

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema:
COVID-19

Diagnostiek bij VRE-uitbraak

Verslag NVAMM-symposium

Recensie boek J.P. Verhave

In Memoriam Zanen en Verkooijen



nederlandse vereniging voor medische microbiologie

Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

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

NVMM-secretariaat

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

Hoofredactie

Dr. Esther Heikens, dr. 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 veelevoudigd, 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

Spaansche griep 53

Editorial

Het coronatijdperk 54
Ann Vossen

Thema: COVID-19

SARS-CoV-2 en andere coronavirussen bij mens en dier 55
Nam Nam Cheung, Emmely Treffers, Eric Snijder, Louis Kroes

Hoe snel kan het gaan? 62
Peter Schneeberger

Coronatijd in het moleculair-diagnostisch laboratorium 66
Wil van der Reijden en Ruud Jansen

Voorspellen van het aantal opnames van patiënten met COVID-19 69
De rol en het gebruik van modellen
Bastiaan Van der Roest, Noortje Godijk, Mirjam Kretzschmar, Ganna Rozhnova, Martin Bootsma

Een coronavaccin voor ouderen binnen recordtijd: wat zijn de uitdagingen onderweg? 74
Wouter Koudstaal, Jaap Goudsmit

Humane genetica van Covid-19 80
Oproep tot deelname aan COVID Human Genetic Effort
András Spaan

Artikel

Opsporen en vervolgen van dragerschap met vancomycine-resistente enterokokken (VRE) 82
Testbeleid en opvallende bevindingen tijdens een grote uitbraak
Liesbeth Martens, Monica de Leeuw, Tobias Engel, Marrigje Nabuurs-Franssen, Andreas Voss

NVMM-symposium

Back to the future: de toekomst van de medische microbiologie 87
Rose Willemze

Boekbespreking

Paul de Kruif, voorlichter en stokebrand 90
Anno Lampe

In Memoriam

Prof. dr. H.C. (Bob) Zanen (1923-2020) 92
Lodewijk Spanjaard

Dr. R.P. (Roel) Verkooijen (1960-2020) 94
Henri Verbrugh

Promoties

Promoties en oraties 96

Spaansche griep

In 1918 maken de Nederlandse kranten vanaf juni melding van een ernstige luchtweginfectie die de 'Spaansche ziekte' wordt genoemd (bron: Delpher.nl). Op 29 juni staat in *De Maasbode*: *'De Parijsche berichtgever van de „Daily Mail” schrijft over de influenza-epidemie: Er is op het oogenblik opnieuw een influenza-epidemie uitgebroken. Men noemt de ziekte de Spaansche griep, daar zij voor het eerst uit Spanje werd gemeld. De ziekte, die een lichte koorts en algemeene zwakte tengevolge heeft, is niet kwaadaardig en gewoonlijk binnen 1 à 2 weken voorbij.'*

Korte tijd daarna is Nederland aan de beurt. Op 18 juli wordt in *De Tribune* gemeld: *'De burgemeesters van Enschede en Lonneker brengen ter openbare kennis, dat blijkens een schrijven van den Inspekteur voor de Volksgezondheid het voor personen, die aan de zogenaamde „Spaansche ziekte” lijden, geraden is, daarmede niet te blijven doorloopen. Alsdan zouden ernstige komplikatien die tot den dood voeren, het gevolg kunnen zijn. Zoo spoedig mogelijk dient bedrust te worden genomen en geneeskundige hulp ingeroepen, wijl de ziekte dan in de meeste gevallen in eenige dagen zal zijn afgelopen.'* Daarna nemen de berichten in aantal toe, er worden scholen gesloten en als het aantal zieken daalt weer geopend, nadat de klaslokalen zijn gelucht.

De krant *Het Centrum* meldt op 27 juli de wereldwijde verspreiding. *'Met recht kan men reeds thans spreken, van een panepidemie (sic). Gelukkig is het aantal ernstige gevallen gering. De voornaamste vormen, waaronder het ziektebeeld zich voordoet, zijn de gastrische, de pneumonische en de rheumatoïde vorm. De gastrische kenmerkt zich door sterk braken, de pneumonische door hoestbuien en veel slijmopgeven, de rheumatoïde door sterke spierpijnen.'*

Anders dan bij de huidige crisis gaat het telkens over de feitelijke details. De korte teksten staan verspreid tussen vaak onbenullige nieuwtjes. Overzichtsstukken over de pandemie ontbreken, evenals berichten over aanpak van de overheid,

vergezichten over de werkloosheid, de economische gevolgen, de te verwachten nasleep. Alle overheidsbemoeyenis lijkt zich lokaal af te spelen, behalve in het leger, waar landelijke ge- en verboden worden uitgevaardigd.

De vrede van de Grote Oorlog, het Verdrag van Versailles, wordt getekend op 28 juni 1919. De tweede, derde en vierde golf van de influenzapandemie 1918, zich uitstrekkend tot 1920, moeten dan nog beginnen. Grote verschillen, maar ook overeenkomsten. Een daarvan is de suggesties voor medicatie in *De Sumatra Post* op 31 oktober 1918. *'Een speciale behandeling bestaat er niet voor de spaansche griep. (..) Kinine-sulfaat (wordt) het meest gebruikt.'*

Door het uitbreken van de coronapandemie heeft de redactie besloten de inhoud van deze juni-editie volledig aan dit onderwerp te wijden. Ons vakgebied staat al maandenlang centraal in al haar aspecten; microbiologen zijn erbij betrokken vanwege hun kennis van besmettingsroutes en preventieve maatregelen.

De artikelen in dit themanummer zijn bijna allemaal gerelateerd aan de coronacrisis. Ze zijn dan ook in korte tijd samengesteld en versneld beoordeeld door de externe reviewers en de redactie. NVMM-voorzitter Ann Vossen licht in haar editorial de serie inhoudelijk toe.

Overige onderwerpen betreffen een overzichtsartikel van Liesbeth Martens over detectie van VRE-dragerschap tijdens een uitbraak. Vervolgens een boekrecensie van de door Jan Peter Verhave geschreven biografie van Paul de Kruif. Traditiegetrouw is er het verslag van het NVAMM-symposium. Lodewijk Spanjaard schreef een herdenkingstekst bij het overlijden van Bob Zanen. Een tweede in memoriam betreft Roel Verkooijen, geschreven door Henri Verbrugh. Roel heeft samen met anderen jarenlang de coverillustratie van ons tijdschrift verzorgd.'

*Mede namens Esther Heikens en Bert Mulder,
Jan Kaan*

Het coronatijdperk

Ann Vossen

Geachte lezer,

Dit jaar staat al sinds het begin ervan in het teken van een nieuw virus, het coronavirus SARS-CoV-2. De pandemie met dit virus houdt ons allen bezig, zowel in ons dagelijks werk als in onze thuissituatie. Dat de medische microbiologie een centrale rol speelt in de bestrijding van SARS-CoV-2 is op vele fronten zichtbaar. Zo dragen de medisch-microbiologische laboratoria, met al hun medewerkers, bij aan de steeds groeiende diagnostische vraag. Expertise op het gebied van infectiepreventie wordt volop ingezet en veel collega's dragen bij aan het vergroten van onze kennis op het gebied van verspreiding, pathogenese, preventie en behandeling van COVID-19.

Vanzelfsprekend is het thema van dit nummer van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* COVID-19. In het openingsartikel van Cheung en collega's wordt een overzicht gegeven van zowel humane als dierlijke coronavirussen met hun klinische presentaties. Daarnaast geven de auteurs een samenvatting van de huidige kennis op het gebied van transmissie, diagnostiek, therapie en preventie van SARS-CoV-2. Met name nieuwe ontwikkelingen op het gebied van antivirale behandeling en vaccins zullen voor de toekomst van groot belang zijn.

Hoe snel het kon gaan beschrijft Peter Schneeberger in een persoonlijk relaas vanuit ziekenhuis Bernhove in Uden. Beperkte middelen en de haperende logistiek maakte elk besluit tot een compromis. De veiligheid van de patiënt en de medewerker moesten worden afgewogen tegen de uitvoerbaarheid van de zorg. Een terugblik op het spannende hoogtepunt van de uitbraak.

Wil van der Reijden en Ruud Jansen beschrijven hun persoonlijke ervaring van het eerste PCR-positieve monster tot de grote hoeveelheden monsters die door het laboratorium in de afgelopen weken zijn ontvangen en getest. Deze metamorfose heeft een enorme inspanning gevraagd

van alle betrokkenen, van monsterafname tot resultaatverwerking. Om deze verandering tot stand te brengen met behoud van kwaliteit is flexibiliteit van alle betrokkenen onmisbaar. Zij eindigen het artikel met een aantal lessen voor de toekomst.

Bastiaan van der Roest en medeauteurs leggen uit waarom in de beginfase van een epidemie een relatief simpel model, zoals het SEIR-model, gebruikt kan worden om de verspreiding van de infectie in een populatie te analyseren. Aan de hand van het SEIR-model wordt uitgelegd hoe een groepsimmunitet van 60 procent leidt tot het stoppen van de epidemische verspreiding, en wat de gevolgen zouden zijn geweest van een ongecontroleerde epidemie en wat de effecten zijn van social distancing. Complexere modellen worden gebruikt voor het voorspellen van de effecten van de exitstrategie.

Het ontwikkelen van een veilig en effectief vaccin tegen SARS-CoV-2 is van groot belang om de ziektelast van COVID-19 terug te dringen. Wouter Koudstaal en Jaap Goudsmit bespreken waaraan een vaccin moet voldoen om de toekomstige doelgroepen, met name 60-plussers, te beschermen tegen ernstige ziekte. De uitdagingen bij de vaccinontwikkeling en het belang van een goed diemodel komen hierbij aan de orde.

Andras Spaan legt uit hoe inzicht in de human genetica van Covid-19 kan leiden tot beter begrip van de pathofysiologie van deze levensbedreigende ziekte. Hij doet een oproep om aan te sluiten bij het COVID Human Genetic Effort-consortium om onderzoek op dit gebied te bevorderen.

Mw. dr. A.C.T.M. Vossen, bestuursvoorzitter Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie; LUMC, afdeling Medische Microbiologie, E4-P, Leiden.
Correspondentieadres: A.C.T.M.Vossen@lumc.nl.

SARS-CoV-2 en andere coronavirussen bij mens en dier

Nam Nam Cheung, Emmely Treffers, Eric Snijder, Louis Kroes

Samenvatting

Sinds de in december 2019 begonnen SARS-CoV-2-uitbraak, die resulteerde in een wereldwijde pandemie, zijn coronavirussen niet meer weg te denken uit ons dagelijkse leven. COVID-19 overheerst de internationale media en de virologische wetenschappelijke (en niet-wetenschappelijke) literatuur vanwege de grote impact op medisch, maatschappelijk en economisch gebied.

Minder bekend is dat coronavirusinfecties al veel langer de gezondheid van zowel mens als dier bedreigen. Vooral in de veterinaire wereld zijn deze infecties berucht vanwege een potentieel ernstig ziektebeloop en hoge mortaliteit.

In dit overzichtsartikel presenteren wij een breder perspectief op coronavirussen. Kennis van de grote diversiteit van deze virussen, zowel qua gastheren als klinisch ziektebeeld, verschaft meer inzicht in de oorsprong van de huidige uitbraak en de kans op herhaling.

Abstract

The SARS-CoV-2 outbreak that started in December 2019 has led to a worldwide pandemic. Since then, coronaviruses have dominated our daily lives. COVID-19 is the leading international news item and the subject of most of the scientific (and non-scientific) virological literature, due to its enormous impact on healthcare, society and world economy.

Less known is the fact that coronavirus infections have been a threat to both human and animal health already for a long time. This is especially true in veterinary medicine, where these infections are notorious for their potential to cause morbidity and mortality.

In this review, we will shed a broader light on the coronaviruses. Our current understanding of the large diversity of these viruses, with regard to their hosts as well as their clinical presentations,

increases insight into the origin of the current outbreak and the risk of recurrence.

Introductie

Coronavirussen (CoV) zijn positief-strengige RNA-virussen die samen met de *Letovirinae* behoren tot de *Coronaviridae*-familie in de orde van *Nidovirales*. Het bolvormige CoV-virion met een diameter van ongeveer 100 nm heeft een lipide envelop met daarin de virale membraaneiwitten. Een van deze eiwitten, het spike-eiwit, vormt trimeren die rondom uit het membraan steken. Hierdoor lijkt het virion, onder een elektronenmicroscop, een kroon te hebben (Latijn: *corona*), waaraan het zijn naam te danken heeft.[1]

Het CoV-genoom van 26 tot 34 kilobasen is een van de grootste binnen de RNA-virussen.[2] Het 5'-gelegen 2/3 deel van het genoom codeert voor twee polyproteïnes die door virale proteases in vijftien of zestien niet-structurele eiwitten worden geknipt, die onder meer zorgen voor virale genoomreplicatie en -expressie. Het laatste deel van het genoom codeert voor vier of vijf (in het geval van beta-CoV subgenus *Embecovirus*) structurele eiwitten die het genoom verpakken en beschermen, helpen bij het verlaten van de gastheercel en infectie van de volgende cel mogelijk maken. Verder zijn er, afhankelijk van het virus, nog één tot negen 'accessoire eiwitten' die mogelijk een rol spelen in immuniteit en pathogenese.[1]

Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie, Leiden, dr. N.N. Cheung, arts-microbioloog in opleiding, dr. E.E. Treffers, senior onderzoeker moleculaire virologie, prof. dr. E.J. Snijder, hoogleraar moleculaire virologie, prof. dr. A.C.M. Kroes, arts-microbioloog, hoogleraar klinische virologie. Correspondentieadres: dr. N.N. Cheung (n.n.cheung@lumc.nl).

Er zijn vier humane coronavirussen (HCoV-OC43, -229E, -NL63, en -HKU1) beschreven die al langer bij de mens voorkomen, vermoedelijk na overdracht vanuit de dierenwereld. CoV kennen namelijk vele dierlijke reservoirs en de recentere uitbraken van SARS-CoV (2002-2003), MERS-CoV (sinds 2012), en SARS-CoV-2 (sinds 2019) zijn terug te voeren op zoönotische overdracht.

Hoewel deze laatste drie virussen primair respiratoire klachten veroorzaken, uiten CoV-infecties bij dieren zich met verschillende symptomen, waarbij ook vaak gastro-intestinale beelden voorkomen.

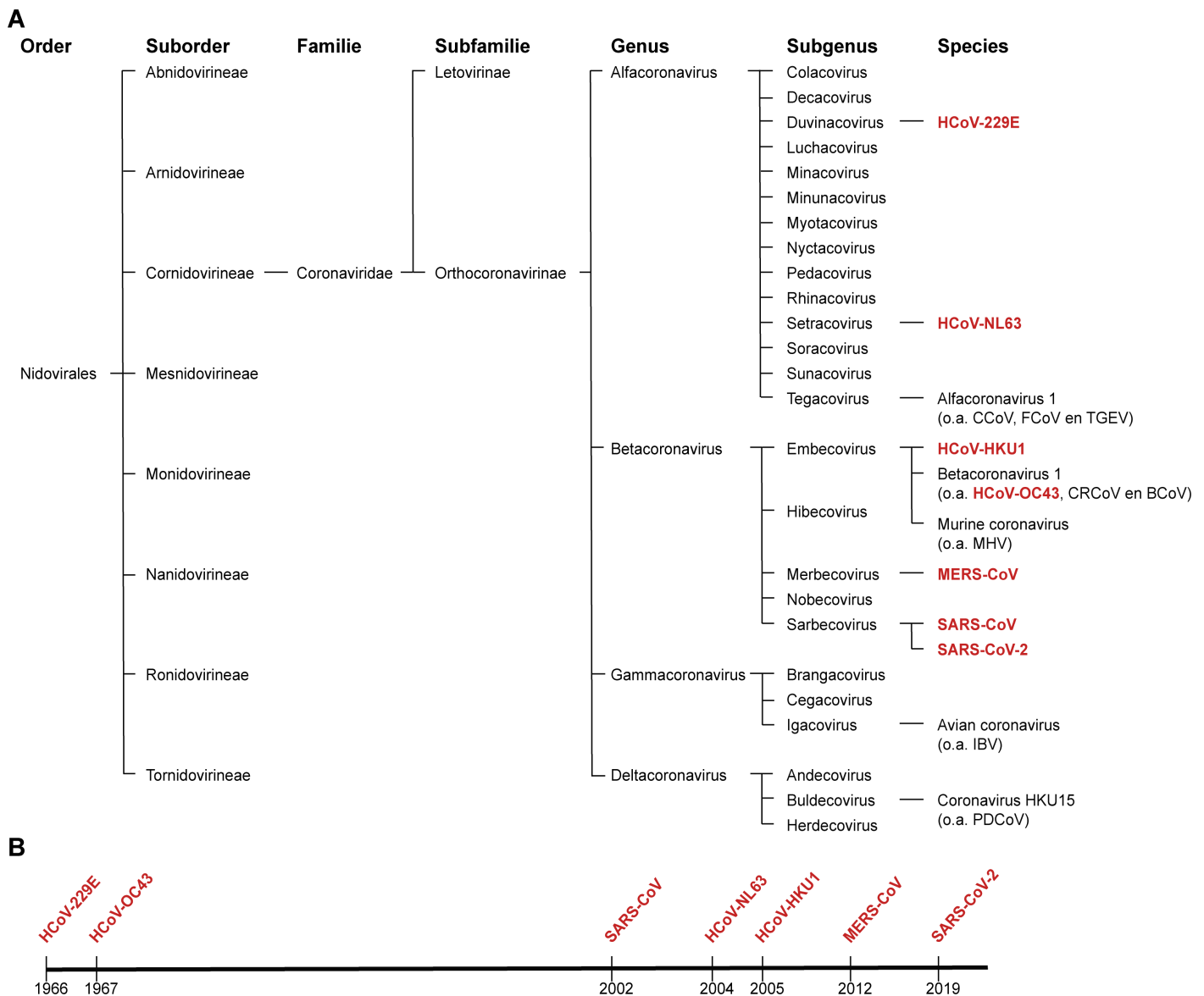
Taxonomie

Er geldt een fylogenetische onderverdeling van CoV in vier genera (figuur 1) [3,4]:

- 1) alfa-CoV, waartoe HCoV-229E, HCoV-NL63 en een flink aantal non-humane pathogenen behoren;
- 2) beta-CoV waartoe de meest klinisch relevante

Figuur 1. Taxonomie van de coronavirussen (CoV) en tijdlijn

A) Classificatie van de orde van *Nidovirales* toegespitst op HCoV, CoV met bekende zoönotische transmissie en enkele relevante pathogene coronavirussen voor dieren. B) Tijdlijn van ontdekkingen van de klinisch relevante coronavirussen voor de mens.



virussen behoren met HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, SARS-CoV-2 en MERS-CoV;

3) gamma-CoV, waaronder het infectieuze bronchitisvirus bij kippen;

4) delta-CoV, waaronder het porcine deltacoronavirus (PDCoV), dat in 2012 in Hong Kong opdook en sindsdien wereldwijd uitbraken van gastro-intestinale ziekte veroorzaakt bij varkens.

Over het algemeen geldt dat de alfa- en beta-CoV zoogdieren infecteren, terwijl gamma- en delta-CoV vooral voorkomen bij vogels en zeezoogdieren; in deze laatste twee genera zijn geen humane CoV bekend.

Coronavirusinfecties bij dieren

Bij sommige diersoorten, zoals vleermuizen, komt veelal asymptomatisch dragerschap van CoV voor. Bij andere diersoorten kunnen CoV juist diverse ziektebeelden veroorzaken met hoge mortaliteit. Ter illustratie worden hier enkele bekende, in veterinaire kring vaak beruchte, non-humane CoV kort besproken.

Canine Coronavirus, Feline Coronavirus (CCoV, FCoV; alfa-CoV) en Canine Respiratory Coronavirus (CRCoV; beta-CoV)

Menig huisdierbezitter zal bekend zijn met deze virale infecties bij honden en katten. Bij katten staan vooral enterale klachten op de voorgrond, waarbij binnen de groep FCoV een onderverdeling gemaakt kan worden in Feline Enteric Coronavirus (FECV) en Feline Infectious Peritonitis Virus (FIPV) die, respectievelijk, zorgen voor milde enterale klachten of peritonitis gepaard met een hoge mortaliteit.[4] Bij honden presenteert een CCoV-infectie zich met enterale klachten, terwijl CRCoV voor een respiratoir ziektebeeld zorgt.[4]

Transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV; alfa-CoV)

TGEV veroorzaakt acute gastro-enteritis bij varkens met een hoge mortaliteit bij jonge biggen, wat vooral problemen veroorzaakt bij varkenshouderijen.[4]

Mouse Hepatitis Virus (MHV; beta-CoV)

Van MHV zijn veel verschillende virusstammen bekend die uiteenlopende ziektebeelden veroorzaken bij muizen, variërend van respiratoir, gastro-intestinaal en tot in een uitzonderlijk geval neurologisch met progressieve demyeliniserende

encefalitis.[5] Infecties zijn meestal asymptomatisch bij volwassen dieren maar een hoge mortaliteit bij jonge muizen komt voor en is een veelgerapporteerd probleem in proefdiercentra.

