

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema EUCAST

Klinische breekpunten
Area of technical uncertainty

COVID-19

Rol van micro-aerosolen bij longinfecties
Verheffing van COVID-19 in een ziekenhuis

In Retrospect

Huidvraat

Afscheid

Alex Friedrich





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 congres-
verslagen 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. Bert Mulder

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

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 gegevens-
bestand 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

Pagina

Van de redactie

EUCAST: oud en nieuw 147
Anouk Muller

Vertrek Alex Friedrich uit Groningen 149
Marjolein Knoester, Jan Kluytmans, Anne-Marie van Elsacker

Transmissieroute

Een 'Dank je wel' in COVID-tijd 151
Annette Stermerding

Thema EUCAST

EUCAST en wat eraan voorafging 152
John Degener

Het bepalen van EUCAST klinische breekpunten 157
Erlangga Yusuf, Anouk Muller

De rationale documenten van de EUCAST 163
Nelianne Verkaik, Anouk Muller

EUCAST: de nieuwe 'I' en de 'area of technical uncertainty' 167
Wouter van den Bijllaardt, Damian Melles

COVID-19

De rol van micro-aerosolen bij longinfecties 172
Jan Arend van Griethuisen

Lessen uit een verheffing van COVID-19 in een ziekenhuis 178
*Maaïke van Mourik, Nicolette Notermans, Reina Sikkema,
Yvonne van Os, Annemarie Wensing, Annet Troelstra*

In Retrospect

Huidvraat 182
Jan Peter Verhave

Voortgangstoets

Opgave 177
Antwoord en uitleg 185
Mohammed Saadulla, Frans Verduyn Lunel

Boekbespreking

'Spike' – *Het virus versus de mensen* - Jeremy Farrar 188
Ginny Mooy

Promoties & oraties 190

EUCAST: oud en nieuw

Anouk Muller

Gevoeligheidsbepalingen zijn een cruciaal onderdeel van de microbiologische diagnostiek. In de afgelopen eeuw hebben ze een enorme ontwikkeling doorgemaakt. Tegenwoordig worden voor de interpretatie van de gevoeligheid meestal breekpunten van de 'European committee of antimicrobial susceptibility testing' (EUCAST) gebruikt. Recent heeft de EUCAST een aantal belangrijke veranderingen doorgevoerd. Deze veranderingen worden nu in Nederland geïmplementeerd en hebben een grote invloed op de interpretatie van de uitslagen. Dit bracht de NVMM ertoe een tijdelijke EUCAST-werkgroep in het leven te roepen, waarna de redactie van het NTMM volgde met dit themanummer.

Allereerst beschrijft John Degener welke ontwikkelingen de gevoeligheidsbepalingen hebben doorgevoerd in de afgelopen eeuw. Veel laboratoria maakten in het begin zelfs hun eigen antibioticumschijven. Dit gaf de nodige uitdagingen, waarvan één de reproduceerbaarheid binnen laboratoria is. Daarnaast was de interpretatie van de uitslagen verschillend en kon geen duidelijk advies aan de kliniek worden gegeven. Dit is nu in het licht van onze huidige kwaliteitsnormen amper voorstelbaar. De EUCAST heeft onder andere als doel volgens een vaste procedure breekpunten vast te stellen, die vervolgens gebruikt kunnen worden om een duidelijk advies aan de kliniek te geven.

Kennis van het proces van het bepalen van breekpunten is belangrijk, omdat hierdoor ook duidelijk is voor welke situaties het breekpunt tot stand is gekomen en wat de beperkingen zijn. Breekpunten zijn op verschillende factoren gebaseerd en deze hebben interactie met elkaar. Een belangrijk onderdeel is de blootstelling bij patiënten aan het antibioticum. Men gebruikt hiervoor een 'gemiddelde' populatie voor het bepalen van de gemiddelde blootstelling en de variabiliteit hierin. Extreme situaties, waarin de farmacokinetiek fors veranderd kan zijn, worden hierin niet meegenomen. Tijdens het proces worden soms verschillende keuzen gemaakt om te zorgen dat de blootstelling ter plekke adequaat is. Een voorbeeld hiervan is het bestaan van aparte breekpunten voor

meningitis en cystitis. In het artikel van Yusuf wordt het proces van breekpunt vaststellen beschreven en worden enkele voorbeelden van gemaakte keuzen hierin gegeven.

De gegevens die gebruikt worden bij dit proces, worden beschreven in de rationale documenten. Zo is inzichtelijk op welke gegevens de breekpunten gebaseerd zijn. Indien je in de praktijk met extreme situaties (zoals morbide obesitas of septische patiënten) te maken krijgt of bij het beantwoorden van een specifieke vraagstelling, kun je deze documenten gebruiken in je besluitvorming. Verkaik beschrijft twee voorbeelden hiervan.

Een belangrijke recente ontwikkeling bij de rapportage van uitslagen is de nieuwe definitie van 'I'. Vroeger waren er veel redenen waarom een uitslag 'I' gerapporteerd werd. Het was eigenlijk een beetje een vergaarbak van onderliggende argumenten: er was een meetonzekerheid in het laboratorium, je moest de dosering aanpassen of er was een onzekerheid bij de industrie over de dosering. Dat resulteert natuurlijk in veel onduidelijkheid. We kennen allemaal de humoristische verklaringen als de 'I' staat voor 'Ik weet het niet' of 'Infectioloog bellen'. In de praktijk werden antibiotica waarbij een 'I' gerapporteerd werd, veelal vermeden in de kliniek. Dat terwijl ook in deze vergaarbak zat dat 'met een hogere dosering' de infectie wel behandeld kan worden. Kortom, de uitslag 'I' in het antibiogram was geen duidelijk advies aan de kliniek. Dat is nu veranderd.

De 'I' wordt nu alleen gebruikt voor een verhoogde blootstelling ('Increased exposure'), dus ofwel door de dosering te verhogen ofwel doordat de blootstelling op de plaats van infectie hoog is (denk aan urineweginfecties). Die meetonzekerheid is een labo-

Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag,
dr. A.E. Muller, arts-microbioloog, tevens werkzaam als
arts-microbioloog in het Erasmus MC, Rotterdam.
Correspondentieadres: a.muller@haaglandenmc.nl

ratoriumprobleem en zal nu ook op het laboratorium blijven. De verandering van de definitie en de meetonzekerheid worden beschreven door Van der Bijllaardt en Melles.

Voor nieuwe ontwikkelingen houdt de EUCAST contact met de verschillende landen in Europa via de Nationale antibioticumcommissies (NAC). In Nederland is er de Commissie Richtlijnen gevoeligheidsbepalingen (CRG), maar die is de laatste tijd niet actief geweest.

Op dit moment wordt er overlegd tussen de NVMM en de SWAB over het opzetten of weer activeren van de CRG of NAC. Via deze route zullen de toekomstige ontwikkelingen gevolgd worden en zo nodig worden beoordeeld en gecommuniceerd naar de rest van de betrokkenen in Nederland.

Van de redactie

Bert Mulder, Jan Kaan

De voortdurende laboratoriumtechnische ontwikkeling binnen het vakgebied van de medische microbiologie vindt de laatste jaren op het gebied van resistentieinterpretatie voor een groot deel zijn oorsprong in de EUCAST-richtlijnen. Dankbaar gebruikmakend van de inbreng van gastredacteur Anouk Muller heeft de redactie een aantal auteurs bereid gevonden de verschillende aspecten binnen dit thema te behandelen. Zij was via Johan Mouton, haar echtgenoot, die overleed in 2019, actief betrokken bij diens werkzaamheden voor de EUCAST. Voor het *NTMM* vormt dit onderwerp inmiddels een langlopende traditie. In de eerste jaargang van 1993 werd al een artikel gewijd aan de toenmalige Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Over de opvolger van de WRG, de Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen werd gepubliceerd in 2000. Nu wordt dan aandacht besteed aan de Europese afspraken en richtlijnen van EUCAST, als uitvloeisel van de ESCMID.

Dit EUCAST-themadeel wordt voorafgegaan door het afscheid van Alex Friedrich uit het UMCG, geschreven door Marjolein Knoester, samen met Jan Kluytmans en Anne-Marie van Elsacker.

Nieuwe inzichten in het gedrag van aerosolen worden beschreven door Jan Arend van Griethuijsen. Dit past uiteraard binnen de voortdurende COVID-19-pandemie en dat geldt ook voor de casus van Maaïke van Mourik en coauteurs, over een epidemische verheffing van COVID-19 in een ziekenhuis. Tot slot heeft Ginny Mooy binnen dit onderwerp op verzoek van de redactie een recensie geschreven over het zeer lezenswaardige boek *Spike* van Jeremy Farrar.

Verder bevat dit nummer weer een aantal vaste rubrieken, tot grote vreugde van de hoofdredactie: Jan Peter Verhave schrijft in de rubriek In Retrospect over zijn ervaringen in Afghanistan met leishmaniasis, een ziekte die zich in omstandigheden met een falende gezondheidszorg van zijn akeligste kant laat zien. Daarnaast is de rubriek Transmissieroute er weer, dit keer verzorgd door Annette Stermerding. Om de vaste rubrieken af te sluiten en ieders kennis te toetsen, wordt ten slotte een vraag uit de Voortgangstoets uitgediept door aios Mohammed Saadulla en viroloog Frans Verduyn Lunel, beiden uit het UMCU.

Alex Friedrich verlaat Groningen met verdiende onderscheidingen

Marjolein Knoester, Jan Kluytmans, Anne-Marie van Elsacker

Per oktober 2021 heeft hoogleraar Medische Microbiologie en Infectiepreventie Alex Friedrich het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) verlaten. Hij wordt medisch directeur en voorzitter van de raad van bestuur van de Universitätsklinikum in Münster. Hier willen wij, collega's en vakgenoten, stilstaan bij de grote betekenis die Alex Friedrich heeft gehad voor de medische microbiologie in Nederland.

Bacteriën en virussen kennen geen grenzen. Dat is de basis van waaruit Alex Friedrich invulling gaf aan zijn leerstoel bij de afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie van het UMCG. Geen grenzen tussen afdelingen, tussen ziekenhuizen of andere instellingen, en ook niet tussen landen. Dus als men infecties of resistentievorming van micro-organismen wil bestrijden, moet men dit samen doen. In de periode voorafgaand aan zijn komst naar Nederland in 2010 had Alex Friedrich al blijk gegeven van zijn visionaire aanpak op het gebied van infectiepreventie, in het grensoverschrijdende project 'MRSA-net' in de regio Münsterland – Twente, dat hij onder andere met Ron Hendrix vanuit LabMicta had opgezet. Vervolgens heeft hij een groot Europees netwerk opgebouwd, waarin kennisuitwisseling (ESCMID) en het gezamenlijk uitvoeren van projecten (bijvoorbeeld EURSafety, Health-I-Care, EURHealth-1-Health, ORCHESTRA) centraal staan.

Tijdens de COVID-19-pandemie maakte hij deel uit van het landelijke Outbreak Management Team. Ook regionaal en binnen het UMCG was zijn expertise echter van enorm belang. Daar erkende men het risico van besmetting en besmettelijkheid bij weinig of geen klachten en werden in de eerste weken al laagdrempelig medewerkers en patiënten getest. Ook formeerde hij een groep data-analisten en epidemiologen om een Early Warning System op te zetten, waarmee voorspellingen konden worden gedaan over het aantal coronagevallen, het aantal opnames op verpleegafdelingen en opnames op de

intensive care, voor de drie noordelijke provincies. Dit leidde ertoe dat er goed gestuurd kon worden op beddenscapaciteit, voordat dit landelijk was georganiseerd. Met zijn deelname aan de landelijke expertisegroep Infectiepreventie bevorderde hij landelijk, uniform en consistent infectiepreventiebeleid tijdens de pandemie. Tegelijkertijd durfde hij in het UMCG een eigen koers te varen met voortvarende maatregelen, die soms pas maanden later landelijk



Alex Friedrich benoemd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw. Foto: Martijn Geutjes.

werden aanbevolen. Om regionaal hierin meer coherentie te bereiken was hij medeoprichter van de Regionale Adviescommissie Infectiepreventie.

Als wetenschapper in hart en nieren heeft hij twintig promovendi begeleid tot hun doctoraat en heeft hij meer dan 250 publicaties op zijn naam staan. Hij is voor hen een inspirerende leermeester geweest die altijd op zoek is naar hoe hij de promovendus/promovenda het best kan helpen. Zijn wetenschappelijke impact zet hij ook heel bewust om in maatschappelijke impact, door bijvoorbeeld in klare taal de media te woord te staan en lezingen te geven voor medisch en niet-medisch publiek.

In zijn contacten met de regio heeft Alex zich nadrukkelijk ingespannen om partijen bij elkaar te brengen. Hij zocht samenwerking met de regionale laboratoria en de collega's aldaar en met de GGD's. De regionale refereravonden die onder de naam REMIS plaatsvonden, heeft hij uitgebouwd naar een regionaal netwerk van aan infectiezorg verbonden professionals onder de naam REMIS+. Hij heeft gezorgd voor een zodanige structuur en aanpak van de ABR Zorgregio Noord-Nederland dat er op bestuurlijk en professioneel niveau een krachtig netwerk staat, dat een waardevolle basis is gebleken in de regionale aanpak van de coronapandemie. Dit betekende dat hij talloze malen presentaties moest houden voor zeer uiteenlopende gezelschappen, van zeer praktijkgericht tot puur bestuurlijk, hetgeen hij met verve deed. Waar mogelijk droeg hij bij aan wetenschappelijke samenwerkingsverbanden en was hij gastvrij voor collega's die vanuit de regio binnen zijn afdeling wetenschappelijke activiteiten wilden ondernemen.

Als actief lid van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie nam Alex mede het initiatief om het visiedocument van de NVMM 'Nederland CRE groen in 2025' op te stellen. Dit document en een studie van zijn groep die liet zien dat patiënten in Nederland zich vooral verplaatsten tussen instellingen in regionale netwerken, stonden mede aan de basis van de oprichting van de huidige zorgnetwerken om antimicrobiële resistentie te bestrijden. Alex was een drijvende kracht achter deze initiatieven, waarbij hij met veel energie en gedrevenheid te werk ging. Hij betrok anderen als vanzelf in de activiteiten en gaf iedereen een bijzonder warm en welkom gevoel; een echt rolmodel voor samenwerken tussen landen, tussen

veterinaire en humane geneeskunde, tussen vakgroepen uit verschillende regio's en tussen verschillende medische disciplines.

Naast zijn vakinhoudelijke bijdragen heeft Alex Friedrich oog voor anderen en heeft hij een stijl van leiderschap waarin hij anderen de ruimte geeft om zich te ontplooiën en te groeien. Hiermee draagt hij bij aan nieuwe generaties wetenschappers, artsen en bestuurders.

Het is dan ook meer dan verdiend dat aan Alex op vrijdag 1 oktober de koninklijke onderscheiding Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw is verleend. Daarnaast is aan hem op woensdag 6 oktober het prestigieuze Bundesverdienstkreuz uitgereikt. Op donderdag 18 november is hij ten slotte benoemd tot erelid van de Nederlandse Vereniging van Medische Microbiologie.

Alex is het voorbeeld van de nieuwe Europese burger. Hij spreekt acht talen en voor hem bestaan er geen grenzen meer. Veel van zijn collega's zijn in de loop der jaren ware vrienden geworden. We zullen hem missen, maar hebben nog wel de hoop dat we hem regelmatig gaan zien. Voor hem is deze verhuizing geen emigratie maar een verplaatsing naar een andere regio. En die andere regio betitelt hij zelf als dezelfde Euregio.

Wat is de essentie van het gedachtegoed dat Alex meebracht en zo gepassioneerd uitdroeg? Voor ons is dat het niet te onderschatten belang van infectiepreventie, en dat de beste aanpak daarvan gelegen is in regionaal samenwerken in netwerken, gelijkwaardig met de samenwerkingspartners vanuit aanpalende disciplines en met nadrukkelijke bestuurlijke betrokkenheid.

Een 'Dank je wel' in COVID-tijd

Annette Stemerding

Na de zoveelste COVID-19-vraag gaat mijn dienstsein weer die ochtend. Dit keer is het de arts-assistent van de cardiologie: haar patiënt met duidelijke vegetatie aan zijn aortabioeklep houdt alsmaar koorts onder de gestarte antibiotica. Ik open zijn dossier om met haar mee te kijken en zie nog geen betrokkenheid van onze zijde. Vier flesjes bloed zijn afgenomen en staan te incuberen op het lab, tot nu toe - dag vier - zonder tekenen van microbiële groei. 'Leuk', denk ik, 'ik mag weer echt aan de bak'. Andere microben lijken toch wel enigszins onder de indruk te zijn van de overheersing van dit coronavirus en laten zich nauwelijks meer zien in ons ziekenhuis. Op speurtocht naar de verwekker van deze ernstige, voortschrijdende infectie aan zijn klep bestook ik haar - stap voor stap - met vragen die mij helpen differentiëren richting zijn diagnose. Ik merk al gauw dat deze enthousiaste jonge arts-assistent anamnestic nog open eindjes heeft en bij het samenvatten van haar plan, de clou van mijn adviezen niet scherp krijgt. 'Kom anders even langs', zegt ze dan. Ik moet weten hoe het beloop van zijn ziekte is geweest, waar het begonnen is, wat hij deed en wie hij is en zeg: 'ja, ik ben al onderweg!'

Aangekomen op zijn kamer ontmoet ik een keurige man, gekamd in bed met pientere blik. Ik vertel hem wie ik ben en waarvoor ik kom; de microbioloog, normaal verborgen op het lab, maar in dit geval kom ik luisteren naar zijn verhaal om de oorzaak te vinden van zijn ziekte. Hij lijkt het te waarderen en begint te vertellen. Hij is gepromoveerd wiskundige en nu docent op een middelbare school. Hij is recent bij zijn tandarts geweest voor een simpele controle, meer niet. Hij heeft curves gemaakt van zijn temperatuurbelooft de afgelopen dagen, die hij me trots toont op zijn laptop op het nachtkastje naast zijn bed. De temperatuur neemt toe, ondanks de gestarte antibiotica, al voelt hij zich wel iets beter. Nieuw vandaag is ook dat hij pijn heeft gekregen in zijn been en hoofd, passend bij mogelijke embolieën, losgeschoten propjes vanaf de geïnfecteerde klep. Na mijn uitleg over zijn ziektebeeld en een aanpassing in zijn antibioticumbeleid, beloof ik hem mijn stinkende best te doen om de verwekker van

zijn endocarditis nog voor mijn dienst afloopt op zondag te hebben geïdentificeerd. Terug op het lab verleng ik de incubatieduur van zijn bloedkweken.

Twee dagen later word ik verblijd door de analist met 'groei in zijn bloedkweek'. Top en vooral ook spannend. In het grampreparaat vanuit de anaerobe fles zien we prachtige grampositieve vertakte staven, ze kijken me schuldig aan: '*Cutibacterium*' denk ik meteen 'we hebben hem - de boosdoener!' Ik bel de bevinding door aan een blijde arts-assistent. Deze *Cutibacterium acnes* in zijn bloed, soms ook afgedaan als *contaminant*, vang ik graag nog in het tweede flesje, maar is een gekende verwekker van biofilm-infecties, waaronder endocarditis, en zou dus heel goed de veroorzaker kunnen zijn van de infectie op zijn bioklep. De patiënt is erg opgelucht met dit nieuws dat hem mogelijk een gerichte uitweg biedt uit zijn situatie. Flesje twee 'groeit' even later ook, in de dienst van mijn collega, en de diagnose *Cutibacterium acnes* bioklependocarditis staat dan voor ons allen helemaal vast. We stroomlijnen zijn beleid, zijn koorts neemt af en hij wordt opgewerkt voor een helaas onvermijdelijke maar succesvolle klepvervangning.

Bij zijn ontslag naar huis besluit ik de wiskundeleraar een overzicht mee te geven met de curves van zijn ontstekingsparameters en koorts in verhouding tot de antibiotische - en andere interventies die we deden. Wat een mooi vak hebben we toch, bedenk ik me dan. Dat de patiënt dit ook zo zag en mijn inspanningen waardeerde, bleek uit een envelop met kaart en ontroerende tekst, enkele weken later op mijn bureau. Een warm 'Dank je wel' in COVID-tijd!

