beschikbare data zijn echter zeer beperkt en betreffen revaccinatie, en mogelijke nadelige gevolgen van vaccinatie zijn groot. Fatale uitkomsten van gelekoortsvaccinatie zijn beschreven bij immuungecompromitteerde patiënten, inclusief een vrouwelijke patiënt met RA en SLE, die op het moment van vaccinatie mogelijk behandeld werd met methotrexaat en glucocorticoïden. Gelekoortsvaccinatie dient over het algemeen dan ook vermeden te worden bij patiënten met AIIRD. Het tijdelijk staken van de immuunsuppressieve therapie alvorens te vaccineren met gelekoortsvaccin kan overwogen worden bij AIIRD-patiënten die willen reizen naar gebieden die endemisch zijn voor gele koorts.

7. *Patiënten met AIIRD, in het bijzonder SLE-patiënten, dienen vaccinatie tegen HPV te ontvangen conform de aanbevelingen voor de algemene populatie.*

De immunogeniciteit van vaccinatie tegen het humaanpapillomavirus (HPV) is hoog bij de AIIRD-populatie. In de meerderheid van de studies is deze gelijk aan die van gezonde controlepersonen. Daarnaast lijkt het vaccin veilig te zijn bij patiënten met AIIRD: bijwerkingen werden in gelijke mate beschreven voor patiënten en controlepersonen, en ziekteactiviteit volgend op vaccinatie bleef stabiel. Patiënten met AIIRD wordt dan ook aanbevolen om HPV-vaccinatie te ontvangen, conform de richtlijnen voor de algemene bevolking. In het bijzonder wordt het SLE-patiënten aanbevolen zich te laten vaccineren, aangezien is aangetoond dat deze patiëntengroep een hoog risico op genitale HPV-infectie heeft, inclusief infectie met de HPV-types die een hoog risico op cervicale dysplasie met zich mee brengen.

In Nederland maakt de HPV-vaccinatie deel uit van het Rijksvaccinatieprogramma en wordt deze aangeboden aan meisjes in het jaar van hun 13^e verjaardag. Vanaf 2021 zullen ook jongens deze vaccinatie aangeboden krijgen.[9]

8. *Immuuncompetente huisgenoten van patiënten met AIIRD dienen aangemoedigd te worden zich te laten vaccineren volgens nationale richtlijnen, met de uitzondering van het orale poliovaccin.*

Deze aanbeveling bestond nog niet in de vorige versie van de EULAR-aanbevelingen. De aanbeveling is gebaseerd op de mening van experts en volgt richtlijnen van internationale organisaties zoals de Infectious Diseases Society of America (IDSA). Immuuncompetente huisgenoten van patiënten met AIIRD dienen te worden aangemoedigd zich te laten vaccineren met zowel inactieve als levend verzwakte vaccins conform nationale richtlijnen. Het orale poliovaccin dient echter vermeden te worden, gezien het (kleine) risico op overdracht naar de immuungecompromitteerde huisgenoot. Sterk immuungecompromitteerde patiënten dienen het verschonen van luiers van kinderen die in de voorgaande vier weken gevaccineerd zijn tegen rotavirus, te vermijden.

9. *Levend verzwakte vaccins dienen vermeden te worden gedurende de eerste zes levensmaanden bij baby's van moeders die werden behandeld met biologicals in de tweede helft van de zwangerschap.*

Het is aangetoond dat biologicals die de werking van het cytokine tumornecrosefactor (TNF) blokkeren gedurende het derde trimester van de zwangerschap van moeder naar kind kunnen worden overgedragen. Deze kunnen tot zes maanden na de geboorte aanwezig zijn. Certolizumab pegol, wel een TNF-blokker, lijkt de placenta niet te kunnen passeren, maar de hoeveelheid beschikbare data is beperkt. Al met al adviseert de EULAR levend verzwakte vaccins bij zuigelingen van moeders die in de tweede helft van de zwangerschap behandeld zijn met biologicals, in de eerste zes maanden na de geboorte te vermijden. Het meten van de bloedspiegel van de biological van het kind kan helpen bij de beslissing wel of niet te vaccineren. Het belang van deze aanbeveling wordt onderstreept door een faitaal verlopen gedissemineerde tuberculose na BCG-vaccinatie bij een zuigeling die tijdens de zwangerschap aan infliximab was blootgesteld.

Discussie

Sinds in 2011 de eerste versie van de EULAR-aanbevelingen voor vaccinatie van volwassen patiënten met AIIRD gepubliceerd werd, is de hoeveelheid beschikbare data over dit onderwerp enorm gegroeid. Hoewel er een behoorlijk aantal artikelen werd geïnccludeerd bij het ontwikkelen van deze aanbevelingen, is het belangrijk op te merken dat het aantal publicaties voor sommige typen AIIRD, vaccins en therapieën nog steeds erg beperkt is. De meerderheid van de geïnccludeerde studies werd uitgevoerd bij patiënten met RA en SLE. De resultaten van vaccinatie bij deze patiëntengroepen kunnen niet onbetwist één-op-één naar patiënten met andere AIIRD geëxtrapoleerd worden.

Een andere kritische noot betreft het onderzoek naar de veiligheid van vaccinatie bij patiënten met AIIRD. In onze review hebben wij gelet op het optreden van bijwerkingen en het effect van vaccinatie op ziekteactiviteit van de onderliggende AIIRD. Hoewel vaccinatie niet leidde tot significante problemen in de meerderheid van de geïnccludeerde studies, waren deze studies te klein of niet adequaat ontworpen om het optreden van zeldzame bijwerkingen te kunnen detecteren. Ondanks deze kanttekeningen hopen wij en onze medeauteurs met de aanbevelingen zorgprofessionals te ondersteunen die in hun dagelijkse praktijk te maken krijgen met vragen over vaccinatie bij patiënten met AIIRD. Wij nodigen eenieder die na het lezen van dit artikel interesse heeft in het onderwerp, van harte uit om de uitgebreidere, meer gedetailleerde originele stukken te lezen.

Referenties

1. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019;5:e001041.
2. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:414-22.
3. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;10:341-52.

Overkoepelende principes

1. De vaccinatiestatus en indicaties voor verdere vaccinatie van patiënten met AIIRD dienen jaarlijks geëvalueerd te worden door het reumatologieteam, en
2. Het geïndividualiseerde vaccinatieplan moet uitgelegd worden aan de patiënt door het reumatologieteam, waarbij een basis wordt gelegd voor 'shared decision making'. Het plan dient gezamenlijk te worden geïmplementeerd door de eerste lijn, reumatologieteam en patiënt.
3. Vaccins bij patiënten met AIIRD worden bij voorkeur gegeven in periodes van lage ziekteactiviteit.
4. Vaccins worden bij voorkeur gegeven voorafgaand aan geplande immuunsuppressie, in het bijzonder B-cel-depleterende therapie.
5. Niet-levende vaccins kunnen worden toegediend aan patiënten met AIIRD gedurende het gebruik van glucocorticoiden en DMARDs.
6. Levend verzwakte vaccins kunnen overwogen worden bij patiënten met AIIRD, maar hierbij is voorzichtigheid geboden.

Aanbevelingen

1. Influenzavaccinatie dient sterk overwogen te worden bij de meerderheid van patiënten met AIIRD.
2. Pneumokokkenvaccinatie dient sterk overwogen te worden bij de meerderheid van patiënten met reumatische aandoeningen.
3. Patiënten met AIIRD dienen tetanusvaccinatie te ontvangen conform aanbevelingen voor de algemene bevolking. Passieve immunisatie dient overwogen te worden bij patiënten die worden behandeld met B-cel-depleterende therapie.
4. Hepatitis A- en hepatitis B-vaccinatie dient te worden gegeven aan patiënten met AIIRD die risico lopen op deze infecties. In specifieke situaties is een boostervaccinatie of passieve immunisatie aangewezen.
5. Gordelroosvaccinatie kan overwogen worden bij patiënten met AIIRD met een hoog risico op het krijgen van deze infectieziekte.
6. Vaccinatie tegen gele koorts dient in het algemeen vermeden te worden bij patiënten met AIIRD.
7. Patiënten met AIIRD, in het bijzonder SLE-patiënten, dienen vaccinatie tegen HPV te ontvangen conform de aanbevelingen voor de algemene populatie.
8. Immuuncompetente huisgenoten van patiënten met AIIRD dienen aangemoedigd te worden zich te laten vaccineren volgens nationale richtlijnen, met de uitzondering van het orale poliovaccin.
9. Levend verzwakte vaccins dienen vermeden te worden gedurende de eerste zes levensmaanden bij baby's van moeders die werden behandeld met biologicals gedurende de tweede helft van de zwangerschap.

4. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2019;doi: annrheumdis-2019-215882.
5. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open.* 2019; 5:e001035,2019-001035. eCollection 2019.
6. van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:8-13.
7. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Pneumokokkenvaccinatie voor ouderen - Factsheet. Geraadpleegd februari 2020. Beschikbaar via <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/pneumokokkenvaccinatie-voor-ouderen#11-vaccinatieprogramma-s>.
8. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Tetanus - Richtlijn. Geraadpleegd februari 2020. Beschikbaar via <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tetanus#profylaxe-behandeling>.

9. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. HPV - Humaan Papillomavirus. Geraadpleegd februari 2020. Beschikbaar via <https://www.rivm.nl/hpv-humaan-papillomavirus>.

Hoe schoon is schoon?

Onderzoek naar omgevingsverontreiniging in het ziekenhuis

Ina Willemsen, Andreas van Arkel, Bregt de Hair, Jan Kluytmans, Thera Habben Jansen, Marjolijn Wegdam-Blans

Samenvatting

Achtergrond en doel: Beoordeling van schoonmaak in zorginstellingen is lastig en veelal subjectief. In het project 'Hoe schoon is schoon?' is op uniforme en kwantitatieve wijze de mate van omgevingsverontreiniging gemeten, waar een patiënt mee te maken heeft tijdens zijn of haar verblijf in ziekenhuizen. Omgevingscontaminatie is gemeten op basis van de hoeveelheid adenosinetriphosfaat (ATP). De resultaten en verschillen tussen afdelingen en ziekenhuizen die in dit artikel worden beschreven, geven inzicht in de mate waarin patiënten en medewerkers blootgesteld zijn aan verontreiniging.

Opzet: crosssectioneel onderzoek.

Methode: Gestandaardiseerde ATP-metingen werden uitgevoerd op 16 verpleegafdelingen in acht ziekenhuizen in Noord-Brabant. Op iedere afdeling werden vooraf gedefinieerde oppervlakten of voorwerpen gemeten. De meetpunten zijn verdeeld in vier materiaalcategorieën: 1) medische hulpmiddelen, 2) patiëntgebonden materialen, 3) sanitair of 4) afdelingsgebonden materialen. De verschillen tussen de ziekenhuizen, de medisch specialismen en de materiaalcategorieën zijn geanalyseerd.

Resultaten: In totaal zijn 517 ATP-metingen uitgevoerd met een mediane uitkomst van 292 relative light units (RLU) (6 tot 162.200 RLU). De mediane waarde van de RLU per ziekenhuis varieerde van 181 tot 588 en 19 procent van de metingen werd als 'niet schoon' beoordeeld (12 tot 33 procent per ziekenhuis). Na multivariate analyse werd in de ziekenhuizen 2 en 7 ($p = 0,038$ en $0,003$ resp.) en bij het medisch specialisme longgeneeskunde ($p = 0,012$) significant vaker een niet schoon oppervlak aangetroffen.

Conclusie: Er werden significante verschillen

gevonden tussen de participerende ziekenhuizen en de medisch specialismen. Deze metingen verschaffen inzicht om het schoonmaakproces en de kwaliteit van zorg doelgericht te verbeteren.

Abstract

Introduction and objective: Measurements of the cleanliness of surfaces is mostly done by visual inspection which is subjective and not very sensitive. In project "how clean is clean" the environmental contamination in hospitals is measured based on the level of Adenosine Tri Phosphate (ATP).

Design: cross-sectional survey.

Method: Standardised ATP measurements were performed in 16 wards in 8 hospitals in Noord-Brabant, the Netherlands. Pre-defined surfaces and objects were measured. Items were divided in 4 categories, 1) medical devices, 2) patient-related materials, 3) sanitary items and 4) departmental materials. Differences between hospitals, medical specialties and category were analysed.

Amphia ziekenhuis, Breda, Contrain, Breda,
dr. I. Willemsen, deskundige infectiepreventie /
infectiepreventiecoach,
drs. A. van Arkel, arts-microbioloog in opleiding,
drs. T. Habben Jansen, netwerkcoördinator
ABR zorgnetwerk Noord-Brabant;
Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg,
B. de Hair, deskundige infectiepreventie,
drs. A. van Arkel, arts-microbioloog in opleiding;
Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Utrecht,
prof. dr. J. Kluytmans, arts-microbioloog;
Laboratorium medische microbiologie van Stichting PAMM,
dr. M. Wegdam-Blans, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: ina@contrain-ipc.nl.

Results: A total of 517 ATP measurements were performed with a median outcome of 292 RLU (6-162,000 RLU). The median value of the RLU per hospital varied from 181 to 588 and 19 per cent of the measurements were assessed as "not clean" (12-33 per cent per hospital). In hospitals 2 and 7 ($p = 0.038$ and 0.003 resp.) and in medical specialty pulmonary medicine ($p = 0.012$) "not clean" surfaces were found significantly more often.

Conclusion: differences were found between the participating hospitals and the medical specialties. These measurements offer potential targets for improvement of cleaning and the quality of care.