Infectious Bronchitis Virus (IBV; gamma-CoV)

IBV is een belangrijke verwekker van respiratoire infecties bij kippen. Bij jonge dieren kan de mortaliteit hoog zijn, wat grote problemen in de pluimveehouderij veroorzaakt.[4]

Bovine Coronavirus (BCoV; beta-CoV)

BCoV is een belangrijke verwekker van enteritis bij runderen, maar kan ook respiratoire klachten veroorzaken.[4] Opvallend is dat BCoV genetisch sterk verwant is aan HCoV-OC43, wat een relatief recente transmissie en doorbreking van de speciesbarrière zou kunnen suggereren vanuit rund op mens.

Coronavirusinfecties bij mensen

De vier HCoV en drie zoönotische CoV die relevante infecties kunnen veroorzaken bij de mens worden hier besproken in volgorde van ontdekking.

HCoV-229E en HCoV-OC43

HCoV-229E en HCoV-OC43 werden in de jaren 60 geïsoleerd uit klinisch materiaal afkomstig van patiënten met verkoudheidsklachten.[6,7] Na passage op cellijnen werd het virus toegediend aan gezonde vrijwilligers die vervolgens ook klachten aan de bovenste luchtwegen ontwikkelden. Zowel HCoV-229E als HCoV-OC43 zijn wereldwijd verspreid en kennen een jaarlijkse epidemiologische verheffing gedurende het winterseizoen. Deze virussen veroorzaken voornamelijk verkoudheidsklachten zonder evidente complicaties.

SARS-CoV

Het Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-coronavirus werd voor het eerst aangetroffen in november 2002 in Guangdong, een provincie in het zuiden van China. De uitbraak verspreidde zich vervolgens snel via Hong Kong naar Zuidoost Azië, Noord-Amerika en verschillende locaties in de rest van de wereld.

Dit virus onderscheidde zich van de bekende HCoV-soorten doordat infecties gepaard gingen met een hogere pathogeniteit en mortaliteit. De zoönotische bron van SARS-CoV is waarschijnlijk de hoefijzerneusvleermuis met als mogelijke

tussengastheer de civetkat of wasbeerhond.[8] Op enkele laboratoriumgerelateerde incidenten is transmissie niet meer beschreven sinds juli 2003. Deze epidemie telde meer dan 8.000 patiënten met een officiële diagnose, van wie er ruim 750 zijn overleden.[9]

HCoV-NL63 en HCoV-HKU1

Twee Nederlandse onderzoeksgroepen beschreven in 2004 kort na elkaar de ontdekking van HCoV-NL63.[10,11] Het virus werd geïsoleerd uit monsters afkomstig van neonaten met respiratoire klachten, en veroorzaakte vooral luchtweginfecties bij jonge kinderen, ouderen en immuungecompromitteerden. Bij kinderen is daarnaast een associatie met laryngotracheïtis (kroep) beschreven.[10]

In 2005 werd in Hong Kong HCoV-HKU1 geïsoleerd uit luchtwegmateriaal van een volwassene met respiratoire klachten.[12] Infectie met dit virus kent over het algemeen een mild beloop, al is een verhoogde associatie met koortsstuipen beschreven.[13]

MERS-CoV

MERS-CoV werd in 2012 voor het eerst aangetroffen bij een patiënt in Saoedi-Arabië die overleed aan een acute pneumonie.[14] Het virus is afkomstig van dromedarissen, die in hoge mate seropositief bleken te zijn voor dit virus. Het is aannemelijk dat het virus ook voor 2012 al op mensen is overgedragen en ook nu komt incidentele transmissie vanuit dromedarissen nog steeds voor. Door de lage R_0 bij de mens (ruim onder de 1) leidt dit doorgaans slechts tot kleine aantallen besmettingen in huishoudens of ziekenhuizen, vooral in Saoedi-Arabië. Internationale verspreiding is tot op heden beperkt gebleven tot het Midden-Oosten met incidentele reisgerelateerde gevallen in andere delen van de wereld, gevolgd door beperkte mens-op-menstransmissie. In Zuid-Korea vond in 2015 een opvallend grote MERS-CoV-uitbraak plaats vanuit een importgeval uit Saoedi-Arabië, waarbij 38 van de 186 patiënten zijn overleden.[15] Recent is een uitvoerig overzichtsartikel verschenen over MERS-CoV.[16]

SARS-CoV-2

De huidige SARS-CoV-2 uitbraak begon waarschijnlijk in het najaar van 2019 in de stad

Wuhan in het zuiden van China, waarna het zich in enkele maanden tijd tot een wereldwijde pandemie ontwikkelde met grote maatschappelijke ontwrichting tot gevolg. Coronavirus disease 2019 (COVID-19), zoals de ziekte veroorzaakt door dit virus wordt genoemd, kent in juni 2020 bijna 7 miljoen officieel bevestigde gevallen en meer dan 400.000 overleden patiënten.[17]

Het virus is nauw verwant (bijna 80 procent genetisch identiek) aan SARS-CoV uit 2003 en daarom geclassificeerd binnen dezelfde virussoort. Zoönotische overdracht vanuit vleermuizen is het meest waarschijnlijk aangezien de meest verwante virussen zijn geïdentificeerd in deze diersoort.[18]. Een rol van een tussengastheer is waarschijnlijk, maar hierover bestaat nog onduidelijkheid. Bij schubdieren (pangolins) zijn CoV gevonden die vrij sterk op SARS-CoV-2 lijken. Het niveau van verwantschap tussen deze virussen maakt het echter onwaarschijnlijk dat het schubdier werkelijk als tussengastheer heeft gefungeerd.[19] Overigens zijn inmiddels ook meerdere gevallen bekend waarbij dieren door met SARS-CoV-2 geïnfecteerde mensen lijken te zijn besmet, onder meer katachtigen en nertsen (in Noord-Brabant).

Klinische verschijnselen bij de mens

Bij immuuncompetenten zullen infecties met de vier 'gevestigde' HCoV hooguit leiden tot een meer of minder ernstige verkoudheid met eventueel koorts. Zoönotische CoV-infecties kunnen bij de mens echter zorgen voor een pneumonie, al dan niet leidend tot het *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), shock en sterfte. Tijdens de huidige pandemie is vooral opvallend dat patiënten relatief laat in het beloop, rond een week na presentatie van klachten, acuut achteruit kunnen gaan met een ARDS-beeld, veroorzaakt door een buitensporige ontstekingsreactie die gepaard gaat met een cytokinestorm.[20] In dit kader blijkt er hypercoagulabiliteit te ontstaan met klinische gevolgen, zoals trombo-embolie en diffuse intravasale stolling.[21] Het percentage ziekenhuisbehoefte patiënten bij SARS-CoV-2-infecties wordt geschat op 0,05 procent bij een leeftijd tussen 10 en 19 jaar, maar neemt toe tot maximaal 18 procent bij een leeftijd vanaf 80 jaar. De mortaliteit in de totale populatie wordt tussen 1 en 2 procent geschat.[22] Ter vergelijking, de mortaliteit van met diagnostiek

bevestigde SARS-CoV- en MERS-CoV-infecties liggen aanzienlijk hoger, met respectievelijk ongeveer 10 procent en 30 procent.

Gastro-intestinale klachten en systemische complicaties in de vorm van leukopenie, trombocytopenie en lymfopenie worden beschreven bij een gedeelte van de patiënten met een SARS-CoV-, MERS-CoV- of SARS-CoV-2-infectie. Daarnaast is opvallend dat acuut nierfalen vaker als complicatie lijkt op te treden bij patiënten met een MERS-CoV-infectie.[20]

Bij SARS-CoV-2 wordt soms het verlies van reukzin (hyposmie/anosmie) en/of smaakzin (dysgeusie) beschreven als het enige symptoom van infectie. Andere neurologische verschijnselen zijn onder andere hoofdpijn en duizeligheid, maar ook epilepsie, acuut cerebrovasculaire ziekte en aantasting van de hersenstam, wat mogelijk een rol speelt bij het ontstaan van ARDS.[23]

Diversiteit van de symptomen bij infectie kunnen mogelijk deels verklaard worden door variaties in herkenning van en binding aan de door CoV gebruikte cellulaire receptoren. SARS-CoV en SARS-CoV-2 maken gebruik van de ACE2-receptor, die onder andere tot expressie komt op alveolaire epitheelcellen en enterocyten.[24] MERS-CoV maakt gebruik van dipeptidylpeptidase-4 (DPP4; CD26) dat vooral aanwezig is op bronchiale epitheelcellen.[25]

Transmissie van SARS-CoV-2

Algemene transmissieroutes voor respiratoire virussen zijn ook van toepassing op respiratoire infecties door CoV bij de mens; specifieke informatie over transmissieroutes voor de verschillende virussen is er echter beperkt. Hier beschrijven we specifiek voor SARS-CoV-2 meer details.

De transmissie van mens naar mens van SARS-CoV-2 gaat via druppels (gefaciliteerd door niezen en hoesten) met mogelijk een aanvullende rol van aerosolen (zoals gevormd bij aerosolvormende handelingen in zorginstellingen). In de bovenste luchtwegen wordt de hoogste virusconcentratie vooral in de eerste dagen na infectie bereikt.[26,27] Daarnaast zijn er aanwijzingen dat in deze periode grote hoeveelheden virus in het speeksel gedetecteerd kunnen worden.[28] Dit kan deels de gerapporteerde transmissies in de pre- en/of asymptomatische fase verklaren.[29] Het precieze aandeel van overdracht bij daadwerkelijk volledige afwezigheid van symptomen is nog onduidelijk.

Hoewel SARS-CoV-2-RNA soms detecteerbaar is in bijvoorbeeld feces en plasma, is het nog onduidelijk in hoeverre deze materialen daadwerkelijk infectieus zijn en wat de effectiviteit van deze transmissieroutes (bijvoorbeeld feco-oraal) zou zijn. Hetzelfde geldt voor transmissie via besmette oppervlakten en voorwerpen. Afhankelijk van de omgevingscondities zijn infectieuze SARS-CoV-2-partikels buiten het lichaam enige tijd stabiel.[30] Transmissie na uitscheiding van het virus in de omgeving van een patiënt is daarom een theoretische mogelijkheid.

Diagnostiek van SARS-CoV-2

Directe diagnostiek

Moleculaire detectie van het virale RNA in patiëntmateriaal is de gouden standaard voor diagnostiek. Dit gebeurt routinematig door het toepassen van (real-time) reverse-transcriptase (RT)-qPCR op monsters uit de bovenste luchtwegen, zoals een uitstrijk van de naso- of orofarynx.

Voor SARS-CoV-2 is gebleken dat het virus bij een infectie die langer dan één week bestaat, minder frequent in de bovenste luchtwegen kan worden aangetoond. In dergelijke gevallen zou materiaal uit de onderste luchtwegen, zoals een sputum van goede kwaliteit of een bronchoalveolaire lavage, de voorkeur kunnen hebben voor het vaststellen van infectie. Het virus kan ook in andere lichaamsmaterialen gedetecteerd worden, zoals feces en plasma. Langdurige uitscheiding van het virus in feces kan vooral relevant zijn bij patiënten met een langer bestaand ziektebeeld waarbij de diagnose niet gesteld kan worden op luchtwegmateriaal.[31]

Indirecte diagnostiek

Serologische testen spelen vooral bij een langdurige epidemie of pandemie een belangrijke rol in de klinische diagnostiek waarbij ze ondersteuning kunnen bieden bij een negatieve PCR-uitslag van een langer bestaande infectie en/of bij het vaststellen van (asymptomatisch) doorgemaakte infecties.[22] Onderzoek naar de beste technieken en mogelijke toepassingen van het gebruik van antistof testen op serum of antigeentesten op luchtwegmateriaal is op dit moment in volle gang. Serologische diagnostiek zal bijdragen aan een groter epidemiologisch inzicht in het verloop van de pandemie. Verder kan serologie inzicht verschaffen in het klinisch spectrum van doorgemaakte infecties binnen de bevolking.

Ook het radiologisch vaststellen van typische kenmerken van pneumonie, vooral op basis van een CT-scan, kan eveneens tot de indirecte diagnostiek gerekend worden.[32] Deze benadering kan, ondanks zijn aspecifieke karakter voor CoV-infecties, een nuttige aanvulling zijn op de microbiologische diagnostiek, vooral in de situatie dat de lagere luchtweginfectie de gevoeligheid van virusdetectie in de bovenste luchtwegen verlaagt.

Therapie en preventie van SARS-CoV-2

Er zijn tot op heden geen geregistreerde medicijnen of vaccins beschikbaar voor de behandeling of preventie van COVID-19. Bij patiënten met een ernstige infectie is vooral een ondersteunende therapie van toepassing. Als aanvulling hierop kan op dit moment in Nederland alleen bij specifieke patiëntenpopulaties via compassionate use in studieverband remdesivir, een nucleosideanaloog, worden toegediend. Tot op heden zijn studieresultaten over de klinische effectiviteit van dit middel nog niet volledig eenduidig. Een recente interim-analyse van een grote Amerikaanse studie zou tonen dat de behandelgroep geassocieerd is met sneller klinisch herstel.[33] Effectiviteit *in-vivo* van antivirale therapie is eerder beschreven in een dierenstudie, waarbij katten geïnfecteerd met FIPV werden behandeld met een proteaseremmer.[34]

Chloroquine en de minder toxische variant hydroxychloroquine, normaliter vooral toegepast respectievelijk bij profylaxe en behandeling van malaria en reumatische aandoeningen, zijn middelen waarbij *in-vitro* effectiviteit tegen CoV is beschreven. Het gebruik van deze middelen *in-vivo* voor de behandeling van COVID-19 wordt inmiddels echter ontraden wegens consistent onbewezen effectiviteit in klinische studies in combinatie met evidente cardiotoxiciteit (verlenging van QT-tijd).[35]

Vaccins worden momenteel langs meerdere klassieke en innovatieve wegen ontwikkeld, gedeeltelijk met enkele succesvolle veterinaire CoV-vaccins als voorbeeld, zoals het sinds de jaren 90 commercieel beschikbare TGEV-vaccin voor varkens.[36] Hoewel het onderzoek op een enorme schaal plaatsvindt, met een honderdtal vaccinkandidaten, blijft het moeilijk te voorspellen of en wanneer er een werkzaam en veilig vaccin beschikbaar komt dat een rol zal kunnen spelen in het terugdringen van de pandemie.[37]

Op basis van klinische rapportages zijn er

aanwijzingen dat toediening van convalescent plasma met neutraliserende antistoffen effectief kan zijn voor het klaren van de virusconcentratie bij ernstig zieke patiënten.[38,39] Klinische studies op dit gebied zijn momenteel wereldwijd volop gaande (zoals in Nederland de CONCOVID-studie).

Over de mate en duur van beschermende immuniteit na een doorgemaakte infectie wordt op dit moment nog uitgebreid gespeculeerd. Een zekere vorm van bescherming na een recente infectie met dezelfde virusstam ligt voor de hand. Op dit moment is er nog onduidelijkheid over, onder andere, de te verwachten antistoftiter na symptomatische versus asymptomatische infectie, hoe lang deze antistoffen persisteren en de minimaal benodigde titer voor bescherming. Recente aanwijzingen voor een T-celgemedieerde afweer tegen SARS-CoV-2 bieden inzicht in potentiële langdurige cellulaire immuniteit, die relevant zou kunnen zijn voor vaccinontwikkeling.[40] Daarbij dient bedacht te worden dat het gaat om een slijmvliesinfectie, waarbij in de pathogenese een viremische fase geen gegeven is. Dit stelt hoge eisen aan de opgewekte lokale immuniteit tegen deze infectie.

Conclusie

Sinds de ontdekking van humane coronavirussen in de jaren 60 kennen wij deze bij de mens vooral als een seizoensgebonden verwekker van milde verkoudheidsklachten. Hier kwam drastisch verandering in aan het begin van de 21e eeuw met het opduiken in de menselijke populatie van eerst SARS-CoV in 2002, daarna MERS-CoV in 2012, gevolgd door de huidige SARS-CoV-2-uitbraak in 2019.

Een wereldwijde inspanning van ongekeerde omvang is momenteel gericht op onderzoek naar de verschillende facetten van SARS-CoV-2 en de infectieziekte die het veroorzaakt. Vooral nieuwe ontwikkelingen op het gebied van antivirale middelen en vaccins, naast serologisch onderzoek naar (groeps-)immuniteit na doorgemaakte infecties, zullen een belangrijke rol spelen in de volgende fase van de pandemie. Wat op dit moment in ieder geval duidelijk is, is dat de wereld nog lange tijd in de ban van COVID-19 zal blijven.

Referenties

1. Perlman S, Gallagher T, Snijder EJ. *Nidoviruses*. 2008: ASM Press.
2. Saberi A, et al. A planarian nidovirus expands the limits of RNA genome size. *PLoS Pathog*. 2018;14:e1007314.
3. International Committee on Taxonomy of Viruses. Positive Sense RNA Viruses; Nidovirales. 18-05-2020; Available from: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/219/nidovirale.
4. Schmidt A, Wolff MH, Weber O. Coronaviruses with Special Emphasis on First Insights Concerning SARS. *Coronavirus infections in veterinary medicine*. 2005, Birkhäuser Basel.
5. Bergmann CC, Lane TE, Stohman SA. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off. *Nature reviews. Microbiol*. 2006;4:121-32.
6. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966;121:190-3.
7. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J*. 1965;1:1467-70.
8. Lau SK, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:14040-5.
9. Peiris JS, et al. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349:2431-41.
10. Van der Hoek L, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10:368-73.
11. Fouchier RA, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:6212-6.
12. Woo PC, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79:884-95.
13. Lau SK, et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2063-71.
14. Zaki AM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012. 367:1814-20.
15. Kim KH, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) outbreak in South Korea, 2015: epidemiology, characteristics and public health implications. *J Hosp Infect*. 2017;95:207-13.
16. Memish ZA, et al. Middle East respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*, 2020. 395:1063-77.
17. World Health Organization. Coronavirus disease. (COVID-2019) situation reports. [08-06-2020]; Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
18. Zhou P, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. 579:270-3.
19. Liu P, et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)? *bioRxiv*. 2020:2020.02.18.954628.
20. Petrosillo N, et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>.
21. Spiezia L, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost*. 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1710018.
22. Verity R, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:669-77.
23. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92:552-5.
24. Hamming I, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631-7.
25. Lu G, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*. 2013;500:227-31.
26. He X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Med*. 2020;26:672-5.
27. Zou L, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Eng J Med*. 2020;382:1177-9.
28. To KK, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;5:565-74.
29. Arons MM, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Eng J Med*. 2020;382:2081-90.
30. Chin AWH, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe*. 2020;1:e10.
31. Zhang W, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:386-9.
32. Zhou S, et al. Imaging features and evolution on CT in 100 COVID-19 pneumonia patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020:1-9.
33. National Institutes of Health. NIH clinical trial shows Remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19. 2020 18-05-2020; Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>.
34. Kim Y, et al. Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor. *PLoS pathogens*, 2016;12:e1005531-e1005531.
35. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 24;3(4):e208857.
36. Gerdtz V, Zakhartchouk A. Vaccines for porcine epidemic diarrhea virus and other swine coronaviruses. *Vet Microbiol*. 2017;206:45-51.
37. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020;52:583-9.
38. Duan K, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:9490-6.
39. Shen C, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;323:1582-9.
40. Grifoni A, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;S0092-8674(20)30610-3.

Hoe snel kan het gaan?

Peter Schneeberger

De samenvatting

We stonden een maand lang in de commando-stand. Bij de beperkte middelen en de haperende logistiek was elk besluit een compromis. De veiligheid van de patiënt en de veiligheid van de medewerker moesten worden afgezet tegen de uitvoerbaarheid van de zorg. Hoe om te gaan met de lading afgekeurde mondkapjes verspreid in ons ziekenhuis door de overheid? Hoe om te gaan met een tekort aan medewerkers door uitval? Gelukkig was er altijd de menselijke maat bij de aanpak. We zagen uitgeknepen gezichten naast enthousiaste klussers op de IC. Ondertussen werden we gebombardeerd met cijfers en talkshows waar selfmade instantvirologen figureerden tussen de hotemetoten. Het voelde als een knipperlicht, uit en thuis en aan en uit. Aan het eind van de dag op de fiets naar huis zorgde voor een vast moment voor reflectie. Tot slot komt het besef dat de situatie verbetert en ook veel patiënten op de IC aan de beterende hand zijn. Dan rijst de vraag wat de effecten op de lange termijn zullen zijn voor zowel de zorg als de samenleving. Al met al ook een zeer emotionele epicurve.