Ik geef de pen van deze *Transmissieroute* door aan John Rossen.

Correspondentieadres: Dr. A.M. Stemerding, arts-microbioloog, Deventer Ziekenhuis, Deventer (a.stemerding@dz.nl)

EUCAST en wat eraan voorafging

John Degener

Samenvatting

Ruim een halve eeuw bestaat discussie over eisen waaraan een in-vitro antimicrobiële gevoeligheidstest moet voldoen. Verschillende instanties hebben kritische grenswaarden vastgesteld voor de gevoeligheid van bacteriën voor antibiotica. Gedurende de afgelopen decennia is een fijnmazig systeem ontstaan voor het testen van de tientallen verschillende antibiotica voor vele soorten klinisch relevante bacteriën bij een verscheidenheid aan indicaties. Aanvankelijk hielden vooral nationale werkgroepen en commissies zich in Europa en in de Verenigde Staten met deze materie bezig. In Nederland publiceerde vanaf 1972 de Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (WRG), later gewijzigd in de Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (CRG), adviezen en richtlijnen. De methodiek en de materialen verschillen binnen Europa, hetgeen een vergelijking van resultaten bemoeilijkt. Toenemende resistentieproblematiek, die zich niet houdt aan nationale grenzen, vormt de noodzaak om op internationaal niveau te harmoniseren. Dit heeft geleid tot het ontstaan van de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Het doel van EUCAST is draagvlak verkrijgen voor internationale standaardisatie van methode en interpretatie van testresultaten. Dit is in het belang van de patiënt maar ook voor inzicht in de epidemiologie van resistentie. Samenwerking wordt nagestreefd met instanties voor richtlijnontwikkeling buiten Europa, met name met het Amerikaanse systeem.

Abstract

The requirements to be met for antimicrobial susceptibility testing have been discussed since more than half a century. Several institutions define critical susceptibility limits for antibiotics. The past decades a detailed system has been created for tests and interpretive test results with tens of antimicrobial drugs, different bacterial species and for a number of medical

indications.

National working groups and committees engaged themselves in this matter in Europe and in the United States. These organizations started to publish guidelines and recommendations. In the Netherlands the Working Group Guidelines Susceptibility Testing (Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen WRG), later called Committee Guidelines Susceptibility Testing (CRG), was established in 1972. The various national organizations differ in their approach, thus hampering comparison of results. Increasing antimicrobial resistance, which does not respect national borders, necessitated harmonization of interpretive tests. This has led to a new initiative, the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) in 1995. EUCAST aims at European support for the implementation of its recommendations. The importance of this initiative is in the interest of the individual patient as well as for the understanding of epidemiological developments. A closer cooperation of EUCAST with organizations outside Europe, especially in the USA, is being pursued.

Inleiding

Vloeibare technieken om antibacteriële activiteit aan te tonen werden al in de 19e eeuw toegepast door onder meer Lister [1]. Een van de eerste beschreven gevoeligheidsbepalingen op een antibioticum werd verricht door, hoe kan het anders, Alexander Fleming [2]. Al snel werd duidelijk dat antibiotica niet universeel effectief zijn voor verschillende bacteriesoorten en dat zich bovendien resistentie kan ontwikkelen. Daarom ontstond na de researchfase de noodzaak tot het toepassen van gevoeligheidsbepalingen in een klinische setting. Met name in de naoorlogse periode

Correspondentieadres: Prof. dr. J.E. Degener, arts microbioloog n.p. (degener@planet.nl)

experimenteerden laboratoria zelf met agar- en bouillon-dilutietechnieken of met diffusiemethoden met testschijfjes (discs) [3]. Laboratoria maakten zelf antibioticumtestschijfjes of verkregen deze van diagnosticabedrijven. Over de ervaringen met het in eigen beheer fabriceren van testmateriaal en de resultaten die daarmee werden verkregen, zijn de nodige anekdotes te vertellen. De reproduceerbaarheid gaf nog wel eens problemen en ook tussen laboratoria verschilden de uitslagen en de interpretaties [4]. Deze periode heeft nog tamelijk lang geduurd. Vanuit het laboratorium kon men slechts het advies geven dat een middel misschien beter niet kon worden toegediend. Zo'n advies kon als volgt zijn geformuleerd: "Er groeit een bacterie, of juist niet, in aanwezigheid van middel X bij een concentratie Y waarvan de klinische relevantie bij een infectie op plaats Z niet geheel duidelijk is". Aldus geïnformeerd zette de behandelend arts een inmiddels gestarte therapie meestal maar door als de patiënt een gunstige respons toonde onder het motto: "never change a winning horse". David Greenwood heeft hier in zijn klassieke artikel "In Vitro Veritas" in die tijd op indrukwekkende manier op gereflecteerd [5]. Hieruit bleek de noodzaak om aan de hand van klinische, microbiologische en farmacologische parameters en met goed gedefinieerde en reproduceerbare gevoeligheidsbepalingen criteria te ontwikkelen. Zo zou met grotere zekerheid het slagen of falen van antimicrobiële therapie kunnen worden voorspeld. Hierbij was het gewenst om een breed gedragen consensus te verkrijgen, hetgeen lang niet eenvoudig zou blijken.

Standaardisatie van techniek

De discussie over standaardisatie van methoden gaat gepaard met het ontwikkelen van interpretatieve criteria. Aanbevelingen voor het toepassen van vloeibare en vaste voedingsbodems, bereiding van inocula, incubatieduur, temperatuur en wijze van aflezen na groei werden gepubliceerd vanaf 1960 [4-9]. Eerst in de Verenigde Staten en later in samenwerking met een groep in Zweden werd op dit gebied pionierswerk verricht. De Amerikaanse richtlijnen van de National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) vonden internationaal weerklank. Er ontstond discussie of de gevoeligheidsinterpretaties van de NCCLS zonder meer van toepassing waren op

de praktijk in Nederland. Daarom werd in 1972, inmiddels een halve eeuw geleden, namens de Vereniging voor Infectieziekten de Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (WRG) opgericht. Deze werkgroep stelde zich als doel een voor de praktijk gestandaardiseerde methode te ontwikkelen. Door middel van eigen werkzaamheid zou de werkgroep de ondersteuning bieden voor implementatie in het laboratorium. De werkgroep stond onder voorzitterschap van prof. dr. R.P. Mouton. De werkwijze is uitvoerig beschreven in het proefschrift van Fabius [4]. Veel toegepast onderzoek werd verricht door met grote collecties bacteriestammen aan de hand van de resultaten van MRC-bepalingen (MRC: minimale remmende concentratie) en agardiffusietests regressiecurves te construeren. De antibioticumconcentraties in discs en in verdunningsreeksen, de voedingsmedia en de inocula werden hiertoe, naast andere aspecten, tot in detail beschreven. Om onderscheid te kunnen maken tussen voor antimicrobiële middelen gevoelige en ongevoelige bacteriën, werd rekening gehouden met de biologische verdeling van bacteriepopulaties. Deze laat in het beste geval een bifasische curve zien van de MRC van het onderzochte middel tegen de geteste collectie bacteriestammen. In diverse gevallen is het betrekkelijk eenvoudig om het onderscheid tussen gevoelige en ongevoelige populaties te maken, die ieder voor zich een aparte Gauss-curve laten zien. Voor de niet in alle gevallen klinische relevantie hiervan wordt verwezen naar het hiervoor genoemde artikel van Greenwood [5]. Als dat verstandig leek, werd met het invoeren van een intermediair gevoelige groep een veiligheidsmarge ingebouwd. Hier moet opnieuw de NCCLS worden genoemd, die in dit aspect gepioneerd heeft en waarvoor deze strategie leidend was. De kennis over de farmacologie van oudere en nieuwe middelen, waarvan de ontwikkeling vanaf de jaren zestig een hoge vlucht nam, nam intussen toe. Daardoor kon steeds meer rekening gehouden worden met de kinetische eigenschappen van de middelen. Met deze gegevens konden gevoeligheidscriteria worden vastgesteld bij verschillende toepassingen, zoals bij systemische of niet systemische infecties en urineweginfecties. De WRG heeft van meet af aan de interpretatie van de gevoeligheid op grond van deze kennis laten prevaleren [10-13]. Deze benadering heeft geleid tot verschillen in de gevoeligheidsinterpretaties tussen de WRG en de NCCLS. Immers, factoren die

de biologische beschikbaarheid van een antimicrobieel middel bepalen, kunnen leiden tot een andere inschatting van het beoogde therapeutisch effect dan een aanname op grond van een antibacteriële respons in-vitro. De gegevens voortkomend uit de WRG-methodiek vormden de onderbouwing voor de in Nederland aanbevolen doseringsadviezen. Deze konden aanzienlijk afwijken van de in de Verenigde Staten vigerende praktijk. Het is de rechtvaardiging geweest voor het in stand houden van een eigen nationale werkgroep c.q. adviesorgaan.

Ontwikkelingen in Europa

Inmiddels waren zowel binnen als buiten Europa steeds meer instanties actief om op nationaal niveau te standaardiseren en normerende criteria te ontwikkelen. De mate van handhaving varieerde van tamelijk vrijblijvend (Verenigd Koninkrijk) tot rigide en in detail omschreven (Verenigde Staten van Amerika). Zweden is al genoemd, maar ook in Duitsland, Italië en in Frankrijk was men actief. Gemechaniseerde of geautomatiseerde commerciële methoden kwamen op de markt. Deze werden elders ontwikkeld en kregen criteria, meestal NCCLS-gevoeligheidsbreekpunten, ingebouwd. Het advies moest worden gegeven deze apparaten niet ondoordacht in het laboratorium te introduceren [14]. Hetzelfde gold voor de informatie uit bijsluiters van fabrikanten van verbruiksmiddelen voor de conventionele bepalingen. Steeds meer werd gebruikgemaakt van commerciële producten. Producenten waren, zij het soms schoorvoetend, genegen zelf regressiecurves te genereren. Daarom werd ongeveer 30 jaar geleden besloten de arbeidsintensieve eigen laboratoriumwerkzaamheden van de WRG-leden te staken. Voorgesteld werd om voor het toepassen van de gevoeligheidscriteria de adviezen te volgen van de inmiddels functionerende European Study Group on Antibiotic Breakpoints (ESGAB), een subcommissie van de European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). De WRG was in die commissie vertegenwoordigd [15-19]. Dit besluit is gecommuniceerd met de leden van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) [20] en stuitte niet op enig bezwaar. De ESGAB-criteria waren veelal in overeenstemming met die van de WRG, die vanaf 1995 de Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (CRG) zou worden genoemd [21]. De CRG zou geen adviezen meer geven

voor het uitvoeren van de laboratoriumbepalingen. In het vervolg zou men zich nog uitsluitend bezig houden met het formuleren van gevoeligheidscriteria en doseringsschema's aan de hand van kennis van farmacodynamiek en farmacokinetiek. Het verschil van benadering met die van de NCCLS was nog steeds vigerend en werd in een overzichtartikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* van 2000 nog eens verduidelijkt [21].

De European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST)

Inmiddels erkende de ESCMID het belang van internationale consensus over de toepassing van gevoeligheidsbepalingen en de interpretatie daarvan. Op initiatief van de voorzitter van ESGAB, I. Phillips, werd onder auspiciën van ESCMID in 1995 de European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) in het leven geroepen. Het doel was een breed Europees draagvlak te creëren voor harmonisatie van de techniek van gevoeligheidsbepalingen en breekpunten. Niet alleen verbetering van de kwaliteit, maar ook het uitwisselbaar maken en kunnen vergelijken van data zou hiermee gediend moeten worden. Verschillende EUCAST-subcommissies gingen aan de slag om adviezen te ontwikkelen over breekpunten, diluïemethoden, kwaliteitscontrole, terminologie en pathogenen, die bijzondere aandacht verdienden zoals mycobacteriën en fungi. Een van deze adviezen deed de CRG destijds beslissen het U-breekpunt voor de concentraties in urine af te schaffen [22]. Daar waren zowel praktische als technische argumenten voor aan te voeren. Door voortschrijdend wetenschappelijk inzicht kwam de relatie tussen de hoogte van serumconcentratie, tijdsduur van deze concentratie boven de MRC en de afstervingscurve van de bacteriepopulatie in zicht. Naast andere farmacologische eigenschappen was dit per antibioticumklasse van invloed op de hoogte van kritische MRC-grenswaarden [23]. Bovendien bleek dit van essentieel belang voor het in overeenstemming brengen met doseringsadviezen. Nationale grenswaarden bleven echter hardnekkig verschillen, hetgeen toenemend problematisch werd door de internationale verspreiding van (multi)resistente stammen. Om deze ontwikkeling te kunnen volgen, werd het belang van harmonisatie van techniek en de interpretatie van resultaten van gevoeligheids-

bepalingen uit epidemiologisch oogpunt steeds groter [24]. In de rubriek *Notes and Comments* van *Clinical Microbiology and Infection* werd de dringende oproep gedaan aan de professie om te overwegen geringe verschillen te overbruggen en een besluit te nemen over gezamenlijke Europese breekpunten. Zelfs werd ter overweging gegeven om hierbij NCCLS-criteria te betrekken [25]. Intussen was reeds een Europees surveillancenetwerk actief om de opkomst en verspreiding van resistente stammen te kunnen volgen [26,27]. Het merendeel van bij dit netwerk (European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network EARSS, later EARS-Net) betrokken instituten zou in de loop der jaren data verzamelen op basis van de EUCAST-criteria [28].

In 2001 nam Gunnar Kahlmeter het EUCAST-voorzitterschap over van Ian Phillips. Op 11 september van dat jaar bezocht Kahlmeter het RIVM voor een bijeenkomst met de CRG, die inmiddels ernstig had overwogen om zich formeel te verbinden met EUCAST. Die bijeenkomst werd omstreeks 15.00 uur wreed verstoord door een bericht over een grote ramp in New York, die spoedig een terroristische aanslag bleek. Kort daarna werd de vergadering beëindigd en kon de CRG zich met een voorstel wenden tot de beroepsverenigingen. Vanaf 2002 representeerde Johan Mouton Nederland in EUCAST tot zijn veel te vroege overlijden in 2019. Johan was tot op het laatst van zijn leven zeer betrokken bij de EUCAST Steering Committee. Hij heeft grote invloed gehad op de wetenschappelijke onderbouwing van de EUCAST-adviezen, waar tot op de dag van vandaag vele laboratoria en klinici in Europa hun besluitvorming voor therapeutische keuzes op baseren. Het is belangrijk dat consultatieverzoeken van de EUCAST op nationaal niveau worden beoordeeld en dat de adviezen van EUCAST landelijk worden geïmplementeerd. Waar nodig, moeten voor de lokale situatie richtlijnen op maat worden gemaakt. Daartoe zijn nationale antibioticacommissies (NAC's) werkzaam. Als een alternatief voor de CRG zal ook in Nederland in overleg tussen de NVMM en de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) een NAC worden gevormd. Deze NAC zal functioneren onder auspiciën van de SWAB (mondelinge mededeling, G.A. Kampinga).

Ten slotte

De ontwikkeling in Europa is de Amerikaanse

evenknie, het Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI, voorheen NCCLS) niet ontgaan. Hieruit heeft zich een subcommittee gevormd, die beoogt aan te sluiten bij de activiteiten van EUCAST: USCAST [29]. Door aanpassing van de gevoeligheidscriteria, kunnen deze gaan afwijken van de tot nu toe gehanteerde CLSI-grenswaarden. Samen met de door EUCAST ontwikkelde richtlijnen en adviezen zal dit initiatief van betekenis zijn voor surveillancenetwerken en bij andere initiatieven voor het volgen van de epidemiologie van de antimicrobiële gevoeligheid. De vroege herkenning van de verspreiding van resistentie is een voorwaarde voor de bestrijding en het kunnen nemen van preventieve maatregelen. Epidemiologische maatregelen kunnen een grote maatschappelijke impact veroorzaken. De argumenten daarvoor moeten gebaseerd zijn op reproduceerbare data, die verkregen zijn met internationaal gestandaardiseerde en geharmoniseerde methoden.

Referenties

1. Selwyn S. The beta-lactam antibiotics: Penicillins and cephalosporins in perspective. Hodder and Stoughton. London, Sydney, Auckland, Toronto. 1980; ISBN 0 340 22523: 130.
2. Fleming A. On the antibacterial actions of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol*. 1929;10:226-36.
3. Barry A.L. The antimicrobial susceptibility test: Principles and practices. Lea and Febiger. Philadelphia. 1976.
4. Fabius GTJ. Standaardisatie van gevoeligheidsbepalingen voor antibiotica. Proefschrift. 1979.
5. Greenwood D. In Vitro Veritas? Antimicrobial susceptibility tests and their clinical relevance. *J Infect Dis*. 1981;144:380-5.
6. Ericsson H. The paper disc method for determination of bacterial sensitivity to antibiotics. *J. Clin & Lab Invest*. 1960;12:1-15.
7. World Health Organization. Standardization of methods for conducting microbial sensitivity test. Second report of the expert committee on antibiotics. World Health Organization Technical Reports Series. 1961;210:1-24.
8. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol*. 1966;45:493-6.
9. Ericsson HM, Sherris JC. Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. *Acta Pathol Microbiol Scand. Sect B, Suppl*. 217. 1971.
10. Standaardisatie van Gevoeligheidsbepalingen. Verslag van de Werkgroep Richtlijnen gevoeligheidsbepalingen. Eds. Mouton RP, Klinger B van. Uitgebracht onder auspiciën van de Vereniging voor Infectieziekten. RIVM, Bilthoven. 1981.

11. Standaardisatie van Gevoeligheidsbepalingen. SI. Verslag van de Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Eds. Mouton RP, Klinger B van. Uitgebracht onder auspiciën van de Vereniging voor Infectieziekten. ISBN 90-6960-001-3. RIVM, Bilthoven. 1985.
12. Standaardisatie van Gevoeligheidsbepalingen. SII. Verslag van de Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Eds. Klinger B van, Mouton RP. Uitgebracht onder auspiciën van de Vereniging voor Infectieziekten. ISBN 90-6960-003-X met bijlage ISBN 90-6960=004-8. RIVM, Bilthoven 1990.
13. Degener JE, Klinger B van. Antimicrobiële middelen en gevoeligheid. *Geneesmiddelenbulletin*. 1991;6:25-9.
14. Degener JE, Thonus IP, Michel MF. The antimicrobial susceptibility test: a comparison of the results of four methods. *J Appl Bacteriol*. 1981;50:505-17.
15. Phillips, Acar J, Baquero F, et al. ESGAB breakpoint determination: clarithromycin. *Eur J Clin Microbiol & Infect Dis*. 1991;10:993-4.
16. Phillips I, Acar J, Baquero F, et al. ESGAB breakpoint determination: temafloxacin. *Eur J Clin Microbiol & Infect Dis*. 1991;11:991-2.
17. Phillips I, Baquero F, Bergan T, et al. European Study Group on Antibiotic Breakpoints. Breakpoint determination: Rofloxacin, piperacillin/tazobactam. *Eur J Clin Microbiol & Infect Dis*. 1993;12:574-7.
18. Phillips I, Acar J, Baquero F, Bergan T, et al. European Study Group on Antibiotic Breakpoints. Breakpoint determination: sparfloxacin. *Eur J. Clin Microbiol & Infect Dis*. 1994;3:283-4.
19. Phillips I, Acar J, Bergan T, et al. European Study Group on Antibiotic Breakpoints. Breakpoint determination: cefepime. *J Clin Microbiol & Infect Dis*. 1994;3:282-3.
20. Degener JE. Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (WRG). Mededelingen werkgroepen en verenigingen. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 1993;1:18.
21. Mouton JW, Degener JE, Klinger B van, et al. Het vaststellen van gevoeligheidscriteria voor antibacteriële middelen in Nederland: verleden, heden en toekomst. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2000;3:73-8.
22. EUCAST: Terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. *Clin Microbiol Infect*. 2000; 6:503-8.
23. EUCAST: Determination of antimicrobial susceptibility test breakpoints. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6:570-2.
24. Leegaard TM, Caugant DA, Frøholm LO, et al. Apparent differences in antimicrobial susceptibility as a consequence of national guidelines. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6:290-3.
25. Degener JE, Phillips I. Comparison of antimicrobial susceptibility test breakpoints of national societies. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:51-4.
26. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). <https://www.rivm.nl/publicaties/european-antimicrobial-resistance-surveillance-system-earss-objectives-and-organisation>
27. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-about>
28. Brown D, Canton R, Dubreuil L, et al. Widespread implementation of EUCAST breakpoints for antibacterial susceptibility testing in Europe. *Eur Surveill*. 2015; 20: 21008.
29. <http://www.uscast.org/>

Het bepalen van EUCAST klinische breekpunten

Erlangga Yusuf, Anouk Muller

Samenvatting

Breekpunten van de EUCAST worden in Nederland veel gebruikt. Deze worden vastgesteld aan de hand van een vaste procedure. Hierin worden verschillende facetten van zowel het pathogeen als de antibiotische behandeling geanalyseerd. De spreiding in 'Minimum Inhibitory concentrations' (MIC's) van het pathogeen wordt bepaald met de bijbehorende epidemiologische cutoffwaarde (ECOFF). Tevens wordt rekening gehouden met de farmacodynamische streefwaarde en de farmacokinetiek bij gezonde vrijwilligers of (matig zieke) patiënten. Op basis van een samenspel van deze onderdelen wordt het breekpunt bepaald. In dit artikel worden deze verschillende facetten besproken en wordt aan de hand van een aantal voorbeelden geïllustreerd hoe het breekpunt bepaald wordt.