Inleiding

In de Nederlandse ziekenhuizen zien we steeds vaker patiënten die drager zijn van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO). Indien patiënten hiermee zijn geïnfecteerd, moet soms gebruik worden gemaakt van reserveantibiotica die alleen als laatste redmiddel worden ingezet.[1] Hoewel goede schoonmaak een van de belangrijkste maatregelen is om verspreiding van (resistente) bacteriën te voorkomen, is in 2018 de schoonmaak in ziekenhuizen door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) nog als onvoldoende beoordeeld.[2] De IGJ schreef: "Ziekenhuizen kunnen en moeten nog veel verbeteren en zouden veel van elkaar kunnen leren".

Het Antibioticaresistentie (ABR)-zorgnetwerk Noord-Brabant heeft deze opmerking ter harte genomen. Op uniforme en kwantitatieve wijze is de omgevingsverontreiniging gemeten in acht Brabantse ziekenhuizen binnen het project 'Hoe schoon is schoon?'. Meer informatie over activiteiten van het zorgnetwerk zijn te vinden op de website <https://abrzorgnetwerkbrabant.nl>.

Er zijn diverse methoden om omgevingscontaminatie in kaart te brengen: visuele observaties, gebruik van fluorescerende markers, microbiologische kweek en meting op basis van de hoeveelheid adenosinetrifosfaat (ATP).[3-5] In tegenstelling tot een microbiologische kweek, die uitsluitend bacteriologische verontreiniging aantoonst, geeft een ATP-meting informatie over de aanwezigheid van alle vormen van organische materie (koolstofhoudende (dode) plantaardige of dierlijke materie). De methode is relatief nieuw, snel, eenvoudig en objectief, en geeft een kwantitatief resultaat. Het doel van dit project was het

verkrijgen van informatie over de mate van omgevingscontaminatie waarmee een patiënt te maken heeft tijdens zijn of haar verblijf in het ziekenhuis, op basis van ATP-metingen.

De methode

Als maat voor de omgevingsverontreiniging werd de hoeveelheid adenosinetrifosfaat (ATP) gemeten op 30 vooraf bepaalde voorwerpen en oppervlakken (tabel 1).[4,5] De metingen zijn uitgevoerd op twee klinische verpleegafdelingen per ziekenhuis. Als meetinstrument is de 3M Clean Trace NG luminometer gebruikt (3M, Minneapolis, USA), die een uitslag geeft in relative light units (RLU). De uitslag is gerelateerd aan de hoeveelheid organisch materiaal in het monster.

De meetpunten zijn geselecteerd op basis van hun bijdrage aan overdracht van ziekteverwekkers van patiënt naar patiënt of van patiënt naar zorgmedewerker (en omgekeerd): 1) vaak aangeraakte instrumenten door verplegend personeel, 2) vaak aangeraakte oppervlakten door de patiënt, 3) directe omgeving van de patiënt of 4) voorwerpen die gebruikt worden voor hoogrisico-handelingen (bijvoorbeeld een werkblad voor medicatiebereiding). De meetpunten zijn verdeeld in vier materiaalcategorieën, te weten 1) medische hulpmiddelen, 2) patiëntgebonden materialen, zoals nachtkastje, optrekbeugel van het bed, 3) sanitair of 4) afdelingsgebonden materialen, zoals stoelen en werkbladen. In elk van deze materiaalcategorieën is een aantal meetpunten geselecteerd om te testen. Bij grote en vlakke oppervlakken is met een steriele clean-trace wattenstaaf (3M™ Clean-Trace™ Surface ATP Test Swab UXL100) een oppervlak van 10 bij 10 cm bemonsterd en conform de werkwijze van de leverancier verwerkt. Bij onregelmatige oppervlakken, bijvoorbeeld een echokop, is getracht om 100 cm² te benaderen. Bij kleine oppervlakken, bijvoorbeeld het membraangedeelte van de stethoscoop, is het volledige oppervlak bemonsterd. Omdat naar verwachting niet alle voorwerpen of oppervlakten op iedere afdeling aanwezig waren, mocht men 30 meetpunten selecteren uit een lijst van 40 (zie supplementtabel A). Per materiaalcategorie type werden 10 of 5 metingen uitgevoerd en was een aantal voorwerpen verplicht of kon men zelf kiezen (optioneel).

De metingen zijn uitgevoerd door hiervoor getrainde deskundigen infectiepreventie (DI). Op

Tabel 1. Uni- en multivariate logistische regressieanalyse voor metingen met meer dan 1000 RLU

	>1000 RLU, %	Univariaat		Multivariaat	
		P	RR (95% BI)	P	RR (95% BI)
<i>Ziekenhuis</i>					
Ziekenhuis 1	14,0	Ref			
Ziekenhuis 2	21,7	0,289	1,54 (0,69 – 3,45)	0,038	3,13 (1,07-9,24)
Ziekenhuis 3	11,7	0,702	0,83 (0,32 – 2,14)	0,409	1,63 (0,51 – 5,23)
Ziekenhuis 4	23,6	0,183	1,68 (0,78 – 3,62)	0,131	1,78 (0,84 – 3,75)
Ziekenhuis 5	16,2	0,740	1,15 (0,50 – 2,67)	0,147	2,22 (0,76 – 6,53)
Ziekenhuis 6	17,6	0,585	1,26 (0,55 – 2,86)	0,063	2,94 (0,94 – 9,15)
Ziekenhuis 7	33,3	0,020	2,38 (1,14-4,94)	0,003	4,64 (1,69-12,73)
Ziekenhuis 8	13,0	0,871	0,93 (0,38 – 2,25)	0,274	1,85 (0,62 – 5,58)
<i>Medisch specialisme</i>					
Cardiologie	14,3	Ref			
Interne geneeskunde	18,8	0,536	1,32 (0,55 – 3,16)	0,548	1,42 (0,45 – 4,43)
Longgeneeskunde	29,0	0,123	2,03 (0,83 – 5,00)	0,032	4,22 (1,14-15,67)
Chirurgie	17,3	0,661	1,21 (0,52 – 2,84)	0,430	1,53 (0,53 – 4,36)

basis van de literatuur, informatie van de

fabrikant en de mening van experts zijn de

Tabel 1. Vervolg

	>1000 RLU, %	Univariaat		Multivariaat	
		P	RR (95% BI)	P	RR (95% BI)
<i>Oppervlakcategorie</i>					
Sanitair	15,1	Ref			
Patiëntgebonden materiaal	20,5	0,287	1,36 (0,77 – 2,38)	0,315	1,33 (0,76 – 2,31)
Afdelingsgebonden materiaal	18,2	0,5	1,21 (0,70 – 2,07)	0,589	1,16 (0,67 – 2,01)
Medische hulpmiddelen	22,4	0,095	1,49 (0,93 – 2,37)	0,100	1,49 (0,93 – 2,39)

volgende afbreekpunten vooraf gedefinieerd: een ATP-niveau onder 1000 RLU is 'schoon', tussen 1000 en 3000 RLU is 'intermediair', tussen 3.000 en 10.000 RLU is 'gecontamineerd', en boven 10.000 RLU is 'extreem gecontamineerd'. [6]

De ziekenhuizen zijn gecodeerd en onder code verwerkt en geanalyseerd met behulp van SPSS versie 24 (SPSS Inc Chicago, IL, USA). De significantie van de verschillen in de distributie van RLU-waarden tussen de ziekenhuizen, medisch specialismen en de oppervlakcategorieën is bepaald met behulp van de Kruskal Wallis-test, waarbij is gecorrigeerd voor meervoudig testen. Relatieve risico's (RR) voor het vaker voorkomen van 'niet schone' items (meer dan 1000 RLU) zijn berekend door middel van univariabele en multivariabele 'generalized linear models' (GLM) met een binomiale distributie. Het ziekenhuis dat na correctie in het multivariate model het meeste 'schone' items had, werd ook als referentie genomen in de univariate analyse.

Resultaten

In totaal zijn 517 metingen uitgevoerd, verdeeld over 16 afdelingen (zie supplementtabel A). Er zijn 266 metingen uitgevoerd binnen het medisch specialisme chirurgie (acht afdelingen), 154 binnen de interne geneeskunde (vijf afdelingen), 62 binnen de longgeneeskunde (twee afdelingen) en 35 binnen de cardiologie (één afdeling). De

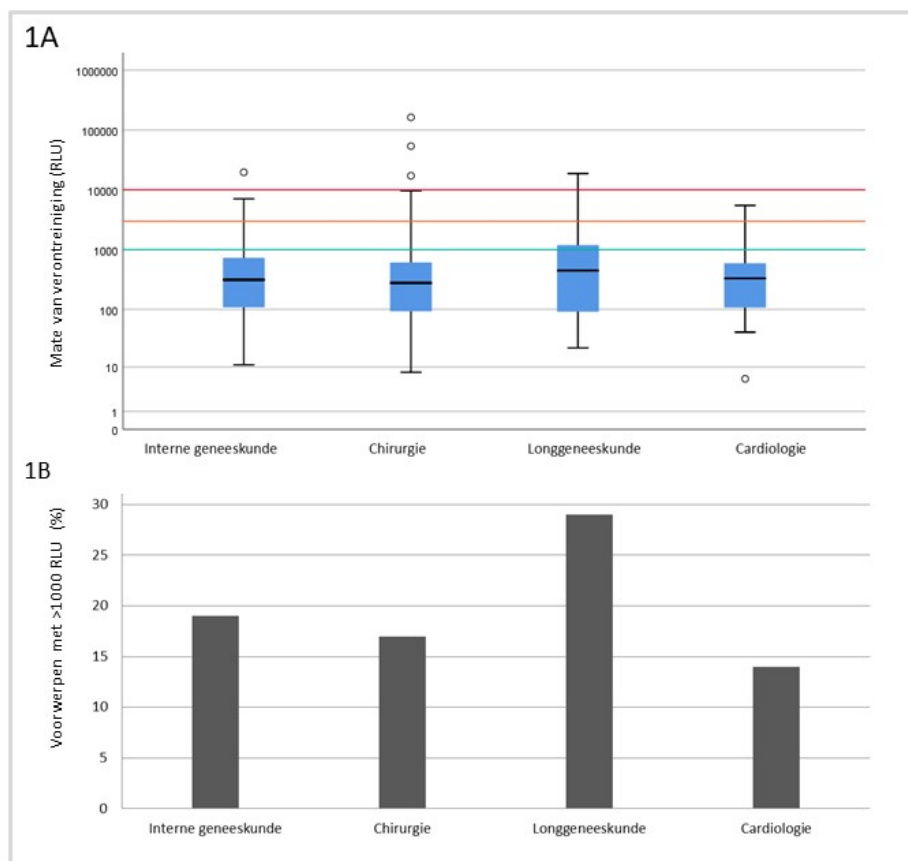
mediane RLU-waarde was 292, met een spreiding van 6 tot 162.200 RLU. Negentien procent (98/517) van alle metingen toont een resultaat van meer dan 1000 RLU, dit wordt beschouwd als 'niet schoon' (supplementtabel A). Vier procent (17/517) van de metingen had een ATP-niveau boven de 3.000 RLU, waarvan zes items extreem gecontamineerd waren. Dit waren de bediening van een bedpanwasser (162.200 RLU), de insteekopening van twee glucosemeters (53.382 en 19.679 RLU), het uittrekblad van een nachtkastje (18.761 RLU), het toetsenbord op een teampost (17.198 RLU) en de kraanbediening van een wastafel (11.595 RLU).

Figuur 1 geeft de spreiding van de gevonden RLU's per medisch specialisme weer. De mediane waarde van de RLU per medisch specialisme varieerde van 278 tot 450 en was niet significant verschillend. Het percentage 'niet schone' items varieerde van 14 procent in cardiologie tot 29 procent in longgeneeskunde (tabel 1).

Figuur 2 geeft de spreiding van de gevonden RLU's per ziekenhuis weer. Het aantal metingen van ziekenhuis 1 tot en met 8, was respectievelijk 57, 60, 60, 72, 68, 68, 63, 69. De mediane waarde van de RLU per ziekenhuis varieerde van 181 tot 588. Paarsgewijze vergelijking toonde aan dat de mediane waarde van de RLU in ziekenhuis 7 significant hoger was dan die in ziekenhuis 3 ($p =$

Figuur 1. Boxplot van de RLU-waarden (A) en percentage metingen met meer dan 1000 RLU (B) per medisch specialisme.

o = uitschieter; * = extreme uitschieter; onder de groene lijn (≤ 1000 RLU) wordt beschouwd als schoon; tussen de groene en de oranje lijn (> 1000 RLU en ≤ 3000 RLU) wordt beschouwd als intermediair; tussen de oranje en rode lijn (> 3000 RLU en ≤ 10.000 RLU) wordt beschouwd als gecontamineerd; en boven de rode lijn (> 10.000 RLU) wordt beschouwd als extreem gecontamineerd.



0,006), ziekenhuis 5 ($p = 0,005$) en ziekenhuis 8 ($p = 0,001$). Het percentage 'niet schone' items varieerde van 12 procent in ziekenhuis 3 tot 33,3 procent in ziekenhuis 7 (tabel 1).

Figuur 3 geeft de spreiding van de gevonden RLU's per oppervlakcategorie weer. Het aantal metingen per oppervlakcategorie was: 165 medische hulpmiddelen, 83 patiëntgebonden materialen, 159 sanitaire items en 110 afdelingsgebonden materialen. De mediane waarde van de RLU van het sanitair was significant lager dan de medische hulpmiddelen ($p = 0,002$) en afdelingsgebonden materialen ($p = 0,008$). Het percentage 'niet schone' items varieert van 15 procent in de groep sanitaire oppervlakken tot 22 procent in de groep medische hulpmiddelen (tabel 1).