De aanleiding

Het is de laatste week van februari 2020. Brabant komt bij van het carnaval en het griepseizoen loopt ten einde. Na China is er nu veel corona in Noord-Italië. Bruno Bruins, op dat moment nog minister, maakt via de televisie bekend dat in Nederland de eerste coronapatiënt is gediagnosticeerd. Om vroegtijdig ongemerkte coronatransmissie op te sporen, begint vanaf dat moment het Jeroen Bosch Ziekenhuis (JBZ, Den Bosch) en Ziekenhuis Bernhoven (Uden) naast de influenzadiagnostiek, een corona-PCR in te zetten bij patiënten met verdenking op griep. Begin maart is nog 35 procent van de testen positief voor influenza maar zijn inderdaad ook de eerste monsters positief voor het coronavirus, in Den Bosch

3 op de 204, in Uden 5 op de 80 monsters. Aan het einde van die eerste week in maart zijn in Ziekenhuis Bernhoven 17 patiënten positief met corona. Geen van de patiënten voldoet aan de casusdefinitie die het Landelijk Centrum Infectieziekten (LCI) op dat moment hanteert, koorts en luchtwegklachten en een verblijf in China of Noord-Italië.

De eerste positieve uitslagen

Op de avond van 3 maart krijgen wij de eerste drie positieve uitslagen in Bernhoven. Samen met de deskundige infectiepreventie lokaliseren wij de patiënten, om zo de artsen, verzorgenden en patiënten te informeren en om de juiste isolatiemaatregelen en contactonderzoeken te implementeren. De afhandeling van die eerste drie positieve uitslagen verloopt die avond moeizaam. De betrokken dienstdoende specialisten voelen zich niet vertrouwd genoeg met de materie om de uitslag door te geven. Reden voor ons om tijdens deze acute situatie zelf de patiënten en familie te informeren. Eén patiënt, die met ontslag is, bellen wij thuis met het advies om contact op te nemen met de GGD. Een andere patiënt lijdt aan dementie en kan het bericht niet bevatten en de derde patiënt ligt aan de beademing op de IC. De echtgenote van de patiënt op de IC, die zelf ziek is met corona-achtige verschijnselen, reageert verslagen. Dit laatste vooral vanwege de beperkingen van de bezoeksregeling door haar eigen ziekteverschijnselen. Tegelijkertijd is er onrust bij de verpleegkundigen over inadequate beschermende maatregelen bij het contact met deze onverwacht positieve patiënten.

Regionaal Laboratorium Medische Microbiologie en Infectiepreventie, dr. P.M. Schneeberger, arts-microbioloog Ziekenhuis Bernhoven, Jeroen Bosch Ziekenhuis. Correspondentieadres: p.schneeberger@jbz.nl.

De epicurve

De explosieve toename van patiënten in die eerste week leidt direct tot logistieke problemen bij de opvang van coronaverdachte patiënten op de SEH en bij de uitvoering van isolatiemaatregelen. Contactonderzoeken stapelen zich op en het doorgeven van de uitslagen naar specialisten huisartsen, verpleeg- en verzorgingstehuizen en GGD kost veel tijd. Aan het einde van deze hectische week, op de zaterdag, is het besef van de consequentie van de potentieel explosieve toename nog niet doorgedrongen in het Udense Outbreak Management Team (UOMT). Bij mijn thuiskomst die avond begroet mij een jolige vriendenclub op weg naar een verjaardagsfeest. Mijn bedenkelijke blik, die niemand zal zijn ontgaan, kwam door mijn gevoel te leven in andere wereld met een stilte voor de storm. Na een rusteloze nacht heb ik de tijd genomen om goed voorbereid met data het UOMT te tonen dat het op deze locatie uit de hand zou gaan lopen. Aan het einde van de eerste week van maart is, op basis van postcode van de eerste 17 positieve patiënten duidelijk, dat de omgeving van Bernhoven een coronahotspot is. Het relatief kleine ziekenhuis krijgt met een verdubbelings-tijd van drie dagen te maken, met een steile opgaande curve nieuwe coronapatiënten zonder uitzicht op de top. De bespreking op de zondag heeft het gewenste effect. Wij spreken af om het ziekenhuis zoveel mogelijk op coronazorg voor te bereiden. De data zijn vervolgens besproken met de directeur, die deze op zijn beurt heeft voorgelegd aan het Regionaal Overleg Acute Zorgketen (ROAZ) en Jaap van Dissel.

De respons

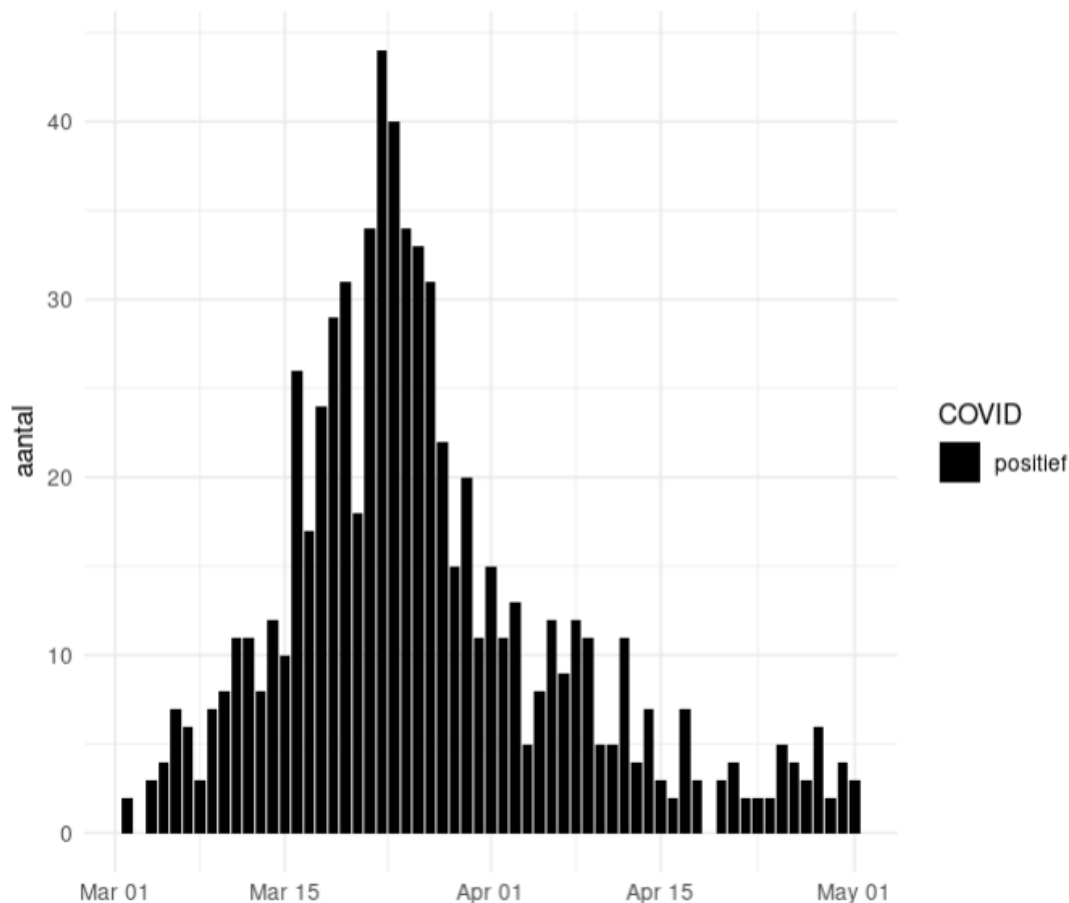
Gedurende week twee werd 10 procent van alle positieve coronapatiënten in Nederland in Bernhoven (adherentiegebied omvat circa 280.000 personen met circa 130 bedden) gediagnosticeerd. Het naburige JBZ heeft in verhouding toch veel minder positieve patiënten. Binnen Bernhoven gaan werkgroepen aan de slag met de omzetting naar coronazorg. Vanuit ons oogpunt is de oprichting van een coronasupportteam zeer nuttig. Dit team belt alle uitslagen met de benodigde informatie door. Er is tevens een intensieve samenwerking met de HR-afdeling om medewerkers te instrueren en te coachen tijdens de moeilijke werkomstandigheden. Er komt een diagnostische straat in een tent voor de SEH om de

toestroom op te vangen. Het overplaatsen van patiënten naar ziekenhuizen in regio's met lage incidentie blijft lastig en tijdrovend. Overplaatsing wordt des te meer noodzakelijk als blijkt dat initieel milde ziektebeelden vaak toch later leiden tot gecompliceerde ziekenhuisopnames met lange duur. Het is een simpele rekensom om tot de conclusie te komen dat met meer dan 15 nieuwe opnames per dag het ziekenhuis verstopt zal raken. Op 9 maart nemen de Noord-Brabantse burgemeesters beperkende maatregelen. Er wordt dan door hen nog schertsend van een zevendaagse onthouding gesproken.

De omzetting

Op 12 maart volgen de eerste overheidsmaatregelen. Op 16 maart spreekt premier Rutte de natie toe en op 20 maart wordt landelijk beleid gerealiseerd voor de verspreiding van opgenomen patiënten om zo de Brabantse ziekenhuizen te ontlasten. De diagnostische straat, met efficiënte opvang en snelle diagnostiek maakt ook snel doorverwijzen mogelijk. Tijdens de piek aan het einde van derde week in maart test 86 procent van de geteste patiënten op de SEH positief. De aan- en afvoer van patiënten met ambulances en helikopters is uiteindelijk dusdanig efficiënt georganiseerd dat bij het werkbezoek van de minister de logistieke opvang op de SEH kan worden getoond met een vrijwel leeg beddenhuis. Bij de acties om gelijke pas te houden met de kliniek wordt het laboratorium van de medische microbiologie geconfronteerd met het uiterste van het haalbare, mede omdat relatief simpele testen snel uitverkocht zijn en men moet improviseren met nieuwe diagnostische platforms. De explosieve toename zorgt ook voor grote druk op de GGD, die moet adviseren over isolatie van patiënten en contacten in de thuissituatie. Het per batch beschikbaar maken van uitslagen en overzichten, voor de supportteams, bedrijfsartsen en GGD via de door ons ontwikkelde corona-app helpt de logistiek enorm. De huisarts neemt ook deel aan het UOMT waarbij duidelijk wordt dat ook de huisartsenzorg onder grote druk staat door toeloop van patiënten en uitval van medewerkers op de praktijk. In het ziekenhuis test 30 procent van de medewerkers met klachten positief.

Figuur 1. Patiënten positief getest voor COVID in Bernhoven, van 1 maart tot 1 mei 2020



De buitenwereld en het keerpunt

Tijdens het weekend van 21 maart piekt het aantal nieuwe coronapositieve patiënten zeer snel tot boven de 40 per dag (zie figuur 1). In de twee opeenvolgende weken neemt dat aantal ook weer snel af naar 10 tot 15 per dag. Intussen worden op 23 maart door het kabinet strengere maatregelen afgeroepen. De langdurige zorg voor de coronapatiënt op de afdeling en op de IC krijgt de overhand. De reductie van het aantal nieuwe patiënten gaat gepaard met een enorme toename van steunbetuigingen, bloemen, fruit en spandoeken en belangstelling van de pers. Daarnaast zorgt het contrast van de drukte van het werk in het ziekenhuis en de sociale versoering voor een bevreedend effect.

Tevens lijkt er een enorme uitstraling uit te gaan naar de mogelijkheden van de diagnostiek. Testen, testen, testen, wordt zomaar het nieuwe adagium. Wat exact de consequenties en de houdbaarheid van een positieve of een negatieve uitslag zou kunnen zijn, is nog niet duidelijk.

Tot slot

Als we vanuit ons gevoel over epidemieën niet proactief waren gaan screenen en hadden vastgehouden aan de casusdefinitie van het LCI, hadden we nog meer achter de feiten aangelopen. De haard was uiterst heftig en zeer geconcentreerd rondom Uden. Daarbij komt dat dertig procent van de patiënten (gemiddelde leeftijd 79 jaar) die zich in de piekperiode op de SEH presenteerden, binnen 30 dagen was overleden, wat ongekend is in ons deel van de wereld in deze tijd. Het lokale aspect was een geluk bij een ongeluk, omdat daardoor de mogelijkheid behouden bleef om patiënten over te plaatsen naar andere regio's. Als de epidemie zich in deze vorm tegelijkertijd in een groter gebied in Nederland had gemanifesteerd, was de zorg vastgelopen.

Wat blijft openstaan is een verklaring voor de snelle daling in Uden na de piek van 21 maart. De eerste relatief milde maatregelen in Brabant zijn aangekondigd op 9 maart. Pas op 20 maart zijn omvangrijkere landelijke maatregelen getroffen.

De inzet van de medewerkers in het ziekenhuis in deze kritieke situatie was bewonderenswaardig. Op de werkvloer moest worden gewerkt met standaard preventieve maatregelen met beperkte middelen in situaties waar de anderhalvemeterregel onuitvoerbaar was. Daarnaast bleek dat in Bernhoven een groot aantal door de overheid geleverde mond-neusmaskers waren gebruikt die niet voldeden aan de gestelde normen. Tot slot, wat nu opvalt is dat de coronaspecifieke richtlijnen van de beroepsverenigingen dreigen door te schieten. De richtlijnen schrijven hele specifieke maatregelen voor om coronatransmissie te voorkomen in plaats van te mikken op algemene voorzorgsmaatregelen. Wat te doen met deze richtlijnen op de lange termijn of bijvoorbeeld bij de volgende influenza- en coronapijk? Het doet mij persoonlijk heel erg denken aan de richtlijnen die werden opgesteld bij het begin van de aidsepidemie, waarbij goede zorg alleen geleverd zou kunnen worden als de serostatus van de patiënt bekend was. Dat bleek achteraf evenmin houdbaar, maar vooral ook niet nodig.

Coronatijd in het moleculair-diagnostisch laboratorium

Wil van der Reijden en Ruud Jansen

Op donderdag 30 januari jongstleden bestelden we een drietal oligo's. Twee primers en een probe. Van die laatste niet een té grote hoeveelheid want het gaat toch weer om een paar honderd euro en dat voor een PCR waarvan we geen idee hadden of we die ooit gingen gebruiken. De oligo's waren bedoeld voor het zogeheten Wuhan-coronavirus en er moest nog een validatievoorstel worden opgesteld, zo staat te lezen in de notulen van het technisch laboratoriumoverleg van die dag. Vervolgens was met hulp van collega's uit het LUMC de PCR (inclusief confirmatie-PCR's) operationeel gemaakt en werd de validatie afgerond.

Inmiddels was al bekend dat de uitbraak in Wuhan serieus was. Het leek weliswaar nog ver weg, maar de uitbraken met SARS en MERS eisten destijds vele levens. SARS en MERS hebben Nederland echter nooit bereikt, en het besluit om de oligo's voor het Wuhan-coronavirus toch maar te bestellen deed ons twijfelen of het geen weggegooid geld was. De oligo's voor MERS zijn immers ook nooit aangeraakt en zitten nog in de vriezer.

Telefoontje

Op 27 februari werd de eerste patiënt in Brabant positief bevonden en drie dagen later kregen we het eerste verzoek voor een PCR-bepaling binnen. De verantwoordelijke arts-microbioloog had op de avond waarop we deze eerste test uitvoerden, de maandelijkse vergadering van de medische staf, waarin de opname van een voor COVID-19-verdachte patiënt besproken werd. Hij verzocht om die uitslag ook tijdens die vergadering door te bellen. Die avond zagen we in de PCR-run behalve de positieve controle nóg een curve: die van de patiënt. Onze eerste positieve patiënt was, na confirmatie uiteraard, een feit en de arts-microbioloog kreeg tijdens de stafvergadering zijn telefoontje. Het voelde een beetje als

het briefje van Bruins. Het was weliswaar spannend, maar wat ging dit betekenen? Dat weten we nu.

Alarmbel

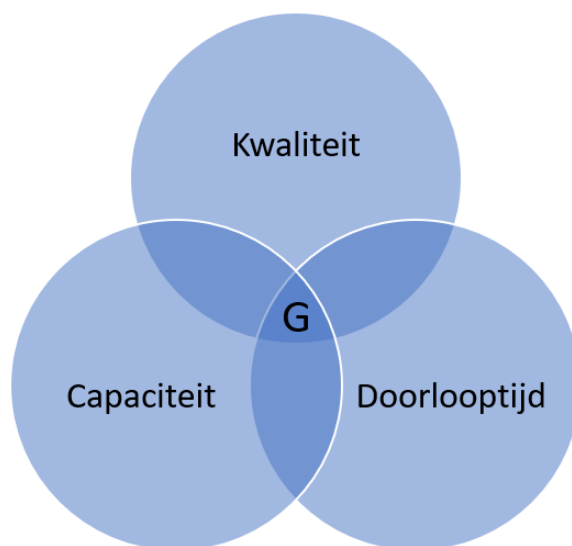
Toch broedde er al iets. Er deden berichten de ronde dat enkele grote leveranciers van RNA/DNA-extractiematerialen tegen tekorten gingen lopen. Nu wil het geval dat ons laboratorium juist géén gebruikmaakt van die betreffende leveranciers. Met andere woorden, er leek geen belemmering in het uitbreiden van de PCR voor SARS-CoV-2 naar misschien wel tientallen per dag. Toch bevreesdde het dat we enige weken later een telefoontje kregen van onze leverancier van RNA/DNA-extracties dat we "in verband met allocering van materialen" onze standing-order iets zouden moeten oprekken om levering te kunnen garanderen. Er kon niet bij verteld worden om welke materialen het dan zou gaan. Dit was een alarmbel die we nog niet eerder gehoord hadden. Want op zo'n moment kom je aan een wezenlijk onderdeel van de (moleculaire) diagnostiek: spullen.

Extractievrije PCR-methode

De medisch-microbiologische diagnostiek is in Nederland gevat in het ISO15189-kwaliteitssysteem en borgt samen met andere regelingen en richtlijnen zowel de kwaliteit aan de laboratoriumtafel als de levering van de resultaten aan het zorgsysteem op een veilige en betrouwbare wijze, opdat de zorg voor de patiënt optimaal en zonder restricties is. Hierin zijn in

Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem, dr. W.A. van der Reijden, dr. R. Jansen, beiden medisch-moleculair microbiologen. Correspondentieadres: W.A. van der Reijden (w.vdreijden@streeklabhaarlem.nl).

Figuur 1. De garantie (G) voor het leveren van diagnostiek wordt bepaald door een evenwicht tussen capaciteit en doorlooptijd, waarbij de kwaliteit een constante factor is. In een ideale situatie heeft de bestaande capaciteit geen invloed op de doorlooptijd.



ieder geval drie pijlers aan te wijzen: kwaliteit, capaciteit en doorlooptijd (figuur 1).

Een onbalans in deze drie pijlers zal de grootte van driehoek G echter doen verkleinen. Hierin is de parallel zichtbaar met de capaciteit van de intensive-careafdelingen. Wanneer de vraag naar capaciteit te groot wordt, zullen keuzes in kwaliteit en doorlooptijd gemaakt moeten worden om G te handhaven, hetgeen kan leiden tot triageren. Geen wenselijke situatie.

In ons laboratorium is gekozen voor een aanvankelijk drie-, later viersporenbeleid om die capaciteit én doorlooptijd te borgen bij een behoud van kwalitatief gegarandeerde diagnostiek (G):

1. inzetten van externe capaciteit van niet-medisch-microbiologische laboratoria (niet-MML);
2. inzetten van extractie- en pipetteercapaciteit van andere diagnostiek (onder meer SOA);
3. versneld valideren en implementeren van reeds aangeschafte maar nog niet geïmplementeerde extractierobot(s);
4. opzetten van een extractievrije PCR-methode.

Uiteindelijk hebben we tot nu toe geen gebruik hoeven te maken van de extractiecapaciteit van een niet-MML. Vooral omdat de gewenste

doorlooptijd moeilijk realiseerbaar zou zijn. Het omzetten van de bestaande extractiemethoden kon bij ons te weinig capaciteit opleveren, ook omdat de normale diagnostiek bleef doorlopen, al was de omvang hiervan wel minder dan gebruikelijk en kon de implementatie en inzet van een reeds aangeschafte extractierobot ook wat druk van de ketel halen. Uiteindelijk heeft het opzetten van een extractievrije PCR-methode het mogelijk gemaakt om de gewenste capaciteit, met de gewenste doorlooptijd en kwaliteit te halen. Deze handmatige(!) methode eist dat er secuur gelet moet worden op de verwerking van de monsters, om contaminatie en monsterverwisseling te voorkomen. Confirmatie van positieve materialen vanaf het primaire materiaal is daarbij noodzakelijk. Het heeft een flinke inspanning gevergd van de medisch-moleculair microbiologen en labmanagers, maar vooral ook van de moleculair analisten om deze omslag te maken. Immers, de gehele logistiek moet worden aangepast, de kwaliteitsborging gegarandeerd, en de werktijden verruimd. Dit geldt niet alleen voor het moleculaire laboratorium, maar ook voor het verplegend personeel, de administratie en de bodes, die deze stortvloed aan monsters afneemt, registreert en aflevert.