Abstract

EUCAST breakpoints are frequently used in the Netherlands. They are established following a fixed procedure. This involves different aspects including the susceptibility of pathogen and on the other hand also the antibiotic therapy. The range of MICs with its epidemiological cut-off (ECOFF) of the pathogen is used and also the pharmacodynamic target is of importance. Furthermore, the pharmacokinetics in healthy volunteers or clinical patients with non-severe disease is considered. Based on the interaction between these different aspects the clinical breakpoint is being determined. In this paper the different aspects will be discussed, and a number of examples will be used to illustrate the process of breakpoint setting.

Inleiding

In de dagelijkse praktijk worden gevoeligheidsbepalingen verricht om klinici van een advies te voorzien welk antibioticum ze het beste kunnen voorschrijven voor de behandeling van een infectie met

een gekweekt micro-organisme. De resultaten geven aan wat de mate van waarschijnlijkheid is dat een ingestelde therapie succesvol zal zijn. Hierbij maken ze de vertaling van een gemeten getal naar een interpretatie S ('susceptible', gevoelig), I ('susceptible, Increased exposure') of R (resistent) op het rapport mogelijk. In deze editie van NTMM worden elders de definities van deze letters besproken [1]. Om de mate van waarschijnlijkheid te bepalen en een S, I of R te kunnen rapporteren aan de clinicus, is een soort magisch getal, een zogenoemd breekpunt, nodig. In Nederland worden de gevoeligheidsbepalingen grotendeels geïnterpreteerd volgens de richtlijnen van de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Om een klinische breekpunt vast te stellen voor een nieuw antibioticum volgt EUCAST een gestandaardiseerd protocol [2]. Deze procedure wordt ook gebruikt om breekpunten van langer bestaande antibiotica aan te passen. Aanpassing kan nodig zijn omdat er geen eisen gesteld werden aan het aantonen van de effectiviteit toen deze antibiotica op de markt werden gebracht. Veel breekpunten van oude antibiotica werden grotendeels gebaseerd op 'ervaring' en de bepalingen van de Minimale Remmende Concentraties (afkorting in het Engels MIC) in het laboratorium. Pas in 1962 werd het 'Kefauver-Harris amendement' getekend, waarin staat dat de Food and Drug Administration (FDA) de wettelijke bevoegdheid heeft om bewijs te eisen van

Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, dr. E. Yusuf, arts-microbioloog, voormalige lid van de Nationale Antibiotica Commissie van België.
Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag, afdeling Medische Microbiologie, dr. A.E. Muller, arts-microbioloog, tevens werkzaam als arts-microbioloog in Erasmus MC, Rotterdam. Correspondentieadres: E. Yusuf (e.yusuf@erasmusmc.nl)

de effectiviteit en toxiciteit van een nieuw geneesmiddel [3].

Ook met de huidige methode voor het vaststellen van breekpunten zijn MIC's van belang, maar in combinatie met een aantal andere componenten. In figuur 1 wordt een vereenvoudigd overzicht gegeven van de componenten die van belang zijn bij het vaststellen van een breekpunt. In dit artikel worden deze componenten besproken en wordt beschreven hoe deze componenten gezamenlijk het breekpunt bepalen.

De wildtypedistributie en de epidemiologische cutoff (ECOFF)

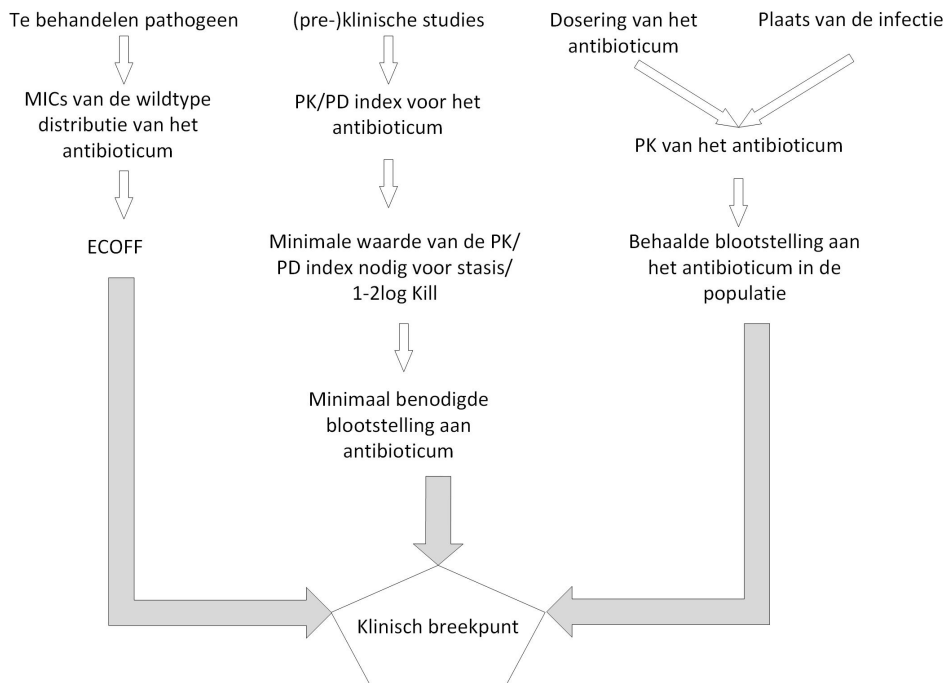
De mate van reactie van een micro-organisme op een antibioticum (Engels: potency) wordt bepaald met behulp van verschillende methoden. Voor de meeste antibiotica is microdilutie de gouden standaard om de MIC te bepalen. Er wordt visueel bepaald wat de laagste concentratie is van een reeks verdunningen waarbij geen bacteriële groei optreedt. In deze

methode zitten veel factoren met variabiliteit, zoals de groei van het micro-organisme, de duur van incubatie, het inoculum, gebruikte media en de temperatuur. Het gevolg hiervan is dat de MIC niet een 'vast getal' is, maar kan variëren tussen metingen [4].

EUCAST verzamelt sinds jaren de MIC-distributies (en de zonediameterdistributie) van verschillende combinaties antibiotica en micro-organismen. De data komen uit verschillende geografische regio's in de wereld en uit verschillende tijdsperiodes. Aan de hand van deze distributie kan een ECOFF worden bepaald. ECOFF is de hoogste MIC-waarde van de range van stammen zonder resistentiemechanismen, het zogeheten wildtype.

Met gevoeligheidsbepalingen in een routine-laboratorium kan bepaald worden of de MIC van de betreffende stam binnen of buiten de wildtypedistributie ligt. Wanneer deze de ECOFF overschrijdt, valt deze buiten de wildtypedistributie. Door de variabiliteit in de individuele meting kan aan een enkelvoudige meting geen getalsmatige waarde

Figuur 1. Vereenvoudigde weergave van de componenten die nodig zijn om een breekpunt vast te stellen.



toegekend worden. Er kan alleen worden bepaald of desbetreffende stam in categorie S of R valt [4]. Om de reproduceerbaarheid van de uitslag van een gevoeligheidsbepaling te maximaliseren, wordt daarom een breekpunt in principe niet binnen de wildtypedistributie gekozen omdat dit kan leiden tot een inconsistente uitslag. De uitslag is inconsistent wanneer bij een eerste meting de gevoeligheid als S wordt gerapporteerd, terwijl het na een herhaalde meting als R wordt gerapporteerd. Hierdoor speelt de ECOFF dus een belangrijke rol bij het vaststellen van EUCAST-breekpunten.

Farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD) en PK/PD-indexen

Een van de grondleggers van het PK/PD-concept was dr. Harry Eagle, die in de jaren 40 en 50 van de vorige eeuw experimenten uitvoerde bij knaagdieren. Hij onderzocht onder andere het tijdsafhankelijke patroon van de bactericide activiteit van penicilline in streptokokken en pneumokokken [5]. Tot het winnen van een Nobelprijs heeft dit niet geleid, maar in 1987 heeft hij wel de *National Medal of Science* gekregen, de hoogste wetenschappelijk onderscheiding in de Verenigde Staten [5], de tegenhanger van de Spinozapremie van Nederland.

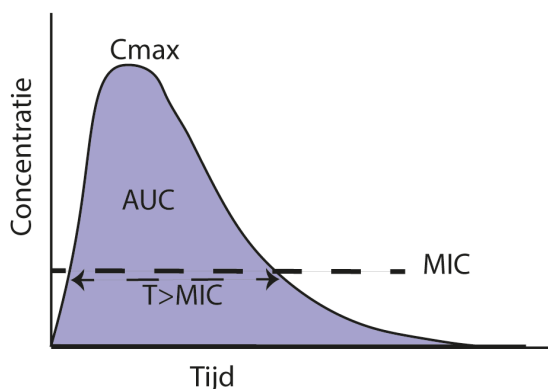
De bewoording van 'het niveau van antimicrobiële activiteit' om klinische breekpunten te definiëren, impliceert dat de concentratie (over tijd) een rol speelt voor het therapeutische succes, en daar gaat de farmacokinetiek (PK) over. PK beschrijft het verloop van de concentratie in de tijd, dat wil zeggen welke concentraties worden bereikt en hoe snel nemen deze af door uitscheiding? Belangrijke PK-parameters zijn de klaring en het verdelingsvolume, waaruit de halfwaarde ($T_{1/2}$) wordt afgeleid, maar ook de maximale concentratie (C_{max}) die wordt bepaald door de eenheidsdosis. Daarnaast is de *area under the curve* (AUC) van belang, die het oppervlak onder de concentratietijdcurve weergeeft.

De blootstelling aan een antibioticum kan op verschillende manieren uitgedrukt worden in relatie tot de MIC van het pathogeen. Dit worden PK/PD-indexen genoemd. De eerste index is de duur (Tijd, T) (in procent van het doseringsinterval aangeduid) dat ongebonden (f) concentratie boven de MIC blijft (%fT > MIC). De tweede index is de ratio van de ongebonden AUC (over 24 uur) gedeeld door de MIC (fAUC/MIC). De derde PK/PD-index is de maximale ongebonden

concentratie van een antibioticum (fC_{max}) gedeeld door de MIC (fC_{max}/MIC). Deze PK/PD-indexen zijn weergegeven in figuur 2 (de aanduiding f(ongebonden fractie) is in de figuur weggelaten)

Voor elk antibioticum zijn deze drie indices met elkaar gecorreleerd. Echter, een van de indices is in het algemeen het best voorspellend voor antimicrobiële effectiviteit. Welke index het best voorspellend is wordt vastgesteld in dosisfractioneringsstudies zoals in de volgende alinea beschreven wordt.

Figuur 2. Verschillende manieren om de relatie tussen blootstelling aan een antibioticum in relatie tot de minimum remmende concentratie van het pathogeen weer te geven



Het effect van een antibioticum op bacteriën wordt de farmacodynamiek (PD) genoemd. Om vast te stellen welke van de PK/PD-indexen het best gecorreleerd is met een antimicrobieel effect worden zogeheten 'dosisfractioneringsstudies' uitgevoerd bij muizen. Hierbij wordt eenzelfde dagdosering toegediend met verschillende keerdoseringen en intervallen. Door de dagdosering gelijk te houden, blijft de fAUC/MIC gelijk. Maar door de keerdoseringen en intervallen te veranderen, zullen de %fT > MIC en de fC_{max}/MIC wel veranderen. Deze laatste twee indices zullen echter elk op een andere manier veranderen en daardoor kan het antibacteriële effect vergeleken worden met de drie indices. Aan de hand van de regressieanalyse die gebruikmaakt van farmacokinetische data (fAUC/MIC, fC_{max}/MIC , en %fT > MIC) en het effect op de bacteriële load (afname van het aantal kolonievormende eenheden (KVE's) onder 24 uur therapie), wordt bepaald welke index het antibacteriële effect het best bepaalt. De index die deze verandering het best

beschrijft, is de PK/PD-index voor het betreffende antibioticum. Door dergelijke studies weten we dat bijvoorbeeld het effect van ceftazidim het best voorspeld wordt door $fT > MIC$ [6]. Op basis van deze doseringsfractioneringsstudies weten we echter niet hoeveel procent $fT > MIC$ er nodig is voor een antibacterieel effect (statistisch of afname in KVE). Om te bepalen welke minimale blootstelling er nodig is voor een antibacterieel effect worden in-vitrostudies verricht, zoals dosis-responsstudies. Een in-vitrostudie liet zien dat er voor ceftazidim 40% $fT > MIC$ nodig is om een statisch effect (dat wil zeggen geen groei waar te nemen ten opzichte van start inoculum) te bereiken [7,8]. Deze waarde is vergelijkbaar met de waarde die vastgesteld is in een klinische studie bij patiënten met een pneumonie, die minimaal 45% $fT > MIC$ nodig hadden voor een grotere kans op bacteriële eradicatie [9]).

Vanuit deze studies weten we aan hoeveel antibioticum een bacterie minimaal moet worden blootgesteld om effectiviteit te bewerkstelligen. Vervolgens wordt de PK bij gezonde vrijwilligers en patiënten bepaald, om het concentratietijdbeloop vast te stellen. Hieruit kan bepaald worden welke humane dosering nodig is om die blootstelling bij mensen te bereiken waarvan we uit de dosisresponsstudies weten dat die minimaal nodig is om antibacterieel effect te bereiken. Hierbij wordt rekening gehouden met variatie in de bestudeerde populatie door gebruik te maken van Monte Carlo-simulaties. Aan de hand van deze simulaties wordt bepaald wat de blootstelling is voor een gemiddelde patiënt uit de bestudeerde populatie, maar ook wat de minimale blootstelling is voor 90, 95 of 99 procent van deze populatie. Voor het vaststellen van breekpunten houdt de EUCAST rekening met de verwachte blootstelling in 95 en 99 procent van de populatie en wordt het breekpunt gekozen met de bijbehorende dosering, zodat 95 of 99 procent van de bestudeerde populatie de minimaal benodigde blootstelling bereikt.

Bij het vaststellen van breekpunten worden studies gebruikt die verricht zijn bij gezonde vrijwilligers en matig zieke patiënten. PK-studies bij bijzondere populaties, zoals patiënten met morbide obesitas of patiënten op de intensive care, worden niet gebruikt voor het vaststellen van breekpunten. Deze patiënten hebben vaak een dermate veranderende PK dat de benodigde blootstelling niet wordt gehaald. Bij patiënten met morbide obesitas is aangetoond dat ze

een hogere kans hebben op klinisch falen [10,11] en ook bij intensivere patiënten is aangetoond dat streefwaarden bij een groot deel van de patiënten niet worden gehaald [12]. Voor speciale patiëntgroepen zijn de standaarddoseringen die bij het klinisch breekpunt horen, dus vaak niet toereikend.

Het EUCAST klinische breekpunt

Bij het vaststellen van het klinische breekpunt door de EUCAST komen dus de hierboven beschreven componenten samen. Aan de hand van een aantal voorbeeldsituaties wordt de interactie tussen spreiding in MIC, de benodigde en de behaalde blootstelling geïllustreerd. De verschillende situaties staan samengevat in tabel 1.

In situatie A wordt de behandeling van een systemische infectie met *E. coli* met ceftazidim vergeleken met die met een *P. aeruginosa* met ceftazidim. De ECOFF van ceftazidim voor een *P. aeruginosa* is hoger dan voor een *E. coli*. Daarnaast is er voor een behandeling van een *P. aeruginosa*-infectie mogelijk een iets hogere blootstelling nodig dan voor een *E. coli*-infectie, hoewel in de literatuur ook wel dezelfde waarde voor de blootstelling wordt gebruikt [13]. Bij beide behandelingen van situatie A is de PK bij patiënten gelijk. Om ook voor de *P. aeruginosa* voldoende blootstelling bij patiënten te bereiken is de dosering verhoogd van 3 dd 1 gram naar 3 dd 2 gram ceftazidim. In situatie B, waarbij een *P. aeruginosa* in relatie met gentamicine en tobramycine vergeleken wordt, is een verschil in ECOFF. Het verschil met situatie A is echter dat er door het risico op toxiciteit niet hoger gedoseerd kan worden. Door de hoge ECOFF bij gentamicine is de kans groot dat de benodigde blootstelling niet gehaald wordt, en daarom is er geen breekpunt voor gentamicine voor een *P. aeruginosa*. Voor tobramycine is er door de lagere ECOFF wel voldoende kans op adequate blootstelling en is er wel een breekpunt. In de praktijk worden aminoglycosiden niet als monotherapie gegeven, maar het breekpunt wordt wel bepaald aan de hand van monotherapie. In voorbeeld C wordt de behandeling van een *E. coli*-infectie met amoxicilline-clavulaanzuur voor een systemische infectie met de behandeling van een urineweginfectie vergeleken. De ECOFF is hierbij gelijk en de benodigde blootstelling wordt ook gelijk verondersteld. Maar in de vergelijking is de bereikte blootstelling aan

Tabel 1. Voorbeelden waarin de interactie tussen de verschillende factoren bij een breekpunt duidelijk te zien is.

	Antibioticum	Situatie	ECOFF	PK/PD-streefwaarde	Dosering	Blootstelling op plaats infectie	Breekpunt	Oplossing
A	Ceftazidim	<i>E. coli</i> (EC) versus <i>P. aeruginosa</i> (PA) bij systemische infectie	PA (8 mg/l) > EC (0,5 mg/l)	Mogelijk PA > EC	PA > EC	=	EC (S ≤ 1) versus PA (alleen I of R)	Door de hogere ECOFF en de hogere PK/PD- streefwaarde voor PA is er een hogere dosering nodig om voldoende blootstelling te bereiken (3 dd 2 gram versus 3 dd 1 gram).
B	Gentamicine versus tobramycine	Systemische infectie met PA	Genta (8 mg/l) > tobra (2 mg/l)	=	=	=	Genta 'IE'	Door de hogere ECOFF van PA voor gentamicine en de beperking om hoger te doseren door toxiciteit is er voor genta geen breekpunt vastgesteld en voor tobra wel.
C	Amoxicilline/clavulaanzuur	Urineweginfectie versus systemische infectie met EC	=	=	=	Blootstelling in urine > elders	Apart breekpunt voor urineweg-infecties (hoger)	Doordat de blootstelling in de urine veel hoger is, kan amoxicilline/clavulaanzuur gebruikt worden voor EC met een hogere MIC. Dit komt tot uiting in een apart breekpunt voor urineweginfecties.
D	Meropenem	Meningitis versus pneumonie voor EC	=	=	Meningitis > pneumonie	Blootstelling liquor << in de long	Apart breekpunt voor meningitis (lager)	De blootstelling in de liquor is veel lager en daarom is de dosering verhoogd (van 3 dd 1 gram naar 3 dd 2 gram); omdat dit niet voldoende verhoging in de blootstelling geeft, is ook het breekpunt voor een meningitis lager dan bij overige infecties.