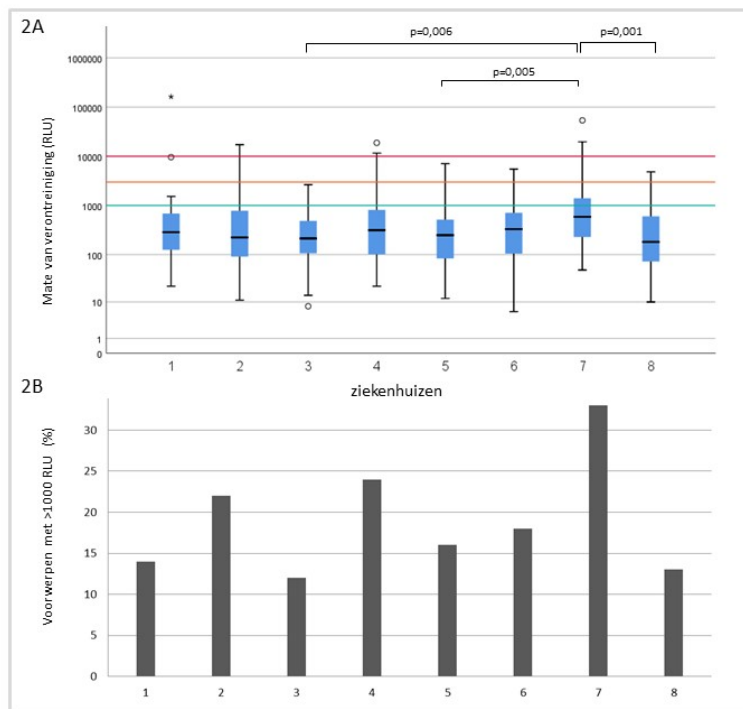
Univariabele voorspeller voor het vaker

voorkomen van 'niet schone' oppervlakken is ziekenhuis 7 ($p = 0,008$) (tabel 1). Alle eerdergenoemde variabelen zijn getest in een multivariabel model waarbij bleek dat de kans op een niet schoon oppervlak groter was in ziekenhuis 2 (RR: 3,13; 95 procent BI: 1,07-9,24) en ziekenhuis 7 (RR: 4,64; 95 procent-BI: 1,69-12,73) en het specialisme longgeneeskunde (RR: 4,22; 95 procent-BI: 1,14-15,67).

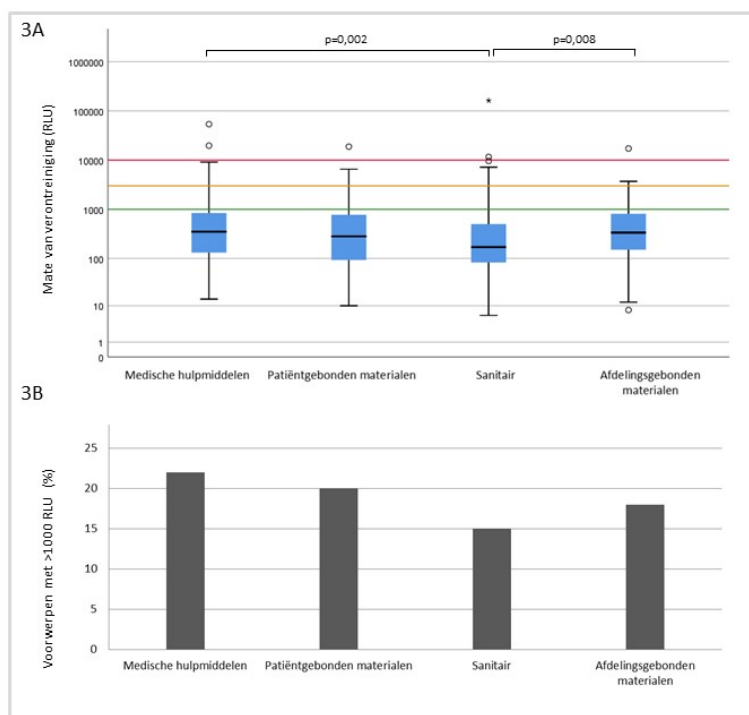
Discussie

Beoordeling van schoonmaak is veelal subjectief en derhalve is de kwaliteit niet geborgd. Om de schoonmaak in ziekenhuizen en andere instellingen te beoordelen en onderling te vergelijken is een gestandaardiseerde meetmethode nodig. De bepaling van ATP biedt daartoe mogelijkheden. Binnen acht Brabantse ziekenhuizen is via een

Figuur 2. Boxplot van de RLU-waarden (A) en percentage metingen met meer dan 1000 RLU (B) per ziekenhuis. o = uitschieter; * = extreme uitschieter; onder de groene lijn (≤ 1000 RLU) wordt beschouwd als schoon; tussen de groene en de oranje lijn (> 1000 RLU en ≤ 3000 RLU) wordt beschouwd als intermediair; tussen de oranje en rode lijn (> 3000 RLU en ≤ 10.000 RLU) wordt beschouwd als gecontamineerd; en boven de rode lijn (> 10.000 RLU) wordt beschouwd als extreem gecontamineerd.



Figuur 3. Boxplot van de RLU-waarden (A) en percentages metingen met meer dan 1000 RLU (B) per oppervlak-categorie. o = uitschieter; * = extreme uitschieter; onder de groene lijn (≤ 1000 RLU) wordt beschouwd als schoon; tussen de groene en de oranje lijn (> 1000 RLU en ≤ 3000 RLU) wordt beschouwd als intermediair; tussen de oranje en rode lijn (> 3000 RLU en ≤ 10.000 RLU) wordt beschouwd als gecontamineerd; en boven de rode lijn (> 10.000 RLU) wordt beschouwd als extreem gecontamineerd.



gestandaardiseerde bepaling van ATP een meting van omgevingsverontreiniging verricht. Dit project was een van de activiteiten van het regionale ABR-zorgnetwerk. In alle ziekenhuizen is ruimte voor verbetering maar deze varieert aanzienlijk tussen de ziekenhuizen. Hoewel er geen significante verschillen in het voorkomen van 'niet schone' items tussen de verschillende materiaalcategorieën aangetoond zijn, zien we bij materialen die intuïtief als niet schoon beschouwd worden, bijvoorbeeld een toiletpot of toiletbril, een lagere mate van verontreiniging. Een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn dat de verantwoordelijkheid voor de schoonmaak van sanitaire items duidelijk is vastgelegd en dat de schoonmaak is opgenomen in het dagelijkse programma. Waar onduidelijkheid over verantwoordelijkheden is, bestaat de kans dat materialen niet frequent genoeg of helemaal niet schoongemaakt worden. Bovendien zijn sanitaire items gemaakt van materialen die goed schoon te maken zijn; denk hierbij aan een porseleinen toiletpot. Dit in vergelijking met het materiaal van een optrekbeugel of de alarmbel aan het bed van de patiënt, die niet glad is en daardoor lastig te reinigen. Een verklaring voor de verschillen tussen de ziekenhuizen zou kunnen zijn dat in vier ziekenhuizen al langer met ATP-metingen werd gewerkt en op basis daarvan al verbeterprojecten gestart waren. Dit zal ongetwijfeld een rol hebben gespeeld, maar verklaart niet alle gevonden verschillen.

Deze bevindingen bieden de ziekenhuizen diverse aangrijpingspunten voor verbetering. Bijvoorbeeld door de methoden van schoonmaak onderling te vergelijken of door de ATP-metingen te gebruiken voor feedback naar de schoonmaak of verpleging, afhankelijk van wie verantwoordelijk is voor de reiniging van de betreffende materialen. Opvallend is dat ook een specialisme (longgeneeskunde) vaker 'niet schone' bevindingen had. Wij hebben geen verklaring voor deze bevinding. Gezien de relatief kleine steekproef zouden we dit in een groter onderzoek bevestigd willen zien voordat we hier conclusies aan verbinden.

Het grote voordeel van de ATP-metingen is de snelle rapportage omdat de uitslag binnen enkele minuten beschikbaar is. Vergeleken met een microbiologische kweek, waarbij de tijd tot het genereren van een uitslag minimaal 24 tot 48 uur bedraagt, is dit een geschikter instrument voor

verbetertrajecten.[7] Snelle feedback is bewezen effectiever.[7] In het kader van een grensregio-project tussen Nederland en België, het i41-health project, zijn deze ATP-metingen herhaaldelijk uitgevoerd in diverse ziekenhuizen, waarbij zeer sterke verbeteringen in de tijd zijn waargenomen in alle deelnemende instellingen (niet-gepubliceerde gegevens).

De bruikbaarheid van ATP als indicator voor omgevingscontaminatie is niet onomstreden. De discussie richt zich met name op het feit dat de hoeveelheid ATP niet op de aanwezigheid van micro-organismen hoeft te berusten. Onderzoek heeft aangetoond dat er een relatie is tussen de ATP-uitslag en de hoeveelheid bacteriën op een oppervlak.[8] Maar deze relatie is niet zeer sterk. De vraag is of dit relevant is voor het doel, namelijk het bepalen van de mate van omgevingsverontreiniging. Het is aangetoond dat de ATP-meting een goed instrument is om schoonmaak te verbeteren. [5,7,9] En goede schoonmaak wordt gezien als een van de belangrijkste maatregelen om verspreiding van micro-organismen te voorkomen en was in een recent onderzoek ook kosteneffectief.[10,11,12]

In dit project is het breekpunt voor schoon gesteld op 1000 RLU. In diverse publicaties worden lagere breekpunten gebruikt, bijvoorbeeld 500 of zelfs 250 RLU. [4,13] Dit zijn echter studies waar de ATP-meting direct na schoonmaak uitgevoerd wordt, als een directe evaluatie van de kwaliteit van schoonmaak. Tijdens 'Hoe schoon is schoon?' zijn items halverwege de dag gemeten, ongeacht of ze die dag of week al gebruikt of schoongemaakt waren. Deze benadering geeft een beeld van de mate van omgevingsverontreiniging waar een patiënt en zorgmedewerker mee te maken hebben gedurende de opname of het werk in een zorginstelling. De waarde van 1000 RLU is gebaseerd op een analyse en consensus door diverse deskundigen in het eerdergenoemde i41-health project.

Het analyseren van de ATP-resultaten kan op diverse manieren. Ten eerste kan dit door de mediane waarde van de RLU te gebruiken en de resultaten te spreiden. Een tweede manier is de resultaten te categoriseren als schoon (1000 RLU of minder) en niet schoon (meer dan 1000 RLU). Het gebruik van de eerste methode geeft inzicht in de spreiding van de RLU-waarden, en dus de mate van verontreiniging. De tweede zegt meer over hoe vaak een patiënt geconfronteerd wordt

met een 'niet schoon' voorwerp of oppervlak. Dit is waarschijnlijk meer relevant om te bepalen waar risico's bestaan, terwijl de eerste meer geschikt is om ziekenhuizen of afdelingen te vergelijken.

Verschillende DI hebben de ATP-metingen uitgevoerd. Het is mogelijk dat er *bias* is ontstaan door verschillen in de uitvoering van de meting. Om dit te ondervangen werd een zeer duidelijk instructie beschikbaar gesteld, waarin was uitgelegd hoe men de meting uitvoert, maar ook welk deel van het voorwerp uitgestreken diende te worden. Getrainde DI hebben de metingen uitgevoerd, waarbij uitwisseling plaatsvond zodat bij iedere meting een gast-DI meekeek in het uitvoerende ziekenhuis. Hierdoor is de variatie geminimaliseerd.

Adequate schoonmaak, patiëntgebonden hygiëne maatregelen en antibiotic stewardship zijn belangrijke pijlers in het beleid om bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) in ziekenhuizen te beheersen. De data van dit project kunnen de relatie tussen adequate schoonmaak en lage prevalentie van BRMO niet aantonen.

Door de gestandaardiseerde en kwantitatieve aanpak is transparantie gecreëerd in de mate van omgevingscontaminatie en hebben de deelnemende ziekenhuizen handvatten gekregen om het schoonmaakproces gericht te verbeteren. In alle ziekenhuizen is ruimte voor verbetering, maar deze varieert aanzienlijk tussen de ziekenhuizen. Deze methode biedt andere zorginstellingen en de zorgnetwerken een werkwijze die relatief gemakkelijk te implementeren is en kwaliteitsbevorderend werkt. Alle instructies worden onder 'activiteiten' aangeboden op de website van het ABR zorgnetwerk Noord-Brabant (<https://abrzorgnetwerkbrabant.nl>).

Dankwoord

Dank aan de deelnemende ziekenhuizen en verpleegafdelingen interne geneeskunde en heelkunde van Amphia ziekenhuis (Breda), Bernhoven ziekenhuis (Uden), Bravis ziekenhuis (Roosendaal/Bergen op Zoom), Catharina Ziekenhuis (Eindhoven), Elkerliek ziekenhuis (Helmond), Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis (Tilburg/Waalwijk), Jeroen Bosch Ziekenhuis (Den Bosch), St. Anna Ziekenhuis (Geldrop). Dank aan de deskundigen infectiepreventie Esther Wetering (Amphia), Francien van de Vondervoort (Bernhoven), Marie-Louise van Leest (Bravis), Ilse Laros (Catharina), Patricia Willemse (Elkerliek), Sindy

Vlamings en Anne van Oudheusden (Elisabeth Tweesteden), Fieneke Vermaas (Jeroen Bosch) en Miriam Graumans-Herreilers (St. Anna). Dank aan Pepijn Huijzinga (Amphia) voor hulp bij de statistische analyse.