700 monsters dagelijks

Niet alleen in het laboratorium, ook aan het bed van de patiënt blijken tekorten te ontstaan: afnamematerialen! De vertrouwde en gevalideerde e-swab blijkt door de fabrikant al snel niet meer te leveren, wat tot gevolg heeft dat er een bonte verzameling aan afnamemedia binnenkomt via zes verschillende ziekenhuizen, twee GGD'en, de VVT's (verpleeg- en verzorgingshuizen) en huisartsenposten, die elk wisselende voorraden hadden en ook zelf receptacula aanschaffen naast de door ons uitgeleverde swabs. De geschiktheid voor virusdetectie kan daarom pas achteraf gevalideerd worden, dus nadat de eerste patiënten hiermee zijn bemonsterd en de testen zijn uitgevoerd. Niet de volgorde die je wenst, maar in crisistijd lukt vooraf valideren niet altijd en soms waren rectificaties nodig. Werkwijzen rond de monsterbewerking zijn keer op keer aangepast.

De analisten konden het aan om dag na dag 700 monsters te verwerken geleverd in wel tien verschillende receptacula! Welk geautomatiseerd platform met zijn veelal fabrikanteigen receptaculum en werkwijze kan die flexibiliteit leveren?

Lessen

Inmiddels is het eind april en neemt de vraag naar coronadiagnostiek langzaam af. Deze afname houdt gelijke tred met de afname van de aantallen opgenomen patiënten. Een veel sterkere afname is er in het aantal positieve monsters, want er worden nu steeds meer personeelsleden van zorginstellingen bemonsterd en gelukkig zijn deze veelal negatief voor het coronavirus. De voorspellingen van het toekomstige aantal monsters voor coronadiagnostiek zal naar verwachting meedeinen met de bezetting van de intensive-careafdelingen, maar ook met de uitbreiding van het testbeleid zoals door de overheid nu wordt ingezet. Op basis hiervan kunnen we ons vanaf nu beter voorbereiden, of anders gezegd: ons niet meer laten verrassen. Wanneer de rust straks weer iets terugkomt, moet er aandacht besteed worden aan de opschaalbaarheid van onze laboratoria. We hebben geleerd dat hierbij een vergaande onafhankelijkheid van de gebruikelijke leveranciers noodzakelijk is. Lysisbuffers of reagenscartridges, maar ook afnamematerialen en transportmedia horen geen belemmering te vormen voor deugdelijke diagnostiek, zeker niet bij een pandemie zoals we die nu meemaken. De verantwoordelijkheid voor de kwaliteit

en continuïteit van diagnostiek ligt immers bij het laboratorium en kan niet bij de leverancier worden gelegd. Het laboratorium moet dan ook in staat blijven om zijn eigen generieke materialen te gebruiken om die continuïteit van zorg te kunnen garanderen. De patiënt heeft dan ook nog steeds baat bij een goede kwaliteit en de ISO15189-normering heeft daarmee zijn nut bewezen. De CE-IVD-certificering heeft tot op heden echter geen rol gespeeld in het snel aantonen en monitoren van dit nieuwe virus; de zogeheten Corman-test (voor het aantonen van SARS-CoV-2) was namelijk al binnen enkele dagen na het vrijgeven van de RNA-sequentie opgezet en wereldwijd gedeeld met de laboratoria. Wanneer op die certificering gewacht had moeten worden, stonden we nu pas aan het begin van het uitgebreid en laagdrempelig testen. Als de CE-IVD-certificering in de toekomst – als de rust op het laboratorium en in het land teruggekeerd is – weer een issue is, mag het belang ervan opnieuw verdedigd worden door de voorstanders ervan, maar nu met de ervaringen tijdens de coronacrisis vers in het geheugen.

Voorspellen van het aantal opnames van patiënten met COVID-19

De rol en het gebruik van modellen

Bastiaan Van der Roest, Noortje Godijk, Mirjam Kretzschmar, Ganna Rozhnova, Martin Bootsma

Sinds de vaststelling van het SARS-CoV-2-virus in december 2019 is het aantal wiskundige modellen over dit virus sterk toegenomen. Vele wiskundigen pogen de verspreiding van het virus en het effect van maatregelen om verspreiding te beperken, te voorspellen. Sommige van deze modellen worden gebruikt om politici advies te geven over strategieën om het land door de epidemie heen te leiden. Een duidelijk voorbeeld hiervan is de start van de zogeheten ‘intelligente lockdown’ halverwege maart, gebaseerd op adviezen van het Outbreak Management Team.

Belangrijke resultaten van wiskundige modellen zijn het aantal besmettingen en het aantal met COVID-19 besmette individuen die zorg op een intensive care (IC)-afdeling nodig hebben. Om te bepalen hoeveel IC-bedden er nodig zijn voor met COVID-19-besmette patiënten, moeten we niet alleen weten hoeveel besmettingen er zijn, maar ook *wie van de besmette patiënten* opgenomen dienen te worden op de IC en *wat de duur van een IC-opname* is. Beide variabelen beïnvloeden de hoeveelheid IC-bedden die er landelijk bezet zijn en daarmee de druk op de zorg.

Maatregelen om transmissie te voorkomen, hebben echter een vertraagd effect op het aantal IC-opnames, vanwege de tijd tussen besmetting en opname. Voor goede schattingen van het aantal opnames van patiënten met COVID-19 zijn er dan ook gedetailleerde modellen nodig die rekening houden met de vertragingen in besmetting en opname. Daarnaast is het van belang dat een model representatief is voor de populatie waarover vragen gesteld worden. De grootte van een populatie, maar ook de leeftijdsstructuur van een populatie, zijn van belang. Niet alleen omdat de kans op een ernstige variant van de infectie leeftijdsafhankelijk is, maar ook omdat contacten

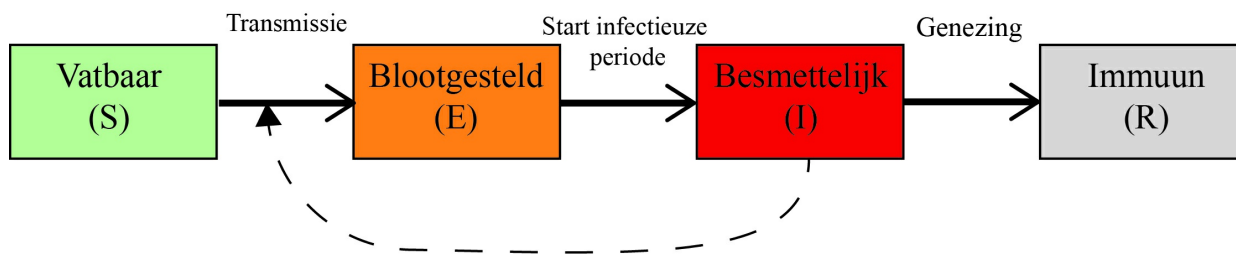
tussen individuen, en daarmee transmissie, leeftijdsafhankelijk zijn. Wanneer naast grootte en leeftijdsstructuur van een populatie, ook nog mate van transport en gezondheidszorg worden meegenomen als parameters van het model, worden de uitkomsten steeds gedetailleerder. Des te meer de virtuele kopie van een stad of land, dat wil zeggen het wiskundige model, lijkt op de realiteit, des te gedetailleerder de uitkomsten kunnen worden. Met dien verstande, dat een gedetailleerd model noodzakelijkerwijs ook veel parameters bevat en dat de betrouwbaarheid van een gedetailleerd model alleen hoger is als er goede schattingen zijn van de parameters. Als dat niet zo is, zoals bij een uitbraak van een nieuwe infectieziekte, zijn simpele modellen vaak beter, omdat die beter te begrijpen en te valideren zijn.

Het SEIR-model

Veel van de ontwikkelde modellen zijn varianten van het zogeheten SEIR-model. Het SEIR-model is een karikaturaal model voor de verspreiding van een besmettelijke ziekte in een populatie. De basisvariant van het SEIR-model houdt geen rekening met demografie, ruimtelijke of andere details van een populatie, maar het neemt wel mee dat iemand die besmet is, niet direct zelf besmettelijk of ziek is. Het model beschrijft een populatie van N individuen, waarbij individuen onderscheiden worden op basis van vier mogelijke

Universiteit Utrecht, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, B. van der Roest, G. Rozhnova, N. Godijk, M. Kretzschmar, M. Bootsma. Universiteit Utrecht, Faculteit Bètawetenschappen, departement Wiskunde, M. Bootsma. Correspondentieadres: M. Bootsma (M.C.J.Bootsma@uu.nl).

Figuur 1. Schematische weergave van het SEIR-model.



ziektetoestanden. Dit zijn de vatbaren (Susceptible) die de ziekte nog niet hebben doorgemaakt, latent geïnfecteerden (Exposed), oftewel individuen die nog geen symptomen hebben en nog niet besmettelijk zijn, besmettelijke individuen (Infectious) die vatbaren kunnen besmetten, en individuen die genezen zijn en immuun (Recovered).

Voor het gemak nemen we aan dat iedereen die de ziekte heeft doorgemaakt levenslang immuun is en niet zal terugkeren als vatbaar. Besmettelijke individuen die overlijden aan COVID-19 kunnen niemand meer besmetten en die scharen we dus onder de immune individuen in het R-compartiment. Hoewel dit er vreemd uitziet - genezing en overlijden zijn immers totaal verschillende gebeurtenissen - kunnen we het aantal mensen dat op een bepaald tijdstip is overleden aan de ziekte altijd bepalen als we de grootte van het R-compartiment kennen en weten welk deel van de mensen die de ziekte doormaakt, immuun wordt en welk deel overlijdt. Het SEIR-model

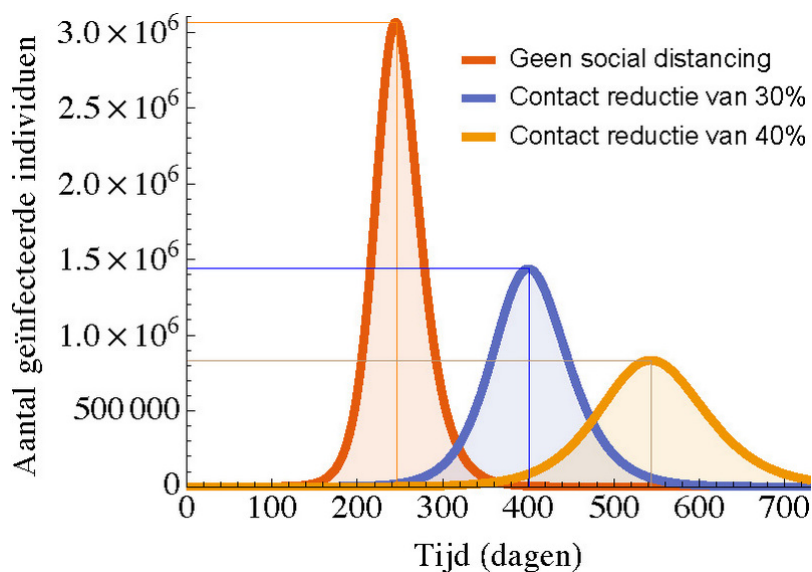
veronderstelt verder dat contacten willekeurig zijn, met andere woorden als 10 procent van de populatie besmettelijk is, is gemiddeld ook 10 procent van de contacten een contact tussen een vatbaar en een besmettelijk individu.

Het model zoals hierboven beschreven en weergegeven in figuur 1 bevat drie parameters, 1) de gemiddelde duur dat iemand in de latente periode zit, 2) de gemiddelde duur dat iemand besmettelijk is en 3) het basisreproductiegetal, R_0 , het gemiddeld aantal mensen dat door één besmet individu besmet wordt aan het begin van de epidemie wanneer (vrijwel) alle contacten van een besmettelijk individu met vatbare individuen zijn. Een R_0 groter dan 1 betekent dat het aantal besmettingen kort na de introductie van de ziekte stijgt en dat er een epidemie kan optreden, doordat een besmet individu meer dan één ander individu besmet. Als we starten met één besmettelijk individu (generatie 0), zijn er in generatie één, gemiddeld R_0 besmettelijke individuen, in

Tabel 1. Waarden van parameters met betrekking tot SARS-CoV-2-uitbraak.

Parameter	Notatie	Waarde	Eenheid
Basisreproductiegetal	R_0	2,5 [1,5]	
Transmissiesnelheid	β	$c\epsilon$	1/dag
Gemiddeld aantal contacten	c	13,85 [2]	individuen/dag
Transmissiekans per contact	ϵ	1,3%	
Duur latente periode	$1/\alpha$	4 [1,3,5]	dagen
Duur besmettelijke periode	$1/\gamma$	14 [4]	dagen
Letaliteit	f	1,0% [5]	
Populatiegrootte	N	17 miljoen	individuen

Figuur 2. Weergave van het effect van social distancing op het aantal geïnfecteerden bij de SARS-CoV-2-uitbraak in Nederland. Social distancingmaatregelen zijn genomen 30 dagen na het eerste besmettingsgeval. Het onderliggende model is beschreven door Teslya et al.[6]



generatie twee R_0^2 , in generatie drie R_0^3 enzovoort. Het aantal besmettelijke individuen per generatie groeit exponentieel aan het begin van de epidemie en binnen een paar generaties is het aantal besmettingen groot. Voor SARS-CoV-2 is het basisreproductiegetal in de orde van 2,5.[1,5]

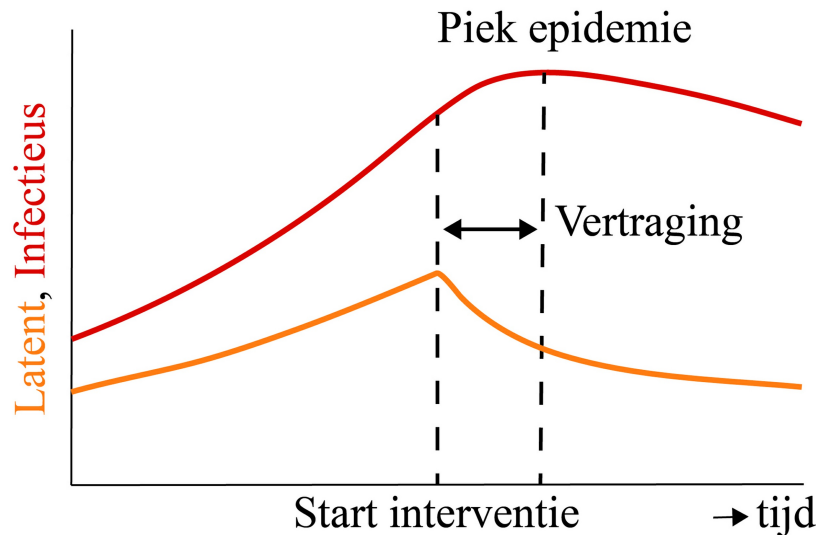
Een R_0 wordt daarnaast ook gebruikt om te berekenen hoeveel procent van de populatie immuun moet raken voor groepsimmunitet voor het SARS-CoV-2-virus. Als een percentage 100 ($1-1/R_0$) van de populatie immuun is - voor $R_0 = 2,5$ is dit 60% - is er groepsimmunitet en zal geen grote epidemie meer optreden als het virus opnieuw wordt geïntroduceerd. Wanneer een besmettelijk individu in afwezigheid van immunitet R_0 mensen besmet en een fractie $1/R_0$ van de populatie vatbaar is, zal dit individu gemiddeld precies één nieuw individu besmetten.

Zonder maatregelen en/of gedragsverandering, en uitgaande van het simpele SEIR-model, raakt bij een basisreproductiegetal van 2,5 uiteindelijk 89 procent van de populatie besmet; voor een gemiddelde duur van de latente periode van vier dagen en een gemiddelde duur van de infectieuze periode van 14 dagen is op de piek van de epidemie 18 procent van de populatie ziek (zie figuur 2). Ondanks de sterke simplificaties van het model en ondanks de opgebouwde groepsimmunitet, laat dit zien dat een ongecontroleerde epidemie niet wenselijk is, aangezien tijdens de piek van de epidemie dan ruim 3 miljoen inwoners

geïnfecteerd zijn. De reden dat er meer mensen besmet raken dan nodig om groepsimmunitet te krijgen is dat op het moment dat er groepsimmunitet is in de populatie, er nog heel veel besmettelijke individuen zijn. Deze mensen besmetten dan gemiddeld weliswaar per persoon minder dan één individu, maar ze besmetten nog een substantieel deel van de populatie.

Stel nu, zoals in werkelijkheid ook gebeurd is, dat er gedurende de fase waarin het aantal besmettingen nog exponentieel groeit, maatregelen worden genomen die de transmissie beperken. Dan heeft dit direct effect op het aantal nieuwe besmettingen, maar het aantal mensen dat infectieus is, blijft nog even stijgen en daalt pas na verloop van tijd (zie figuur 3). Dit effect treedt in versterkte mate op bij het aantal IC-opnames, omdat de tijd tussen besmetting en IC-opname groter is dan de tijd tussen besmetting en besmettelijk worden. Alleen uitgaande van R_0 is het dus niet mogelijk om te bepalen hoe snel het aantal IC-opnames daalt vanaf de introductie van maatregelen. Om het aantal IC-opnames te voorspellen is het noodzakelijk om voor de afgelopen weken per dag te weten hoeveel nieuwe besmettingen er die dag hebben plaatsgevonden in combinatie met een goed model dat beschrijft hoe lang het duurt voordat een besmet individu op de IC belandt en hoe lang een IC-patiënt daar verblijft. Zeker in het begin van de epidemie is er in al deze factoren een behoorlijke mate van onzekerheid en bevat de voorspelling van het aantal

Figuur 3. Schematische weergave van het vertraagde effect van interventies op het aantal besmettelijke individuen. In dit voorbeeld is verondersteld dat de interventietransmissie met 70 procent afneemt. R_0 is 2,5, de gemiddelde duur van de latente periode is vier dagen, de gemiddelde duur van de infectieuze periode is 14 dagen. De vertraging is in dit geval 4,8 dagen.



bezette IC-bedden ook een behoorlijke mate van onzekerheid.

In figuur 2 zien we dat een contactreductie van 30 en 40 procent leidt tot een lagere piek van het aantal geïnfecteerden en dat het langer duurt voordat de piek optreedt. Veel stringenter maatregelen, bijvoorbeeld een contactreductie van minstens 60 procent, zullen ervoor zorgen dat de epidemie de kop in wordt gedrukt.[6] Het nadeel is dat ook vrijwel niemand in de populatie immuniteit heeft opgebouwd en je deze contactreductie zult moeten handhaven totdat er een vaccin beschikbaar komt. Een alternatief is de epidemie gecontroleerd door de populatie te laten gaan. Aan de hand van een rekenvoorbeeld laten we zien dat dit enige jaren zal duren. Stel dat we in Nederland langdurig 600 IC-bedden reserveren voor COVID-19-patiënten en dat de gemiddelde IC-duur voor COVID-19-patiënten 30 dagen is. Van de 600 COVID-19-patiënten verlaten er dan gemiddeld $(600/30=)$ 20 per dag de IC. Dat betekent dat er ook maximaal 20 nieuwe patiënten op de IC opgenomen mogen worden zonder dat het aantal vereiste IC-bedden stijgt. Als gemiddeld 1 procent van de met SARS-CoV-2 besmette individuen op de IC belandt, dan mogen er per dag maximaal 2000 mensen besmet worden. Voor groepsimmuniteit moet 60 procent van de populatie de besmetting hebben gehad, dat correspondeert met 10 miljoen mensen. Het kost dus 5000 dagen van 2000 besmettingen per dag, om

groepsimmuniteit te krijgen. Deze simplistische berekening laat zien dat het vele jaren duurt voordat er groepsimmuniteit zal zijn.

Met dit simpele SEIR-model is het al mogelijk om het aantal geïnfecteerde individuen te voorspellen. Daarnaast is het ook mogelijk om effecten van maatregelen, in dit geval *social distancing*, in te bouwen in het model en het effect op het aantal geïnfecteerden te onderzoeken. Complexere modellen zijn nodig om de effecten van exitstrategieën te voorspellen als de maatregelen leeftijds- of tijdsafhankelijk zijn. Deze modellen zullen ook laten zien dat er langdurig maatregelen nodig zijn, maar gedifferentieerde interventies kunnen de impact van de maatregelen mogelijk wel verminderen.

Ander soort modellen

Het doorrekenen van een model zoals bovenstaande zal te allen tijde eenzelfde voorspelling geven. Om meer willekeurigheid toe te voegen, kunnen zogenoemde stochastische modellen gebruikt worden. Deze modellen werken op basis van het gooien van een virtuele munt of bijvoorbeeld een vatbaar individu besmet raakt wanneer deze in contact komt met een besmettelijk individu. Meer willekeurigheid maakt het model realistischer, en vergroot de onzekerheid over de hoeveelheid IC-opnames.

Realistische modellen die de IC-capaciteit willen voorspellen, zullen meer detail moeten bevatten

dan het basis-SEIR-model: Individuen worden vaak onderverdeeld in populatiegroepen gebaseerd op onderlinge overeenkomsten als geslacht, leeftijd, en risicofactoren. Opsplitsen is zinvol als uit goede data is gebleken dat er associaties bestaan tussen populatiefactoren en IC-opname, zoals bij leeftijd het geval is gebleken. Het blijven opsplitsen van populatiegroepen in meer representatieve subpopulaties zal de realiteit beter weergeven, maar maakt een model toenemend gecompliceerder. Een andere manier om naar de populatie te kijken is het gebruik van Individual Based Models (IBM's). Hier wordt aan elk individu een bepaald aantal regels toegeschreven over hoeveel contacten ze hebben, wat voor transport ze gebruiken en wat ze in een dag kunnen doen. Elk individu heeft dan de vrijheid om zich uniek te gedragen, wat het model dichter bij de realiteit brengt. Een groot nadeel van deze modellen is dat er veel data nodig is over individuen en een model met een grote populatie al snel erg gecompliceerd wordt.