IE = insufficient evidence, EC = *E. coli*, PA = *Pseudomonas aeruginosa*.

amoxicilline-clavulaanzuur in de urine veel hoger dan in de long. Door deze verhoogde blootstelling bij een urineweginfectie kan amoxicilline-clavulaanzuur nog gebruikt worden bij *E. coli*-stammen met een wat hogere MIC en daarom is er een apart breekpunt voor de behandeling van urineweginfecties. Het omgekeerde is het geval in voorbeeld D. Hierbij worden de behandeling van een pneumonie en een meningitis met *E. coli* vergeleken. De penetratie van antibiotica in de liquor is beperkt, waardoor de blootstelling in de liquor fors verminderd is. Om deze reden wordt er een hogere dosering bij meningitis geadviseerd, maar omdat dit onvoldoende is om de benodigde blootstelling op de plaats van infectie te bereiken, is daarnaast ook een lager breekpunt vastgesteld.

Afsluitende opmerkingen

Dit artikel geeft vereenvoudigd weer hoe door EUCAST klinische breekpunten vastgesteld worden. Van belang is dat zowel gegevens over de MIC-distributie en de

ECOFF als gegevens over de PK/PD-index en de humane PK met de variabiliteit onderdeel uitmaken van het proces. Klinische studies ondersteunen dit doordat ze laten zien dat als men de blootstelling van antibiotica optimaliseert, patiënten een betere klinische uitkomst hebben [9,14-17]. Omdat de verwachte blootstelling bij patiënten geldt voor een bepaalde dosering, is er in de tabel met de klinische breekpunten ook een tabel opgenomen met doseringen die horen bij de breekpunten. Dit betreft minimale doseringen en een hogere dosering kan dus ook gebruikt worden. Met een lagere dosering kan het breekpunt echter niet worden gebruikt. De laatste jaren wordt er ook steeds meer bekend over welke blootstellingen er bereikt moeten worden om het selecteren van resistentie te voorkomen. Deze waarden liggen in het algemeen hoger dan de waarden die nodig zijn om antimicrobieel effect te bewerkstelligen [18]. Deze worden momenteel niet structureel gebruikt bij het vaststellen van klinische breekpunten.

Referenties

1. Bijllaardt vd W, Melles DC. EUCAST: de nieuwe 'I' en de 'area of technical uncertainty'. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2021;29:167-71.
2. Mouton JW, Brown DF, Apfalter P, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E37-45.
3. Podolsky SH. Antibiotics and the social history of the controlled clinical trial, 1950-1970. *J Hist Med Allied Sci*. 2010;65:327-67.
4. Mouton JW, Muller AE, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J. MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:564-8.
5. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. The effective concentrations of penicillin in vitro and in vivo for streptococci, pneumococci, and *Treponema pallidum*. *J Bacteriol*. 1950;59:625-43.
6. Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19:261-8.
7. Mouton JW, Punt N, Vinks AA. Concentration-effect relationship of ceftazidime explains why the time above the MIC is 40 percent for a static effect in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3449-51.
8. Mouton JW, Ambrose PG, Canton R, et al. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Updat*. 2011;14:107-17.
9. Muller AE, Punt N, Mouton JW. Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:900-6.
10. Pinner NA, Tapley NG, Barber KE, Stover KR, Wagner JL. Effect of obesity on clinical failure of patients treated with beta-lactams. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofab212.
11. Barber KE, Loper JT, Morrison AR, Stover KR, Wagner JL. Impact of Obesity on Ceftriaxone Efficacy. *Diseases*. 2020;9:8.
12. Abdulla A, Rogouti O, Hunfeld NGM, et al. Population pharmacokinetics and target attainment of ciprofloxacin in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76:957-67.
13. Nichols WW, Stone GG, Newell P, et al. Ceftazidime-Avibactam Susceptibility Breakpoints against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62.
14. Chiriac U, Richter DC, Frey OR, et al. Personalized Piperacillin Dosing for the Critically Ill: A Retrospective Analysis of Clinical Experience with Dosing Software and Therapeutic Drug Monitoring to Optimize Antimicrobial Dosing. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10:667.
15. MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of antipseudomonal cephalosporins in patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:1359-64.
16. Bhavnani SM, Rubino CM, Hammel JP, et al. Pharmacological and patient-specific response determinants in patients with hospital-acquired pneumonia treated with tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:1065-72.
17. Muller AE, Punt N, Mouton JW. Exposure to ceftobiprole is associated with microbiological eradication and clinical cure in patients with nosocomial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2512-9.
18. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58:1407-43.

De rationale documenten van de EUCAST

Nelianne Verkaik, Anouk Muller

Samenvatting

In Nederland worden veelal de breekpunten van de EUCAST gebruikt. Deze breekpunten zijn gebaseerd op farmacokinetische gegevens van een gemiddelde patiënt. De gegevens waarop deze breekpunten gebaseerd zijn, zijn beschreven in de zogeheten rationale documenten, die toegankelijk zijn via de EUCAST-website. In deze documenten staan gegevens die ook gebruikt kunnen worden in de besluitvorming rondom de dosering van antibiotica en de keuze van het antibioticum voor individuele patiënten. In dit artikel wordt beschreven welke informatie is opgenomen in deze documenten en aan de hand van twee casussen hoe deze documenten gebruikt kunnen worden.

Abstract

In the Netherlands, EUCAST breakpoints are often used. These breakpoints are based on pharmacokinetic data from an average patient. The data on which these breakpoints are based are described in the so-called Rationale Documents, which are accessible via the EUCAST website. These documents contain data that can also be used in decision-making regarding the dosage of antibiotics and the choice of the antibiotic in individual patients. This section describes the information contained in these documents and describes how these documents could be used on the basis of two cases.

Inleiding

Voor de oprichting van de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) werd er voor het bepalen van antibacteriële gevoeligheden gebruikgemaakt van breekpunten van landelijke organisaties en van de Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI). Als voorbeeld, in Nederland was dit de Commissie Richtlijnen Gevoeligheids-bepalingen (CRG), in het Verenigd Koninkrijk de BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy). Het gevolg hiervan was dat er tussen de landen verschillen waren

in de methode en interpretatie van de gevoeligheidsbepalingen. Bij het oprichten van de EUCAST door de ESCMID in 1997 is daar verandering in gekomen. Naast harmonisatie van de methode en de breekpunten, was er nog een aantal belangrijke uitgangspunten voor de EUCAST: het proces van het vaststellen van breekpunten moest transparant zijn en de breekpunten moesten zonder kosten verkrijgbaar zijn.

Deze uitgangspunten waren destijds anders bij de CLSI, waar voor de breekpunten betaald moest worden. Sinds een aantal jaar zijn deze breekpunten echter ook vrij toegankelijk.

Ook waren er verschillen bij het vaststellen van de breekpunten. Bij de CLSI werd er over het uiteindelijk breekpunt gestemd, waarbij ook de industrie mocht meestemmen. Bij de EUCAST wordt niet gestemd, maar het breekpunt wordt in een commissie zonder aanwezigheid van de industrie vastgesteld door consensus. Hierbij wordt een vaste methode gebruikt, die beschreven is elders in deze uitgave van het *NTMM*.

Naast de EUCAST en de CLSI bestaat sinds 2014 ook de USCAST. DE USCAST is ontstaan doordat een groep betrokkenen bij de CLSI zich niet kon vinden in de werkwijze van de CLSI en een aparte organisatie hebben opgericht. De USCAST werkt op een manier die vergelijkbaar is met die van de EUCAST. De twee commissies werken ook nauw samen. Zo is er bij een vergadering van de EUCAST een lid van de USCAST aanwezig en andersom. Op deze manier wordt harmo-

Erasmus MC Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, dr. N.J. Verkaik, arts-microbioloog, dr. A.E. Muller, arts-microbioloog. Dr. Muller is tevens als arts-microbioloog werkzaam in Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag, afdeling Medische Microbiologie.
Correspondentieadres: dr. N.J. Verkaik
(n.j.verkaik@erasmusmc.nl)

nisatie tussen de twee commissies bevorderd. Ook maakt de USCAST gebruik van rationale documenten en zijn breekpunten vrij verkrijgbaar (www.USCAST.orgA).

Rationale documenten vatten de informatie samen waarop een EUCAST-breekpunt voor een bepaald antibacterieel of antifungaal middel is gebaseerd. Een rationale document beval niet alleen algemene informatie maar ook informatie over dosering die wordt geadviseerd door diverse commissies (bijvoorbeeld BSAC, CA-SFM), farmacokinetiek, farmacodynamiek en Monte Carlo-simulaties van een bepaald middel. De rationale documenten zijn vrij beschikbaar op de EUCAST-website en kunnen gebruikt worden voor extra informatie, bijvoorbeeld om de kans te bepalen of een bepaald target wordt gehaald. Breekpunten zijn immers gebaseerd op onder andere de farmacokinetiek van gezonde vrijwilligers of patiënten uit een matig zieke populatie waarbij geen rekening gehouden is met extremen [1]. Hieronder volgen twee voorbeelden waarbij deze EUCAST-rationale documenten gebruikt kunnen worden.

Casus 1

Casus 1 betreft een 22-jarige man. Hij heeft een gecompliceerde fractuur na een trauma en het aangebrachte osteosynthesemateriaal is geïnfecteerd geraakt met *E. coli* (multiresistent, maar gevoelig voor de carbapenems) en *S. aureus* (MSSA). Omdat deze patiënt langdurig behandeld moet worden, is de vraag of ertapenem (1 dd 1 gram, infusietijd 30 minuten) even goed is als meropenem (3 dd 1 gram, infusietijd 30 minuten).

Om deze vraag te beantwoorden is een aantal gegevens nodig, waaronder de wildtypedistributie en achtergrondinformatie die te vinden is in de rationale documenten.

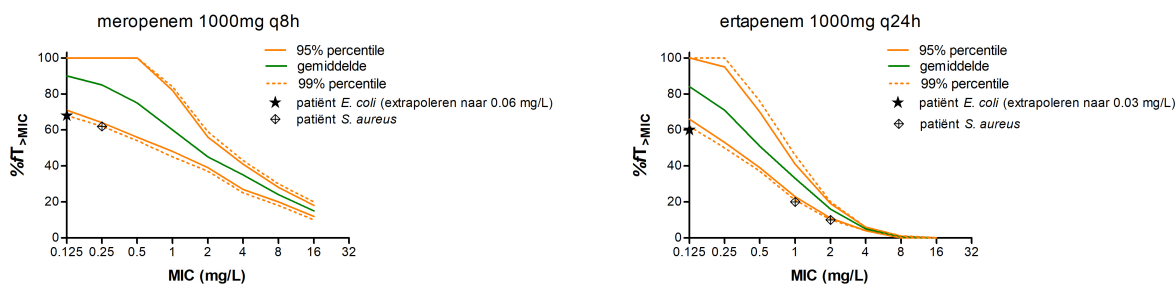
In de wildtypedistributietabel op de website van de EUCAST is te zien dat de epidemiologische cut-offwaarde (ECOFF) voor *E. coli* 0,06 mg/l is voor meropenem en 0,03 mg/l voor ertapenem (tentatieve ECOFF). Maar voor de *S. aureus* is er een groter verschil tussen de ECOFF voor meropenem (0,25 mg/l) en ertapenem (hiervoor is geen ECOFF vastgesteld, maar kijkend naar de MIC-distributie is een waarde van 1-2 mg/l een redelijk uitgangspunt). Deze wildtypeverdelingen zijn terug te vinden op www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/.

Carbapenems zijn voor de effectiviteit het beste gecorreleerd met de PK/PD index $fT > MIC$. In het rationale document van zowel ertapenem als meropenem staat bij hoofdstuk 5 beschreven wat de minimale $fT > MIC$ is die bereikt moet worden voor bacteriostase of een $1 \log_{10}$ -afname in bacteriële hoeveelheid. Deze patiënt heeft een ernstige infectie en daarom zou een bactericide effect wellicht het meest gewenst zijn. Voor de *E. coli* is dan een minimale $fT > MIC$ van 35 tot 55 procent nodig en voor *S. aureus* een minimale $fT > MIC$ van 15 tot 40 procent, ongeveer 30 procent voor beide carbapenems. Voor de redenatie zullen we voor de *E. coli* 40 procent en voor de *S. aureus* 30 procent $fT > MIC$ gebruiken.

In hoofdstuk 6 van het rationale document is grafisch weergegeven hoe groot de kans is dat een bepaalde $fT > MIC$ behaald wordt voor een aantal MIC-waarden. Hierin is weergegeven de gemiddelde populatie, alsmede de 95 procent en 99 procent BI. Deze patiënt is jong en een man, en van hem kan men verwachten dat zijn klaring relatief hoog zal zijn [2]. Hij zal dus een lagere $fT > MIC$ bereiken dan gemiddeld en de schatting is dat deze eerder in de buurt van de 95-99 procent BI ligt. Uit de grafieken voor meropenem en ertapenem (*figuur 1*) kan worden afgelezen dat voor de *E. coli* bij een MIC van $< 0,125$ mg/l de totale populatie de minimale $fT > MIC$ van 40 procent ruim wordt gehaald. De waarden in de grafieken van dit artikel zijn bij benadering vastgesteld door ze te extraheren uit de grafiek in de rationale documenten, en kunnen niet gebruikt worden voor een echte beoordeling in de praktijk. Kijk hiervoor in de originele rationale documenten. Beide middelen zullen effectief zijn.

Voor *S. aureus* (meropenem ECOFF 0,25 mg/l) kan worden afgelezen dat voor meropenem 99 procent van de populatie minimaal 60 procent $fT > MIC$ bereikt. Voor ertapenem (gekozen ECOFF 2 mg/l) haalt 99 procent van de populatie slechts ongeveer 10 procent $fT > MIC$ en wanneer een ECOFF van 1 mg/l gekozen wordt, is dit percentage ongeveer 20 procent. Omdat we weten op basis van leeftijd en geslacht dat deze patiënt iets sneller dan gemiddeld zal klaren, is de kans reëel dat er onvoldoende spiegels bereikt worden bij ertapenem. Meropenem heeft dus bij deze patiënt de voorkeur, ondanks dat beide middelen aan de hand van de breekpunten 'S' gerapporteerd zouden worden.

Figuur 1. Bij benadering weergegeven grafieken uit de EUCAST rationale documenten voor meropenem en ertapenem. Met sterretje is weergegeven waar in de populatie de patiënt uit de casus zich op basis van PK-kenmerken waarschijnlijk zal bevinden.



Casus 2

Casus 2 betreft een 55-jarige vrouw die langdurig opgenomen is vanwege een TIA. Zij is bekend met een CVID (gewone variabele immuundeficiëntie) en heeft een normale nierfunctie (GFR ~90 ml/min). Patiënt heeft een CAD in situ. In recente urinekweken is een *E. coli* geïsoleerd, die steeds amoxicilline-gevoelig is. Patiënt heeft pijn in de buik en koorts en de werkdiagnose is urosepsis. Er wordt gestart met amoxicilline iv 4 dd 1 gram. De bloedkweken zijn positief en er worden gramnegatieve staven in het grampreparaat gezien. Men gaat ervan uit dat dit ook de *E. coli* zal zijn. De vraag die gesteld wordt, is: "Kan de *E. coli* met amoxicilline iv behandeld worden?"

In het hoofdstuk over de farmacodynamiek in het rationale document staat dat voor een bacteriostatisch effect een %fT>MIC van 30 tot 35 procent minimaal nodig is. Gegevens over het percentage dat nodig is voor een bactericide effect zijn niet bekend. Voor een patiënt met een immuunstoornis zou dat wellicht wel de voorkeur hebben. Dus deze %fT>MIC is een minimale waarde voor deze patiënte. In de wildtypedistributietabel staat vermeld dat de ECOFF van de *E. coli* voor amoxicilline 8 mg/l is. In hoofdstuk 6 staat in dit rationale document geen grafiek, maar een tabel waarin de waarschijnlijkheid dat een gesteld doel gehaald wordt, is opgenomen. De vermelde doelen zijn 30 procent en 40 procent fT>MIC, die voor Enterobacterales passen bij een bacteriostatisch

effect. In deze tabel kan worden afgelezen bij een MIC van 8 mg/l dat bij een intraveneuze dosering van 4 dd 1 gram de kans op het bereiken van 30 procent fT>MIC 99 procent is en de kans op het bereiken van 40 procent fT>MIC slechts 75 procent. Aangezien deze patiënte een immuunstoornis heeft, is het doel van 30 tot 40 procent wellicht te laag voor haar; ook is bij deze dosering de kans (te) klein dat 40 procent fT>MIC bereikt wordt. Daarom is het goed je te realiseren dat bij deze patiënte deze dosering minimaal is en dat het te overwegen is om hogere dosering voor te schrijven dan wel te kiezen voor een ander antibioticum.

Discussie

Een veelgehoord discussiepunt is of de ECOFF of de gemeten MIC gebruikt moet worden in bovenstaande voorbeelden. In deze discussie is een aantal factoren van belang. In de praktijk wordt de gemeten 'MIC-waarde' dan wel de ECOFF gebruikt in de vergelijking met de PK/PD-streefwaarde. De ECOFF wordt bepaald op basis van een gestandaardiseerd protocol en berust op metingen verricht met de goudenstandaardmethode (meestal microdilutie) [3]. De PK/PD-streefwaarde komt tot stand op basis van de mediaan van multipele multipele metingen, ook verkregen door middel van de goudenstandaardmethode. Om een eigen bepaling te kunnen

toetsen aan de streefwaarde moet in principe de meting met dezelfde methode verricht zijn. Gemeten waarden uit geautomatiseerde systemen worden via een andere methode bepaald en kunnen afwijken van de goudenstandaard microdilutie; de gevalideerde automatische systemen geven een goede categoriale overeenkomst, maar er zijn verschillen in de absolute waarden [4-6]. Daarnaast moet rekening gehouden worden met de variabiliteit tussen de metingen [7], die kan verschillen per antibioticum. Dat maakt dat in bovenstaande voorbeelden de ECOFF is gebruikt. Over het gebruik van ECOFF is echter enige discussie. Zo zijn brondata niet per antibioticum en micro-organisme inzichtelijk en is het niet altijd duidelijk of landelijke data overeenkomen met ECOFF- data zoals te vinden op de EUCAST-site. Uitgebreide distributies die bepaald zijn met microdilutie zijn ook voor de Nederlandse situatie niet beschikbaar. Wat nu te doen? Over het algemeen kan gezegd worden dat ECOFF gebruikt kan worden, maar mocht de gemeten waarde zeer veel lager zijn dan de ECOFF, dan is het mogelijk om een MIC te bepalen met microdilutie (minimaal drie keer de volledige procedure inclusief incubatie) om te zien of deze waarde overeenkomt met de gemeten waarde en zo ja, dan uit te gaan van de mediaan van de goudenstandaardmetingen. Wel moet dan ook rekening gehouden worden met de variabiliteit in de streefwaarde. De streefwaarde die dan aangehouden wordt, zou iets hoger moeten zijn dan de gemiddelde waarden die in de rationale documenten vermeld zijn. Concluderend kunnen rationale documenten hulp bieden bij specifieke vragen, onder meer over de haalbaarheid van de PK/PD-streefwaarde en dosering.

Ook al is de precieze streefwaarde niet voor ieder type infectie afzonderlijk bekend, toch bieden deze documenten enige onderbouwing voor het maken van een keuze.