Referenties

1. de Greeff SC, Mouton JW. 2017. NethMap 2017: consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands/MARAN 2017: monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2016. RIVM report 2017-0056:149-54.
2. IGJ-rapport. Infectiepreventie, een kwestie van gedrag en een lange adem, juni 2018. Beschikbaar via: www.igj.nl.
3. Sherlock O, O'Connell N, Creamer E, Humphreys H. Is it really clean? An evaluation of the efficacy of four methods for determining hospital cleanliness. *J Hosp Infect.* 2009;71:140e6.
4. Lewis T, Griffith CJ, Gallo M, Weinbren M. A modified ATP benchmark for evaluating the cleaning of some hospital environmental surfaces. *J Hosp Infect.* 2008;69:156e63.
5. Boyce JM, Havill NL, Dumigan DG, Golebiewski M, Balogun O, Rizvani R. Monitoring the effectiveness of hospital cleaning practices by use of an adenosine triphosphate bioluminescence assay. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009, 30:678-84.
6. Willemsen I, Kluytmans J. The infection risk scan (IRIS): standardization and transparency in infection control and antimicrobial use. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018 9;7:38.
7. Westyn Branch-Elliman, Ernie Robillard, Gary McCarthy, Kalpana Gupta. Direct feedback with the ATP luminometer as a process improvement tool for terminal cleaning of patient rooms. *Am J Infect Control.* 2014;42:195-7.
8. Mulvey D, Redding P, Robertson C, Woodall C, Kingsmore P, Bedwell D, Dancer SJ. Finding a benchmark for monitoring hospital cleanliness. *J Hosp Infect.* 2011;77:25-30.
9. Department of Health. Evaluation of ATP bioluminescence swabbing as a monitoring and training tool for effective hospital cleaning. London: National Institute for Health Research; 2007. <https://pdfs.semanticscholar.org/fc3e/c3c82a766f3061-be20f30aafd71fd5104292.pdf>.
10. Hayden MK, Bonten MJ, Blom DW, Lyle EA, van de Vijver DA, Weinstein RA. Impact of an Environmental Cleaning Intervention on the Presence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-Resistant Enterococci on Surfaces in Intensive Care Unit Rooms. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1552-60.
11. Boyce JM, Havill NL, Havill HL, Mangione E, Dumigan DG, Moore BA. Comparison of fluorescent marker systems with 2 quantitative methods of assessing terminal cleaning practices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:1187-93.
12. White NM, Barnett AG, Hall L, et al. Cost-effectiveness of an environmental cleaning bundle for reducing healthcare associated infections. *Clin Infect Dis.* 2019;30 (ahead of publication).
13. Boyce JM. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. *J Hosp Infect.* 2007;65:50-4.

Supplementtabel A. Overzicht van de ATP-meetpunten met percentage meetpunten met resultaat boven de 1000 RLU

Medische hulpmiddelen	Verplicht / Optioneel	Werkmethode	N	>1000 RLU (%)
Bloeddrukmeter – bediening	Verplicht	100 cm ³	15	3 (20%)
Bloeddrukmeter – manchet	Optioneel	100 cm ³	14	3 (21,4%)
Thermometer – handvatgedeelte	Optioneel	Benadering 100 cm ³	16	3 (18,8%)
Glucosemeter – bediening	Verplicht	Benadering 100 cm ³	15	2 (13,3%)
Glucosemeter – insteek	Optioneel	Volledige oppervlak	11	2 (18,2%)
Zuurstofsaturatiemeter – meetsonde	Optioneel	Volledige oppervlak	14	6 (42,9%)
Zuurstofsaturatiemeter – bediening	Optioneel	Benadering 100 cm ³	11	2 (18,2%)
Infuusstaander – gedeelte waar men aan pakt als men rondloopt	Optioneel	Benadering 100 cm ³	14	1 (7,1%)
Stethoscoop – membraan gedeelte	Optioneel	Volledige oppervlak	13	2 (12,5%)
Bladderscan – echokop	Optioneel	Benadering 100 cm ³	12	4 (30,8%)
Bladderscan – bediening	Optioneel	100 cm ³	14	2 (16,7%)
Infuus pomp – bediening	Optioneel	100 cm ³	16	7 (50%)
Patiëntgebonden materialen				
Bedrails – bedieningspaneel aan zijkant	Optioneel	Benadering 100 cm ³	15	4 (26,7%)

RLU = relative light units

Supplementtabel A. Vervolg

Patiëntgebonden materialen				
Optrekbeugel – handgrip	Verplicht	Benadering 100 cm ³	16	8 (50%)
Beloproepsysteem aan bed	Optioneel	100 cm ³	13	3 (23,1%)
Nachtkastje – vast werkblad	Optioneel	100 cm ³	12	0 (0%)
Nachtkastje – uittrekbaar blad	Verplicht	100 cm ³	15	2 (13,3%)
Kast – naast handvat	Optioneel	100 cm ³	12	0 (0%)
Sanitair (kamer of afdeling)				
Toiletbril – zitvlak, niet onderkant	Verplicht	100 cm ³	16	2 (12,5%)
Toiletspot – in de pot, maar niet onder de rand	Verplicht	100 cm ³	16	1 (6,3%)
Toilet – steun/beugel	Optioneel	Benadering 100 cm ³	14	5 (35,7%)
Toilet –doorspoelknop	Optioneel	Benadering 100 cm ³	14	1 (7,1%)
Wastafel – kraanbediening	Optioneel	Benadering 100 cm ³	14	3(21,4%)
Douche – steun/beugel	Optioneel	Benadering 100 cm ³	11	4 (26,7%)
Douche – kraanbediening	Optioneel	Benadering 100 cm ³	14	0 (0%)
Douche – sproeikop	Optioneel	Benadering 100 cm ³	14	0 (0%)
Toiletstoel – zitting	Verplicht	100 cm ³	16	3 (21,4%)

Supplementtabel A. Vervolg

Sanitair (kamer of afdeling)				
Bedpanwasser bediening – paneel	Verplicht	100 cm ³	15	4 (25%)
Wastafel – blad oppervlak rondom kraan	Optioneel	100 cm ³	15	1 (6,7%)
Afdelingsgebonden materialen				
Computerklavier – COW, veelgebruikte toetsen, maar niet tussen de toetsen	Verplicht	Volledige oppervlak	16	10 (62,4%)
Computerklavier – teampost, oppervlak veelgebruikte toetsen	Optioneel	Volledige oppervlak	14	4 (28,6%)
Telefoon – handvat (binnenzijde)	Optioneel	Benadering 100 cm ³	9	2 (22,2%)
Telefoon – toetsen	Optioneel	Benadering 100 cm ³	12	0 (0%)
Deurkruk	Optioneel	Benadering 100 cm ³	8	2 (25%)
Werkblad verbandkar	Optioneel	100 cm ³	12	1 (8,3%)
Werkblad medicatiebereiding	Verplicht	100 cm ³	16	0 (0%)
Werkblad teampost	Optioneel	100 cm ³	11	0 (0%)
Stoel – zitting	Optioneel	100 cm ³	8	0 (0%)
Reling op de gang	Optioneel	Benadering 100 cm ³	4	10 (25%)
TOTAAL			517	98 (19%)

De Wet publieke gezondheid: lessen voor de arts-microbioloog uit een strafzaak

Hans Koeleman

Samenvatting

In de Wet publieke gezondheid (Wpg) is opgenomen dat het hoofd van het microbiologisch laboratorium aangifte doet van besmettelijke infectieziekten aan de Gemeentelijke of Gemeenschappelijke Gezondheidsdienst (GGD). In 2017 heeft het microbiologisch laboratorium van het Franciscus Gasthuis & Vlietland (FG&V) verzuimd om 33 aangifteplichtige infectieziekten aan de GGD te melden. Naar aanleiding van deze nalatigheid werd binnen het laboratorium de meldingsprocedure aangepast, resulterend in het melden van gegevens conform de Wet publieke gezondheid. Vanwege de omvang van het verzuim werd hiervan door de senior inspecteur van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in augustus 2018 aangifte gedaan bij het Openbaar Ministerie. In het opgestelde proces-verbaal werd verzocht om de toenmalig medisch manager, als hoofd van het medisch-microbiologisch laboratorium, strafrechtelijk te vervolgen aangezien zijn nalatig handelen een gevaar zou kunnen opleveren voor de volksgezondheid. In april 2019 werd door de Officier van Justitie de zaak geseponneerd aangezien binnen het FG&V niet was vastgelegd dat binnen de bestaande duale managementstructuur, de medisch manager tevens hoofd was van het laboratorium. Naar aanleiding van deze ervaringen wordt een aantal belangrijke aanbevelingen gedaan voor artsen-microbioloog inzake de in de Wpg opgenomen meldingsplicht.

Abstract

The Public Health Act (Wpg) states that the head of the microbiology laboratory is responsible for reporting notifiable infectious diseases to the Municipal Health Service (GGD). In 2017, the microbiology laboratory of the Franciscus Gasthuis & Vlietland (FG&V) failed to report 33 notifiable infectious diseases to the GGD. As a result of this negligence, the laboratory reporting procedure

was changed resulting in the reporting of data in accordance with the Wpg. Because of the extent of this failure, the senior inspector of the Health and Youth Care Inspectorate reported this to the Public Prosecution Service in August 2018. In the official report, it was requested that the former medical manager, as head of the medical microbiology laboratory, be prosecuted as his negligent acting behavior could endanger public health. In April 2019, the case was dismissed by the Public Prosecutor since it was not specified that the medical manager was also the head of the microbiology laboratory within the existing FG&V dual management structure. As a result of these experiences, a number of important recommendations are made for the medical microbiologist with regard to the notification requirement included in the Wpg.

Inleiding

De Wet publieke gezondheid (Wpg) schrijft voor dat artsen en microbiologische laboratoria en hoofden van instellingen bepaalde infectieziekten moeten melden aan de GGD.[1] Door deze meldingsplicht is de Gemeentelijke of Gemeenschappelijke Gezondheidsdienst (GGD) in staat om, door het nemen van gerichte maatregelen, de verspreiding van infectieziekten binnen de bevolking te voorkomen en daarmee de volksgezondheid te beschermen. In 2017 is het microbiologisch laboratorium van het Franciscus Gasthuis & Vlietland (FG&V) nalatig geweest in deze meldingsplicht, met als resultaat dat een deel van de in de Wpg opgenomen meldingsplichtige infectieziekten (MPI) in dat jaar niet bij de GGD is

Franciscus Gasthuis & Vlietland, afdeling Medische Microbiologie & Infectiepreventie, dr. J.G.M. Koeleman, arts-microbioloog. Correspondentieadres: h.koeleman@franciscus.nl

gemeld. Voor de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) was deze wetsovertreding de aanleiding om aangifte te doen bij het Openbaar Ministerie (OM). Dit artikel geeft een overzicht van het verloop van de gebeurtenissen voorafgaande aan deze aangifte, de inhoud van de aangifte en de uiteindelijke afronding ervan. Naar aanleiding hiervan is een aantal belangrijke lessen te trekken voor elke arts-microbioloog die te maken heeft met de in de Wpg opgenomen meldingsplicht.

Casus

Op 2 januari 2018 werden hepatitis A-specifieke-IgM-antistoffen aangetoond in een door de huisarts ingestuurd bloedmonster van patiënt K. Conform de Wpg werd deze meldingsplichtige hepatitis A-infectie aan de GGD gemeld. Daarna heeft de GGD op 9 januari 2018 telefonisch contact opgenomen met de dienstdoende arts-microbioloog van het FG&V met het resultaat van het door hen uitgevoerde contactonderzoek. Gemeld werd dat hieruit negen contacten werden geïdentificeerd van wie er acht een preventieve hepatitis A-vaccinatie kregen toegediend. Een van de contacten, patiënt W., bleek de stiefvader van patiënt K. te zijn, die recent een hepatitis A-infectie had doorgemaakt. Patiënt W. was hiervoor gedurende 23 tot 29 november 2017 opgenomen geweest in het FG&V, waar de diagnose hepatitis A-infectie via serologisch onderzoek kon worden vastgesteld. In navolging op de GGD-melding van patiënt W op 28 november 2017 werd een genotypering van de hepatitis A-virussen uitgevoerd door het Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu. Gezien het identieke hepatitis A-genotype in combinatie met de epidemiologische gegevens van beide patiënten werd een kruisbesmetting van hepatitis A binnen dit gezin aannemelijk geacht.

Retrospectieve analyse van MPI over 2017

Aangezien het medisch-microbiologisch laboratorium de hepatitis A-melding van patiënt W. aan de GGD niet kon bevestigen, werd in het eerste kwartaal van 2018 een retrospectieve analyse uitgevoerd onder alle MPI die het FG&V-laboratorium in 2017 had vastgesteld. Het doel was om na te gaan of al deze MPI ook daadwerkelijk aan de GGD waren gemeld. Hiertoe werd uit het Laboratorium Informatie Systeem (LIS) over het jaar 2017 een lijst gegenereerd van alle aan MPI gerelateerde positieve laboratoriumresultaten. De hieraan gekoppelde patiënten werden door de GGD vergeleken met de FG&V-laboratoriummeldingen van patiënten over het jaar 2017. Het resultaat hiervan was dat 33 patiënten met een MPI niet aantoonbaar gemeld waren aan de GGD (drie patiënten met *Bordetella pertussis*, zes met hepatitis A, 13 met hepatitis B, vijf met hepatitis C, vier met *Legionella pneumophila*, één met *Listeria monocytogenes*, één met *Neisseria meningitidis*). De aantoonbaarheid kon door het medisch-microbiologisch laboratorium en de GGD niet worden vastgesteld aangezien de meldingen van MPI's aan de GGD (via faxen van uitgeprinte laboratoriumrapporten van geïdentificeerde patiënten met een MPI), niet apart werden geregistreerd.

Corrigerende maatregelen

Begin 2018 werd een analyse uitgevoerd van de toenmalige GGD-meldingsprocedure binnen het laboratorium, om na te gaan welke factoren mogelijk een rol gespeeld konden hebben bij de nalatige GGD-meldingen. Daarnaast werd de wettekst van de Wpg vergeleken met deze meldingsprocedure om eventuele tekortkomingen te signaleren. Op basis hiervan werden in de loop van 2018 de volgende corrigerende maatregelen doorgevoerd:

- er werd een separate laboratoriumprocedure MPI (op verzoek van de IGJ) opgesteld;
- de meldingsgegevens conform de Wpg werden aangepast: arts, verwekker, naam, geboortedatum, BSN-nummer van de patiënt;
- alle medewerkers kregen voorlichting en instructie over de gewijzigde laboratoriumprocedure MPI;

- patiënten met een MPI, geïdentificeerd via laboratoriumbepalingen uitgevoerd door verwijzingslaboratoria, werden gemeld aan de GGD;
- er werd een controlesysteem ingevoerd, inclusief bevestiging van de melding door de GGD, om na te gaan of alle patiënten met een MPI daadwerkelijk gemeld werden (aanvankelijk wekelijks, later dagelijks).