Welk model te kiezen?

De keuze voor een wiskundig model om de uitbraak van SARS-CoV-2-virus te voorspellen en om te berekenen hoeveel IC-opnames verwacht kunnen worden is afhankelijk van de probleemstelling, en de hoeveelheid en betrouwbaarheid van beschikbare data. In het begin van een epidemie, wanneer nog veel onzeker is, zal sneller gekozen worden voor een simpeler, maar minder realistisch model, terwijl de mate van realiteit van het model kan stijgen wanneer er meer epidemiologische data bekend worden; die stijging kan doorgaan zolang het model binnen afzienbare tijd tot resultaten leidt. De prestatie van een model zal echter altijd pas achteraf getoetst kunnen worden, wanneer de tijd een voorspelling heeft ingehaald. Voor de toekomst zal blijven gelden dat hoe verder weg in de toekomst een voorspelling ligt, hoe minder zeker deze zal zijn. Het is dus van belang de resultaten van een model goed te interpreteren op basis van de aannamen waarop het gebouwd is. Daarmee valt te zien welke uitspraken robuust zijn en waar de grenzen van de modelmatige analyse liggen. Daarnaast kan de prestatie van een model worden beïnvloed door de correctheid van de data. Het model zelf kan correct opgesteld zijn maar toch sterk afwijkende resultaten leveren wanneer een of meerdere parameters afwijken van de realiteit. Een

belangrijke taak van de makers van deze modellen is dan ook om de achterliggende modelaannamen en de gekozen parameterwaarden duidelijk te beschrijven.

Kortom, wiskundige modellen zijn in staat een beeld te geven van het ziekteverloop bij de SARS-CoV-2-uitbraak in maart 2020. Deze modellen kunnen dan ook gebruikt worden om effecten van maatregelen voor bijvoorbeeld transmissiepreventie zichtbaar te maken. Op basis hiervan kan men politici adviseren welke strategieën passend zijn voor de bestrijding van het virus.

Referenties

1. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207.
2. Mossong J, Hens N, Jit M, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLOS Medicine*. 2008;5:1-1.
3. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(5).
4. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 24 February 2020; 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19>.
5. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A systematic review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *J. Clin. Med.* 2020;9:967.
6. Teslya A, Pham TM, Godijk NG, Kretzschmar ME, Bootsma MCJ, Rozhnova G. Impact of self-imposed prevention measures and short-term government intervention on mitigating and delaying a COVID-19 epidemic. *MedRxiv*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034827>.

Een coronavaccin voor ouderen binnen recordtijd: wat zijn de uitdagingen onderweg?

Wouter Koudstaal, Jaap Goudsmit

Samenvatting

Ouderen boven 60 jaar lopen de meeste kans om in het ziekenhuis of op de intensive care te belanden en zelfs uiteindelijk te sterven na een acute SARS-CoV-2-infectie. Vaccinatie met een effectief en veilig SARS-CoV-2-vaccin voor ouderen vanaf 60 jaar, zoals nu is aanbevolen voor griep, pneumokokkenpneumonie en gordelroos, is dan ook de beste remedie om in de nabije toekomst progressief verlopende COVID-19, de ziekte die SARS-CoV-2 veroorzaakt, te voorkomen. Het productprofiel en het ontwikkelingstraject van een SARS-CoV-2-vaccin voor ouderen en de hindernissen die het succes van het vaccin in de weg kunnen staan, worden hier besproken.

Abstract

A coronavirus vaccine for elderly in record time: what are the hurdles?

Elderly over 60 years of age have the highest risk to suffer from a progressive SARS-CoV-2 infection requiring hospitalization and admission to the Intensive Care. Vaccination of the elderly, as is also recommended for influenza, pneumococcal pneumonia and shingles, is the best remedy to prevent severe COVID-19. This review summarizes the target product profile and the development trajectory for a safe and effective SARS-CoV-2 vaccine as well as the hurdles to overcome on the way.

Inleiding

Onze overheid en vele overheden van landen om ons heen rekenen erop dat er binnen een jaar een vaccin beschikbaar is. Tot die tijd wordt de maatregel om 1,5 meter afstand te bewaren als voornaamste middel gezien om de meest kwetsbare groepen te beschermen. We weten van het SARS-CoV-2-virus dat kinderen zelden geïnfecteerd raken en weinig last hebben van het virus als ze al geïnfecteerd worden. Uit onderzoek van

het RIVM blijkt dat het virus niet van hun klasgenootjes komt, maar van hun ouders, oudere zussen en broers of zelfs grootouders.[1] Dit in tegenstelling tot de griep, waarbij kinderen de ouderen infecteren. Jongvolwassenen brengen de infectie vooral over op andere jongvolwassenen en diezelfde trend is ook bij ouderen te zien: de bron van infectie van mensen boven de zeventig zijn vooral mensen van dezelfde generatie. De leeftijdspiek van mensen met een bewezen SARS-CoV-2-infectie die zich progressief ontwikkelt en ziekenhuisopname vereist, ligt tussen de 70 en 79 jaar, terwijl de piek van de mensen die sterven aan de infectie ligt tussen de 80 en 89 jaar.[2] In de bijna twee maanden die de epidemie nu (i.e. het moment van schrijven, medio mei 2020) aanhoudt, lijken maar weinig mensen een infectie te hebben doorgemaakt. Onderzoek door Sanquin bij Nederlandse bloeddonoren tussen de 18 en 65 komt uit op een percentage van ongeveer 3,3 procent. Dat percentage ligt aanmerkelijk lager in de noordelijke provincies en loopt op tot 8 of 9 procent in Brabant en Limburg.[1] Dit wijst erop dat mensen boven de 60 het meeste baat hebben bij vaccinatie omdat die groep vooral elkaar lijkt te infecteren en ook het grootste risico loopt op ernstige complicaties van de infecties. Voor de leeftijdsgroep boven de 60 wordt vaccinatie tegen influenza, pneumokokkenpneumonie en gordelroos al aanbevolen, en het SARS-CoV-2-vaccin kan zo ook in het Rijksvaccinatieprogramma voor ouderen worden opgenomen. In 2019 waren er ongeveer 4,3 miljoen

Human Vaccines Project, Boston, Massachusetts, dr. W. Koudstaal; Harvard T.H. Chan School of Public Health and Human Vaccines Project, Human Immunomics Initiative, Boston, Massachusetts,
 prof. dr. J. Goudsmit. Correspondentieadres: prof. dr. J. Goudsmit (jgoudsmit@hsph.harvard.edu).

Nederlanders boven de 60 jaar die voor dit vaccin in aanmerking kwamen. Daarnaast komen ook jongere mensen in aanmerking, indien ze te maken hebben met een aandoening, een verslechterd immuunsysteem, of ziekten waarbij de longen zijn verzwakt zoals bij COPD. Ook werkers in de gezondheidszorg komen in aanmerking voor het vaccin vanwege hun hoge kans met het virus in aanraking te komen en hun kritieke rol in de bestrijding van COVID-19.

Hoe een vaccin voor de ouderen eruit moet zien: ervaringen met SARS en MERS

Een vaccinproducent gaat anders te werk dan een academisch onderzoeker. Het eerste wat een vaccinproducent zich afvraagt, is: voor wie is het vaccin bedoeld? Daar wordt alles van afgeleid. Het SARS-CoV-2-virus heeft niet eerder een epidemie veroorzaakt, waardoor je moet vertrouwen op de ervaring met gelijkelijke virussen of situaties met uitbraken/epidemieën door andere virussen. Voorbeelden uit het recente verleden zijn de ebola-epidemieën in Afrika, de westnijlvirus-epidemieën in de Verenigde Staten, de zika-epidemie in Zuid-Amerika en de SARS- en MERS-epidemieën in Azië en het Midden-Oosten. Alleen voor ebola zijn vaccins beschikbaar en al meer dan honderdduizend mensen in Afrika zijn gevaccineerd. Hierdoor weten we bijvoorbeeld dat de techniek die voor dat vaccin gebruikt is, als heel veilig beschouwd kan worden. Dat is van groot belang bij de keuze voor het SARS-CoV-2-vaccin.

Voor de andere genoemde uitbraken zijn op dit moment geen vaccins beschikbaar. Westnijl- en zikavirus worden door muskieten overgebracht, waarbij ook de muskiet kan worden aangepakt. SARS, dat Azië teisterde in 2003, is nooit teruggekomen en MERS wordt wel elk jaar door contact met dromedarissen overgedragen op mensen, maar deze infectie blijft tot op heden beperkt tot het Midden-Oosten. Er zijn ook geen vaccins voor de vier endemische varianten van het coronavirus die al tientallen jaren mensen infecteren en een goedaardige verkoudheid veroorzaken. Het SARS-CoV-2-virus lijkt meer op SARS en MERS dan op de coronavirussen die de bovenste luchtweg infecteren bij de mens.[3-5]

Om een werkzaam en veilig vaccin te ontwerpen is een zogeheten 'Target Product Profile' (TPP) nodig. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)

heeft in 2017 een profiel gemaakt voor een MERS-vaccin, hetgeen heel behulpzaam is voor het ontwerpen van een SARS-CoV-2-vaccin.[6] De WHO stelde drie soorten MERS-vaccins voor, met verschillende doelgroepen voor ogen:

1. een dromedarisvaccin, om overdracht van het virus van dromedarissen op mensen en van dromedarissen onderling te voorkomen;
2. een vaccin voor mensen, voor langdurige bescherming van gezondheidswerkers en dierversorgers;
3. een vaccin voor mensen om te reageren op een uitbraak van MERS, dat wel heel snel maar niet noodzakelijk langdurig hoeft te beschermen tegen het virus.

In veel opzichten moet het plan voor MERS bijgesteld worden, wil het toepasbaar zijn voor SARS-CoV-2. Het MERS-CoV waart rond zonder ziekteverschijnselen te geven bij kamelen en dromedarissen, net als honden en katten ook gedomesticeerde dieren. Uit het genoom van SARS-CoV-2 is afgeleid dat het van oorsprong een vleermuisvirus is[7], dat in de afgelopen jaren is overgedragen op schubdieren.[8,9] Schubdieren worden levend verkocht en geslacht op markten in China, zoals die in Wuhan in de provincie Hubei. Omdat het verre van gedomesticeerde diersoorten betreft, is vooral een verbod op het vangen en verhandelen van deze dieren een effectieve maatregel. Vaccineren zou in principe kunnen via het voer in het wild, zoals nu bij vossen gebeurt in de strijd tegen hondsdolheid.[10] Het tweede vaccin dat de WHO voorstelt, is bestemd voor gezondheidswerkers in en buiten ziekenhuizen. Het TPP omschrijft exact hoe zo'n vaccin eruit moet zien en aan welke eisen het vaccin moet voldoen. Een dergelijk vaccin staat ons ook voor SARS-CoV-2 voor ogen voor mensen van 60 en ouder en andere kwetsbare groepen naast gezondheidswerkers. Dit vaccin kan uit een schema van twee of drie injecties bestaan, toe te dienen met een tussenpoos van drie of zes maanden. Het derde type vaccin, met effectieve bescherming na één of enkele injecties, kan apart worden ontwikkeld dan wel bestaan uit de eerste twee injecties van het tweede type vaccin.

Wat vergt het om een vaccin voor ouderen te maken?

De huidige pandemie is er een zonder weerga: een nieuw virus dat de wereld stillegt en de wereldeconomie ontwricht. Er is nog nooit eerder in zo korte tijd zoveel energie gestoken in het vinden van een vaccin. Gezien de mate van verspreiding en de ernst van de ziekte is het heel belangrijk dat dat snel beschikbaar is. Het vaccin moet de progressieve infectie voorkomen die kan leiden tot opname op de intensive care, met grote kans op overlijden. Het grootste probleem bij het ontwikkelen van een vaccin specifiek bedoeld voor een doelgroep boven de 60 jaar is dat het immuunsysteem afneemt in kracht met het stijgen van de leeftijd. Het is bekend dat deze afnemende afweer op oudere leeftijd ertoe leidt dat allerlei ziekten uit de jeugd terugkeren, zoals kinkhoest, waardoor de vraag om revaccinatie ontstaat.[11] Daarnaast leidt het slechter functionerende immuunsysteem op hogere leeftijd tot een verminderde aanmaak van beschermende antistoffen en T-cellen na vaccinatie.[12,13] Dit probleem kan worden voorkomen door vaccins voor ouderen te ontwikkelen met een verhoogde dosis antigeen of toevoeging van adjuvantia die de afweer bij gelijke dosis versterken, zoals aangetoond met respectievelijk een hoge-dosisgriepvaccin en een geadjuveerd vaccin tegen gordelroos.[14,15] Over het algemeen wordt een vaccin echter eerst voor volwassenen ontwikkeld en op die groep getest, en later pas aan kinderen en ouderen gegeven, omdat juist in die twee groepen zorgen zijn over bijwerkingen. De uitdaging met het vaccin tegen SARS-CoV-2 is om het snel te ontwikkelen en dat het bescherming biedt aan mensen met een slechter immuunsysteem. Het is aan te bevelen al in de eerste fase van het testen van een vaccin een 60-plussersgroep op te nemen in de trial.

Kandidaat-SARS-vaccins als model voor de huidige SARS-CoV-2-vaccins

Het SARS-CoV-2 lijkt in virologisch opzicht het meest op het SARS-CoV-virus dat in 2003 de SARS-epidemie veroorzaakte. Beide virussen gebruiken, anders dan MERS-CoV[16], de ACE2-receptor die aanwezig is op de epitheelcellen van de bovenste luchtwegen. Het zogeheten *spike* (S)-eiwit, dat de kroon vormt waaraan deze groep virussen de naam ontleent, kent een specifiek deel dat bindt aan de ACE2-receptor, het receptorbindend domein (RBD). Vlak na de SARS-epidemie in 2003 zijn er vele kandidaatvaccins tegen dit virus ontwikkeld, variërend van vaccins gebaseerd op het inspuiten van heel verzwakt of geïnactiveerd virus of gezuiverde viruseiwitten, tot het gebruik van zogeheten virusvectoren, zoals adenovirussen, waarin genen zijn ingebouwd die coderen voor SARS-eiwitten, en DNA-vaccins.[17] Bij SARS is het uiteindelijk nooit tot een goedgekeurd vaccin gekomen omdat de epidemie niet terugkwam, maar we kunnen wel veel informatie halen uit de verschillende pogingen die ondernomen zijn om tot een goed beschermend vaccin te komen.

De belangrijkste studies met een SARS-CoV-vaccin zijn gedaan bij kleine proefdieren omdat het virus zich bij muizen goed vermeerdt in de bovenste luchtwegen en daardoor ziekte veroorzaakt. Er zijn twee vaccins uitvoerig getest en de respons van jonge en oude muizen is vergeleken: één vaccin op basis van het S-eiwit en één op basis van het nucleocapside N.[18] Beide vaccins waren gemaakt op basis van een virusreplicon dat zich bij de productie wel vermeerdt maar uiteindelijk replicatiedeficiënt is. Een bijzondere bevinding – en direct op SARS-CoV-2 van toepassing – was dat het S-vaccin jonge muizen compleet en oude muizen beperkt beschermd tegen de SARS-CoV-infectie. Het N-vaccin bood daarentegen totaal geen bescherming en verhevigde de immuunpathologie in de longen van de geïnfecteerde muizen. Het is dan ook van belang hiermee rekening te houden bij het ontwerpen en uittesten van een SARS-CoV-2-vaccin. Dit risico geldt vooral bij vaccins die uit het hele virus bestaan, in verzwakte of geïnactiveerde vorm.[19]

Verreweg de meeste vaccins die tegen SARS-CoV-2 worden ontwikkeld, en dat zijn er volgens de laatste telling bijna honderd[20], bevatten het S-eiwit als belangrijkste component. De zogeheten N-terminale helft van het S-eiwit, S1, bevat

het RBD, en antistoffen opgewekt tegen dit domein zijn dus in staat aanhechting van het virus aan de cel te blokkeren. Door gebruik te maken van het S-eiwit, gokken veel vaccinemakers erop dat inductie van antistoffen die binden aan S1, en het virus in een reageerbuis neutraliseren, genoeg is voor bescherming in het dagelijkse leven. Het is echter goed mogelijk dat er ook antistoffen nodig zijn tegen het S2-eiwit, de C-terminale helft van het S-eiwit, aangezien deze in staat zijn de fusie van de cel met het virusmembraan te blokkeren. Vertrouwen op een enkel domein op het S-eiwit brengt het risico met zich mee dat het RNA-virus door enkele mutaties makkelijker kan ontsnappen aan de afweer en daarmee het effect van het vaccin tenietdoet. In theorie kan het toevoegen van andere eiwitten aan het vaccin, naast het S-eiwit, het voordeel hebben dat ook de T-cel-immuniteit tegen het virus wordt versterkt. Maar het verhoogt ook de kans op zogeheten immuungemedieerde pathologie, zoals eerder is waargenomen bij het kandidaat-N-vaccin voor SARS-CoV. Het risico van immuunpathologie moet bij het evalueren van de veiligheid van het vaccin nauwlettend worden gevolgd.[21] De eerste symptomen van de ziekte met name in de bovenste luchtwegen worden veroorzaakt door het virus zelf, maar de ziekte van de onderste luchtwegen, die de patiënt op de IC doet belanden, wordt vooral gekenmerkt door een ARDS-beeld, met infiltratie door immuuncellen, stollingsstoornissen, complementactivatie en een cytokinestorm.[22,23] Naast directe effecten door het uitschakelen van ACE2-receptoractiviteit door virusrepletie, is de verwachting dat andere eiwitten van SARS-CoV-2 hier een bijdrage aan leveren.

Goede SARS-CoV-2-diermodellen cruciaal voor de ontwikkeling van het COVID-19-vaccin

Voor een snelle ontwikkeling van een SARS-CoV-2-vaccin zijn goede diermodellen van cruciaal belang. Diermodellen worden gebruikt voor de selectie van verschillende kandidaatvaccins, de schatting van de dosis en het beste schema van injecties voor optimale bescherming. Het is echter ook van belang er zeker van te zijn dat het vaccin als middel niet erger is dan de kwaal. Bij een vaccin tegen het SARS-virus gemaakt met behulp van een virusvector leidde het injecteren van dit vaccin bij fretten tot het afsterven van

delen van de lever.[24] Ook bleken antistoffen tegen bepaalde delen van het S-eiwit een ernstige aandoening van de long te veroorzaken bij een SARS-CoV-infectie bij resusapen.[25] Dit wijst erop dat men erop moet toezien dat het vaccin geen antistoffen opwekt die de infectie verergeren in plaats van voorkomen.[26] Een goed diermodel is van essentieel belang om zowel de werkzaamheid van het vaccin aan te tonen als de bijwerkingen te voorspellen voordat het vaccin bij mensen wordt getest. Diermodellen zijn echter niet alleen belangrijk in de fase voordat het vaccin voor het eerst bij mensen op veiligheid wordt getest (First-in-Humans Studie, fase I), maar ook in de late klinische fase (fase III) als het niet mogelijk blijkt om in een grote trial de werkzaamheid van het vaccin bij mensen aan te tonen. Dit is niet zo onwaarschijnlijk als we het beloop van de epidemie wereldwijd in ogenschouw nemen. Het kan zijn dat de epidemie snel voorbij is, waardoor er geen gecontroleerd onderzoek gedaan kan worden. Zelfs als in bepaalde delen van de wereld nog steeds een epidemie gaande is, kan het een probleem worden om een zogeheten fase III-trial uit te voeren. Deze situatie kan ontstaan als blijkt dat 10 of 20 vaccins veilig zijn, maar er nog niet bekend is of ze COVID-19 kunnen voorkomen. Als die allemaal moeten worden getest om te bepalen welke vaccins een licentie krijgen, ontstaat er competitie om patiënten.

Wat zijn goede diermodellen?

Een diermodel moet aan een aantal voorwaarden voldoen. De diersoort moet vatbaar zijn voor infectie met het virus dat ook ziekte veroorzaakt bij mensen. De infectie bij de betreffende diersoort moet een verscheidenheid aan ziekteverschijnselen bij de dieren veroorzaken, waarbij het merendeel van de dieren alleen een lichte bovenste luchtweginfectie krijgt en een substantieel deel van de dieren een progressieve infectie van de lage luchtwegen ontwikkelt, met de dood tot gevolg. Kortom, het verloop van de SARS-CoV-2-infectie in het diermodel moet zoveel mogelijk lijken op de infectie bij de mens.