Referenties

1. Yusuf E, Muller AE. Het bepalen van EUCAST klinische breekpunten. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2021;29:157-62.
2. Abdulla A, Ewoldt TMJ, Purmer IM, et al. A narrative review of predictors for beta-lactam antibiotic exposure during empirical treatment in critically ill patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17:359-68.
3. EUCAST steering committee. MIC distributions and the setting of epidemiological cutoff (ECOFF) values. EUCAST SOP 10.1 2019.
4. Gehring T, Kim HJ, Dibloni E, Neuenhoff M, Buechler C. Comparison of Antimicrobial Susceptibility Test Results of Disk Diffusion, Gradient Strip, and Automated Dilution with Broth Microdilution for Piperacillin-Tazobactam. *Microb Drug Resist.* 2021;27:1305-11.
5. Joyanes P, del Carmen Conejo M, Martinez-Martinez L, Perea EJ. Evaluation of the VITEK 2 system for the identification and susceptibility testing of three species of nonfermenting gram-negative rods frequently isolated from clinical samples. *J Clin Microbiol.* 2001;39:3247-53.
6. van Hal SJ, Fowler VG, Jr. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections? *Clin Infect Dis.* 2013;56:1779-88.
7. Mouton JW, Muller AE, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J. MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:564-8.

EUCAST: de nieuwe 'I' en de 'area of technical uncertainty'

Wouter van den Bijllaardt, Damian Melles

Samenvatting

Na een aantal jaren van discussie en consultaties heeft de EUCAST in 2019 de definitie van de gevoeligheids categorie 'I' aangepast, om te komen tot meer eenduidige en relevante betekenis van deze categorie, namelijk: 'gevoelig bij hoge dosering'. Tegelijkertijd werd de term 'area of technical uncertainty (ATU)' geïntroduceerd om laboratoria te waarschuwen voor technische onzekerheid in een laboratoriumuitslag. In dit artikel worden de beweegredenen voor deze veranderingen toegelicht.

Abstract

In 2019 EUCAST, after several years of discussion and consultation, changed the definition of susceptibility category 'I' to come to a more unambiguous and relevant meaning of this category: namely: 'susceptible, increased exposure'. At the same time the term 'Area of Technical Uncertainty (ATU)' was introduced to warn laboratories of uncertain interpretation of antimicrobial susceptibility testing results. In this article the rationale of these changes are discussed and elaborated.

Inleiding

Vanaf eind 2015 heeft de EUCAST het voornemen kenbaar gemaakt de definitie van de 'I'-categorie in de rapportage van gevoeligheidsbepalingen aan te passen. De reden voor het wijzigen van de definitie was de niet eenduidige betekenis van een 'intermediate' gevoeligheid [1].

Na een eerste consultatie onder gebruikers van de breekpuntentabellen in 2015, een tweede consultatie in 2017 en een derde consultatie in 2018, is de nieuwe definitie doorgevoerd nadat een aantal breekpunten in de 2019-versie van de breekpuntentabel (versie 9.0) was aangepast [2-6].

Voor een juiste interpretatie van de gerapporteerde gevoeligheidsbepalingen is het van belang om te

weten waarom is besloten de definities van de gevoeligheids categorie (S, I en R) te herdefiniëren en wat na de wijziging de betekenis van de 'I'-categorie is. Als consequentie van de wijziging is er ook een alternatieve werkwijze ontwikkeld voor de omgang met technische onzekerheid in de laboratoriumuitslag, de area of technical uncertainty (ATU). De meeste Nederlandse laboratoria, inclusief de laboratoria waar beide auteurs werkzaam zijn, hebben de nieuwe EUCAST-methodiek nog niet geheel doorgevoerd en zijn momenteel bezig met de implementatie hiervan.

Oude definitie van 'I'

EUCAST-breekpunten zijn klinische breekpunten, wat wil zeggen dat ze de uitkomst voorspellen van een antibioticumtherapie bij een patiënt die geïnfecteerd is met een bepaald micro-organisme. Tot 2019 betekende 'S' (susceptible) een grote kans op therapeutisch succes, 'R' (resistant) een grote kans op therapeutisch falen en 'I' (intermediate) gaf aan dat de kans op therapeutisch succes niet goed te voorspellen was [7]. De laatstgenoemde categorie was een restcategorie gevuld met verschillende redenen voor onzekerheid. 'I' kon betekenen dat een infectie mogelijk goed werd behandeld in een compartiment waar het antibioticum hoge concentraties bereikt (bijvoorbeeld urine, gal of lymfe), of wanneer een hogere dosis

Amphia Ziekenhuis, Breda, afdeling Infectiepreventie, drs. W. van den Bijllaardt, arts-microbioloog. Hij is tevens werkzaam bij Microvida, locatie Amphia, Breda.
Meander MC, Amersfoort, afdeling Medische Microbiologie, drs. D.C. Melles, arts-microbioloog. Hij is tevens werkzaam bij St. Jansdal, Harderwijk, afdeling Medische Microbiologie. Correspondentieadres:
drs. W. van den Bijllaardt (wbijllaardt@amphia.nl).

(verhoging individuele dosis of een hogere frequentie van doseren) van het antibioticum gegeven kon worden [1]. Ter indicatie, bij de breekpunten voor Enterobacteriaceae was in 2016 bij 56 procent van de breekpunten een 'I' als uitslag mogelijk, bij *Pseudomonas* spp. was dit 41 procent en *Staphylococcus* spp. 43 procent. In respectievelijk 100 procent, 71 procent en 100 procent van deze mogelijke 'I'-uitslagen was de achterliggende reden dat een hogere dosering moest worden gebruikt [8].

In enkele gevallen betekende 'I' een onzeker therapeutisch effect [1]. Wanneer het effect van een antibioticum op een micro-organisme zonder verworven resistentiemechanismen onzeker was, werd in enkele gevallen de volledige wildtypepopulatie in de 'I'-categorie geplaatst, waardoor de uitslag van de gevoeligheidsbepaling nooit 'S' kon zijn maar op zijn best 'I'. Wanneer er behandeld zou worden met het betreffende antibioticum, diende ten minste de hoogst mogelijke dosering gebruikt te worden, al was de uitkomst hiermee nog steeds onzeker. Voorbeelden hiervan waren aztreonam bij *Pseudomonas* spp. en macroliden bij *Haemophilus* spp. [8].

Tot slot werd de categorie 'I' sporadisch ook wel gebruikt als bufferzone om te voorkomen dat kleine technische variaties die optreden bij de uitvoering van een gevoeligheidsbepaling tot miscategorisatie van gevoelig naar resistent of vice versa konden leiden [1]. Een onzekere laboratoriumuitslag werd daardoor als onzekerheid aan de kliniek doorgegeven. Deze laatste reden voor gebruik van de 'I'-categorie was echter zeldzaam omdat EUCAST er altijd al naar heeft gestreefd om de wildtypeverdeling van belangrijke micro-organismen niet te laten splitsen door een breekpunt.

Tot 2019 was 'I' dus een buffercategorie met als een van de grootste kritiekpunten dat de ontvanger van de uitslag niet wist welke van de mogelijke betekenissen het in dat betreffende rapport had. De ontvanger wist niet of een isolaat met een hoge dosering wel te behandelen was, of dat het middel maar beter niet gebruikt kon worden. In de praktijk betekende dit dat 'I' vaak werd geïnterpreteerd als variant van 'R', of in ieder geval als een therapeutische optie die je maar beter niet kon gebruiken wanneer er voldoende alternatieven waren.

Betekenis van 'I':

- > onzeker therapeutisch effect
- > onzekere laboratoriumuitslag
- > gevoelig bij hoge concentratie ter plaatse van infectie
- > gevoelig bij hoge dosering

Nieuwe definitie 'I'

Om te komen tot een duidelijke, relevante en ondubbelzinnige betekenis van de categorie 'I' is daarom besloten tot een nieuwe definitie: gevoelig bij hoge dosering (susceptible, increased exposure). Ondanks een wijziging van de betekenis van de letter 'I' is het gebruik van de letter zelf niet veranderd. Dit laatste besluit is genomen na een poll onder gebruikers van de EUCAST-breekpunten waarbij meer dan 80 procent van de respondenten stemde voor behoud van de letter 'I'. Een tweede argument voor behoud van de letter 'I' was van praktische aard, fabrikanten van laboratoriuminformatiesystemen en semiautomatische systemen voor gevoeligheidsbepalingen gaven aan niet binnen afzienbare tijd hun systemen te kunnen wijzigen [9].

In de nieuwe definitie wordt een micro-organisme beschouwd als 'I' wanneer de kans op therapeutisch succes groot is bij verhoogde blootstelling aan het antimicrobiële middel. Verhoogde blootstelling (exposure) wordt bereikt door aanpassing van de standaarddosering of doordat de concentratie van het antimicrobiële middel ter plaatse van de infectie hoog is. Andersom kan dit overigens ook betekenen dat een middel 'R' is bij gebruik tegen infecties in compartimenten waar lage concentraties bereikt worden, maar 'S' of 'I' in overige compartimenten. Denk hierbij bijvoorbeeld aan een *Streptococcus pneumoniae* met een MIC van 0,125 mg/l voor ceftriaxon. Voor gebruik bij meningitis zou dit 'R' zijn, voor overige infecties 'I'. De mate van exposure is verder ook afhankelijk van toedieningsweg (iv versus oraal) of verlengde infusie versus korte infusie of injectie.

Doordat een fenotypische gevoeligheidsbepaling altijd een kwantitatieve uitslag genereert (MIC of inhibitiezone) en alle klinische breekpunten afhankelijk van de blootstelling zijn, kunnen er diverse niveaus van gevoeligheid vastgesteld worden. Een MIC die dermate hoog is dat het micro-organisme

behandeld moet worden met een hoge dosering kan een intrinsieke eigenschap van dat micro-organisme zijn. De gehele wildtypepopulatie zal dan als 'I' worden afgegeven en 'S' zal geen mogelijke uitkomst van de gevoeligheidsbepaling zijn. Een voorbeeld hiervan is de gevoeligheid van *Pseudomonas aeruginosa* voor zowel piperacilline/tazobactam, ceftazidim als ciprofloxacin. Voor adequate therapie van een infectie met *Pseudomonas aeruginosa* zonder verworven resistentiemechanismen zal de dosering van deze middelen hoger moeten zijn dan de standaarddosering. Voor piperacilline/tazobactam betekent dit een ophoging van de standaarddosering van 3 dd 4500 mg iv met verlengde infusie (of 4 dd 4500 mg iv) naar 4 dd 4500 mg iv met verlengde infusie, voor ceftazidim een ophoging van 3 dd 1000 mg iv naar 3 dd 2000 mg iv en voor ciprofloxacin een ophoging van 2 dd 400 mg iv (of 2 dd 500 mg po) naar 3 dd 400 mg iv (of 2 dd 750 mg po) [10]. Dit voorbeeld laat tegelijk het belang zien van goede voorlichting aan aanvragers. Wanneer zij 'I' zouden blijven zien als gelijk aan resistent zou dat waarschijnlijk het onnodig gebruik van meropenem als overgebleven alternatieve therapie doen toenemen terwijl infecties gewoon met als 'I' gerapporteerde antibiotica behandeld kunnen worden. Een ander voorbeeld is de gevoeligheid van *Enterobacterales* (specifiek *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. *Raoultella* spp. en *Proteus mirabilis*) voor cefuroxim. Ondanks dat de MIC van cefuroxim voor deze *Enterobacterales* hoger is dan de MIC voor micro-organismen die met de standaarddosering (3 dd 750 mg) te behandelen zijn (bijvoorbeeld *S. pneumoniae*), kan de wildtypepopulatie van deze *Enterobacterales* met hoge dosering cefuroxim (3 dd 1500 mg iv) goed behandeld worden. Daarom worden isolaten met een MIC vallend binnen de wildtypeverdeling van deze species niet als 'S' maar als 'I' uitgeslagen. Dit betekent dus niet dat een *E. coli* zonder verworven resistentie vanaf 2019 minder goed te behandelen is met cefuroxim dan voorheen. Het zal de komende tijd nog duidelijk moeten worden hoe de Nederlandse microbiologische laboratoria met dit specifieke voorbeeld zullen omgaan omdat de lage dosering cefuroxim in Nederland (vrijwel) niet gebruikt wordt en de hoge dosering eigenlijk de standaarddosering lijkt te zijn. Om onduidelijkheden over doseringen te voorkomen is het aan te bevelen kennis te nemen van de EUCAST-doseringentabel waarop breekpunten

worden gebaseerd [10]. Een voor de Nederlandse situatie aangepaste tabel is in wording en zal binnenkort beschikbaar komen. Deze zal ook worden geplaatst in het nationale antibioticumboekje van de SWAB (SWABID), zodat ook de lokale antibioticumboekjes de tabel makkelijk kunnen overnemen en publiceren.

Bij een gemeten MIC hoger dan de MIC's vallend binnen de wildtypeverdeling van een species is er sprake van een verworven resistentiemechanisme. Het resultaat hiervan kan zijn dat een micro-organisme niet meer met het betreffende antibioticum te behandelen is en dus als 'R' gerapporteerd wordt, of dat er ondanks het verworven resistentiemechanisme nog steeds sprake is van een grote kans op therapeutisch succes (mits hoger gedoseerd), waarbij 'I' wordt gerapporteerd.

Niet voor alle antimicrobiële middelen zijn er verschillende niveaus van blootstelling te definiëren, in dat geval bestaat er dan ook geen 'I'-categorie in de rapportage van de gevoeligheidsbepaling. Voor resistentie ('R'-categorie) blijft er gewerkt worden met een niveau van resistentie dat een hoge kans op therapeutisch falen weerspiegelt onafhankelijk van de dosis of blootstelling. Resistentie kan ook weer intrinsiek of verworven zijn.

Onzeker therapeutisch effect

Wanneer het therapeutisch effect van een antibioticum onzeker is, wordt dat volgens de nieuwe EUCAST-methodologie vanaf 2019 dus ook niet meer door een 'I' weergegeven. Voor de situaties waarbij de gehele wildtypepopulatie voor die tijd 'I' werd genoemd, is beoordeeld of breekpunten als gevolg van de nieuwe definitie moesten worden aangepast, waarbij de kans op therapeutisch effect bij een hogere dosering dus wel groot is, en de I categorie kon worden gehandhaafd (bijvoorbeeld *Pseudomonas* spp. versus aztreonam), of dat er voortaan geen breekpunt meer gegeven wordt (bijvoorbeeld *Streptococcus pneumoniae* versus ciprofloxacin en *Enterococcus* spp. versus trimethoprim).

Onzekere laboratoriumuitslag

Met de oude definitie van 'I' werd deze categorie dus ook gebruikt ('misbruikt') als bufferzone voor een onzekere laboratoriumuitslag, waarbij er in een specifiek MIC-gebied of inhibitiezone-interval een

grote kans is op een foutieve interpretatie door (technische) variatie in de meetmethode. Dit deel van de oude definitie heeft EUCAST uit de nieuwe definitie van 'I' gehaald en dit wordt nu als area of technical uncertainty (ATU) aangemerkt in de EUCAST-breekpuntentabellen (als MIC-waarde of inhibitiezone-interval). De EUCAST probeert deze ATU-gebieden zoveel mogelijk te voorkomen door de wildtypeverdeling van een micro-organisme niet te splitsen door een breekpunt, maar dit is niet altijd realiseerbaar of soms bevindt een klinisch breekpunt zich toch net aan de rand van het wildtype.

Indien een uitslag van een gevoeligheidsbepaling valt op (of binnen) een ATU, is de reproduceerbaarheid en daarmee de betrouwbaarheid van de interpretatie 'S', 'I' of 'R' verminderd. Dit moet vervolgens leiden tot een waarschuwing voor het laboratorium. In tegenstelling tot de nieuwe definitie van 'I' is de ATU dus een aanpassing die primair van belang is voor het microbiologisch laboratorium en niet voor de aanvrager. Een belangrijke voorwaarde om uitslagen binnen de ATU's op het laboratorium te beperken is het werken volgens de kwaliteitsnormen (met goede kwaliteitscontroles) en actuele richtlijnen.

Indien een gevoeligheidsbepaling binnen een ATU valt, heeft het laboratorium de volgende opties om te handelen:

- Dezelfde test herhalen (alleen van toepassing indien bij de eerste test gedacht wordt aan een technische fout, zoals verkeerde disk/lading, verkeerde plaat, materialen over de datum, ect.).

- De uitslag confirmeren met een andere methode/test (zoals een MIC-gradiënttest of een PCR gericht op specifieke resistentiemechanismen).

- De uitslag niet rapporteren, eventueel kan wel een opmerking/waarschuwing op de uitslag worden vermeld.

- Rapporteren zoals getest, maar wel met opmerking/waarschuwing dat er sprake is van een onzekere laboratoriumuitslag.

- Rapporteer de uitslag als R (met name van toepassing als er voldoende alternatieven zijn en de uitslag ook niet van belang is in kader van antimicrobial stewardship).

- De onzekere uitslag met de aanvrager bespreken en uitleggen.

Aanvullend testen wordt met name aangeraden in de volgende situaties:

- 1) indien aanvullende/alternatieve test makkelijk voorhanden en uitvoerbaar is;

- 2) het betreffende antibioticum wordt toegepast of er een wens is om het toe te passen;

- 3) er slechts weinig andere alternatieven zijn (bijvoorbeeld enige orale antibioticum, gebruik van reserveantibiotica voorkomen);

- 4) bij ernstige infecties (bijvoorbeeld bloedkweekisolaten).

Voorbeelden

Onderstaande vier voorbeelden van ATU's in de EUCAST-breekpuntentabel van 2021 beschrijven welke vervolgacties het microbiologisch laboratorium eventueel kan nemen.

Piperacilline/tazobactam bij E. coli: ATU = MIC 16 mg/l of diskdiameter van 19 mm

De wildtypepopulatie bij *E. coli* (en ook de meeste andere *Enterobacteriales*) loopt tot en met 8 mg/l. Bij een MIC van 16 mg/l of inhibitiezonediameter van 19 mm blijkt de uitslag vaak niet reproduceerbaar en daarmee onzeker. Oplossingen zouden kunnen zijn om de uitslag dan standaard als 'R' te rapporteren of de test te herhalen met een MIC-methode (gradiënttest). Indien nieuwe uitslag een MIC geeft van 8 mg/l of lager, rapporteren als 'S', anders rapporteren als 'R'.

Ciprofloxacin bij Enterobacteriales: ATU = MIC 0,5 mg/l of diskdiameter van 22- 24 mm en komt overeen met de 'I'-categorie

Indien het wenselijk is om ciprofloxacin bij de betreffende kweek te rapporteren, de test herhalen met een MIC-methode (gradiënttest). Indien met de nieuwe test opnieuw een MIC van 0,5 mg/l wordt gemeten (of lager), de uitslag rapporteren als 'I' (waarmee dus wordt geadviseerd om ciprofloxacin hoger te doseren). Indien de MIC met de nieuwe test hoger dan 0,5 mg/l meet, de uitslag rapporteren als 'R' (conform EUCAST-breekpunt).

Piperacilline/tazobactam bij Pseudomonas aeruginosa: ATU = diskdiameter van 18-19 mm

Opties zijn om uitslag als 'R' te rapporteren of een MIC-test te doen (waarbij er geen ATU is).

Cefoxitin disk bij Staphylococcus epidermidis: ATU = 25-27 mm

Opties zijn om voor de zekerheid als 'R' te rapporteren of bij relevante kweken een Mec-PCR te doen.

Er is nog weinig literatuur over de impact van het invoeren van de ATU op de workflow op een laboratorium. Van Honacker et al. beschrijven een situatie in een laboratorium waar diskdiffusie de preferente methode voor gevoeligheidsbepalingen is. In hun laboratorium blijkt er bij 8,5 procent van de isolaatantibioticumcombinaties die getest waren sinds de invoering van de ATU, sprake te zijn van een zone binnen de ATU [11]. Aangezien er meer ATU's zijn gedefinieerd voor diskdiffusie-inhibitiezones dan voor MIC's, is het de verwachting dat dit percentage lager zal liggen wanneer de preferente methode van gevoeligheidsbepalingen op MIC-bepaling gebaseerd is.