Organisatorisch en bestuurlijk overleg

Naar aanleiding van de geconstateerde onvolledige meldingen ontstond in de eerste helft van 2018 een intensief organisatorisch overleg tussen de arts-microbioloog en de artsen infectieziekten van de GGD. Hierdoor kon via frequent telefonisch en emailcontact de bovengenoemde retrospectieve analyse van de MPI over 2017 worden uitgevoerd. Dit gaf tevens de mogelijkheid om samen met de GGD een controlesysteem in te richten, om na te gaan of alle patiënten met een MPI werden geïdentificeerd en ook daadwerkelijk aan de GGD werden gemeld.

Naast intensivering van de contacten tussen de artsen van beide instellingen vonden in 2018 tevens diverse bestuurlijke overleggen plaats tussen de directeur Publieke Gezondheid van de GGD en de Raad van Bestuur (RvB) van het FG&V. Er werd onder meer afgesproken om de nalatigheid van de MPI over 2017 door beide partijen afzonderlijk te melden aan de IGJ. In navolging hierop werd deze melding door de RvB aan de IGJ op 12 april 2018 uitgevoerd.

Rol van de IGJ

Naar aanleiding van de melding aan de IGJ heeft de senior inspecteur van de IGJ drie brieven gestuurd naar de RvB waarin onder meer gevraagd werd naar de oorzaak, omvang en te nemen dan wel genomen corrigerende maatregelen. De IGJ heeft ook verzocht om de vigerende meldingsprocedure binnen het microbiologisch laboratorium via een externe audit te toetsen aan de Wpg. Tijdens deze audit werden twee afwijkingen geconstateerd ten opzichte van de Wpg-wettekst, die in de aangepaste meldingsprocedure werden gecorrigeerd. Het betrof het melden van extra medisch-inhoudelijke patiëntgegevens, resultaten van andere laboratoriumanalyses, en het melden van patiënten met een MPI aan de GGD in een verkeerde regio, dat wil zeggen niet aan de desbetreffende GGD waar de aanvrager de praktijk

voert. Tot slot heeft de senior inspecteur van de IGJ in juli 2018 in een van de schriftelijke correspondenties gemeld dat, gezien het grote aantal niet gemelde patiënten met een MPI, aangifte zou worden gedaan bij het OM.

Strafrechtelijk onderzoek

Proces-verbaal van aangifte

Op 5 oktober 2018 werd een lid van de RvB van het FG&V telefonisch benaderd door de heer B., inspecteur/rechercheur van het bureau Opsporing en Boetes van de IGJ, op verzoek van mevrouw J., Officier van Justitie (OvJ) van het OM. In dit gesprek heeft de heer B. aangegeven dat de IGJ aangifte had gedaan tegen de heer Koeleman in het kader van het niet tijdig melden van B- en C-ziekten en dat hij hem in het kader hiervan wilde verhoren. Vervolgens werd de heer Koeleman nog dezelfde dag door de RvB van dit op handen zijnde verhoor op de hoogte gebracht. In voorbereiding op het verhoor had de advocaat van de heer Koeleman de inhoud van het proces-verbaal van aangifte opgevraagd (*figuur 1*). Hieruit bleek dat op 2 augustus 2018 de senior inspecteur namens de IGJ aangifte had gedaan bij het OM tegen J.G.M. Koeleman, als arts-microbioloog en medisch manager werkzaam bij de afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie van het FG&V te Rotterdam. De aangifte betrof de nalatigheid van het hoofd van het microbiologisch laboratorium van het FG&V om bij de GGD melding te maken van 33 meldingsplichtige B- en C-ziekten. De reden voor het doen van deze aangifte was het feit dat de gedragingen en het handelen van de heer Koeleman dermate ernstig en verwijtbaar zijn dat deze passen binnen de delictsomschrijvingen zoals opgenomen in de bijzondere wetten op de gezondheidszorg, te weten: artikel 25 lid 2 en artikel 66 lid 2 van de Wet publieke gezondheid. Via deze aangifte werd de OvJ verzocht om een opsporingsonderzoek te starten naar de gedragingen en het handelen van de heer Koeleman als hoofd van het laboratorium, om hem hiervoor strafrechtelijk te vervolgen aangezien zijn nalatig handelen een gevaar zou kunnen opleveren voor de volksgezondheid.

Het verhoor

Het verhoor van de heer Koeleman vond plaats op 8 november 2018 door twee voormalige politierechercheurs in het FG&V op locatie Gasthuis.

Figuur 1. Fragmenten uit het proces-verbaal van aangifte

 <p>Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport</p>	
Proces-verbaal van aangifte	
Proces-verbaalnummer: 18-079	
Felt	: Nalatigheid meldplicht infectieziekten in het kader van de Wet Publieke Gezondheid, bij de GGD
Plaats delict	: Binnen het grondgebied van Nederland
Pleegdatum/-tijd	: 2017-heden
Inleiding	
O: Ik heb begrepen dat u namens de organisatie Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) aangifte wilt doen tegen de heer dr. J.G.M. Koeleman, arts-microbioloog en medisch manager werkzaam bij de afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie van het Franciscus Gasthuis en Vlietland te Rotterdam.	
Het is u bekend dat het doen van aangifte een verzoek tot strafvervolgning inhoudt.	
V: Waar wilt u aangifte van doen?	A: De nalatigheid van het hoofd van het medisch microbiologisch laboratorium van het Franciscus Gasthuis en Vlietland te Rotterdam om bij de GGD melding te maken van meldingsplichtige B- en C- ziekten in 2017 en 2018. In dit tijdsbestek zijn er 33 casussen bekend bij de Inspectie waarbij er niet aan de wettelijke meldplicht door het laboratorium is voldaan.
V: Wat is uw reden voor het doen van aangifte?	A: In november 2017 was er een casus met betrekking tot een overdracht van hepatitis A binnen een gezin. Van vader naar stiefzoon. Het lab heeft erkend dat deze besmetting voorkomen had kunnen worden als de casus van de vader conform de wetgeving bij de GGD was gemeld. Ook van belang is het feit dat er in dit lab 33 maal een B- of C- ziekte niet is gemeld bij de GGD. Het in deze omvang niet melden is heel bijzonder gezien de 10 jaar dat deze meldingsplicht voor laboratoria geldt in Nederland.
De gedragingen en het handelen van de heer Koeleman zijn dermate ernstig en verwijtbaar dat deze passen binnen de delictomschrijvingen zoals opgenomen in de bijzondere wetten op de gezondheidszorg. Te weten: artikel 25 lid 2 van de Wet publieke gezondheid en artikel 66 lid 2 Wet publieke gezondheid.	
Afronding	
V: Wat zou u willen dat er met deze aangifte gebeurt?	A: Dat de Officier van Justitie een opsporingsonderzoek start naar de gedragingen en het handelen van de heer dr. Koeleman hoofd van het laboratorium en dat hij strafrechtelijk wordt vervolgd voor zijn gedragingen en handelen. Ik ben van mening dat het nalatig handelen door de heer Koeleman een gevaar kan opleveren voor de volksgezondheid.

Tijdens dit verhoor werden vragen gesteld over de aansturing van het laboratorium, de eindverantwoordelijkheid voor het melden van de MPI, de vigerende procedure van het melden van de MPI binnen het laboratorium en de mogelijke oorzaken van het opgetreden meldingsverzuim. Na afloop van het verhoor werd de ondertekende verklaring van de heer Koeleman toegevoegd aan het proces-verbaal. Tevens werd een brief van de andere leden van de vakgroep Medische Microbiologie toegevoegd waarin de collega artsen-microbioloog verklaarden dat er binnen het medisch-microbiologisch laboratorium geen hoofd was aangesteld en dat de gehele vakgroep de volledige verantwoordelijkheid nam voor de ontbrekende meldingen van de MPI in 2017.

De uitspraak

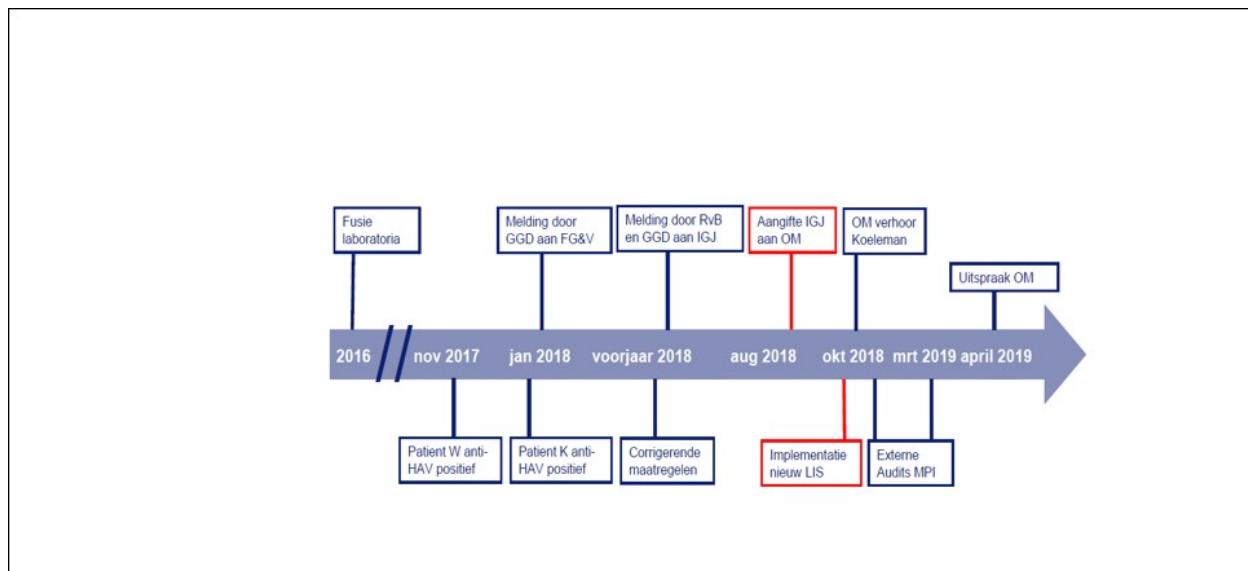
Op 4 april 2019 werd door de OvJ een brief gestuurd aan de heer Koeleman, waarin werd

gemeld dat het dossier onvoldoende bewijs bevatte voor een gepleegd strafbaar feit waarvan een vervolging aan de orde zou zijn (*figuur 2*). De strafrechtelijke overwegingen waren dat uit het strafrechtelijke onderzoek was gebleken dat niet is vastgelegd wie het hoofd van het laboratorium in het FG&V was en dat het melden van de MPI een gezamenlijke eindverantwoordelijkheid van de vakgroep zou zijn. Vanwege het ontbreken van een hiërarchische verhouding tussen de leden van de vakgroep was er geen eindverantwoordelijk persoon voor de meldingen. Daarmee verviel de verdenking tegen de medisch manager en werd de zaak geseponeerd op sepotcode 01 (ten onrechte aangemerkt als verdachte).

Beschouwing

De Wet publieke gezondheid regelt de aangifte van besmettelijke infectieziekten, om tijdig

Figuur 2. Schematisch verloop van de nalatigheid van het melden van meldingsplichtige ziekten in het FG&V



gerichte maatregelen te kunnen nemen zodat verdere verspreiding van de verwekkers van deze infecties kan worden voorkomen. In 2017 heeft het microbiologisch laboratorium van het FG&V verzuimd om 33 aangifteplichtige infectieziekten aan de GGD te melden. Deze ernstige nalatigheid kwam aan het licht door verspreiding van een hepatitis A-virus binnen een gezin. Uit retrospectieve analyse van deze ommissie bleek dat er meer oorzaken waren, waaronder onvolledigheid in het detecteren van MPI-gerelateerde positieve laboratoriumbevindingen, administratieve tekortkomingen binnen de meldingsprocedure en het ontbreken van een sluitend controlemechanisme voor het melden van alle meldingsplechtige infectieziekten. Daarnaast moet worden vermeld dat het meldingsverzuim gebeurde in een periode vlak na de centralisatie van twee microbiologische laboratoria, met als gevolg hiervan een hoge werkdruk door onvoldoende ingewerkte medewerkers in combinatie met een hoog ziekteverzuim.

Het grote aantal niet gemelde infecties was voor de inspecteur van de IGJ reden om hiervan aangifte te doen bij het OM tegen de verdachte van deze Wpg-wetsovertreding. Aangezien in de Wpg is opgenomen dat het hoofd van het laboratorium verantwoordelijk is voor het melden van MPI, wordt een nalatigheid hiervan gezien als een wetsovertreding en valt dit daarmee onder het strafrecht en niet onder het medisch tuchtrecht. Dit impliceert tevens dat bij een wetsovertreding niet de RvB van een instelling hiervoor de

eindverantwoordelijkheid draagt, maar het hoofd van het laboratorium zodat diegene daarvoor persoonlijk aansprakelijk kan worden gesteld. Een dergelijke wetsovertreding door het hoofd van het laboratorium kan worden bestraft met een geldboete van 4150 euro per gebeurtenis dan wel een hechtenis van maximaal twee maanden. Voor zover bekend is dit de eerste strafrechtelijke procedure van een arts-microbioloog in het kader van een overtreding van de Wpg.