Het beste voor de ontwikkeling van het vaccin is als het proefdier klein en makkelijk te fokken is. Dit geldt vooral voor de selectie van verschillende kandidaatvaccins, de schatting van de dosis en het beste schema van injecties voor optimale bescherming. Het liefst gebruiken we hiervoor de muis. Als we de muisexperimenten hebben

afgerond is een tweede model wenselijk, waarbij het dier zoveel mogelijk op een mens lijkt, meestal een lagere aapsoort, zoals de makaak. Dit is ook nodig om te kunnen voldoen aan wat de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) de 'Two Animal Rule' noemt: de effectiviteit van het vaccin moet bewezen worden in een knaagdier en in een groter, meer op de mens lijkend dier. In beide diersoorten moet bescherming tegen een experimentele infectie met een dosis en/of schema dat bij de mens goede afweer zou moeten opwekken. Momenteel is nog geen goed muis- of ratmodel beschikbaar, mede doordat de ACE2-receptor van deze dieren relatief veel afwijkt van die van mensen, waardoor deze dieren niet erg bevattelijk zijn voor dit virus.[27] Hoewel fretten wel geïnfecteerd kunnen worden met SARS-CoV-2 en koorts ontwikkelen, repliceert het virus niet tot hoge niveaus en laten fretten geen andere symptomen zien.[28] Veelbelovender zijn resultaten met hamsters die na infectie duidelijke ziekteverschijnselen vertonen en hoge niveaus van SARS-CoV-2-virus in hun longen en darmen ontwikkelen, weefsels waarin de ACE2-receptor in ruime mate aanwezig is.[29] Het beste 'op de mens lijkende model' lijkt toch het diermodel te zijn waarin gebruik wordt gemaakt van apen. Een Chinese groep van het Peking Union Medical College in Beijing heeft een resusmakaakmodel gepubliceerd waarbij het SARS-CoV-2-virus zich in de bovenste luchtwegen vermenigvuldigt en een lichte pneumonie veroorzaakt.[30] Een tweede model met cynomolgus-makaken ziet er nog beter uit als het gaat over effectiviteit van een van vaccin voor ouderen en is ontwikkeld door onderzoekers van de Erasmus Universiteit.[31] Zij bestudeerden de infectie bij vier jonge makaken in de leeftijd van 4 tot 5 jaar en vier oudere in de leeftijd van 15 tot 20 jaar. In de neuskeelholte vermeerderde het virus zich beter bij de oude dan bij de jonge dieren en op COVID-19 lijkende pneumonieën werden gezien bij een oud en een jong dier.

Conclusie

De eerste generatie SARS-CoV-2-vaccins moet de 60-plussers beschermen tegen de progressieve vormen van COVID-19 als gevolg waarvan ouderen in het ziekenhuis en op de IC belanden.

De snelheid waarmee een SARS-CoV-2-vaccin op de markt komt, zal sterk afhangen van de diermodellen, oudere dieren inclusief, om de beschermende werking van vaccins aan te tonen en om toxische effecten uit te sluiten. Verder hangt het van de incidentie van de infectie in endemische SARS-CoV-2-gebieden af of een klinische trial voor effectiviteit met genoeg statistische kracht kan worden gedaan. Als dat niet zo is, zal het opnieuw van de diermodellen afhangen of aannemelijk kan worden gemaakt dat het vaccin werkt. Ten slotte zal het vaccin in voldoende mate voorradig moeten zijn om aan de wereldwijde vraag te voldoen.

Referenties

1. Dissel J v. Presentatie Technische Briefing Tweede Kamer, 2020. <https://www.tweedekamer.nl/downloads/document?id=df1fab72-9b13-41d2-9c5e-adf65eedd1b5&title=Presentatie%20de%20heer%20Van%20Dissel%20RIVM.pdf>.
2. RIVM. Ontwikkeling COVID-19 in grafieken, 2020. <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/grafieken>.
3. Boni MF, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *BioRxiv*. 2020;doi:10.1101/2020.03.30.015008.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92.
5. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus*. 2020;12:e7423.
6. WHO. WHO Target Product Profiles for MERS-CoV Vaccines, 2017. <https://www.who.int/who-documents-detail/who-target-product-profiles-for-mers-cov-vaccines>.
7. Zhu N, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
8. Lam TT, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020; doi:10.1038/s41586-020-2169-0.
9. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020;30:1346-51.
10. DIRECTORATE-GENERAL, E. C. H. C. P. The oral vaccination of foxes against rabies, 2002.
11. Ridda I, Yin JK, King C, Raina MacIntyre C, McIntyre P. The importance of pertussis in older adults: a growing case for reviewing vaccination strategy in the elderly. *Vaccine*. 2012;30:6745-52.
12. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immunity & Ageing*. 2019;16:25.
13. Weinberger B. Vaccines for the elderly: current use and future challenges. *Immunity & Ageing*. 2018;15:3.
14. Cunningham AL, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375:1019-32.

15. Wilkinson K, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35:2775-80.
16. Lu G, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*. 2013;500:227-31.
17. WHO. List of candidate vaccines developed against SARS-CoV, 2020. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/list-of-candidate-vaccines-developed-against-sars.pdf>.
18. Deming D, et al. Vaccine efficacy in senescent mice challenged with recombinant SARS-CoV bearing epidemic and zoonotic spike variants. *PLoS Med*. 2006;3:e525.
19. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020;52:583-9.
20. Callaway E. Scores of coronavirus vaccines are in competition - how will scientists choose the best? *Nature*. 2020;doi:10.1038/d41586-020-01247-2.
21. Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*. 2020;doi:10.1126/science.abb8923.
22. Guan WJ, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
23. Risitano AM, et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020;doi:10.1038/s41577-020-0320-7.
24. Weingartl H, et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *J Virol*. 2004;78:12672-6.
25. Liu L, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4:doi:10.1172/jci.insight.123158.
26. Smatti MK, Al Thani AA, Yassine HM. Viral-Induced Enhanced Disease Illness. *Front Microbiol*. 2018;9:2991.
27. Cohen J. Mice, hamsters, ferrets, monkeys. Which lab animals can help defeat the new coronavirus? *Science*. 2020;doi:10.1126/science.abc2335.
28. Kim YI, et al. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe*. 2020;27:704-9.
29. Chan JF-W, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis*. 2020;doi:10.1093/cid/ciaa325.
30. Bao L, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *BioRxiv*. 2020;doi:10.1101/2020.03.13.990226.
31. Rockx B, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*. 2020;doi:10.1126/science.abb7314.

Humane genetica van Covid-19

Oproep tot deelname aan COVID Human Genetic Effort

Andr s Spaan

Met het verspreiden van SARS-CoV-2 over de wereld, het gebrek aan een bewezen effectieve behandeling, en het lange traject tot de ontwikkeling van een effectief vaccin is een urgente behoefte ontstaan de pathofysiologie van Covid-19 te doorgronden. Hierbij is het van maatschappelijk belang zoveel mogelijk te leren van iedere individuele patiënt. In dit artikel zal ik

- toelichten waarom inzicht in de humane genetica van infectieziekten bijzonder relevant is in de context van Covid-19;
- u oproepen bij te dragen, om zo uiteindelijk de kennis te vergroten.

Hoewel demografische factoren van invloed zijn op de ziektelast, wordt geschat dat minder dan 5 procent van de bevestigde Covid-19-gevallen een levensbedreigend beloop kent [1]. De totale mortaliteit ligt rond 1,5 procent, maar is logischerwijs hoger binnen de groep IC-behoefte patiënten. Voor zover nu bekend heeft slechts 58 procent van de levensbedreigend zieke patiënten een onderliggende aandoening [2]. Terwijl levensbedreigende infecties relatief vaak voorkomen bij ouderen, treedt 49 procent van deze infecties op bij personen jonger dan 65 jaar en 18 procent bij personen van jonger dan 49 jaar [2]. Samenvattend treft dus een aanmerkelijk deel van levensbedreigende Covid-19-infecties voorheen gezonde individuen van relatief jonge leeftijd.

Monogenetische deficiënties van het immuunsysteem

Levensbedreigende infecties bij anderszins gezonde mensen kunnen worden veroorzaakt door aangeboren monogenetische (*monogenic*) deficiënties van het immuunsysteem. De algemene theorie van humane genetica van infectieziekten voorspelt dat humaan-genetische variaties de interindividuele variabiliteit verklaren in het beloop

van een infectie [3,4]. Voor levensbedreigende influenzavirusinfecties bijvoorbeeld is inderdaad een aantal aan elkaar gerelateerde genetische etiologieën beschreven (humane *IRF7*-, *IRF9*-, en *TLR3*-deficiëntie) [5-7]. Een *minor allele* voor *IFITM3* (onderdeel van een functioneel gerelateerd regulatorisch systeem) was oververtegenwoordigd in een cohort gehospitaliseerde patiënten met H1N1/09-influenzavirusinfecties [8].

In tegenstelling tot wat geldt voor veel andere pathogenen is de wereldbevolking nooit eerder als geheel blootgesteld aan SARS-CoV-2. Levensbedreigende Covid-19 kan daarom, ten minste bij sommige individuen zonder onderliggende comorbiditeit, het gevolg zijn van aangeboren monogenetische ziekten van het immuunsysteem. Zonder inzicht in de humane genetica van Covid-19 zullen we nooit begrijpen waarom de ene patiënt op de IC belandt, terwijl de andere schijnbaar asymptomatisch is. Daarnaast is fundamenteel begrip van ernstige ziekte essentieel om een rationele behandelstrategie te kunnen ontwikkelen. Pathofysiologische kennis vergaard uit onderzoek naar de genetische predispositie tot levensbedreigende Covid-19 zal immers kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van een routekaart naar een dergelijke strategie.

Science for the benefit of humanity

COVID Human Genetic Effort (www.covidhge.com) is een internationaal consortium, opgericht om oorzakelijke humane genetische variaties, zeldzaam of veelvoorkomend, te bestuderen.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, The Rockefeller University, New York, USA, St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, dr. A.N. Spaan, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: a.n.spaan@umcutrecht.nl.

Essentieel hierbij is dat het niet alleen gaat om het leggen van verbanden (zoals bij onderzoek van genetische associaties), maar ook en vooral om het diepgaand analyseren van de moleculaire, cellulaire, en immunologische mechanismen die bepalend zijn voor de predispositie tot levensbedreigende ziekte. Het consortium beschikt over een ongeëvenaarde infrastructuur en pijplijn die het mogelijk maken op zeer korte termijn tot tastbare resultaten te komen.

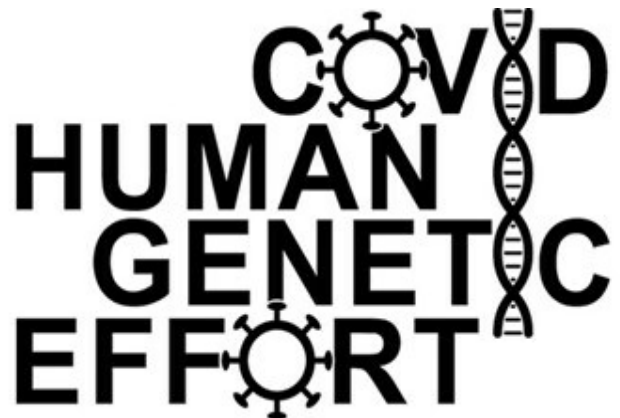
In de afgelopen weken hebben we helaas allemaal gezien dat ook in Nederland voorheen gezonde, relatief jonge mensen levensbedreigend worden getroffen door Covid-19. Omdat het UMC Utrecht ernaar streeft van elke Covid-19-patiënt te leren, om de behandeling van deze ziekte te verbeteren, zal het UMC Utrecht deelnemen aan COVID Human Genetic Effort. Nadrukkelijk zijn ook andere Nederlandse centra buitengewoon welkom zich aan te sluiten. Ieder mens telt, en iedere patiënt telt: *science for the benefit of humanity*. De coördinatie vanuit Nederland voor COVID Human Genetic Effort vindt plaats vanuit het UMC Utrecht. Voor meer informatie kunt u contact opnemen met ondergetekende:

Dr. A.N. Spaan, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, Afdeling Medische Microbiologie en The Rockefeller University, New York, USA, St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases. Correspondentieadres: a.n.spaan@umcutrecht.nl.

Referenties

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.

2. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
3. Casanova JL. Human genetic basis of interindividual variability in the course of infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(51):E7118-27.
4. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(51):E7128-37.
5. Ciancanelli MJ, Huang SXL, Luthra P, et al. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. *Science*. 2015;348(6233):448-53.
6. Hernandez N, Melki I, Jing H, et al. Life-threatening influenza pneumonitis in a child with inherited IRF9 deficiency. *J Exp Med*. 2018;215(10):2567-85.
7. Lim HK, Huang SXL, Chen J, et al. Severe influenza pneumonitis in children with inherited TLR3 deficiency. *J Exp Med*. 2019;216(9):2038-56.
8. Everitt AR, Clare S, Pertel T, et al. IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza. *Nature*. 2012;484(7395):519-23.



Opsporen en vervolgen van dragerschap met vancomycine-resistente enterokokken (VRE)

Testbeleid en opvallende bevindingen tijdens een grote uitbraak

Liesbeth Martens, Monica de Leeuw, Tobias Engel, Marrigje Nabuurs-Franssen, Andreas Voss

Samenvatting

Er bestaan verschillende documenten en richtlijnen die handvaten bieden bij het vaststellen van het testbeleid tijdens een VRE-uitbraak in het ziekenhuis. Deze documenten zijn echter niet op ieder punt eensgezind. Dit artikel beschrijft het testbeleid tijdens een grote VRE-uitbraak, waarbij na analyse van de testuitslagen enkele opvallende leerpunten naar voren kwamen. De toegevoegde waarde van het afnemen van screeningssets na ontslag van een afdeling met actieve VRE-transmissie bleek zeer groot: 44,4 procent van alle patiënten werd met een thuisset opgespoord. Bij eenmalige afname van een swab in de eerste zeven dagen na het vaststellen van dragerschap werd bij 20,6 procent geen VRE gevonden. Ervan uitgaande dat patiënten dragerschap niet binnen zeven dagen kunnen klaren, bevestigt dit dat een eenmalige test onvoldoende is om dragerschap uit te sluiten. Controlesets afgenomen binnen 60 tot 90 dagen na het vaststellen van dragerschap waren in 59,5 procent negatief; dit percentage liep op tot 86,2 procent na 120 dagen of meer.

Summary

Several different documents and guidelines have been published offering guidance on how and how often to test patients for VRE in a hospital outbreak setting. These documents offer different strategies, with small variations even within local Dutch guidelines. In this article, testing policy in a large hospital-related outbreak is described, along with an analysis of all test results of positive patients. Added value of distributing testing kits among patients leaving the hospital departments with active transmission of VRE was substantial: 44.4 per cent of carriers was detected with an at-home testing kit. Single swabs taken

within the first 7 days after a patient's first positive sample tested negative in 20.6 per cent, indicating a single negative test is insufficient to be sure a patient is VRE-negative. Testing sets taken 60-90 days after diagnosis were negative in 59.5 per cent, rising to 86.2 per cent after 120 days and more.

Introductie

Tussen juli 2018 en juli 2019 was in het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ) sprake van clonale verspreiding van vancomycine-resistente enterokokken (VRE). Tijdens deze periode werd bij 293 patiënten vastgesteld dat zij drager waren van de vanB-uitbraakstam en werd verspreiding op vijf verschillende afdelingen aangetoond. Op een van deze afdelingen bleef verspreiding beperkt tot één patiëntenkamer. Op de overige vier afdelingen was de verspreiding uitgebreider en werden aanvullende maatregelen genomen zoals intensieve auditering van basishygiënemaatregelen en schoonmaak, universele contactisolatie, cohortverpleging en regelmatige VRE-screening van opgenomen patiënten. In totaal zijn er in de periode juli 2018 tot en met juli 2019 11.769 VRE-screenings verricht, wat een aanzienlijke belasting voor zowel het moleculaire als het bacteriële laboratorium betekende.

De beschikbare nationale en internationale richtlijnen over VRE zijn niet eenduidig in hun

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, drs. L. Martens, M. de Leeuw, drs. T. Engel, dr. M. Nabuurs-Franssen, prof. dr. A. Voss. Radboudumc, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie, drs. L. Martens, drs. T. Engel, prof. dr. A. Voss. Correspondentieadres: drs. L. Martens (liesbeth.martens@radboudumc.nl).

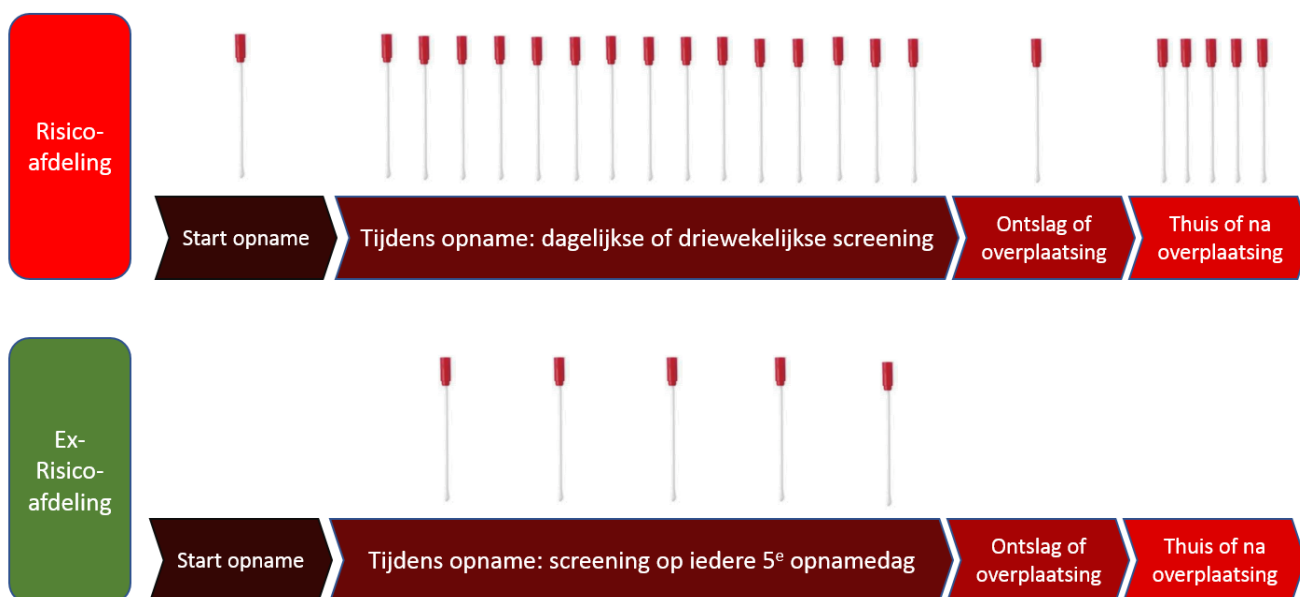
adviezen over testbeleid bij (mogelijk) blootgestelde personen. In de VRE-richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) [1] staat beschreven dat het uitsluiten van VRE-dragerschap dient te gebeuren door gedurende drie tot vijf dagen eenmaal per dag een rectale swab af te nemen, waarbij de laatste swab minimaal zeven dagen na het laatste risicocontact wordt afgenomen. Het artikel “VRE-toolkit – How to survive vancomycin-resistent enterococci?” uit 2017 [2] en de “Handreiking VRE ziekenhuizen” van het Regionaal Zorgnetwerk Antibioticaresistentie Noord-Brabant [3] volgen dit advies grotendeels. In buitenlandse richtlijnen, waaronder de CDC-richtlijn “Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings” [4-6], wordt over het algemeen wel benoemd dat surveillance dient te gebeuren op basis van feces of (peri-)rectale swabs, maar wordt niet gesproken over het afnemen van meerdere monsters over verschillende dagen of over het juiste tijdstip voor deze screening. In de CDC-richtlijn staat overigens wel dat uit één onderzoek is gebleken dat met een eenmalige rectale swab slechts 60 procent van de gekoloniseerde patiënten wordt opgespoord. Geen van de binnen- of buitenlandse landelijke richtlijnen gaat in op het testbeleid op een afdeling waar transmissie plaatsvindt, nadat is vastgesteld dat er sprake is van een uitbraak. In de “Handreiking VRE ziekenhuizen” wordt contactonderzoek beschreven, maar wordt geen advies gegeven over frequentie van testen in een cohort

waar langdurig verspreiding plaatsvindt. In het artikel “Toolkit VRE” staat een aanbeveling om tijdens een uitbraak op risicoafdelingen wekelijks alle opgenomen patiënten te screenen en adviseert verder om testsetjes te verspreiden onder patiënten die naar huis zijn ontslagen. Deze laatste maatregel wordt ook genoemd, maar niet universeel geadviseerd, in de “Handreiking VRE ziekenhuizen”. In dit artikel delen wij het door ons gekozen testbeleid en enkele opvallende bevindingen die naar voren kwamen bij analyse van de testresultaten..