Het is van belang dat elk microbiologisch laboratorium een waarschuwingssysteem creëert (bijvoorbeeld in het laboratoriuminformatiesysteem of in de semi-automatische systemen voor gevoeligheidsbepalingen), waarbij een alert wordt afgegeven indien een uitslag van een gevoeligheidsbepaling binnen het ATU-gebied valt. Voor de meest relevante combinaties van antibiotica, micro-organismen en type materiaal kan een laboratorium dan van tevoren de meest praktische vervolgacties vastleggen, zodat die direct kunnen worden uitgevoerd. In andere gevallen zal het echter nodig blijven om specifieke acties af te spreken (afhankelijk van patiënt, type infectie, materiaal, antibioticum en rest van de kweekuitslag).

Referenties

1. Kahlmeter G; EUCAST Steering Committee. EUCAST proposes to change the definition and usefulness of the susceptibility category 'Intermediate'. Clin Microbiol Infect. 2017;23:894-5.
2. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Proposed modifications to EUCAST definition of the intermediate category. [Internet]. Available from: <https://www.eucast.org/>. [Accessed 3rd November 2021]
3. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Proposed modifications to EUCAST definition of the Intermediate category 2nd consultation 2017. [Internet]. Available

from: <https://www.eucast.org/>. [Accessed 3rd November 2021]

4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: EUCAST proposes to retain susceptibility categories "S, I, and R" but to change the definitions to "Susceptible, standard dosing regimen", "Susceptible, increased exposure", and "Resistant". Consultation (3rd) February 23 – April 10, 2018. [Internet]. Available from: <https://www.eucast.org/>. [Accessed 3rd November 2021]
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Consultation on breakpoint changes necessary in conjunction with introducing new definitions of S, I and R in the EUCAST breakpoint Table v 9.0. Consultation 4 October – 4 November, 2018. [Internet]. Available from: <https://www.eucast.org/>. [Accessed 3rd November 2021]
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0. [Internet]. Available from: <https://www.eucast.org/>. [Accessed 3rd November 2021]
7. Mouton JW, Brown DF, Apfalter P, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. Clin Microbiol Infect. 2012;18:E37-45.
8. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. ESCMID: What does "intermediate" really mean? ECCMID 2016 workshop. [Internet]. Available from: <https://www.escmid.org/>. [Accessed 3rd November 2021]
9. Kahlmeter G, Cantón R, Giske CG, Turnidge J; EUCAST Steering Committee. Re: In the name of common sense: EUCAST breakpoints and potential pitfalls. National dissemination of EUCAST guidelines is a shared responsibility. Clin Microbiol Infect. 2020;26:1692-3.
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0. [Internet]. Available from: <https://www.eucast.org/>. [Accessed 3rd November 2021]
11. Van Honacker E, Vandendriessche S, Coorevits L, Verhasselt B, Boelens J. Impact of the introduction of EUCAST's concept of "area of technical uncertainty". Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;Oct 15.

De rol van micro-aerosolen bij longinfecties

Jan Arend van Griethuijsen

Samenvatting

Sinds het begin van de pandemie is er veel onderzoek gepubliceerd over de pathogenese en epidemiologie van COVID-19 in het algemeen. Er is echter geen algemeen aanvaarde theorie die de aspecten van juist het ernstigste ziektebeeld, de longinfectie, verklaart.

Er is goed onderzoek beschreven naar de ontstaanswijze van respiratoire druppeltjes, waaruit blijkt dat zeer kleine druppeltjes (micro-aerosolen, met een diameter kleiner dan 2,5 μm) op twee manieren ontstaan: diep in de longen (b-druppeltjes) en bij de larynx (l-druppeltjes). Als deze locaties geïnfecteerd zijn, kunnen de micro-aerosolen virionen, besmettelijk SARS-CoV-2, bevatten.

Uit fijnstofonderzoek is bekend dat dit soort zeer kleine deeltjes diep in de longen, tot in de alveoli kunnen doordringen. Virionen uit de micro-aerosolen kunnen zich daar vermeerderen en een longinfectie veroorzaken. Op basis hiervan worden drie scenario's beschreven voor de besmettingsroute. De scenario's hebben consequenties voor preventiemaatregelen, die in de discussie aan de orde komen.

Volgens de bradykininehypothese kunnen de longinfecties aanleiding geven tot vochtscheiding in de longen. Hierdoor ontstaat respiratoire insufficiëntie, die tot ziekenhuisopname en beademing kan leiden, en mortaliteit met zich kan meebrengen. In het verloop van de ziekte kunnen zich nog autoimmunreacties en trombo-embolie ontwikkelen, die de prognose nog verslechteren.

Abstract

Since the start of the corona virus (COVID-19) pandemic, much research has been published on its general pathogenesis and epidemiology. There is, however, no universally accepted theory that explains these aspects of its most serious consequence: the lung infection. Sound research into the origin of respiratory droplets has shown that very small droplets (micro-aerosols, diameter max. 2.5 μm) form at two sites: deep in the lungs (b-droplets) and in the larynx (l-droplets). If these sites are infected, the respiratory

droplets may contain virions, i.e. infectious SARS-CoV-2.

It is known from particulate matter research that very small particles like these can penetrate deep into the lungs, even as far as the alveoli. If the micro-aerosols contain virions they can multiply there, causing lung infection. Based on this, three scenarios are described for possible routes of infection. These three scenarios have consequences for preventive measures, which are addressed in the discussion.

According to the bradykinin hypothesis, lung infections can cause fluid secretion in the lungs, leading to respiratory failure, the need for hospitalization and ventilation, and mortality. In the course of the disease, autoimmune reactions and thromboembolism may develop, which would have a further negative impact on its prognosis.

Inleiding

De COVID-19 pandemie duurt nu bijna twee jaar. In die tijd is veel onderzoek gedaan naar en gepubliceerd over de pathofysiologie en de epidemiologie van COVID-19. Maar voor die aspecten van COVID-19-longinfecties bestaat nog geen afdoende verklaring.

Het zijn juist deze longinfecties die leiden tot ziekenhuis- en IC-opnames. Zij zijn de belangrijkste oorzaak van mortaliteit. De longinfecties zijn een bijzondere vorm van COVID-19, die afhankelijk van de omstandigheden bij ongeveer drie procent van de patiënten gezien wordt. Druppeltjes van verschillende grootte spelen een rol in de besmetting met SARS-CoV-2. Aanvankelijk werd ontkend dat aerogene verspreiding een rol speelde, omdat COVID-19 als een

Correspondentieadres: dr* A. A.J.A. van Griethuijsen, MSc[†], arts-microbioloog, niet-praktiserend, (ajavg@outlook.com).

* proefschrift: *Mycoplasma pneumoniae*, een zeldzame ziektekiem? (Katholieke Universiteit Nijmegen 1981).

[†] MSID (Master in Information System Development (HOVO Arnhem 2001).

klassieke druppeltjesinfectie werd gezien. Besmetting zou plaatsvinden door druppeltjes met een diameter groter dan 5 µm die binnen een afstand van 1,5 m de grond zouden bereiken. Aerogene besmetting werd onwaarschijnlijk geacht, omdat kleinere druppeltjes – aerosolen – onvoldoende besmettelijke virusdeeltjes (virionen) zouden bevatten om een infectie te kunnen veroorzaken. Inmiddels is algemeen aanvaard dat druppeltjes met een diameter kleiner dan ongeveer 100 µm, over een grotere afstand dan 1,5 m in de lucht kunnen zweven, en dus als aerosolen moeten worden beschouwd [1,2].

Als deze aerosolen virionen bevatten, kan aerogene besmetting wel degelijk een rol spelen [3]. Een belangrijk deel van de aerosolen blijkt zeer klein te zijn (diameter kleiner dan 2,5 µm), afhankelijk van ontstaanswijze (mode) [5]. Ik gebruik hiervoor de term ‘micro-aerosolen’. Hierna wordt uiteengezet dat deze micro-aerosolen een centrale rol spelen in de besmettingsroute, de pathogenese en de epidemiologie van de longinfecties.

Het ontstaan van respiratoire druppeltjes

In goed onderzoek naar de plaats en wijze van ontstaan van respiratoire druppeltjes werd een opstelling gebruikt waarin het mogelijk is de aantallen druppeltjes

van verschillende grootte (vanaf circa 0,5 µm) bij verschillende activiteiten te bepalen [4-6]. Op grond hiervan kunnen drie typen druppeltjes onderscheiden worden (zie tabel 1) [5].

1. *b-druppeltjes*: In uitgeademde stand zijn de kleinste bronchioli en de alveoli samengevallen. Bij het inademen gaan deze weer open, waarbij uit de vloeistoffilm kleine druppeltjes ontstaan [6]. De diameter varieert van kleiner dan 0,5 µm tot circa 1,5 µm, enigszins afhankelijk van de diepte van de ademhaling. Deze druppeltjes worden bij de inademing eerst de alveoli ‘ingezogen’, om vervolgens uitgeademd te worden. Dit is al het geval bij gewoon ademen.

2. *l-druppeltjes*: Deze ontstaan ter hoogte van de larynx, vooral bij stemuitingen (voicing: spreken en zingen) en bij hoesten. Zij zijn gemiddeld iets groter dan de b-druppeltjes, met een iets wijdere spreiding. Het merendeel heeft een diameter kleiner dan 2,5 µm.

3. *o-druppeltjes*: Deze ontstaan in de mondholte, bij spreken en zingen, maar vooral ook bij hoesten en niezen. Zij zijn duidelijk groter dan de vorige, de diameter varieert van circa 10 tot 1000 µm.

Tabel 1. Overzicht van respiratoire druppeltjes naar plaats en wijze van ontstaan.⁵

Type	b	l	o
Plaats	Bronchioli	Larynx	Mondholte
Ontstaanswijze	Bij inademen, vervolgens via alveoli: Uitgeademd	Spreken Zingen Hoesten	Spreken Zingen Hoesten Niezen
Diameter vanaf	< 0,5 µm	< 0,5 µm	≈ 10 µm
Diameter tot	≈ 1,5 µm	≈ 2,5 µm	≈ 1000 µm
Aard	Micro-aerosol	Micro-aerosol	Druppeltje > : 100 µm Aerosol < : 100 µm
Verspreiding	Aerogeen	Aerogeen	Druppeltjes, aerogeen
Besmettingswijze	Respiratoir	Respiratoir	Respiratoir, direct en indirect contact
Scenario besmetting (volgnummer in tekst)	3: Hetero	1: Hetero 2: Auto (?)	N.v.t.
Oorzaak longinfecties	Mogelijk	Mogelijk	Nee

De pathogenese

Het bovenstaande biedt aanknopingspunten voor een verklaring van de pathogenese van COVID-19-longinfecties. De kernhypothese is: b- en l-druppeltjes zijn micro-aerosolen, deeltjes met een diameter kleiner dan 2,5 µm [6]. Uit fijnstofonderzoek is bekend dat zo'n 20 procent van de deeltjes van deze grootte (PM 2,5) diep in de longen kan doordringen [7]. Als zo'n micro-aerosol een of meer virionen bevat, zullen deze zich met de spikes binden aan ACE2, dat op die plaats overvloedig aanwezig is [8,9]. Na afsplitsing van de spike door TMPRSS2 vindt endocytose plaats [9]. Intracellulair worden vervolgens grote aantallen nieuwe virionen geproduceerd, die vrijgekomen, op bovenbeschreven wijze opnieuw omliggende cellen infecteren, waardoor in een vicieuze cirkel het aantal virionen exponentieel toeneemt. Zelfs als de oorspronkelijke besmettingsdosis klein is, zal op deze wijze een longinfectie ontstaan.

Volgens de bradykininehypothese is een van de functies van ACE2 de longcapillairen impermeabel te maken [10-12]. Doordat het ACE2 in het hiervoor beschreven proces geïnactiveerd wordt, worden de capillairen permeabel, met vochtophoping in de longen als gevolg. Deze ophoping is op de CT-scan als 'matglas' zichtbaar, dat al bij opname bij het overgrote deel van de patiënten wordt waargenomen [13]. Dit leidt tot respiratoire insufficiëntie, die ziekenhuisopname noodzakelijk maakt. In ernstige gevallen ontstaat ARDS, die tot de noodzaak van beademing en tot mortaliteit kan leiden.

In het verdere verloop van de ziekte kunnen auto-immunologische processen optreden, zoals cytokinestorm en trombo-embolie. Dit zijn ernstige complicaties, die tot verdere verslechtering van de prognose leiden [10]. De immunologische achtergrond hiervan is ingewikkeld en blijft hier buiten beschouwing.

De epidemiologie

o-druppeltjes zijn te groot om longinfecties te veroorzaken, hoewel ze een belangrijke rol zullen spelen bij de verspreiding van de overige COVID-19 infecties.

In de epidemiologie van de longinfecties komen drie scenario's voor een besmettingsroute in aanmerking: twee voor de l- en één voor de b-druppeltjes:

1. Hetero-infectie door l-druppeltjes

l-druppeltjes kunnen virionen bevatten, als er sprake is van een COVID-19-laryngitis. De larynx kan geïnfecteerd raken, per continuïtatem vanuit een bovenste luchtweginfectie, of hematogeen in geval van een systemische infectie. Zoals beschreven ontstaan deze druppeltjes vooral bij spreken en hoesten. Omdat deze druppeltjes al in aanzienlijke aantallen kunnen ontstaan bij 'gewoon' spreken, hoeven er nog geen duidelijke symptomen te bestaan, terwijl de patiënt al wel besmettelijk is [14]. Dit verklaart waarom sommige patiënten al presymptomatisch besmettelijk zijn.

2. Auto-infectie door l-druppeltjes

In principe kan een patiënt met een COVID-19-laryngitis ook zichzelf besmetten met l-druppeltjes (auto-infectie). Als deze zich in een onvoldoende geventileerde ruimte bevindt, zullen de besmette l-druppeltjes zich in de lucht ophopen. Bij inademing kunnen die dan diep in zijn eigen longen terecht komen. Dit scenario is niet eerder beschreven.

3. Hetero-infectie door b-druppeltjes

Bij inademing worden b-druppeltjes eerst de alveoli ingezogen. Die kunnen met SARS-CoV-2 besmet raken als de alveoli geïnfecteerd zijn. Op het moment van opname is veelal het 'matglas'-fenomeen al vast te stellen [13]. Dit wijst erop dat de ziekte al langer bestaat en zo'n patiënt dus al voor opname besmettelijk was. De druppeltjes worden al bij gewoon ademen uitgescheiden; ook in dit geval is dus al sprake van presymptomatische besmettelijkheid, waardoor de patiënt de bron kan zijn van een aantal nieuwe longinfecties, die weer de oorzaak van verdere longinfecties kunnen zijn. Deze vicieuze cirkel kan tot een explosieve toename van ernstige infecties leiden.

De kans op besmetting door micro-aerosolen

De kans dat een van bovengenoemde scenario's inderdaad optreedt, wordt allereerst bepaald door de kans dat de micro-aerosolen een of meer virionen bevatten. Omdat het virus slechts een diameter van 0,1 µm heeft, kunnen ook de kleinste micro-aerosolen ten minste één virion bevatten.

Het blijkt dat sommige personen veel meer virus uitscheiden dan anderen. In 50 procent van de positieve keel- en neusuitstrijken blijken tot 105 CFU/ml aangetoond te kunnen worden. Bij circa 5 procent blijkt de concentratie echter hoger dan 109 CFU/ml

[15]. De respiratoire druppeltje die de laatste produceren, zullen veel virionen bevatten, waardoor zij de bron van veel besmettingen kunnen zijn, de zogeheten 'superspreaders' [14].

Als onderdeel van een omvangrijke publicatie heeft een groep auteurs wiskundige modellen ontwikkeld, om te bepalen hoe groot de kans is dat respiratoire druppeltjes een of meer virionen bevatten [16]. In de formules voor die modellen werden waarden gesubstitueerd die uit de literatuur waren verkregen. De viability proportion – het aandeel van de met PCR aangetoonde kopieën dat een positieve kweek opleverde – zou slechts 0,1 procent bedragen. Volgens hun berekening zou dan minder dan 1 procent van de aerosolen een virion bevatten, al zou de kans hierop bij 'superspreaders' aanzienlijk groter zijn.

Voor het bepalen van deze viability proportion werden Vero-6-cellijnen gebruikt. In tegenstelling tot andere Vero-cellijnen bevatten deze ACE2, een voorwaarde voor een succesvolle viruskweek [17,18], maar geen TMPRSS2. In een ander onderzoek bleek de toevoeging daarvan een honderdvoudig grotere opbrengst te geven [19]. De kans dat een aerosol een virion bevat werd door deze groep auteurs dus waarschijnlijk ernstig onderschat. Bovendien blijkt voor influenza te gelden dat micro-aerosolen naar verhouding meer virionen bevatten dan grotere druppeltjes [3]. Zo kunnen bij influenza virionen in aanzienlijke aantallen worden aangetoond in uitademingslucht [20]. Voor SARS-CoV-2 is dat nog niet vastgesteld, maar als dit hiervoor ook geldt, dan draagt dit bij aan verdere onderschatting van de besmettelijkheid van micro-aerosolen.

Discussie

Het ontstaan van micro-aerosolen – b- en l-druppeltjes – is vastgesteld in zorgvuldig onderzoek [5]. Uit onderzoek naar fijnstof blijkt dat deeltjes van deze grootte (PM 2,5) diep in de longen kunnen doordringen [7]. Deze combinatie lijkt dus een solide basis voor de hier gepresenteerde theorie over de ontwikkeling van de longinfecties. Dit is relevant, omdat die volgens het bovenstaande de ernstigste COVID-19 ziektebeelden als gevolg kunnen hebben.

De drie scenario's voor de besmettingsroute hebben praktische betekenis, omdat zij een rol kunnen spelen bij de evaluatie van het te verwachten effect van preventieve maatregelen. De vicieuze cirkel, zoals

beschreven in scenario 3, verklaart de dramatische ontwikkeling van de epidemie in landen waar maatregelen laat en onvolledig toegepast werden (Verenigd Koninkrijk, Verenigde Staten) of konden worden toegepast (lage-inkomenslanden zoals India) [21].

Bron- en contactonderzoek (BCO) in combinatie met strikte isolatie van zowel bronnen als contacten zou dit in principe kunnen voorkomen. Mede omdat de presymptomatische bronnen moeilijk tijdig op te sporen zijn, is BCO arbeidsintensief. Daarom is eliminatie van de ziekte waarschijnlijk alleen goed mogelijk als snel ingegrepen wordt, op het moment dat de epidemie nog beperkt in omvang is [22,23].

Sociale afstand ('de anderhalve meter') is effectief gebleken [24]. Niet omdat druppeltjes binnen die afstand de grond zouden bereiken, maar omdat in de buitenlucht – en ook wel in goed geventileerde ruimten – de concentratie van (micro-)aerosolen omgekeerd evenredig is met het kwadraat van de afstand tot de bron. De kans op besmetting en de besmettingsdosis zijn daardoor evenredig kleiner. Bovendien zullen de micro-aerosolen indrogen als de relatieve luchtvochtigheid (RL) lager is dan 100 procent, waardoor een eventueel aanwezig virion de beschermende vochtmantel verliest. In de luchtwegen en in de 'thermal plume' (de warme, respiratoire uitademingslucht) is de lucht echter verzadigd met vocht (RL = 100 procent), waardoor geen indroging optreedt en virionen besmettelijk kunnen blijven [3, 25, 26]. Verzadigde lucht wordt in de meeste epidemiologische verspreidingsmodellen echter buiten beschouwing gelaten [1]. Indroging kan een additionele verklaring zijn voor het bekende feit dat buitenshuis de kans op besmetting laag is: buitenlucht is zelden verzadigd (uitzondering: dauw en mist). Ook kan dit de effectiviteit verklaren van 'social distancing' in goed geventileerde ruimtes, waar de RL meestal kleiner is dan 100 procent. Maar in onvoldoende geventileerde ruimtes met veel publiek kan de RL tot 100 procent oplopen.