Van bovengenoemde aangifte werd een procesverbaal opgemaakt waarin de IGJ tegen het vermoedelijke hoofd van het microbiologisch laboratorium van het FG&V, zijnde de medisch manager, een stafrechtelijk onderzoek eiste. Opmerkelijk hierbij is dat de IGJ deze aangifte deed zonder voorafgaand hoor en wederhoor van de medisch manager, waarbij de communicatie over de aangifte en over het af te nemen verhoor niet verliep via de direct betrokkene maar via de RvB. Vervolgens werd dit verhoor uitgevoerd door twee rechercheurs van het OM die medisch-inhoudelijk niet deskundig waren. Uiteindelijk werd de aanklacht door de OvJ geseponneerd omdat niet kon worden bewezen, zoals de wet vereist, dat er een hoofd van het laboratorium was aangesteld, c.q. de medisch manager, die de MPI diende te melden. Net als in veel Nederlandse ziekenhuizen is er in het FG&V een duale managementstructuur, waarbij de aansturing van een zogeheten zorgeenheid de gezamenlijke verantwoordelijkheid is van de bedrijfskundig manager en de medisch manager. Dit geldt ook voor

de medische microbiologie binnen het FG&V. Binnen deze duale structuur past dan ook geen hoofd van het laboratorium als eindverantwoordelijke voor de medisch-inhoudelijke en bedrijfsmatige aspecten van de zorgen en daarmee van de MPI.

Het hoofd van het laboratorium heeft de plicht om de GGD te informeren indien een infectieziekte wordt vastgesteld die meldingsplichtig is. Door deze wettelijke verplichting is toestemming van de patiënt niet nodig. In de Wpg is precies vastgelegd welke gegevens van een patiënt met een MPI aan de GGD moeten worden gemeld. Indien de GGD om extra gegevens vraagt mogen deze alleen na toestemming van de patiënt worden verstrekt. Voor de melding van een MPI was het in het FG&V gebruikelijk om een kopie van het bijbehorende laboratoriumrapport aan de GGD te sturen. Deze kopieën bevatten niet alleen de te melden patiëntgegevens conform de Wpg, maar ook vaak de resultaten van andere laboratoriumanalyses, die hiermee eveneens aan de GGD

Tabel 1. Lessen voor de arts-microbioloog naar aanleiding van een strafzaak bij overtreding van de Wpg

- Elk laboratorium moet een laboratoriumhoofd hebben aangesteld (ongeacht een duale managementstructuur)
- Het hoofd van het laboratorium is meldingsplichtig en hiervoor eindverantwoordelijk
- Voor elke meldingsplichtige infectieziekte (MPI) moeten alleen de volgende gegevens aan de GGD worden verstrekt: verwekker, arts, naam- geb. datum- BSN patiënt
- Het hoofd van het aanvragend laboratorium is meldingsplichtig bij de vaststelling van een MPI door een extern laboratorium
- De melding van MPI moet worden gedaan aan de GGD van de gemeente waarin de aanvragend arts praktijkhoudend is
- Het LIS kan (mogelijk) ondersteunen bij het selecteren van bij MPI horende positieve laboratoriumbepalingen
- Het is raadzaam een controlemechanisme op het volledig melden van alle MPI in te stellen
- Een Wpg-wetsovertreding valt onder het strafrecht en niet onder het medisch tuchtrecht
- Het laboratoriumhoofd is persoonlijk aansprakelijk voor een eventuele Wpg-wetsovertreding en niet de RvB
- In de Wpg zijn strafbepalingen bij wetsovertreding opgenomen: een geldboete of maximaal twee maanden hechtenis

werden gerapporteerd. Dit werd geconstateerd tijdens de externe audits die de IGJ had bevolen, waarna op verzoek van de IGJ de meldingsprocedure dienovereenkomstig werd aangepast. Het verstrekken van (extra) persoonsgegevens aan derden zonder voorafgaande toestemming van de betrokkene is namelijk in strijd met de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG).[2]

De nalatigheid bij het melden van MPI heeft geleid tot een intensief traject binnen het microbiologisch laboratorium van het FG&V om de meldingsprocedure van MPI en de uitvoering hiervan conform de Wpg te optimaliseren. Uiteindelijk is het na de implementatie van een nieuw LIS (LabTrain firma Bodegro) mogelijk geworden om het melden van alle MPI nagenoeg volledig te automatiseren, waarbij de inhoud en het tijdstip van elke melding wordt geregistreerd en aantoonbaar is. De beschreven casus bevat een aantal belangrijke lessen voor elke arts-microbioloog die te maken heeft met het melden van MPI (*tabel*), waarmee de meldingsprocedure binnen elk medisch-microbiologisch laboratorium kan worden verbeterd.

Dankwoord

Ik ben mijn collega artsen-microbioloog, dr. P. de Man, dr. D. Ong, dr. S. Paltansing en dr. N. Vaessen zeer erkentelijk voor de samenwerking en geboden steun tijdens het strafrechtelijk proces. Verder dank ik de Raad van Bestuur van het FG&V voor de geboden juridische ondersteuning.

Referenties

1. Wet publieke gezondheid. <https://wetten.overheid.nl/BW-BR0024705/2019-07-01>.
2. Uitvoeringswet Algemene verordening gegevensbescherming. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0040940/2018-05-25>.

De mycobacteriële diagnostiek in Nederland in 2018

Een inventarisatie

Bas Mourik, Ed Kuijper, Jakko van Ingen, Juriaan de Steenwinkel, Gerard de Vries, Dick van Soolingen

Samenvatting

Om te onderzoeken in welke mate de NVMM-richtlijn *Mycobacteriële diagnostiek* uit 2015 wordt gevolgd, verzonden we een enquête naar 48 medisch-microbiologische laboratoria in Nederland. Met een respons van 96 procent kon een helder overzicht worden verkregen. Het aantal laboratoria dat zelf mycobacteriële kweek verrichte daalde van 45 in 2001 tot 31 in 2018. Mediaan werden 1.858 (500-5454) kweken per laboratorium verricht door gemiddeld 7 (4-12) analisten. Dit resulteerde in 15 (7-218) positieve kweken voor *Mycobacterium tuberculosis* complex en 41 (8-793) positieve kweken voor non-tuberculeuze mycobacteriën per laboratorium per jaar. De conformiteit aan de huidige richtlijn was hoog.

Abstract

To determine compliance to the current NVMM guideline 'mycobacterial diagnostics' from 2015, we sent an online questionnaire to 48 medical microbiology laboratories in the Netherlands. With a response rate of 96 percent a clear overview could be obtained. The number of laboratories that cultured mycobacteria themselves dropped from 45 in 2001 to 31 in 2018. A median of 1.858 (500-5454) cultures per laboratory were processed by an average of 7 (4-12) technicians. This resulted in 15 (7-218) positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis* complex and 41 (8-793) positive cultures for nontuberculous mycobacteria per laboratory per year. Compliance to the current guideline was high.

Introductie

Met 806 gediagnosticeerde tuberculosepatiënten (4,7 per 100.000 inwoners) in 2018 is de incidentie van tuberculose (tbc) in Nederland laag in vergelijking met veel andere landen in de wereld.[1] Driekwart van deze tbc-patiënten is niet in

Nederland geboren. Bij eerdere internationale audits (2003, 2008 en 2013) zijn vragen gesteld over de waarborging van de kwaliteit van mycobacteriële diagnostiek bij deze lage incidentie.[2]

Als voorbereiding op de vierde internationale audit voor tuberculosebestrijding die in juni 2019 heeft plaatsgevonden in Nederland, is een enquête gehouden om de landelijke structuur van mycobacteriële diagnostiek in kaart te brengen en te onderzoeken in welke mate de NVMM-richtlijn *Mycobacteriële diagnostiek* uit 2015 wordt gevolgd. Deze enquête is door het referentielaboratorium voor tuberculose van het RIVM geïnitieerd en uitgewerkt samen met de NVMM-richtlijnencommissie voor mycobacteriële diagnostiek en de voorzitter van de nieuwe NVMM-werkgroep 'Mycobacteriële infecties'.

In april 2019 werd een elektronische vragenlijst verstuurd naar 48 medisch-microbiologische laboratoria in Nederland met vragen over de mycobacteriële diagnostiek in het jaar 2018. Om een optimale respons te krijgen, was het niet bij alle onderdelen verplicht om vragen te beantwoorden en werden bij sommige antwoorden schattingen geaccepteerd. Hierdoor verschilt het aantal respondenten per vraag in het overzicht van de resultaten hieronder.

LUMC, Leiden, afdeling Medische Microbiologie, dr. B.C. Mourik, aios medische microbiologie, prof. dr. E.J. Kuijper, arts-microbioloog;
Radboud UMC, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie, dr. J. van Ingen, arts-microbioloog;
Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, dr. J.E.M. de Steenwinkel, arts-microbioloog;
RIVM, Tuberculose Referentie Laboratorium, dr. G. de Vries, hoofd Tuberculose referentielaboratorium, prof. (em). dr. D. van Soolingen, arts Maatschappij & Gezondheid, hoofd laboratorium.
Correspondentieadres: e.j.kuijper@lumc.nl.

A. Algemene mycobacteriologie

Van de aangeschreven laboratoria heeft 96 procent (46/48) op de enquête gereageerd. Van deze laboratoria gaf 33 procent (15/46) aan zelf geen mycobacteriële kweken te verrichten. Van de 31 laboratoria die wel zelf kweken op mycobacteriën, hebben tien een exact aantal kweken in 2018 doorgegeven. Dit kwam uit op een mediaan aantal mycobacteriële kweken van 1.858 (500 tot 5454) per laboratorium per jaar. Alle laboratoria voerden een auraminekleuring uit op ingestuurde klinische materialen en 96 procent (22/23) kweekte zowel op vast als in vloeibaar medium. Van alle respondenten gebruikte 61 procent (14/23) het tuberculoselaboratorium tevens voor diagnostiek van andere micro-organismen van biologische veiligheidsklasse-3. De groep analisten die mycobacteriële diagnostiek verrichtte, bestond gemiddeld uit zeven personen per laboratorium en varieerde van vier tot twaalf. Twintig respondenten gaven aan deel te nemen aan externe kwaliteitsrondzendingen, waarbij de SKML het meest werd gebruikt, gevolgd door QCMD en NEQAS.

B. *Mycobacterium tuberculosis*-complex (MTBC)

Elf laboratoria hebben exact aangegeven hoeveel kweken er in 2018 positief waren. Dit resulteerde in een mediaan aantal van 15 (7 tot 218) positieve kweken voor MTBC per jaar per lab, hetgeen neerkomt op een percentage positieve kweken van mediaan 1,7 procent (0,5 tot 5,5 procent). De PCR voor de directe detectie van MTBC in klinisch materiaal werd door 95 procent (20/21) van de respondenten toegepast en betrof in 67 procent (14/21) van de gevallen een inhousetest, gevolgd door de commerciële GeneXpert (19 procent, 4/21). Van de respondenten had 21 procent (4/19) zeven dagen per week een diagnostische PCR operationeel. Voor moleculaire detectie van antibioticumresistentie werd 61 procent (11/18) van de gekweekte isolaten opgestuurd naar het RIVM en voerde 28 procent (5/18) van de respondenten tevens zelf een moleculaire resistentiebepaling uit tegen isoniazide en/of rifampicine. Voor fenotypische resistentiebepalingen stuurde 56 procent van de respondenten (9/16) isolaten naar het RIVM en verrichtte 25 procent (4/16) zelf een resistentiebepaling (drie keer MGIT, één keer microdilutie).

C. Non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM)

Negen laboratoria hebben exact aangegeven hoeveel mycobacteriële kweken positief waren met non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM). Dit resulteerde in een mediaan aantal van 41 (8 tot 162) positieve NTM-kweken per jaar per respondent, waarbij één respondent met 793 positieve NTM-kweken buiten beschouwing is gelaten. PCR voor de directe detectie van NTM in klinische materialen werd door 75 procent (15/20) van de respondenten toegepast, voornamelijk door verzending naar een extern laboratorium (10/20). Fenotypische gevoeligheidsbepalingen voor NTM's werd door 90 procent (18/20) van de respondenten verricht, waarbij 80 procent (16/20) de stammen verzond naar een extern laboratorium.

Discussie

De bevindingen van deze enquête kunnen in een context worden geplaatst door deze te vergelijken met de uitkomsten van een eerdere enquête over het jaar 2001.[3] Hierbij dient vermeld te worden dat de eerste richtlijn *Mycobacteriële diagnostiek* pas tot stand is gekomen in 2006.[4] Het aantal laboratoria dat mycobacteriële kweken verricht in Nederland is afgenomen van 45 in 2001 tot 31 in 2018. In 2001 werden er per laboratorium 211 tot 5225 materialen onderzocht met een mycobacteriële kweek en in 2018 ging het om 500 tot 5454 materialen.

In 2001 maakte 63 procent (20/32) van de respondenten gebruik van moleculaire detectiemethoden, terwijl dit in 2018 95 procent betrof. Opvallend hierbij is dat in 2001 30 procent (6/20) van de respondenten geen kweek inzette als de moleculaire detectie negatief was. In de richtlijn van 2006 wordt deze enkelvoudige benadering niet aanbevolen.

Ten slotte voerde in 2001 38 procent (12/32) van alle laboratoria nog zelf fenotypische gevoeligheidsbepalingen uit van MTBC-isolaten. In 2018 was dit afgenomen tot 25% van de respondenten (4/16). Bij detectie van resistentie werden aanvullende bepalingen gedaan bij het referentielaboratorium.