Testbeleid tijdens de uitbraak

Tijdens de hier beschreven uitbraak werd het volgende testbeleid aangehouden (figuur 1). Patiënten die waren opgenomen op afdelingen waar in de afgelopen zes weken VRE-verspreiding had plaatsgevonden (risicoafdeling), werden beschouwd als VRE-verdacht en kregen een bijbehorend label in hun elektronisch patiëntendossier. Dit gold ook voor patiënten die na het vaststellen van verspreiding op de afdeling opgenomen werden. Bij al deze patiënten werd bij opname en bij ontslag een rectale swab afgenomen. Daarnaast werd tijdens opname dagelijks of driemaal per week gescreend, afhankelijk van de fase waarin de uitbraak zich bevond. Als er op een risicoafdeling of binnen een cohort op een risicoafdeling zes weken geen transmissie had plaatsgevonden, kregen nieuw opgenomen patiënten niet meer automatisch een label ‘VRE-verdacht’, werden de maatregelen afgeschaald

Figuur 1. Overzicht testbeleid



en werden opgenomen patiënten alleen nog getest op hun vijfde, tiende, vijftiende (et cetera) dag van opname (langliggerscreening).

Patiënten met het label 'VRE-verdacht' die vanaf een risicoafdeling naar huis werden ontslagen, kregen een thuisset (vijf swabs) mee met de instructie de swabs op vijf opeenvolgende dagen af te nemen, te beginnen de dag na ontslag of later. Tegen de gebruikelijke werkwijze in werden thuis afgenomen swabs tijdens deze uitbraak gepoold ingezet, om de grote druk die door de uitbraak op de moleculaire diagnostiek kwam te staan, enigszins te beperken. Patiënten die vanaf een risicoafdeling werden overgeplaatst naar een afdeling waar geen verspreiding van VRE plaatsvond, werden daar in contactisolatie opgenomen en vanaf de dag na overplaatsing vijf dagen op dragerschap getest. Wanneer een correct afgenomen set (gedefinieerd als een thuisset of vijf klinisch afgenomen rectale swabs, afgenomen op ten minste vijf opeenvolgende dagen, waarbij de eerste swab vanaf de dag na het laatste risicomoment kon zijn afgenomen) negatief was, werd het label 'VRE-verdacht' in het elektronisch patiëntendossier verwijderd en kon de contactisolatie worden opgeheven.

Patiënten die positief werden getest kregen het label 'VRE-positief' en werden volgens protocol pas na twee maanden opnieuw getest. Bij een negatieve kweekset volgde een jaar later een tweede kweekset. Pas na een negatieve tweede kweekset werd het label 'VRE-positief' verwijderd.

Alle rectumswabs werden primair met in-house PCR ingezet op *Enterococcus faecium* (Efa) en vanB. In de beginfase van de uitbraak werden alle monsters met een positief signaal voor zowel Efa als vanB uitgeslagen als dubieus. Deze

monsters werden vervolgens gekweekt op een selectieve VRE-plaat, waarna de definitieve uitslag (positief of negatief) volgde. Na evaluatie van de Ct-waarden en kweekuitslagen van de eerste 75 PCR-positieve monsters (tabel 1) werden hoogpositieve monsters (Ct-waarde voor zowel Efa als vanB 30 of hoger) direct uitgeslagen als positief. Monsters met een positief signaal voor zowel Efa als vanB, waarbij een van de twee of beide signalen een Ct-waarde boven de 30 had, werden uitgeslagen als dubieus en pas beschouwd als positief indien de kweek ook positief was (tabel 2).

Grote bijdrage thuissets

In totaal werden 293 patiënten positief getest: 152 patiënten tijdens hun verblijf op een afdeling waar verspreiding van VRE plaatsvond (waaronder 14 langliggerskweken) en 141 patiënten na vertrek van een risicoafdeling, thuis (n = 130) of op een afdeling waar geen VRE-verspreiding plaatsvond (n = 11).

De grote bijdrage ($130/293 = 44,4$ procent) van de thuissets is opvallend, omdat het testen van ontslagen patiënten niet vanzelfsprekend is.[3] Indien er tijdens deze uitbraak voor was gekozen geen thuissets te versturen en ontslagen patiënten alleen te testen indien zij werden heropgenomen, was ons beeld van de transmissie zeer beperkt geweest.

Swabs afgenomen na een positieve testuitslag

Bij 110 positief geteste patiënten werden in de eerste week na de positieve testuitslag nog rectale swabs afgenomen. In totaal werden bij deze 110 patiënten 204 rectale swabs ingezet, waarvan 132 positief waren voor VRE en 42 negatief. 30 swabs met een PCR-uitslag 'dubieus' werden

Tabel 1. Evaluatie hoogpositieve PCR-uitslagen beginfase uitbraak

75 monsters met positief signaal voor Efa en vanB	59 monsters met PCR Ct-waarde ≤ 30 voor zowel Efa als vanB	59 monsters kweekpositief
		0 monsters kweeknegatief
	16 monsters met PCR Ct-waarde > 30 voor Efa en/of vanB	8 monsters kweekpositief
		8 monsters kweeknegatief

Tabel 2. Testbeleid beginfase uitbraak en na evaluatie hoogpositieve PCR-uitslagen

Testbeleid	PCR*	PCR-uitslag	Kweek	Eindconclusie PCR en kweek
Beginfase	Positief; Ct-waarde ≤ 40	Dubieus	Positief	Positief
			Negatief	Negatief
	Negatief of Ct-waarde > 40	Negatief	n.v.t.	Negatief
Na evaluatie	Positief; Ct-waarde ≤ 30	Positief	n.v.t.	Positief
	Positief; Ct-waarde > 30 en ≤ 40	Dubieus	Positief	Positief
			Negatief	Negatief
Negatief of Ct-waarde > 40	Negatief	n.v.t.	Negatief	

* PCR Ct-waarde: de hoogst gemeten Ct-waarde (Efa of vanB) was leidend.

niet gekweekt, omdat de patiënt inmiddels bekend positief was.

Ten tijde van het schrijven van dit artikel hadden 123 patiënten een eerste volledige controleset ingeleverd. Een gedeelte van de controlesets (n = 33) werd afgenomen in de eerste twee weken na het vaststellen van dragerschap: 12,1 procent (n = 4) van deze sets was negatief. Drie van de vier werden afgenomen vanaf de dag na de positieve test, de laatste werd afgenomen vanaf drie dagen na de positieve test. Deze bevinding kan op twee manieren worden uitgelegd: enerzijds is het een aanwijzing dat ook met vijf swabs dragerschap gemist kan worden; anderzijds is het de vraag of er bij een eenmalig positieve test altijd sprake is van kolonisatie.

Figuur 2 beschrijft het percentage negatieve controlesets, uitgezet tegen de verstreken periode sinds de eerste positieve test. Per patiënt is alleen gekeken naar de eerste set die is afgenomen na het vaststellen van dragerschap. De natuurlijke klaring van dragerschap in onze populatie liep in de eerste 120 dagen snel op. Na 60 tot 90 dagen bleken 17 van de 29 geteste personen

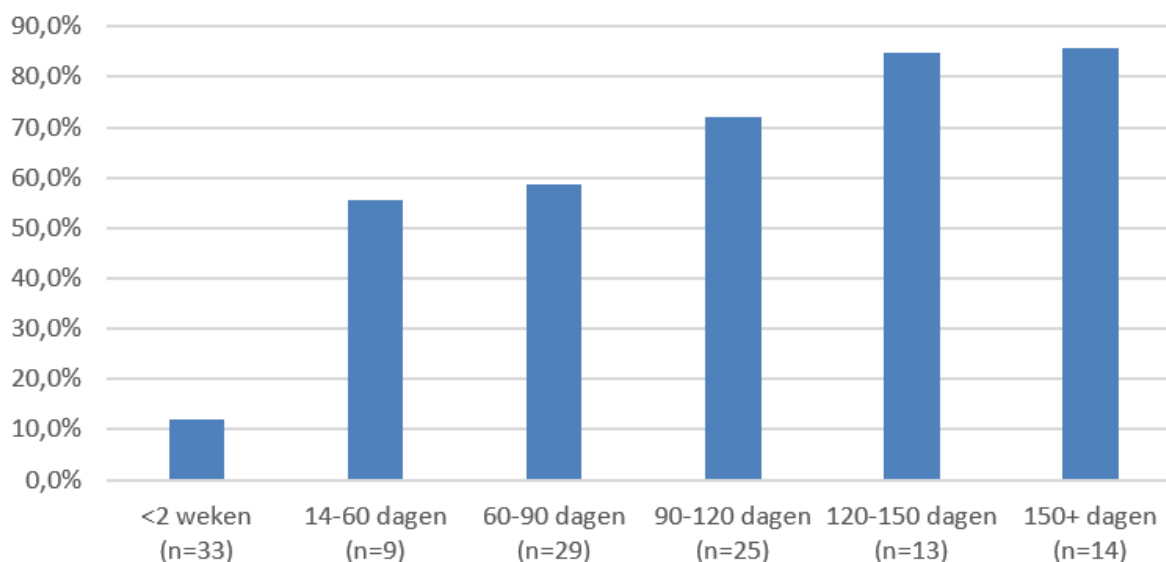
(58,6 procent) een negatieve controleset te hebben. Dit percentage was 72 procent (18/25) na 90 tot 120 dagen en stabiliseerde daarna rond de 85 procent (11/13 na 120 tot 150 dagen en 12/14 na meer dan 150 dagen). Of deze patiënten hun VRE definitief geklaard hebben zal pas blijken na de volgende controleset, 12 maanden na de eerste negatieve controleset.

Toevalsbevindingen

In totaal werden 20 patiënten positief getest voor andere VRE-stammen dan de uitbraakstam, waaronder negen patiënten met een vanA-positieve stam. Bij drie niet-uitbraakstammen (tweemaal vanB, eenmaal vanA) werd verspreiding aangetoond onder maximaal vier patiënten. In één geval betrof de index een patiënt die werd overgeplaatst uit een buitenlands ziekenhuis. Volgens het reguliere buitenlandprotocol werd de contactisolatie bij deze patiënt opgeheven na één negatieve VRE-test. De patiënt bleek echter toch VRE-drager en dezelfde stam werd vervolgens bij drie andere patiënten geïsoleerd.

Conclusie

Figuur 2. Percentage negatieve eerste controlesets



Uit de analyse van de gegevens die tijdens deze uitbraak zijn verzameld, kunnen drie belangrijke leerpunten worden geformuleerd. Ten eerste was de verspreiding van thuissets onder naar huis ontslagen patiënten essentieel voor de beeldvorming van de verspreiding van de uitbraakstam. Ten tweede wijst het veelvuldig voorkomen van negatieve testuitslagen bij bekend gekoloniseerde patiënten erop dat dragerschap uitgesloten dient te worden door een set van rectale swabs: één negatieve test is onvoldoende. Dit laatste wordt nogmaals onderschreven door de verspreiding van een ongerelateerde VRE-stam, die tijdens deze uitbraak was opgemerkt. Deze VRE-stam was afkomstig van een uit het buitenland overgeplaatste patiënt die na een eenmalige negatieve screening uit contactisolatie was gehaald. Ten derde was er binnen onze populatie sprake van een natuurlijke klaring die ongeveer 120 dagen na het vaststellen van dragerschap een plateau bereikte van ongeveer 85 procent. Een nadere analyse van de resultaten van de controlesets die 12 maanden na de eerste negatieve controleset zullen worden afgenomen, zal uitwijzen of deze patiënten hun VRE-stam blijvend geklaard hebben.

Referenties

1. Sinnige JC, Willems RJL, Ruijs GJHM, Mascini E, Arends JP, Troelstra A. NVMM Guideline HRMO VRE [Internet]. NVMM. 2015 [cited August 2019]. Available from https://www.nvmm.nl/media/1049/2015_hrmo_vre.pdf.
2. Stobberingh EE, Mascini EM, Vos MC, Nabuurs-Franssen MH, Tersmette M, Troelstra A. VRE-toolkit – How to survive vancomycin-resistant enterococci? *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2017;25:19-24.
3. Van Dommelen L, Das P, Rutten A, Janson A, Laros I, Meelenkamp J. Handreiking VRE Ziekenhuizen [Internet]. ABR zorgnetwerk Brabant; November 2018 [cited August 2019]. Available from https://abrzorgnetwerkbrabant.nl/wp-content/uploads/2018/12/Handreiking-VRE-ziekenhuizen-definitief_november-2018.pdf.
4. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings [Internet]. CDC; 2006 [updated February 2017; cited August 2019]. Available from <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/mdro-guidelines.pdf>.
5. New Zealand Ministry of Health. Guidelines for the Control of Multidrug-resistant Organisms in New Zealand [Internet]. Wellington: Ministry of Health; December 2007 [updated November 2015; cited August 2019]. Available from <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/guidelines-for-control-of-multidrug-resistant-organisms-dec07.pdf>.
6. Infection Control Service, Communicable Disease Control Branch. Clinical guideline for the management of patients with vancomycin-resistant enterococci (VRE) (version 6.2) [Internet]. Infection Control Service; 2006 [updated January 2017; cited August 2019]. Available from https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/e7-b306004023a72496fcbfd30eb2c8cd/Management+of+patients+with+Vancomycin-resistant+Enterococci+ procent28-VRE procent29+Clinical+Guideline_10.05.2017.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-e7b306004023a72496fcbfd30eb2c8cd-mN5BxUu.

Back to the future: de toekomst van de medische microbiologie

Rose Willemze

Op 14 februari 2020, de dag van de liefde, vond het 28^e NVAMM-symposium plaats. Het symposium had dit jaar als thema 'Back to the future' en werd georganiseerd in de Boothstraatkerk in Utrecht; veel licht, hoge gewelven en een imposant orgel als decor voor de sprekers.



De opkomst was groot en de zaal zat vol. Na het welkomstwoord van de voorzitter van de organiserende commissie, Annemieke Bloem, werd het voorzitterschap voor de ochtend overgedragen aan Bartelt de Jongh (arts-microbioloog, eerder werkzaam in het St. Antonius ziekenhuis in Nieuwegein en ten tijde van dit schrijven in het Academisch Ziekenhuis Paramaribo). Vol enthousiasme vloog hij met een grap en een kwinkslag door heden, verleden en toekomst van de microbiologie, aanhakend op het thema van het symposium.

De tweede spreker, Suzan Pas (medisch moleculair microbioloog, Microvida), besprak het avontuur waarbij zij in 2014 vanuit het Erasmus MC betrokken is geweest: het opzetten van een mobiel laboratorium in Sierra Leone voor eboladiagnostiek. Dit werk deed zij in de beperkte ruimte van een zeecontainer!

Rob van der Pluijm (internist-infectioloog i.o., Amsterdam UMC) toonde als derde spreker de resultaten van zijn onderzoekswerk naar de

succesvolle toepassing van tripeltherapie bij toenemende resistentie van *Plasmodium falciparum* in Zuidoost-Azië.

Na de koffiepauze was iedereen door de levendige manier van presenteren van Boyd Berends (Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht, zie foto hieronder) direct weer bij de les. Met een beeldend verhaal over zoönotische infecties illustreerde hij hoe intensief het contact tussen mens en dier in Nederland is en welke risico's dat met zich meebrengt.



De ochtend werd afgesloten met vijf pitches van aiossen medische microbiologie. Eelco Meijer (Radboudumc) trapte af met een praatje over zijn onderzoek naar MRSA en lymfevatdysfunctie. Sacha Kuil (Amsterdam UMC, zie foto hieronder) gaf ons het inzicht dat point-of-care CRP-bepaling helaas geen plek lijkt te hebben in de diagnostiek naar urineweginfecties in het verpleeghuis. Maarten Heuvelmans (UMCU) nam ons mee in zijn zoektocht naar een effectieve manier om endoscopen te desinfecteren en sloot af met een mooie patentgerelateerde cliffhanger. Wouter Rottier (UMCG) heeft na zijn optreden in het NOS-nieuws ook de weg weten te vinden naar het podium van dit symposium. Zijn opbeurende boodschap: eigenlijk doen we het in

Nederland best goed als het gaat om antibioticumresistentie. Dimard Foudraïne (Erasmus MC) sloot af met een blik op de toekomst. Hij vergeleek de oude degelijke Malditof met de 'high-resolution mass spectrometer' waarmee in de toekomst in een mum van tijd antibacteriële resistentie kan worden bepaald.



-- // --

Na een heerlijke, uitgebreide en verantwoorde lunch met veel netwerkmogelijkheid werd het inhoudelijke programma voortgezet.

Thecla Hekker (arts-microbioloog, Amsterdam UMC) nam het voorzitterschap van Bartelt de Jongh over en hield de sprekers scherp met prikkelende vragen en een strakke tijdsbewaking.

Enny Das (hoogleraar communicatie en beïnvloeding, Radboud Universiteit) gaf ons inzicht in het belang van 'de verpakking' van een boodschap die je wilt overbrengen. Dit deed zij rondom het thema 'vaccineren en de dalende vaccinatiegraad', waarbij zij tips gaf voor het omgaan met de zeer professioneel ogende websites met desinformatie.

Roger Brüggemann (universitair hoofddocent farmacologie, Radboudumc) gaf ons zijn wetenschappelijk onderbouwde visie op farmacokinetiek in de letterlijk uitdijende samenleving. Zijn presentatie was toepasselijk getiteld: 'The heavyweight championship: impact of obesity on pharmacokinetics'. Hij liet zien dat je antibiotica niet zomaar op basis van gewicht kunt doseren en dat per middel onderzoek moet uitwijzen wat de juiste strategie is voor de obese patiënt.

Het lijkt zo lang geleden: het precovid-19-tijdperk... Op 14 februari waren er echter nog geen covid-19-gevallen in Nederland vastgesteld en leek de uitbraak nog ver weg. Mariet Feltkamp

(arts-microbioloog, LUMC) gaf een overzicht van de informatie die op dat moment bekend was, waarbij er een grote rol was weggelegd voor de informatie die haar via Twitter was toegekomen. Wat dit kon gaan betekenen voor Nederland en onze beroepsgroep, was voor velen een eyeopener.



Colin Russell (hoogleraar Applied Evolutionary Biology, Amsterdam UMC) sloot het wetenschappelijke deel van het symposium af met een boeiend verhaal over het influenzavirus. Het virus evolueert langzamer dan je zou verwachten op basis van selectiedruk. Hij probeert met zijn onderzoeksgroep te doorgronden welk mechanisme hieraan ten grondslag ligt.

Het symposium werd uiteindelijk afgesloten met een tombola. Deze was in het leven geroepen om de interactie tussen symposiumbezoekers en de sponsors een duwtje in de rug te geven. Als je alle sponsorstands een bezoek had gebracht maakte je kans op een 'Giant Microbe' uit de speciale Valentijns SOA-collectie. Leg dat maar eens uit, vertrekken naar een symposium en thuiskomen met een pluche gonorrhoe of chlamydia!

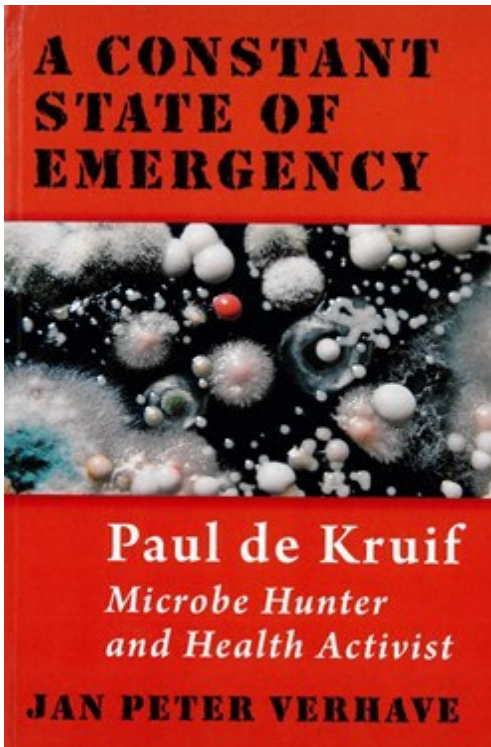


Om de dag helemaal af te sluiten was er een borrel in café De Utrechter. Ondanks het feit dat het niet op dezelfde locatie was als het symposium, konden gelukkig zowel bezoekers als sprekers de weg naar de borrel vinden. Onder het genot van een hapje en drankje werd nog uitgebreid nagepraat.

Het was een erg geslaagde, gevarieerde en leerzame dag. Heel veel dank aan de organisatie (zie de foto hierboven) en uiteraard alle betrokkenen zoals de sprekers, dagvoorzitters, bezoekers en sponsoren. Ik kom volgend jaar zeker weer!