Geschikte mond-neusmaskers, die aerosolen voor een belangrijk deel kunnen uitfilteren en de uitbreiding van de 'plume' beperken, kunnen additionele bescherming bieden mits adequaat toegepast [27]. Als sociale afstand niet kan worden aangehouden, zoals bij contactberoepen of in onvoldoende geventileerde ruimten, zijn mond-neusmaskers de belangrijkste maatregel om dit type besmettingen te voorkomen.

Scenario 2, auto-infectie door l-druppeltjes, is niet eerder beschreven. Daarom is nader onderzoek noodzakelijk om vast te stellen of dit in de praktijk een rol speelt, en zo ja, hoe groot de relatieve frequentie is van op deze wijze geïnfecteerde patiënten in de populatie van opgenomen patiënten. Om verschillende redenen - waaronder ethische - zal een prospectief onderzoek niet goed mogelijk zijn. Een goed uitgevoerd patiënt-controleonderzoek, waarbij opgenomen patiënten gepaard worden met vergelijkbare thuis-verpleegde PCR-positieve patiënten, kan hierover informatie verschaffen. In afwachting van de uitkomst daarvan kan al een indruk worden verkregen, door standaard in de anamnese bij ziekenhuisopname te vragen naar de verblijfs-omstandigheden in de laatste week voor opname. Als dit scenario inderdaad een rol blijkt te spelen, kunnen longinfecties voorkomen worden door zieke PCR-positieve patiënten te isoleren in goed geventileerde ruimtes. Additioneel kan adequaat gebruik van een mond-neusmasker ophoping van aerosolen in de omgevingslucht beperken. Dit zou dan een eenvoudige maatregel zijn om de ziekenhuiszorg te beperken.

Conclusie

Micro-aerosolen, die al kunnen ontstaan bij gewoon ademen maar ook bij spreken, niezen en hoesten, kunnen bij inademing diep in de longen doordringen. Daar kunnen zij longinfecties veroorzaken, die weer ernstige COVID-19-ziektebeelden tot gevolg hebben, met ziekenhuisopname, beademing en mortaliteit als consequentie.

Dankwoord

Ik dank Mariette Knaap, aerosolendeskundige, voor het interessante en diepgaande gesprek dat mijn visie op de micro-aerosolen bevestigde, en voor haar suggestie om een aanvullende opmerking over luchtvochtigheid en de 'plume' in de discussie op te nemen.

Referenties

1. Wells WF. On air-borne infection: study II. droplets and droplet nuclei. *Am J Epidemiol.* 1934;206:11-8.
2. Xie X, Li Y, Chwang AT, Ho PL, Seto WH. How far droplets can move in indoor environments--revisiting the Wells evaporation-falling curve. *Indoor Air* 2007;17:211-25.
3. Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. *Lancet Respir Med.* 2020;8:914-24.
4. Morawska L, Johnson GR, Ristovski Z. et al. Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. *J. Aerosol Sci.* 2009;40:256-69.
5. Johnson GR, Morawska L, Ristovski Z, et al. Modality of human expired aerosol size distributions. *Journal of Aerosol Science.* 2011;32:839-51.
6. Bake B, Larsson P, Ljungkvist G, Ljungström E, Olin AC. Exhaled particles and small airways. *Respir Res.* 2019;20:8.
7. RIVM richtlijnen. Luchtkwaliteit - fijn stof. www.rivm.nl/ggd-richtlijn-medische-milieukunde-luchtkwaliteit-en-gezondheid/gezondheidseffecten-luchtverontreiniging/luchtkwaliteit-fijn-stof.
8. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), SARS CoV 2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID 19). *J Pathol.* 2020;251:228-48.
9. Sato T, Ueha R, Goto T, Yamauchi A, Kondo K, Yamasoba T. Expression of ACE2 and TMPRSS2 Proteins in the Upper and Lower Aerodigestive Tracts of Rats: Implications on COVID 19 Infections. *Laryngoscope.* 2021;131(3):E932-9.
10. van de Veerdonk F, Netea MG, van Deuren M, et al. Kinins and Cytokines in COVID-19. A Comprehensive Pathophysiological Approach. Preprints 2020, 2020040023.
11. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife.* 2020;9:e57555.
12. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020;9:e59177.
13. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:425-34.
14. Sun K, Wang W, Gao L, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science.* 2020:eabe2424.
15. van Kampen JJ, van de Vijver AM, Fraaij PL, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. *medRxiv* 2020.
16. Chen PZ, Bobrovitz N, Premji Z, et al. Heterogeneity in transmissibility and shedding SARS-CoV-2 via droplets and aerosols. *medRxiv* 2020.
17. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581:465-9.
18. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:672-5.
19. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117:7001-3.
20. Fabian P, McDevitt JJ, DeHaan Wh, et al. Influenza virus in human exhaled breath: an observational study. *PLoS One.* 2008;3:e2691.

21. www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1 (Accessed Oct 29th, 2021).

22. Vandenbroucke JP. COVID-19: oversterfte is de maat. Ned Tijdschr Geneesk. 2021;165:D6219.

23. Ollivier-Barton M, Pradelski BSR, Aghion P, et al. SARS-CoV-2 elimination, not mitigation, creates best outcomes for health, the economy, and civil liberties. Lancet. 2021;397:2234-6.

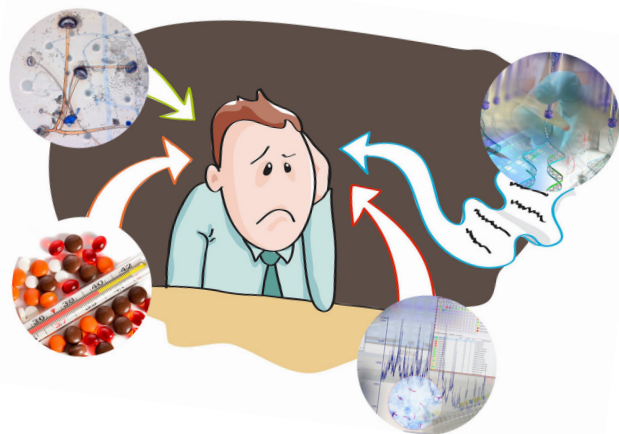
24. Vos ERA, van Boven M, den Hartog G, et al. Associations between measures of social distancing and SARS-CoV-2 seropositivity: a nationwide population-based study in the

Netherlands. Clin Infect Dis. 2021:ciab264.

25. Stone HA. Fluid Dynamics of Speech: Mechanisms Underlying Pathogen Transmission. KNAW Webinar 2021. www.youtube.com/watch?v=UPTJ7EaY0Bk

26. Bhagat RK, Davies Wykes MS, Dalziel SB, Linden PF. Effects of ventilation on the indoor spread of COVID-19. J Fluid Mech. 2020, vol. 903, F1.

27. Voss A, Martens L, van Mansfeld R. et al. Rationeel gebruik van ademhalingsbeschermingsmaskers. Adviezen voor zorgverleners in tijden van COVID-19. Ned Tijdschr Geneesk. 2020; 164:D5040.



VOORTGANGSTOETS

Vraag

Een geneeskundestudent op tropenstage in een ruraal gebied in Sierra Leone, belt u omdat hij is gebeten door een aap. Welk virus kan de geneeskundestudent **niet** hebben opgelopen via deze beet?

Is dat:

- simian T-lymfotropie virus (STLV)
- rabiësvirus
- simian foamy virus
- herpes B-virus
- simian papilloma virus

Het juiste antwoord en de toelichting lees je op pagina 185 e.v.

Lessen uit een verheffing van COVID-19 in een ziekenhuis

Maaïke van Mourik, Nicolette Notermans, Reina Sikkema, Yvonne van Os, Annemarie Wensing, Annet Troelstra

Samenvatting

Infectiepreventiebeleid is erop gericht verspreiding van SARS-CoV-2 binnen ziekenhuizen te voorkomen. In uitzonderlijke situaties kan er toch noemenswaardige verspreiding optreden; hieruit kunnen wij belangrijke lessen trekken over het verkleinen van het transmissierisico.

In ons ziekenhuis raakten op drie gerelateerde verpleegafdelingen in korte tijd 19 patiënten en 34 medewerkers besmet met SARS-CoV-2.

Het verrichten van langdurige aerosolvormende handelingen op zaal bij een patiënt die later SARS-CoV-2 positief bleek heeft waarschijnlijk bijgedragen aan het grote aantal besmettingen.

Deze verheffing van SARS-CoV-2 binnen ons ziekenhuis was aanleiding om ons beleid voor persoonlijke beschermingsmiddelen en meerpersoonskamers bij het verrichten van aerosolvormende handelingen aan te scherpen, en om het vroegtijdig herkennen van mogelijke infecties met SARS-CoV-2 te verbeteren.

Summary

In exceptional circumstances, widespread spread of SARS-CoV-2 can occur within healthcare facilities, despite implementation of policies aimed at preventing transmission. Valuable lessons can be learnt from such events. In our hospital, 19 patients and 34 employees were infected by SARS-CoV-2 in a short time window, possibly as a result of performing aerosol generating procedures (AGPs) with insufficient precautions in a patient who later was found to be infected by SARS-CoV-2. This outbreak spurred us to reevaluate our policies regarding AGPs and early recognition of SARS-CoV-2 infection.

Casus

In de winter van 2021 vond een uitbraak plaats van SARS-CoV-2 op de mediumcareafdeling (MC) neurologie/neurochirurgie. Op dag 0 werden drie

patiënten gelegen op de MC neurologie onverwacht positief getest voor SARS-CoV-2; zij werden getest omdat er mogelijk sprake was van een luchtweginfectie. Op de MC is ruimte voor zeven patiënten die op zaal worden verzorgd; een van de positieve patiënten kreeg zuurstoftherapie via optiflow over een tracheostoma. Deze patiënt A was al langer in het ziekenhuis opgenomen en 10 dagen eerder negatief getest voor SARS-CoV-2. In retrospect werd ingeschat dat deze patiënt sinds twee dagen klachten had, en er vanaf twee dagen daarvoor (dag -4 ten opzicht van de eerste positieve test) sprake was van transmissierisico op de MC (risicoperiode).

Op dag 0 zijn 11 patiënten die tijdens de risicoperiode op de MC opgenomen waren, in quarantaine geplaatst en werd de MC tijdelijk gesloten voor nieuwe opnames. Zeven van deze 11 contactpatiënten werden in de dagen erna positief getest op SARS-CoV-2, onder wie alle patiënten die daar lagen gedurende het gebruik van optiflow door patiënt A (zie figuur 1). Zorgmedewerkers dragen in de niet-COVID-zorg chirurgische mondneusmaskers type IIR, en aanvullende oogbescherming (faceshield of spatscherm) bij het uitvoeren van risicovolle handelingen waarbij kans is op spatten of vorming van aerosolen, zoals optiflow [1,2].

Dr. M.S.M. van Mourik, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie UMC Utrecht

Prof. dr. N.C. Notermans, afdeling Neurologie en Neurochirurgie, UMC Utrecht

Dr. R.S. Sikkema, afdeling ViroScience, ErasmusMC

Drs. Y.M.G. van Os, afdeling P&O Gezondheid, UMC Utrecht

Dr. A.M.J. Wensing, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, UMC Utrecht

Dr. A. Troelstra, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, UMC Utrecht

Correspondentieadres: dr. M.S.M. van Mourik (M.S.M.vanMourik-2@umcutrecht.nl)

Figuur 1. Beloop van het aantal besmettingen per opnemende verpleegafdeling

	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Pt.	Besmettelijke periode MC										Screen 1	Screen 2					
A	trach	trach	trach	trach	Optifl. pos												
B					pos												
C					pos												
D						pos											
E						pos											
F					neg		pos										
G					neg		neg			pos							
H							pos										
I			neg								pos						
J								pos									
K			neg							pos							
L						neg						pos					
M																	pos
N											pos						
O											pos						
P											pos						
Q											pos						
R															pos		
S						neg						pos					
Positieve medewerkers			1			1	3	9	5	6	2	1	4	1	1		

Patiënten (per regel) en medewerkers (nieuw positief per dag) die positief zijn getest voor SARS-CoV-2. Geel (mediumcare), oranje (verpleegafdeling A), blauw (verpleegafdeling B), grijs: patiënt in isolatie verpleegd vanwege bekende blootstelling aan SARS-CoV-2. Patiënten die buiten het ziekenhuis zijn getest maar van wie de testuitslag bekend is, zijn ook meegenomen.

Terugkijkend werd oogbescherming gedurende de behandeling met optiflow niet consequent toegepast. Medewerkers die mogelijk blootgesteld waren aan SARS-CoV-2 zijn direct geïnformeerd en hun werd geadviseerd om ook bij lichte klachten thuis te blijven en zich laagdrempelig te laten testen. In de daaropvolgende dagen liep het aantal besmettingen snel op. In verband met de frequente uitwisseling van personeel en patiënten tussen de MC en de bijbehorende twee verpleegafdelingen werden patiënten en medewerkers van zowel de MC als reguliere afdelingen op dag 6 en 7 preventief gescreend. Uiteindelijk werden 19 patiënten en 34 medewerkers positief getest. Bij de medewerkers betrof dit een diverse groep, met veel verpleegkundigen, maar ook facilitair medewerkers en medisch specialisten. Na dag 12 zijn geen aanvullende besmettingen geconstateerd.

Vier positief geteste medewerkers hadden net hun tweede vaccinatie met het Pfizer BioNTech®-vaccin ontvangen en zes medewerkers hadden in de 2 tot 2,5 week ervoor hun eerste vaccinatie gekregen. Bij deze medewerkers is de tweede vaccinatie uitgesteld. Enkele besmette medewerkers zijn langer dan twee maanden uit het werkproces geweest. De meeste besmette patiënten ontwikkelden nauwelijks tot milde respiratoire klachten; twee patiënten werden heropgenomen met bij COVID-19 passende symptomen en drie patiënten overleden aan andere medische problemen. Driemaal werd vanwege een actuele SARS-CoV-2-besmetting een vervolgbehandeling uitgesteld. De MC en de afdeling neurologie werden kortdurend gesloten voor nieuwe opnames, daarna was er slechts beperkte capaciteit voor nieuwe opnames in verband met de uitval onder het (verpleegkundig) personeel.

Van elf virusisolaten werd de sequentie bepaald; deze behoorden tot eenzelfde virustype en er bleek sprake van verspreiding van een destijds bekende in Nederland circulerende variant, dus niet de B.1.1.7- (alpha) of B.1.135- (bèta) variant.

Beschouwing

Gedurende deze uitbraak zijn enkele tientallen medewerkers en patiënten in korte tijd blootgesteld aan en besmet met SARS-CoV-2. Evaluatie van de uitbraak legt een aantal risico's bloot die wij graag met u delen.

Herkenning van symptomen

Deze uitbraak benadrukt het belang van voortdurende aandacht voor de vroegtijdige herkenning van (mogelijke) infectie met SARS-CoV-2. Tijdige herkenning van patiënten met klachten passend bij COVID-19 in deze neurologische patiëntenpopulatie wordt veelal bemoeilijkt door hun verlaagde bewustzijn. Daarnaast ontwikkelen deze patiënten vaak luchtwegklachten of koorts door andere oorzaken, zoals aspiratiepneumonie of resorptiekoorts na een cerebrovasculair accident. Patiënten die bij opname een verlaagd bewustzijn hebben, werden reeds standaard op SARS-CoV-2 gescreend met een PCR. Voor onze neurologische afdelingen en MC is aansluitend aan de uitbraak screening bij opname van alle patiënten ingevoerd, ongeacht hun bewustzijn of klinische presentatie.

Persoonlijke beschermingsmiddelen en aerosolvormende handelingen

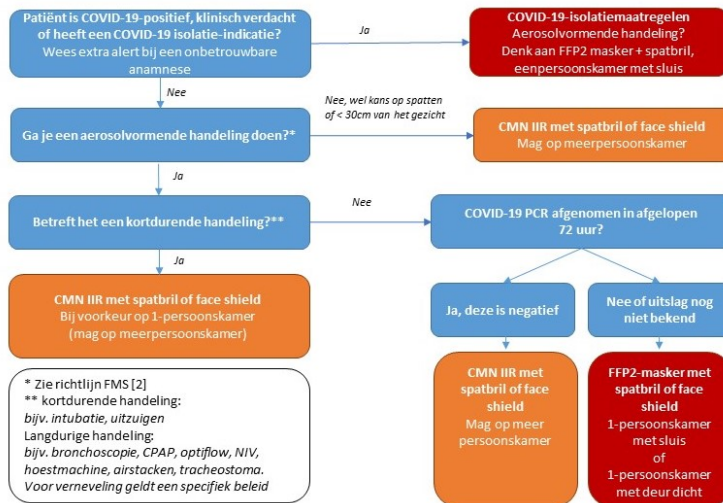
In de zorg voor niet van COVID-19 verdachte patiënten worden persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM) gebruikt om de kans op asymptomatische of pre-symptomatische transmissie te verkleinen [1,3,4]. Bij specifieke risicovolle handelingen kunnen aerosolen worden gevormd, die zich over een grotere afstand kunnen verspreiden [2], wat kan leiden tot blootstelling van medewerkers en medepatiënten. Deze aerosolvormende handelingen worden bij niet van COVID-19 verdachte patiënten bij voorkeur verricht op een eenpersoonskamer, waarbij medewerkers een chirurgische mondneusmasker type IIR en oogbescherming (faceshield of spatbril) dragen [1,2]. In retrospect is het uitvoeren van een langdurige aerosolvormende behandeling (optiflow) op zaal een mogelijke oorzaak voor deze verheffing, met

bovendien daaraan voorafgaand tracheostomazorg. De oogbescherming werd bij niet-COVID-19-verdachte patiënten niet consequent gedragen en er zijn voor deze patiënten niet altijd eenpersoonskamers beschikbaar. In de literatuur is nog geen eenduidigheid over de mate waarin verschillende vormen van zuurstoftherapie en verneveling bijdragen aan transmissie in het ziekenhuis [5,6]. Factoren die bijdragen aan het risico op transmissie zijn de snelheid waarmee lucht langs mucosa wordt verplaatst, de duur van de blootstelling, symptomen, ziekte-ernst (als maat voor virale lading) en de nabijheid tot de bron [6]. Er zijn veel onbeantwoorde vragen waarom deze uitbraak deze omvang bereikte; was het de bekende omissie van oogbescherming, aerogene transmissie, gelijktijdige transmissie vanuit diverse bronnen of deels via medewerkers onderling?

Naar aanleiding van deze uitbraak hebben wij ons lokale beleid voor het verrichten van aerosolvormende handelingen verhelderd en verscherpt (zie figuur 2). Bij langdurige aerosolvormende handelingen wordt bij niet-COVID-19-verdachte patiënten de handeling altijd verricht op een éénpersoonskamer en dragen medewerkers een FFP2-masker en oogbescherming. Na een recente (minder dan 72 uur) negatieve uitslag van een SARS-CoV-2-PCR, mag de handeling op zaal plaatsvinden met een chirurgisch mondneusmasker en oogbescherming. Omdat op de MC regelmatig aerosolvormende handelingen worden verricht, infectie met SARS-CoV-2 bij deze populatie patiënten moeilijker te herkennen is en deze MC geen éénpersoonskamers heeft, is periodieke screening op SARS-CoV-2 ingevoerd, waarbij patiënten opgenomen op de MC neurologie/neurochirurgie ongeacht klachten driemaal per week worden gescreend.

Op basis van de epidemiologische analyse is het niet zeker welke patiënt de indexpatiënt was, en of alle besmettingen buiten de MC het gevolg zijn van verspreiding vanuit de MC. Daarnaast zijn medewerkers besmet geraakt die de eerste vaccinatie met het Pfizer/BioNTech-vaccin hadden ontvangen. Dit ondersteunt de notie dat het vaccin niet volledig tegen ziekte en transmissie beschermt, in elk geval niet in de eerste weken na de eerste vaccinatie, en dat preventieve maatregelen, waaronder correct PBM-gebruik, nodig blijven.