We kunnen concluderen dat, met een respons van 96 procent, deze enquête een helder overzicht geeft van de mycobacteriële diagnostiek in Nederland anno 2018. Een positief punt uit deze

enquête is de conformiteit aan de huidig geldende richtlijn *Mycobacteriële diagnostiek*. Een punt van aandacht blijft dat een gemiddeld medisch-microbiologisch laboratorium in Nederland per jaar circa vijftien positieve MTBC-kweken verwerkt uit 1858 ingezette kweken, verspreid over een groep van gemiddeld zeven analisten. Daar staat tegenover dat het aantal positieve NTM-kweken groter is met nu 41 positieve kweken per jaar per laboratorium. Het trainen van analisten om in een BSL3-laboratorium te mogen functioneren, vraagt om een aanzienlijke inspanning, maar is te rechtvaardigen als naast mycobacteriën ook andere BSL3-pathogenen worden onderworpen aan diagnostiek, zoals 61 procent van de laboratoria meldt. Daarnaast is de kwaliteit van laboratoriumdiagnostiek ingebed in de jaarlijkse nascholingsbijeenkomsten van de Nederlandse Tuberculose Diagnostiek Dagen (NTDD) en in de SKML-rondzending.

In een eerdere editie van het *NTMM* in 2014 werd een toekomstvisie gegeven op de ontwikkelingen in de laboratoriumdiagnostiek van tuberculose en andere mycobacteriosen.[5] Twee punten die destijds al werden genoemd zijn de toenemende rol van moleculaire technieken waaronder *whole genome sequencing* en de meerwaarde van centralisatie binnen de mycobacteriële diagnostiek om kwaliteit te waarborgen. Als we kijken naar de trends in diagnostiek van 2001 tot 2018 lijkt er een langzame beweging te zijn ontstaan richting regionalisering en centralisatie van MTBC en NTM. Het aantal laboratoria dat zelf mycobacteriële kweken uitvoert, is afgenomen van 45 naar 31. Daarnaast zien we dat de uitvoering van gevoeligheidsbepalingen laagdrempeliger uitbesteed wordt aan gespecialiseerde externe laboratoria. Gezien de dalende incidentie van MTBC-infecties en de complexiteit van mycobacteriële gevoeligheidsbepalingen vooral voor NTM is dit een gunstige ontwikkeling.

Om te onderstrepen dat het veld van de mycobacteriële diagnostiek bewegelijk is, verschijnt op korte termijn een bijgewerkte richtlijn op het gebied van mycobacteriële diagnostiek, waarin onder andere de ontwikkelingen op het gebied van *whole genome sequencing* verwerkt zijn. Verder is de verwachting dat *whole genome* (en *targeted*) *sequencing* ook in regionale en perifere laboratoria een steeds grotere rol gaat spelen bij

het uitvoeren van gevoeligheidsbepalingen in de eerste lijn. Zo zal de diagnostiek naar een van de oudste infectieziekten weer helemaal bij de tijd zijn.

Referenties

1. Slump E, Blijboom L, Bregman IM, et al. Tuberculose in Nederland 2017 - surveillancerapport. RIVM rapport 2018-0143, doi:10.21945.
2. Diemen-Steenvoorde, JAAM van. Veiligheid bij het kweken van *Mycobacterium tuberculosis* in medisch microbiologische laboratoria kan en moet beter. Rapport Inspectie voor de gezondheidszorg (2014). Beschikbaar via: <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/blg-346089.pdf>.
3. Vlaspolder F, Gageldonk-Lafeber AB van, Kuijper EJ, Zanden AGM van der, Soolingen D van. Laboratoriumdiagnostiek van tuberculose in Nederland; inventarisatie van de situatie in 2001 getoetst aan de richtlijn *Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek*. *Infect Bulletin*. 2007;18:45-54.
4. Buiting AGM, Duin JM van, Kuijper EJ, et al. NVMM richtlijn mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek 2006. Beschikbaar via: <https://docplayer.nl/7376842-Nvmm-richtlijn-mycobacteriële-laboratoriumdiagnostiek.html>.
5. Soolingen D van, Zanden AGM van der, Ingen J van. Toekomstvisie op ontwikkelingen in de laboratoriumdiagnostiek van tuberculose en andere mycobacteriosen. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2014;22;61-4.

Resistentie bij bacteriële prostatitis bedwongen met fosfomycine en doxycycline

Eric van Kregten, Gert van de Wetering, Rogier Lange, Annemarie Weersink

Samenvatting

Een 71-jarige man met een multiresistente bacteriële prostatitis, veroorzaakt door een ESBL-positieve *Escherichia coli*, ongevoelig voor cipro-floxacin en cotrimoxazol, werd gedurende twee weken behandeld met een combinatie van fosfomycine en doxycycline. De prostatitisklachten verdwenen en de controlekweken bleven negatief. Mogelijk ligt een synergistische werking tussen fosfomycine en doxycycline hieraan ten grondslag.

Abstract

A 71-year-old man with a multiresistant bacterial prostatitis caused by an ESBL positive *Escherichia coli*, resistant to usual treatments, was treated with a combination of fosfomycin and doxycycline for two weeks. Clinical symptoms of prostatitis disappeared and cultures remained negative. The positive effect of the two antibiotics could be the result of synergism.

Inleiding

Bij bacteriële prostatitis, veroorzaakt door een ESBL-positieve coliforme bacterie die tevens ongevoelig is voor de gebruikelijke orale antibiotica, zijn de behandel mogelijkheden beperkt. Ook bij een langdurige intraveneuze behandeling met een carbapenem is genezing geenszins zeker. Het schrikbeeld van een met antibiotica onbehandelbare chronische prostatitis ligt dan op de loer.

Voor onze patiënt, die leed aan prostatitis veroorzaakt door een ESBL-positieve *Escherichia coli*, die tevens achtereenvolgens ongevoelig was geworden voor ciprofloxacin en cotrimoxazol, bood een recente casus in de literatuur de oplossing.

Casus

Ziektegeschiedenis

Patiënt A, een man van 71 jaar, werd door de huisarts naar de uroloog verwezen voor

prostaatonderzoek. Een jaar eerder had hij een acute prostatitis doorgemaakt, die blind was behandeld met cipro-floxacin (2 dd 500 mg) gedurende twee weken. Daarna verdwenen de klachten, maar de PSA-waarde (Prostaat Specifiek Antigeen), die tijdens de infectie was verhoogd, daalde niet onder 5,2 ng/ml. Hij werd daarop verwezen naar de uroloog voor prostaatonderzoek.

Een week voor het onderzoek (echoscopie met prostaatbipten) kreeg de patiënt weer last van pijnlijke, moeizame mictie, wijzend op een recidief van de prostatitis. Desondanks liet de uroloog het onderzoek doorgaan, vertrouwend op bescherming door ciprofloxacin (2 dd 500 mg, drie dagen rondom het onderzoek). De echoscopie toonde een voor de leeftijd niet duidelijk vergrote prostaat met enkele verkalkingen. De afname van de bipten was zeer pijnlijk, hetgeen ongebruikelijk was en het vermoeden van een actieve prostatitis versterkte. In de bipten werden geen maligne cellen aangetroffen.

Uitbreiding van de resistentie

Daags na de ingreep kreeg de patiënt plotseling hoge koorts tot 40°C met koude rillingen. Na overleg met de uroloog en afname van een urine voor kweek, schreef de huisarts cotrimoxazol voor (2 dd 960 mg gedurende twee weken), waarna de temperatuur snel daalde. In die eerste urinekweek waren enkele (niet nader

Drs. E. van Kregten, arts-microbioloog (niet praktiserend), voorheen: Meander Medisch Centrum, Amersfoort; drs. G. van de Wetering, huisarts, huisartsenpraktijk Korte Geer, Leusden; dr. R. Lange, ziekenhuisapotheker, Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie, Utrecht; dr. A.J.L. Weersink, arts-microbioloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

Correspondentieadres: ericvankregten4@gmail.com

gedetermineerde) kolonies 'uropathogenen' gezien. Na de behandeling namen de klachten – moeizame en pijnlijke mictie – echter weer toe, en uit een controle-urine na prostaatmassage werd een ESBL-positieve *E. coli* gekweekt die ongevoelig was voor ciprofloxacine. Wel was de bacterie nog gevoelig voor cotrimoxazol, trimethoprim, meropenem, gentamicine, en fosfomycine (doxycycline werd niet standaard getest). Onder de werkdiagnose (dreigende) chronische bacteriële prostatitis werd de patiënt vervolgens wederom behandeld met cotrimoxazol, nu gedurende zes weken. Daarna waren de klachten echter niet verdwenen en de controlekweek van de urine na prostaatmassage gaf weer een *E. coli* (ESBL) te zien, die inmiddels ook resistent was tegen cotrimoxazol.

Behandeling

Op grond van een casus in de literatuur,[1] waarin een vergelijkbare patiënt met succes was behandeld met een combinatie van fosfomycine en doxycycline gedurende twee weken, besloten wij datzelfde behandel-schema te volgen. Onze patiënt kreeg gedurende twee weken fosfomycine (3 g eens per drie dagen) en doxycycline (2 dd 100 mg). Na deze behandeling waren de klachten verdwenen. Uit de controlekweken van de urine na prostaatmassage op dag 15, 39 en 80 na de behandeling, werd geen *E. coli* meer gekweekt, noch andere uropathogenen. Daaruit kon worden geconcludeerd dat de patiënt was genezen van zijn prostatitis.

Beschouwing

De mogelijkheden bij de behandeling van bacteriële prostatitis zijn beperkt door de slechte doordringbaarheid van het prostaatweefsel voor antibiotica. Er zijn slechts enkele antibiotica beschikbaar waarmee in de prostaat adequate weefselconcentraties worden bereikt.[2] Als eerste keuze zijn dit ciprofloxacine en cotrimoxazol, die oraal kunnen worden ingenomen. Fosfomycine en doxycycline voldoen ook, maar doxycycline wordt in het algemeen niet meer voor prostatitis gegeven vanwege het hoge percentage ongevoeligheid bij *E. coli*. Over een eventuele rol van fosfomycine bij prostatitis bestaat geen duidelijkheid, maar in een recent artikel werd geadviseerd hier nader onderzoek naar te doen.[3]

Ook de behandelduur is van belang. Bij een

acute bacteriële prostatitis kan worden volstaan met twee weken, maar een chronische prostatitis moet ten minste vier weken worden behandeld. Indien de verwekker een ESBL-positieve bacterie is, die tevens resistent is voor ciprofloxacine en cotrimoxazol, is men aangewezen op langdurig intraveneuze behandeling met een carbapenem. Daarmee worden wel de acute complicaties (cystitis, urosepsis) behandeld, maar is genezing van de prostatitis zelf echter niet gegarandeerd.

Vergelijkbare casus

In de literatuur vonden wij een casuïstische mededeling over een patiënt met een chronische bacteriële prostatitis, veroorzaakt door een ESBL-positieve *E. coli* die tevens resistent was tegen de gebruikelijke orale antibiotica, inclusief doxycycline.[1] Hij was nog wel gevoelig voor fosfomycine. Er waren bovendien calcificaties in de prostaat waarvan men vermoedde dat die de behandeling bemoeilijkten. Een poging om de patiënt oraal te behandelen met fosfomycine (3 g eens per drie dagen) gedurende een maand, mislukte. Ook verdubbeling van de dosis leidde na een maand niet tot eradicatie van de bacterie. Een TURP werd verricht om de calcificaties te verwijderen, echter zonder resultaat; in het verwijderde weefsel werden geen calcificaties gevonden. Men besloot de patiënt te behandelen met een combinatie van fosfomycine (3 g eens per drie dagen) en doxycycline (2 dd 100 mg) gedurende twee weken, hopen op een synergistisch effect op de bacterie. Na twee weken behandelen was de patiënt klachtenvrij en kon de bacterie niet meer worden gekweekt.

Onze patiënt verkeerde in een vergelijkbare situatie. Ook hij had een ESBL-positieve *E. coli* in de prostaat die tevens resistent was tegen bijna alle orale antibiotica, uitgezonderd fosfomycine (de gevoeligheid voor doxycycline was niet getest). Ook in zijn prostaat waren calcificaties aangetoond.

Mogelijk synergisme tussen fosfomycine en doxycycline

Uit de casus in de literatuur wordt niet duidelijk op welke gronden men doxycycline, waarvoor de bacterie ongevoelig was, toevoegde aan fosfomycine waarmee de prostatitis niet kon worden genezen. Deze combinatie bleek de bacterie in twee weken echter te kunnen eradiceren. Zou deze gunstige werking op een synergistisch effect kunnen berusten? Synergisme tussen fosfomycine en diverse andere antibiotica is in de literatuur ruimschoots beschreven, maar over de combinatie met tetracyclines is weinig te vinden.[4,5]

Fosfomycine wordt onveranderd uitgescheiden met de urine en de feces en geeft hoge weefselconcentraties in de prostaat, waarbij de lange lokale verblijftijd in het voordeel werkt. Ook doxycycline leidt tot hoge weefselconcentraties in de prostaat.

Fosfomycine werkt remmend op de synthese van de bacteriële celwand, terwijl doxycycline intracellulair de bacteriële eiwitsynthese remt. Indien bij de casus uit de literatuur de resistentie tegen doxycycline het gevolg was van mechanismen die betrekking hebben op de bacteriële celwand, zou dit effect mogelijk door de werking van fosfomycine kunnen zijn tenietgedaan, waardoor doxycycline zijn werking in de bacterie kon uitoefenen.

Hoewel ook bij onze patiënt een synergistische werking tussen beide antibiotica een aantrekkelijke gedachte is, kan niet worden uitgesloten dat het gunstige effect was toe te schrijven aan fosfomycine of doxycycline alleen. Een effect van fosfomycine alleen is twijfelachtig, want bij de patiënt in de literatuur werkte het niet, hoewel de bacterie er gevoelig voor was, ook niet na verdubbeling van de dosis. Of de genezing van onze patiënt te danken was aan doxycycline alleen kan niet worden uitgesloten; de gevoeligheid daarvoor was niet getest en de bacterie is niet voor verder onderzoek bewaard gebleven. Op grond van het goede resultaat bij de casus uit de literatuur besloten wij onze patiënt te behandelen met de combinatie van beide antibiotica.