Paul de Kruif, voorlichter en stokebrand

Anno Lampe



J.P. Verhave, *A Constant State of Emergency - Paul de Kruif, Microbe Hunter and Health Activist*
ISBN 978-1-950572-06-9, 656 pagina's

Waarom moet je dit boek gaan lezen? Om in een onderhoudende biografie kennis te maken met de schrijver van *Bacteriënjagers*, goed. Om alles te weten te komen over deze nazaat van Zeeuwse emigranten, ook goed. Om een indruk te krijgen van de publieke gezondheidszorg in de Verenigde Staten (VS) aan het begin van de vorige eeuw, eveneens goed. Om een pionier van de wetenschapsjournalistiek in de VS te leren kennen, ook goed. En zo zijn er meer antwoorden te bedenken. De vraag kwam bij mij op toen ik driekwart had gelezen en begon te twifelen of ik de volgende hoofdstukken (*Postwar downs and ups, Fellow writers, Deepening insights, Reporting on a reporter, The old man at the lake* en *Fought a good fight*) nog wel moest lezen. Het voorgaande

had mij veel geleerd over deze onvermoeibare voorvechter van de publieke gezondheidszorg, maar intussen was ik ook wel verzadigd. Anders gezegd, hoeveel De Kruif kan een lezer verdragen? Voor de hechte gemeenschap van 'Michigan Dutchmen' aan de oostkant van het meer van Michigan met wier steun en aanmoediging dit boek is ontstaan, zal het ongetwijfeld niet gauw te veel zijn.

Paul de Kruif (1890-1971) groeide op als telg van de derde generatie Michigan Dutchmen, in het kleine, agrarische plaatsje Zeeland. Hij doorliep er de lagere school en volgde de middelbare school in Holland, eveneens door Nederlandse immigranten gesticht. Daarna ging hij naar de universiteit van Michigan in Ann Arbor, om zich te laten opleiden tot microbioloog. Geleidelijk nam hij afstand van het benauwde, strenggelovige milieu waarin hij was opgevoed. Hij trouwde, behaalde in 1916 zijn PhD in de bacteriologie en continueerde, onderbroken door een korte periode als militair in Frankrijk, zijn verblijf aan de universiteit in de functie van assistent-professor microbiologie. In 1920 trad hij in dienst als assistent-researchmedewerker aan het prestigieuze Rockefeller Institute. Hoewel hij in het laboratorium succesvol onderzoek deed, oriënteerde hij zich tegelijkertijd op mogelijkheden om een groter publiek te bereiken. Dit leidde tot een conflict toen deels anoniem gepubliceerde artikelen onder zijn eigen naam in boekvorm verschenen als *Our Medicine Men* (1922). Hij betoogde hierin onder andere dat medische wetenschap een contradictie is, want iemand is of helemaal de wetenschap toegewijd of zijn loyaliteit ligt bij de patiënt. Beide tegelijk is niet goed mogelijk en hij baseert dit op zijn twaalfjarige ervaring in dit veld.

Anno Lampe, arts-microbioloog (n.p.). Correspondentie-adres: as.lampe@planet.nl.

Niet onverwacht leidt het ertoe dat hij ontslag moet nemen bij het Rockefeller Institute.

Tijdens gezamenlijke reizen en een verblijf in Londen met de auteur Sinclair Lewis ter voorbereiding van diens medische roman *Arrowsmith* doet hij veel ervaring op. Hij ontdekt dat hij om een groter publiek te bereiken zijn onderwerp moet dramatiseren. Zo luidt de titel van het boek waarmee hij in 1926 op slag bekend wordt: *Microbe Hunters*. Ontdekkers worden onder zijn pen 'jagers'. Ook in de titels van hiernavolgende boeken openbaart zich diezelfde figuur. Op die stijl kwam natuurlijk ook kritiek maar De Kruif wist hiermee wel een groot publiek te bereiken en zijn wetenschappelijk verleden behoedde hem ervoor te ver te gaan. In de loop der jaren, hij zou hierna nog elf boeken en talloze artikelen schrijven, werd zijn stijl overigens gematigder.

Hij schreef onder meer over ontdekkingen op agrarisch gebied (*Hunger Fighters*, 1928), de exploitatie van de grootste ijzermijn ter wereld (*Seven Iron Men*, 1929), kraamvrouwenkoorts, insuline, pernicioze anemie, Rocky Mountain Spotted Fever, Morbus Bang, malta-koorts, psittacose, syfilis en lichttherapie tegen huidtuberculose (*Men Against Death*, 1932). Al die 'men' van wie de meesten in Europa woonden, had hij van tevoren - voor zover ze in leven waren - persoonlijk bezocht. Hij wees armoede aan als belangrijkste doodsoorzaak en laakte de commercialisering van de farmacie, waardoor medicijnen voor armen onbetaalbaar waren (*Why Keep Them Alive?*, 1937). Hij signaleerde misstanden in de kraamzorg, toonde lokaal grote verschillen aan en pleitte voor registratie van babysterfte in de hele VS (*The Fight for Life*, 1938). De verontwaardiging was groot, hoe kon een niet-medicus hierover oordelen? Het boek werd niettemin een succes en was het eerste dat verfilmd werd (1940). Aan de hand van een campagne om tuberculose op te sporen in de slums van Detroit toonde hij aan dat de kosten van preventie in het niet vielen bij de baten (*Health is Wealth*, 1940). In *Kaiser Wakes the Doctors* (1943) houdt hij een pleidooi voor sociale geneeskunde, de arts niet als vrije ondernemer maar in loondienst, gekoppeld aan een soort verzekering. Het veel te 'socialistische' idee werd zelfs 'onethisch' genoemd en dergelijke artsen, luidde het dreigement, zouden uit hun beroepsvereniging worden gezet.

Zoals eerder over syfilis schreef hij onverbloemd over seks en testosteron (*The Male Hormone*, 1945). Uit de kritieken zou je kunnen opmaken dat de Amerikaanse samenleving hier nog niet aan toe was, maar de verkoop liep enorm. *Life Among the Doctors* (1949) biedt een aantal portretten van artsen op ongebaande paden, bijvoorbeeld de arts die endocarditispatiënten probeert te genezen met hoge doses van het dan nog zeer schaarse penicilline. Nieuwe geneesmiddelen als Serpasil en Ritalin verleidden Paul ertoe met zelfmedicatie zijn rusteloze karakter te bedwingen. Hij wordt er alleen maar depressiever van en komt uiteindelijk in contact met psychiater Jack Ferguson, met wie hij uitvoerige gesprekken heeft. Zij delen hun afkeer van Sigmund Freud en hun bewondering voor Carl C. Jung. Als hommage aan Ferguson schrijft hij *A Man Against Insanity* (1957). Zijn laatste boek is een autobiografie, *The Sweeping Wind* (1962).

Is het voorgaande allemaal min of meer chronologisch beschreven, de laatste hoofdstukken van *A Constant State of Emergency* belichten in vogelvlucht verschillende aspecten, bij voorbeeld zijn uitgebreide netwerk, zijn familielevens, zijn geloofsopvattingen, zijn betekenis voor de geschiedenis. De titel van het boek is ontleend aan John Steinbeck die gezegd zou hebben "*Paul is in a constant state of emergency*".

De stijl boeit en de schrijver zit buitengewoon goed in zijn onderwerp. Het verhaal wordt regelmatig geïllustreerd met citaten uit brieven en kritieken, wat de levendigheid ten goede komt. Er zijn veel foto's opgenomen en er is een uitstekend register. Het Van Raalte Instituut waarvan de schrijver erelid is, heeft hem kennelijk alle ruimte gegeven. Toch had een strenge redactie het boek met zeker een kwart kunnen inkorten en was het, althans voor lezers aan deze kant van de oceaan, waarschijnlijk nog aantrekkelijker geworden. Nu is de uitvoerigheid soms hinderlijk en een enkele keer zelfs komisch, wanneer hij beschrijft dat De Kruif in zijn buitenverblijf telefoon nam met een geheim nummer en de schrijver het niet kan nalaten dat nummer expliciet te vermelden. Paul de Kruif heeft ongetwijfeld grote verdiensten gehad maar het is ook weer niet een Napoleon van wie wij alles zouden willen weten.

Prof. dr. H.C. (Bob) Zanen (1923-2020)

Lodewijk Spanjaard

Donderdag 19 maart 2020 is Bob Zanen overleden. Hij was kort ervoor 97 geworden en woonde nog thuis. Een jaar eerder was daar zijn echtgenote, de arts-microbioloog Otti Zanen-Lim overleden. In *NTMM* is in 2019 een uitvoerig interview met het echtpaar gepubliceerd.[1]

Hendrik Cornelis Zanen werd in 1923 geboren in Hengelo als zoon van een musicus. Hij doorliep in die stad het gymnasium en deed in het eerste oorlogsjaar eind-examen. Hij studeerde medicijnen aan de Gemeente Universiteit in Amsterdam maar moest in 1943 onderduiken om te ontkomen aan tewerkstelling door de bezetter. Na de oorlog werd hij actief in het studentenleven en was voorzitter van de MFAS, de vereniging van medische studenten. Zo leerde hij Otti kennen, die deel had genomen aan het verzet en daarvoor onderscheiden is met het Verzetsherdenkingskruis. Zij trouwden in 1950 en kregen drie kinderen.

In 1950 deed Bob ook artsexamen. Hij werkte enige tijd op het paviljoen voor besmettelijke



Bob Zanen in 1984, voor de verhuizing naar het AMC.

ziekten in het Wilhelmina Gasthuis en kwam vervolgens in opleiding bij Charlotte Ruys, hoogleraar Bacteriologie, immuniteitsleer en epidemiologie. Zijn onderzoek resulteerde in 1956 in het proefschrift "Hemolytische streptococci bij gezonden".

Vanaf 1955 was hij werkzaam op de GGD in Rotterdam. In 1957 werd hij klinisch microbioloog van het Arnhemse ziekenhuis en hoofd van het Streeklaboratorium aldaar, dat tot die tijd onder de patholoog-anatoom viel. Bob heeft er een echt klinisch-microbiologisch laboratorium van gemaakt. Typerend voor zijn manier van leidinggeven en samenwerken was dat hij later, inmiddels in Amsterdam werkzaam, nog elk jaar met de analisten uit Arnhem een uitje had waar hij altijd enthousiast over praatte. In die Arnhemse periode publiceerde hij als eerste in Nederland, en tweede wereldwijd, over meningitis en sepsis door *Streptococcus suis* bij varkensslagers en -slachters. Op die tijd keek hij heel tevreden en met enige weemoed terug nadat hij in 1970 hoogleraar Medische microbiologie en epidemiologie was geworden aan de Gemeente Universiteit/Universiteit van Amsterdam. Hier had hij geen zeggenschap over het Streeklaboratorium, want dat viel onder de GGD. Wel over de twee kleinere klinisch-bacteriologische laboratoria in het Binnen- en Wilhelmina Gasthuis maar die waren een eind verwijderd van het Laboratorium voor de Gezondheidsleer aan de Mauritskade, zijn thuisbasis.

Bob Zanen heeft altijd energiek geijverd voor de zaken die hem na aan het hart lagen: fundamenteel bacteriologisch onderzoek, het meningitis-referentielaboratorium en de epidemiologie van meningitis, de opleiding van arts-assistenten en de preventie van ziekenhuisinfecties. Vanaf zijn promotieonderzoek naar groep-A-streptokokken is typering van bacteriële pathogenen met als doel een beter inzicht te krijgen in de

epidemiologie van infectieziekten, een van de speerpunten van zijn werk gebleven. Wat Charlotte Ruys inzake meningokokkenziekte al bereikt had samen met Kees Slaterus, een van haar andere promovendi, heeft Bob uitgebreid door alle Nederlandse artsen-microbioloog te stimuleren elke bij meningitispatiënten geïsoleerde verwekker naar Amsterdam op te sturen. Op zijn initiatief is in samenwerking met het RIVM het Nederlands Referentielaboratorium voor bacteriële meningitis op de afdeling gehuisvest. Daar wordt sinds jaar en dag de typering van *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* en *Streptococcus pneumoniae* verricht. Het Referentielaboratorium, dat waarschijnlijk 's werelds grootste verzameling meningitisverwekkers herbergt en gebruikt voor research, werd een voorbeeld en inspiratiebron voor andere onderzoekers hoe je kennis over een infectieziekte kunt verdiepen.

Met de ingebruikname van het Academisch Medisch Centrum werd een langgekoesterde wens vervuld, waar ook de opleiding bij gebaat was: één afdeling microbiologie met onderzoeks- en klinische laboratoria dicht bij elkaar en een eigen, hoogwaardige voedingsbodemafdeling. Ook Otti was werkzaam op de afdeling en paste diverse typeringstechnieken toe bij *Legionella pneumophila*, wat meer inzicht gaf in de ziekenhuisinfecties door deze bacterie in enkele Amsterdamse instellingen.

Twaalf onderzoekers zijn onder zijn leiding gepromoveerd tot doctor in de geneeskunde. In 1987 sprak hij zijn afscheidsrede "Waar zijn we mee bezig?" uit, bevlogen als altijd.

Bob was een vriendelijke, maar kritische man met een brede interesse. Hij discussieerde graag met collega's vanuit de diepgewortelde wens om infectieziekten beter te begrijpen en te bestrijden. Hij las veel, tot het einde van zijn leven ook microbiologische en algemeen-medische literatuur. Hij had vaak scherp commentaar; de opmerking "Dat is toch verschrikkelijk!" lag hem in de mond bestorven. Mede daarom was het altijd leuk een gesprek met hem te voeren.

Otti en hij bleven tot op hoge leeftijd actief. Zij besteedden veel tijd in hun prachtige tuin, die ontworpen was door de tuinarchitecte Mien Ruys, de zuster van Charlotte. Tot het einde toe gingen zij regelmatig naar lezingen en concerten.

Met Bob Zanen is een van de pioniers van de moderne Nederlandse microbiologie heengegaan.

Referenties

1. Kaan JA, Jongh BM de. Ned Tijdschr Med Microbiol. 2019;1:41-50.

Dr. R.P. (Roel) Verkooijen (1960-2020)

Henri Verbrugh



De geneeskunde op het gebied van de microbiologie en infectieziekten heeft in Roel Verkooijen een belangrijk en aimabel persoon verloren. Te vroeg, want net 60 jaar, overleed hij op zondag 10 mei jongstleden, als gevolg van een verkeersongeval in Thailand. Hij was gewend vroeg op te staan om fietstochtjes te maken, zo ook die zondagochtend.

Roel en ik werkten 38 jaar samen aan de bevordering van de diagnostiek, behandeling en preventie van infectieziekten door het ontwikkelen en toepassen van Informatietechnologieën (IT). Die samenwerking begon in 1982 in het Diakonessenhuis in Utrecht, waar ik, net terug uit Amerika, was toegelaten als arts-microbioloog en

hoofd van het medisch-microbiologisch laboratorium. Roel was 22 jaar en een kersvers opgeleide analist in dat laboratorium. Hij viel onmiddellijk op als iemand die graag iets extra's deed, iets nieuws, iets buiten de routine om, en dat dan ook snel en goed voor elkaar kreeg. Hij viel ook op door zijn meer dan gebruikelijke belangstelling voor, kennis van en om kunnen gaan met personal computers, dé nieuwste trend in die tijd.

Zijn bijzondere talenten werden dan ook snel ingezet bij het opzetten en uitvoeren van onderzoek in het Diakonessenhuis, een algemeen ziekenhuis met een jonge, wetenschappelijk actieve staf. Dat resulteerde in series publicaties en proefschriften waar Roel een belangrijke rol in speelde, als laboratoriumman én als IT-specialist. Aansprekend was het grootschalig klinisch onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van het eenmaal daags doseren van aminoglycosiden [1] en naar de preventie van urineweginfectie bij gebruik van katheters [2]. Roel deed zelf onderzoek aan *Chlamydia*, met name aan *Chlamydia pneumoniae*, een toen net ontdekte verwekker van longontsteking. Hij promoveerde op dat onderwerp aan de Erasmus Universiteit Rotterdam, waar naartoe Roel mij volgde toen ik in 1993 daar benoemd werd als hoogleraar.

Slimme IT-oplossingen voor de dagelijkse praktijk en voor vernieuwend onderzoek, dat bleef hij doen in Rotterdam. Voor het Erasmus MC was hij onder meer de drijvende kracht achter de ontwikkeling van een uniek, geïntegreerd laboratoriummanagement- en infectieziekten consultensysteem, een systeem dat zijn weerga niet heeft en dat nog steeds gebruikt wordt. Met dr. Ingrid Rours liet hij binnen de Generation R-cohortstudie van het Erasmus MC zien dat *C. trachomatis*-infectie in het eerste trimester van een zwangerschap de kans op vroeggeboorten sterk verhoogt [3], en dat het screenen van zwangere vrouwen op *C. trachomatis* in Nederland

kostenbesparend zou zijn.[4] Een half jaar geleden nog was Roel copromotor bij de promotie van collega Streefkerk; Streefkerk's onderzoek liet zien hoe belangrijk IT is voor de efficiënte en accurate opsporing van ziekenhuisinfecties.[5]. Al met al was Roel Verkooijen auteur bij 44 wetenschappelijke publicaties en heeft hij meerdere promovendi in het Erasmus MC belangrijk geholpen bij hun promotieonderzoek.

Ook landelijk werden zijn talenten opgemerkt. Met name werd hij landelijk bekend als dé man achter de ontwikkeling van IT-systemen voor de bevordering van verstandig gebruik van antibiotica in heel Nederland voor de SWAB. Een app maakte de SWAB-richtlijnen toegankelijk in vrijwel alle ziekenhuizen in Nederland, een app die dagelijks vele malen geraadpleegd wordt. Ook zijn programmatuur voor de surveillance van ziekenhuisinfecties wordt nu op meerdere plaatsen ingezet. Inmiddels was Roel IT-ondernemer geworden, oprichter van IDMCORE bv, een valorisatiestap van zijn kennis die initieel mogelijk werd gemaakt door het Erasmus MC. IDMCORE richt zich op IT-oplossing voor de medische praktijk, vooral op het gebied van infectieziekten; het is een succes geworden.

Ten slotte bracht Roel Verkooijen zijn IT-oplossingen ook naar andere landen, vooral naar minder ontwikkelde landen in het Verre Oosten. Dat bracht hem onder meer in Indonesië, waar hij een Indonesische versie van de SWAB-app ontwikkelde. Hij demonstreerde deze in september 2019 tijdens de jaarvergadering van PAMKI, de Indonesische zustervereniging van de NVMM. Het Nationale Comité voor de bestrijding van antibioticumresistentie van Indonesië wil graag een dergelijke app in Indonesië introduceren. Kortom, Roel was visionair, had veel ideeën en was nog lang niet klaar.

Roel Verkooijen was meer dan een wetenschapper en IT-ondernemer, hij was een mens onder de mensen, hij hield van het persoonlijke contact en hielp graag collega's die hulp nodig hadden, veelal tijdelijk maar soms ook langjarig stond hij mensen bij. Zo heeft hij voor het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* het idee aangedragen de edities te voorzien van een illustratie op de voorzijde, die hij samen met Loes van Damme en Hans den Boer heeft

samengesteld. Dat idee heeft navolging gevonden tot op heden. Ook zette hij zijn organisatietalenten graag in voor goede doelen; zo was hij de onvermoeibare organisator van een Erasmus MC-team dat in 2004 meedeed aan de Roparun. Het motto van de Roparunestafette is "Leven toevoegen aan de dagen, waar vaak geen dagen meer kunnen worden toegevoegd aan het leven". Roel Verkooijen heeft echt geleefd én hij heeft veel leven toegevoegd aan het leven van velen. Mogen zijn vrouw en kinderen troost vinden in die gedachte, hij ruste in vrede.

Referenties

1. Am J Med. 1990;161:266.
2. Lancet. 1992;339:95.
3. Eur J Epidemiol. 2011;26:493.
4. Pathog Glob Health. 2016;110:292.
5. Euro Surveill. 2020;25:1800321.

Promoties en oraties

6 mei 2020 - S.K. Been

HIV treatment adherence and adherence improving interventions among migrants living with HIV in the Netherlands

Promotor: prof. dr. A. Verbon
Copromotor: dr. S.E. Stutterheim
Erasmus MC Rotterdam,
afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten
afd. Inwendige Geneeskunde / Sectie
Infectieziekten

4 september 2020 - N. Kenters

Culture of disinfection: practical issues on decontamination in healthcare

Promotor: prof. dr. A. Voss
Copromotor: dr. E.G.W. Huijskens
Radboudumc Nijmegen, afd. Medische
Microbiologie

9 september 2020 - M.L. Bexkens

Biochemical adaptations in host-parasite interactions

Promotoren: prof. dr. H.A. Verbrugh (emeritus)
en prof. dr. A.G.M. Tielens
Copromotor: dr. J.J. van Hellemond
Erasmus MC Rotterdam, afd. Interne
Geneeskunde / Sectie Infectieziekten.
Universiteit Utrecht, afd. Biochemie
en Celbiologie

6 oktober 2020 - G.M. de Jong

Heterogeneity in human responses during Malaria infection and immunization

Promotoren: prof. dr. A. Verbon
en prof. dr. R.W. Sauerwein (emeritus)
Copromotoren: dr. J.J. van Hellemond
en dr. P.J.J. van Genderen

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische
Microbiologie & Infectieziekten.
Radboudumc Nijmegen, afd. Medische
Microbiologie

14 oktober 2020 - F. de Velde

Dosing optimization of beta-lactam antibiotics using parametric and nonparametric population pharmacokinetic models

Promotoren: prof. dr. J.W. Mouton +
en prof. dr. T. van Gelder
Co-promotoren: dr. B.C.P. Koch en dr. A.E. Muller
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische
Microbiologie & Infectieziekten en afd. Apotheek