Conclusie en aanbevelingen

Met de combinatie van fosfomycine en doxycycline kon onze patiënt met succes worden verlost van de ESBL-positieve, multiresistente *E. coli* in zijn prostaat. Een relatief korte behandelduur van slechts twee weken bleek voldoende. Voor zover wij hebben kunnen nagaan, is een dergelijke behandelwijze slechts een keer eerder gepubliceerd.[1] Wellicht hebben we hiermee een methode in handen waarmee gecompliceerde bacteriële prostatitis, veroorzaakt door een multiresistente bacterie, kan worden genezen met een relatief kortdurende, eenvoudige orale therapie. Verder onderzoek naar een mogelijk gunstige interactie tussen fosfomycine en doxycycline en de klinische betekenis hiervan bij de behandeling van gecompliceerde bacteriële prostatitis, lijkt de moeite waard.

Tevens willen wij ervoor pleiten om bij prostatitis ook standaard de gevoeligheid voor doxycycline te testen.

Referenties

1. Cunha BA, Gran A and Raza M. Persistent extended-spectrum β -lactamase-positive *Escherichia coli* chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomycin and doxycycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:427-9.
2. Geerlings SE, van Nieuwkoop C, van Haarst E, et al. SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults. SWAB, Nijmegen, 2013, pp. 30-4.
3. Dijkmans AC, Kuiper SG, Burggraaf J, et al. Fosfomycine, een oud antibioticum met nieuwe mogelijkheden. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161:D973.
4. Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:359-68.
5. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:321-47.

Fluorchinolonen-profylaxe bij transrectale prostaatbiopsie

Sofie Tops, Michiel Sedelaar, Eva Kolwijck, Heiman Wertheim

Samenvatting

Een brief van de Europese Vereniging van Urologen (EAU) waarin profylaxe met fluorochinolonen bij transrectale prostaatbiopsie wordt afgeraden, heeft recentelijk tot veel onduidelijkheid geleid onder Nederlandse urologen. De EAU attendeerde haar leden in heel Europa erop dat dit advies gebaseerd is op een juridisch bindend besluit vanuit de Europese commissie en dus nageleefd moet worden. Er is hier sprake van misinterpretatie van Europese regelgeving, met veel consequenties voor de patiënt. Bovendien dringt zich hier de vraag op hoe te communiceren over aanbevelingen over antibioticumbeleid en bovenal wie zou moeten communiceren over dergelijke Europese besluitvorming. Hoe hoort men om te gaan met adviezen van Europese beroepsorganisaties die niet aansluiten bij het Nederlandse antibioticumbeleid?

Abstract

A letter from the European Association of Urology (EAU) in which prophylaxis with fluoroquinolones in transrectal prostate biopsy is discouraged, has recently led to much uncertainty among Dutch urologists. The EAU pointed out to its members throughout Europe that this recommendation is based on a legally binding decision from the European Commission and therefore must be adhered to. This is a case of misinterpretation of European regulations with many consequences for the patient. Moreover, it raises the question of how to communicate about recommendations regarding antibiotic policy and, above all, who should communicate about such European decision-making. How should we deal with advice from European professional organizations that are not in accordance with the Dutch antibiotic policy?

Misinterpretatie

Recentelijk is veel onduidelijkheid ontstaan onder Nederlandse urologen naar aanleiding van een brief van de Europese Vereniging van Urologen (EAU) waarin profylaxe met fluorochinolonen bij transrectale prostaatbiopsie wordt afgeraden. De EAU attendeerde haar leden in heel Europa erop dat dit advies gebaseerd is op een juridisch bindend besluit vanuit de Europese commissie en dus nageleefd moet worden. Hier is echter sprake van misinterpretatie van Europese regelgeving, met veel consequenties voor de patiënt.

Wat ging eraan vooraf?

Het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) heeft onlangs opnieuw de baten-risicoverhouding van fluorochinolonen systematisch breed geëvalueerd.[1] Aanleiding hiervoor was een verzoek vanuit de Duitse nationale bevoegde autoriteit op basis van invaliderende, langdurige en potentieel irreversibele bijwerkingen op pezen, spieren, gewrichten en zenuwstelsel die zijn gemeld met fluorochinolonen en tot dusver onderbelicht waren.

In de aanbevelingen van het EMA staat dat fluorochinolonen niet (meer) gebruikt mogen worden als *'prophylaxis after surgeries or interventions in the urogenital system'*. Strikt genomen betekent dit dat fluorochinolonen alleen moeten worden gemeden als profylaxe na chirurgische ingrepen of urologische interventies (bijvoorbeeld prostaatbiopsie). Dit is rationeel aangezien er geen wetenschappelijk bewijs is voor het continueren van profylaxe langer dan 24 uur na

Radboudumc, Medische Microbiologie, Nijmegen, drs. S.C.M. Tops, internist in opleiding,
dr. E. Kolwijck, arts-microbioloog,
prof. dr. H.F.L. Wertheim, arts-microbioloog;
afdeling Urologie, dr. J.P.M. Sedelaar, uroloog.
Correspondentieadres: sofie.tops@radboudumc.nl.

prostaatbiopsie.

Het EMA onderbouwt deze specifieke aanbeveling met een citaat uit een EAU-richtlijn waarin staat dat breed-spectrumantibiotica (zoals fluorchinolonen) niet gebruikt moeten worden als peri-procedurele profylaxe. Hier begint de onduidelijkheid over deze EMA-aanbeveling: het zou namelijk ten onrechte de suggestie kunnen wekken dat er restricties zijn aan het gebruik van fluorchinolonen als kortdurende profylaxe bij prostaatbiopsie. Daarbij wordt achterwege gelaten dat in diezelfde EAU-richtlijn fluorchinolonen eerste keus zijn als profylaxe rondom prostaatbiopsie.

Vervolgens stelt het EMA dat zijn aanbevelingen zijn overgenomen door de Europese Commissie en zijn vastgelegd in een juridisch bindend besluit, wat onjuist is. De aanbevelingen zijn namelijk niet overgenomen, maar meegenomen in een Europees besluit. In de Europese wetgeving wordt alleen gesproken over een restrictie van het gebruik van fluorchinolonen ter preventie van recidiverende urineweginfecties, en wordt in het geheel niet gesproken over een verbod van fluorchinolonen als chirurgische profylaxe.

Dit alles heeft ertoe geleid dat de EAU een brief naar al haar leden in Europa heeft gestuurd waarin foutief staat vermeld dat fluorchinolonen niet meer mogen worden gebruikt als profylaxe rondom prostaatbiopsie. In deze brief staat tevens dat de EAU voornemens is fluorchinolonen als eerste keus profylactisch middel rondom prostaatbiopsie te verwijderen uit haar richtlijn. Los van het feit dat dit niet is wat de Europese instanties (aan)bevelen, berust deze actie van de EAU op een cirkelredenering, aangezien het EMA-document waarop zij dit baseert (deels) verwijst naar haar eigen richtlijn.

Communicatie

De vraag dringt zich op hoe (niet) te communiceren over aanbevelingen voor antibioticumbeleid, maar vooral wie zou moeten communiceren over dergelijke Europese besluitvorming. Hoe hoort men om te gaan met adviezen van Europese beroepsorganisaties die niet aansluiten bij bijvoorbeeld het Nederlandse antibioticumbeleid? Hiervoor geldt in het algemeen dat landelijk beleid prevaleert boven Europees beleid. Het is van groot belang dat men bij de formulering van antibioticumbeleid rekening houdt met regionale verschillen in de epidemiologie van antimicrobiële

resistentie. Resistentiecijfers kunnen tussen Europese landen sterk verschillen en de uitkomst van een batenrisicoanalyse is eveneens afhankelijk van de resistentiecijfers in een bepaalde regio. In Nederland is de fluorchinolonresistentie in bacteriën waartegen de profylaxe bij transrectale prostaatbiopsie gericht is, nog relatief laag (22 procent).[2] Dit maakt ciprofloxacine in ieder geval voor de Nederlandse situatie veruit het meest effectieve profylacticum. Een Europese beroepsvereniging zou dus moeten communiceren via de landelijke beroepsvereniging, om de juiste vertaalslag te kunnen maken. Hetgeen in dit geval niet is gebeurd.

Nederlandse situatie

Gelukkig heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) een juiste en heldere uitleg staan op zijn website en heeft de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) en de Nederlandse Vereniging van Urologen naar aanleiding van dit voorval een advies uitgebracht voor de Nederlandse situatie. Hierbij blijven fluorchinolonen als perioperatieve profylaxe rondom prostaatbiopsie eerste keuze.[3,4]

Een belangrijke reden hiervoor is dat er op het moment geen alternatieve geschikte antimicrobiële profylaxe beschikbaar is. Voor andere (combinaties van) orale antibiotische profylactica, zoals cotrimoxazol of amoxicilline/clavulaanzuur, zijn er in deze patiëntengroep onacceptabel hoge resistentiepercentages in de bacteriën waartegen de profylaxe bij transrectale prostaatbiopsie is gericht.[2] Bovendien komen sommige antibiotica, zoals nitrofurantoïne, niet in de goede concentraties in het prostaatweefsel, waardoor deze antibiotica bij voorbaat geacht worden minder effectief te zijn. Fosfomycine is effectief gebleken als perioperatieve profylaxe rondom prostaatbiopsie, maar ook dit antibioticum is op basis van zijn penetratievermogen in prostaatweefsel waarschijnlijk alleen werkzaam tegen bacteriën met een (zeer) lage MIC (minimaal remmende concentratie).

Op dit moment wordt er een Nederlandse studie (PRO-SWAP) naar het selecteren van profylaxe op grond van een vooraf genomen rectumkweek uitgevoerd. Uit voorlopige data blijkt dat ook bij een kweekgestuurde strategie zonder ciprofloxacine in 29,3 procent van de gevallen geen orale optie voorhanden is met één antibioticum. Profylaxe met ciprofloxacine heeft echter zelden

langdurige, invaliderende en mogelijk onomkeerbare bijwerkingen, als dat al het geval is na profylactische toediening van één of enkele giften. Hierdoor valt de baten-risicoanalyse gunstig uit.

Er moet op een duidelijke manier worden gecommuniceerd met zorgverleners zodat zij worden voorzien van bruikbare, juiste en eenduidige informatie. Bovendien is het zeer wenselijk dat communicatie verloopt via de Nederlandse bevoegde betrokken partijen, die niet kunnen worden herroepen door hun Europese collega's. Het is van belang dat deze partijen de handen ineen slaan, zodat er in Nederland een eenduidig standpunt wordt ingenomen over hoe om te gaan met dergelijke Europese aanbevelingen, nu en in de toekomst. Alleen op deze manier kan een goede kwaliteit van patiëntenzorg worden gewaarborgd.

De auteurs maken deel uit van de PRO-SWAP-onderzoeksgroep naar kweekgestuurde profylaxe rondom transrectale prostaatbiopsie.

Referenties

1. Assessment report: Quinolone and fluoroquinolone medicinal products for systemic and inhalation use: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-assessment-report_en.pdf, geraadpleegd op 28 juni 2019.
2. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Nethmap 2019: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2019-0038.pdf>, geraadpleegd op 4 november 2019.
3. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: <https://www.cbg-meb.nl/documenten/brieven/2019/03/29/dhpc-fluorochinolonen>, geraadpleegd op 28 juni 2019.
4. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid: <https://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/viewdoc/B150ED-B44F11C66DC125843A0055AC11>, geraadpleegd op 4 november 2019.

Promoties, oratie en afscheidsrede

PROMOTIES

23 januari 2020 - T. Woudenberg

The 2013-2014 measles outbreak in the Netherlands: New evidence on measles epidemiology and control

Promotor: prof. dr. E.A.M. Sanders
Copromotoren: dr. S.J.M. Hahné
en dr. H.E. de Melker
UMC Utrecht, afd. Kindergeneeskunde

12 februari 2020 - M. Linster

Zoonotic and pandemic influenza A viruses: lessons from H5N1 and H2N2

Promotor: prof. dr. R.A.M. Fouchier
Copromotor: dr. S. Herfst
Erasmus MC Rotterdam, afd. Virologie

2 maart 2020 - C. Pohl

Adding tools to the box: Facilitating host strain engineering of *Penicillium chrysogenum* for the production of heterologous secondary metabolites

Promotoren: prof. dr. A.J.M. Driessen
en prof. dr. R.A.L. Bovenberg
Rijksuniversiteit Groningen, Moleculaire Microbiologie.
Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

15 mei 2020 - E. Volz

Sensing penicillin

Promotoren: prof. dr. R.A.L. Bovenberg,
prof. dr. M. Heinemann en
prof. dr. A.J.M. Driessen
Rijksuniversiteit Groningen, Moleculaire Microbiologie.
Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

29 mei 2020 - I. Patmanidis

Molecular Dynamics of Bioinspired Nanotubes

Promotor: prof. dr. S.J. Marrink
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire Dynamica.
Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

12 juni 2020 - A. Viggiano

Exploring the metabolic potential of *Penicillium rubens*

Promotoren: prof. dr. A.J.M. Driessen
en prof. dr. R.A.L. Bovenberg
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire Microbiologie.
Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

12 juni 2020 - P.C. Kroon

Aggregate, assemble, automat

Promotoren: prof. dr. S.J. Marrink
en prof. dr. S. Otto
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire Dynamica.
Stratingh Institute of Chemistry, Systeemchemie

ORATIE

29 mei 2020 - prof. dr. ir. R.P. van Rij

Oratie van prof. dr. ir. R.P. (Ronald) van Rij als hoogle-
raar Experimentele Virologie met als titel: "Let op de
kleintjes!"

Radboudumc Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

AFSCHEIDSREDE

**21 februari 2020 -
prof. dr. R.W. Sauerwein**

Afscheidsrede van prof. dr. R.W. (Robert) Sauerwein
als hoogleraar Medische Parasitologie met als titel:
“When Science meets Business”

Radboudumc Nijmegen, afd. Medische
Microbiologie