Figuur 2. Aangepast beleid voor het uitvoeren van hoogrisico- en aerosolvormende handelingen



CMNIIR = chirurgisch mondneusmasker type IIR, CPAP = continuous positive airway pressure, FFP2 = filtering facepiece-2; NIV = niet-invasieve ventilatie

Conclusie

De hierboven beschreven uitbraak heeft een grote impact gehad op de betrokken patiënten, medewerkers en op de capaciteit van zorg. Aanhoudende alertheid op symptomen van COVID-19 bij opgenomen patiënten gevolgd door diagnostiek en instellen van isolatie, alsmede systematische screening van risicopatiënten zijn instrumenten om onverwachte introductie van SARS-CoV-2 tijdig te onderkennen en het transmissierisico te beperken. Daarnaast is adequaat gebruik van PBM ook in de niet-COVID-zorg noodzakelijk, in het bijzonder wanneer risicovolle handelingen worden verricht.

Dankbetuiging

Graag bedanken wij M. Pellen, M. Blom, J. Scholte-Venema, L. de Graaf-Miltenburg, M. Riemens-van Zetten en prof. dr. A van der Zwan voor hun hulp bij het beheersen van deze uitbraak. Wij willen Marc Bonten danken voor zijn kritische revisie van het manuscript.

Bij deze casus is geen patiëntenverklaring opgenomen omdat het niet de beschrijving van enkele patiënten

betreft, maar een beschrijving van een uitbraak onder zowel patiënten als medewerkers. De betrokken patiënten en medewerkers zijn gedurende de uitbraak geïnformeerd over hun blootstelling aan SARS-CoV-2.

Referenties

1. Federatie Medisch Specialisten. LEIDRAAD Persoonlijke bescherming in de (poli)klinische setting vanwege SARS-CoV-2. Versie 8 d.d. 05-03-2021. www.demedischspecialist.nl.
2. Federatie Medisch Specialisten. LEIDRAAD Medische procedures die een infectieuze aerosol genereren (IAGP) met SARS-CoV-2 2020 versie 3 d.d. 12-6-2020. www.demedischspecialist.nl.
3. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973-87.
4. Klompas M, Baker MA, Rhee C, et al. A SARS-CoV-2 Cluster in an Acute Care Hospital. *Ann Intern Med*. 2021;174:794-802.
5. Bem RA, van Mourik N, Klein-Blommert R, et al. Risk of aerosol formation by high flow nasal cannula treatment in critically-ill patients. *Respir Care*. 2021;66:891-6.
6. Klompas M, Baker M, Rhee C. What Is an Aerosol-Generating Procedure? *JAMA Surg*. 2021;156:113-4.



Huidvraat

Jan Peter Verhave

Op uitnodiging van de NGO Health Net International (HNI) heb ik in de winter van 2004 een evaluatiestudie gemaakt van de malariadiagnostiek in Afghanistan. Als parasitoloog kon ik niet om de toen recente uitbraak van cutane leishmaniasis (CL) heen. De veroorzaker, een protozo, *Leishmania major* (en in het oosten van het land ook *L. tropica*), wordt overgebracht door een bloedzuigend vliegje, *Phlebotomus* sp.; de parasiet vermenigvuldigt in de huid en veroorzaakt zweren. Een verwante, viscerale vorm is voor het eerst beschreven in Brits Indië, door William Leishman, vandaar de naam.

In Afghanistan is CL, ook buiten de epidemie, endemisch. De aandoening wordt daar 'saldana' genoemd, de eenjaarszweer, wat duidt op het zelfgenezend proces dat ongeveer een jaar duurt; daarna is men levenslang immuun, maar het laat wel een misvormend litteken achter. Door de oorlog woonden veel vluchtelingen in slums en de gezondheidszorg was slecht; zo namen die zweren afzichtelijke vormen aan. Het resultaat: een pokdalig gezicht. Meisjes, die tot hun trouwen geen burka hoeven te dragen, kunnen gebeten worden door zandvliegen op de onbedekte huid en met zo'n litteken in hun gezicht zijn ze een stuk minder waard op de huwelijksmarkt; de vader zal dat merken aan de bruidsschat die hij ontvangt. Dus is de aandoening een

stigma, dat sociaal ernstige gevolgen heeft (figuur 1). Ik werd geconfronteerd met dagelijkse rijen van armen, die een huidziekte hadden: grote zweren op hoofd en handen, zowel in de noordelijke stad Mazar-e-Sharif als in de buitenwijken van Kabul. Daar schatte men het aantal patiënten op 67.000 en de vele Afghanen teruggekeerd uit de kampen in Pakistan droegen daaraan bij.

Er stonden elke dag 50 tot 100 wachtenden voor de leishmaniasis-polikliniek in een arme buitenwijk van Kabul en in de twee weken voor mijn bezoek had men al ruim 200 gevallen! Men deed zijn best om voorlichting te geven met grote viltdoeken en plaatjes. Als er geld was, bracht het door HNI getrainde personeel van het ministerie voor gezondheid huisbezoeken, met informatie over het impregneren van chadors en het gebruik van Mosbar, een lokaal repellent op basis van DEET (ook tegen malariamuggen). Geïmpregneerde bednetten kostten \$ 4 (125 Afg) en waren daarom erg duur voor een gezin van een ongeschoolde arbeider, die \$2 per dag ver-

Correspondentieadres: J.P. Verhave, parasitoloog b.d.
(jpverhave@hotmail.com)

diende; in de epidemiebestrijding werd gepland om 2000 gezinnen in de komende jaren van permatetten te voorzien.

Bevestiging van de klinisch zichtbare aandoening gebeurde door een kleine incisie in de rand van het aangetaste gebied te maken en een voorwerpglasje tegen het weefsel te drukken (figuur 2); dat werd gekleurd voor microscopisch onderzoek naar de protozoën: twee intracellulaire kleine stipjes, het ene wat groter dan het ander en roodgekleurd (de kern versus het karyosoom).

De aandoening werd behandeld met antimoon-injecties: Na-stibogluconaat (Pentostam, geleverd door WHO), in de aangezichtslesies als die niet te groot waren, gedurende zes weken; anders 21 intralesionale injecties, die zeer pijnlijk zijn (zie figuur 3, pagina 184).

In een andere kliniek werd geëxperimenteerd (onder leiding van een Londense groep) met thermotherapie: de randen van de zweer werden verhit met een soort strijkijzer; dat gaf 60 procent genezing, vergelijkbaar met Pentostam in de lesie). Men wierf vrijwilligers onder de patiënten met een gratis geïmpregneerd bednet, maar velen keerden niet terug voor de follow-up. Een toen nieuw te starten project was de toepassing van miltefosine, een antikankermiddel. Het werkt goed, en wordt dagelijks gedurende 25 dagen oraal toegediend,



Figuur 1. Patiëntje met lesies in het gezicht



Figuur 2. Sneeetje aan de rand van een lesie, voor microscopische bevestiging van de diagnose

een groot voordeel ten opzichte van het toxische Pentostam, waarbij de therapietrouw erg laag was.

In Kabul ging de infectie via de zandvlieg over van mens op mens, daarbuiten was het een zoönose (knaagdieren). Westerse militairen liepen een gerede kans op infectie (van de Nederlanders ongeveer 20 procent, die met antimoon, cryotherapie en in een aantal gevallen ook met miltefosine werden behandeld). In Nederland werden enkele gevallen van CL gevonden bij Syrische vluchtelingen (in Libanon bij vluchtelingen veel meer). In de zorg voor de recent geëvacueerde Afghanen zal CL zeker een punt van aandacht moeten zijn! Door de gebrekkige medische zorg en economische ontwrichting in het land, is een nieuwe golf van 'oriental sores' te verwachten.

De ziekte komt overal in het Midden-Oosten voor, onder allerlei namen: Bagdad boil (in 2004 een straf voor westerse militairen in Irak), Aleppo buil (Sir David Lindsay, een Midden-Oostenreiziger uit de boeken van Karl May, had die op zijn neus) en Roos van Jericho.



Figuur 3. Injectie met Pentostam in de rand van de lesie

Dus ook in Israël/Palestijnse gebieden komt de ziekte voor, met name in de Westbank, langs de Jordaan. Veel Palestijnen hebben er last van, maar ook 'westerse' Israëli's. Collega's daar, met wie ik samen malariaonderzoek deed, vertelden dat al in de 70-er en 80-er jaren bij alle militairen die in het Palestijnse gebied dienst moesten doen, bij wijze van vaccinatie een actieve besmetting teweegbracht werd in de zijkant van een bil. De infectie veroorzaakte immuniteit en het litteken dat de behandelde zweer achterliet, was niet zichtbaar, zoals vroeger het pokkenlitteken op de arm. Die methode wordt niet meer toegepast, maar CL komt nu overal in Israël voor.

De aandoening is altijd endemisch geweest in de streken die nu Syrië, Jordanië en Israël/Palestijnse gebieden omvatten. In contemporaine documenten, zoals de Bijbel, werd over melaatsheid gesproken. Die ziekte kennen wij tegenwoordig als lepra (leprosy), veroorzaakt door een bacterie, *Mycobacterium leprae*. De infectie tast de zenuwen aan, waardoor gevoel en tastzin verdwijnen en ontstekingen en brandwonden niet worden opgemerkt, met als gevolg de bekende misvormingen. Maar in de Bijbel wordt nergens over misvormde melaatsen gesproken en melaatsheid moet dus een verzamelterm voor allerlei huidziekten zijn geweest, waarvan men overigens kon genezen! In de schaarse medisch-historische literatuur wordt een enkele keer scabiës geopperd, maar CL wordt nergens genoemd. Bijbelse 'melaatsheid' zou voor een goed deel met cutane leishmaniasis te verklaren zijn.

Kort na mijn bezoek aan Afghanistan kwam de nieuwe vertaling van de Bijbel uit (NBV 2004). De Hebreeuwse term 'tsara'at' en de Griekse term 'lepra' (leprosy: schilferig, ruw, oneffen), die altijd met melaatsheid vertaald zijn, werden nu 'huidvraat', een heel toepasselijk neologisme, een vondst, maar wel even wennen. Zelfs zo, dat de vertalers vijftien jaar later een studie publiceerden met de titel "Huidvraat: vertaalfondst of jeukwoord?" en voorstelden om huidvraat toch maar te laten vallen, en de omschrijving 'huidziekte die onreinheid veroorzaakt' (defiling skin disease) bij de recente herziening van de Bijbelvertaling (NBV21) toe te passen. De culturele connotatie van onrein werd door de vertalers als belangrijker beschouwd dan de fysieke omschrijving. Opmerkelijk is wel dat het jeukwoord dicht bij de realiteit komt van een jeukende zweer! Een dermatoloog werd door de vertalers niet gehoord, laat staan iemand met zicht op ziekten in het Midden-Oosten. En dus kwam cutane leishmaniasis als een van de ziekten die onder het begrip huidziekte valt, in 't geheel niet aan de orde. Dit verhaal mag als een aanvulling dienen in deze leemte.

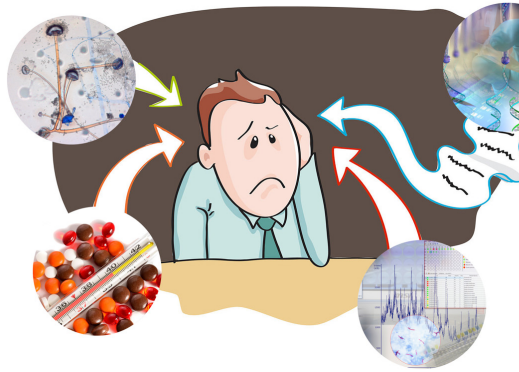
Met dank aan dr. Ben Naafs, tropisch dermatoloog

Bronnen

- Appelbaum T, Cogan E, Klastersky J. Job of the Bible: Leprosy or Scabies? Mount Sinai Journal of Medicine. 2007;74:36-9.
- Browne SG. Some Aspects of the History of Leprosy: The Leprosy of Yesterday. Proc Roy Soc Med. 1975;68:485-93.
- de Jong M, van der Lingen S, van Dorp J. Huidvraat: vertaalfondst of jeukwoord? Met andere Woorden, november 2019.
- Querido J. Emergency initiative to reduce leishmaniasis in Afghanistan. The Lancet Newsdesk. 2004;4:10.
- van Thiel PP, Leenstra TJ, de Vries H, et al. Cutaneous leishmaniasis (*Leishmania major* infection) in Dutch troops deployed in northern Afghanistan: epidemiology, clinical aspects, and treatment. Am J Trop Med Hyg. 2010;83:1295-300.

Antwoord & uitleg

Mohammed Saadulla, Frans Verduyn Lunel



Het juiste antwoord is: E

Zoönotische infecties van non-humane primaten

Zoönotische ziekten worden door de WHO gedefinieerd als 'iedere ziekte of infectie die natuurlijk overdraagbaar is van gewervelde dier op mens' [1]. Meer dan de helft (58 tot 61 procent) van alle humane pathogenen is zoönotisch [2,3] en ongeveer drie kwart van de 'emerging infections' bestaat uit zoönosen [2]. Factoren als ontbossing, klimaatverandering, groei van de vleesindustrie, maar ook toenemend reizigersverkeer wereldwijd, zorgen ervoor dat het risico op het ontstaan van zoönosen en de verspreiding ervan alleen maar zal toenemen. Het ontstaan van een zoönose is afhankelijk van het pathogeen om zijn 'host range' uit te breiden, maar ook van biologische factoren zoals de immuunrespons van de host [4]. De zogeheten 'species barrier' weerhoudt pathogenen om zich grenzeloos tussen soorten te verspreiden. Hoewel diverse factoren bij deze barrière betrokken zijn, blijft genetica een van de hoofdrolspelers. Het is om die reden geen vreemde gedachte dat apen - die een genoom bezitten dat voor 99 procent overeenkomt met die van de mens - pathogenen herbergen die ook de mens ziek kunnen maken [5]. Zo kent hiv - wat nu een strikt humaan pathogeen is - zijn oorsprong in het

simian immunodeficiëntievirus (SIV). SIV doorbrak de species barrier en manifesteerde zich in de mens, waarna het zich ontwikkelde tot hiv, een virus dat om die reden een 'remote zoönose' wordt genoemd [6].

In Azië is een groot aantal tempels waar apen rondlopen en fysiek contact hebben met mensen, dit is een gekende toeristische attractie. Ook gebieden met een 'habitatoverlap' waar mens en dier hetzelfde leefgebied delen, vergroten de kans op contact en dus ook pathogeentransmissie. De situatie in de casus waarbij een persoon gebeten is door een aap, is een serieus probleem; het is mogelijk dat er infectieziekten worden overgedragen die een hoge mortaliteit kennen bij de mens. Adequaate handelen in deze situatie kan daarom van levensbelang zijn. Hoewel dit soort casuïstiek zeldzaam is in Nederland, komt het zeker voor dat er mensen terugkeren van vakantie met apenbeten. In het licht van de tentamenvraag zullen hier de meest relevante virale zoönosen afkomstig van non-humane primaten (NHP) worden toegelicht.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, M. Saadulla, aios, drs. F. Verduyn Lunel, viroloog.

Herpes B-virus

Het herpes B-virus (cercopithecine herpesvirus 1) is een alfa herpesvirus dat bij makaken voorkomt [7]. Bij deze aapsoort veroorzaakt het lichte klachten die synoniem zijn met klachten door het herpex simplex-virus bij de mens. Sinds de identificatie van het virus in 1932 hebben zich ongeveer 50 gevallen met herpes B-infecties voorgedaan bij de mens [8]; toch blijven opsporing en behandeling ervan cruciaal gezien de mortaliteit van 80 procent bij onbehandelde patiënten [7]. Transmissie van het virus geschiedt via bijt- of krabwonden; er is echter een enkele casus beschreven van een laboratoriummedewerker die overleed aan herpes B na contact met feces van een makaak [9]. Er is geen bewijs dat mensen het virus asymptomatisch bij zich kunnen dragen [9].

De kans op infectie na expositie wordt laag ingeschat; er zijn jaarlijks duizenden bijt- en krabincidenten met makaken; toch is er een lage incidentie van herpes B terwijl de seroprevalentie onder makaken ontzettend hoog is (20 tot 100 procent) [9]. Men moet wel bedacht zijn op de mogelijke onderrapportage van encefalitis door herpes B-virus.

Op basis van de beperkt aantal casussen wordt de incubatietijd van het virus geschat op vijf dagen tot drie weken [9]. Tot op heden zijn drie klinische varianten van het beloop beschreven [9]:

- lokale ulceratieve en pijnlijke laesies rondom de wond met lymfadenopathie;
- secundaire CZS-betrokkenheid na voorafgaande malaise- en koortperiode, die gepaard gaat met conjunctivitis, hepatitis of pneumonie;
- directe CZS-betrokkenheid met een encefalitisbeeld. Uiteindelijk kunnen er convulsies ontstaan, verlamming en respiratoir falen.

Na risico-expositie in het wild is men meer terughoudend met profylaxe gezien de seroprevalentie daar lager is vergeleken met makaken in gevangenschap [9]. Toch dient er laagdrempelig overlegd te worden met expertisecentra, men kan hiervoor terecht bij het LCI, NVWA of het Erasmus MC. Profylaxe na expositie geschiedt met valaciclovir driemaal daags 1000 mg per os gedurende 14 dagen [9].

Behandeling bij klinische herpes B-infecties is gebaseerd op konijnenstudies. Infecties met CZS-betrokkenheid worden behandeld met intraveneus

ganciclovir; indien er geen CZS-betrokkenheid is, wordt acyclovir aangeraden [9]. Sinds de komst van antivirale therapie is er zelfs geen mortaliteit meer gerapporteerd in gevallen waar behandeling werd gestart binnen 24 uur na expositie [10].

Retrovirussen

De aap staat er bekend om drager te zijn van enkele zoönotische retrovirussen. Retrovirussen repliceren met een hoge nucleotide-substitutieratio, waardoor zij relatief veel mutaties ondergaan; dit maakt de kans op overschrijding van een speciesgrens groter. Eerder is het voorbeeld van SIV (simian immuundeficiëntievirus) genoemd – ook een retrovirus – als voorloper van het huidige hiv. Het volgen van retrovirussen en de preventie van overdracht zijn cruciaal om de gevolgen van een nieuw virus onder mensen te voorkomen. Het simian foamy virus (SFV) is een voorbeeld van een retrovirus dat bij bijna alle apensoorten voorkomt in hoge seroprevalentie (44 tot 100 procent); het veroorzaakt bij zowel aap als mens een latente infectie zonder ziekteverschijnselen [11]. SFV kent een enorm brede hostrange en celtropisme waarbij er ook uitwisseling is van virusmateriaal tussen aviaire- en zoogdiersoorten [11]; deze factoren vormen een enorm risicopotential om een nieuwe 'emerging infectious disease' te vormen.

Een ander retrovirus onder apen is het simian T-lymfotroopvirus (STLV). Dit virus is genetisch gelinkt met het humaan T-lymfotroopvirus (HTLV) dat bij mensen voorkomt. HTLV is waarschijnlijk het gevolg van een STLV-cross-speciesbesmetting tussen aap en mens; vandaar dat HTLV en STLV ook primaat T-lymfotroopvirussen (PTLV) worden genoemd [12]. Deze virussen zijn – afhankelijk van het type – in staat om onder andere T-cellymfomen en leukemie te veroorzaken bij aap en mens [12].

Overige virale zoönosen

Rabiës – een lyssavirus behorende tot de familie van rabdovirussen – is het meest gevreesde virus dat ook door apenbeten kan worden overgedragen. Indien er sprake is van klinische rabiës, bestaat er tot de dag van vandaag een mortaliteit van nagenoeg 100 procent vanwege het ontbreken van adequate behandeling [13]. Patiënten die een hoog risico lopen, kunnen gevaccineerd worden en pre-expositieprofylaxe

krijgen, met goede resultaten om rabiës te voorkomen. In de casus van de tentamenvraag is er ook een rol voor postexpositieprofylaxe. Meer informatie is te vinden op de LCI-richtlijn van het rabiësvirus.

Andere zoönosen vanuit de aap met een grote impact zijn de filovirussen marburg en ebola. Deze virussen veroorzaken een hemorragisch syndroom met een hoge mortaliteit bij zowel aap als mens. Ook gele koorts – een flavivirus – kent een relatief hoge mortaliteit bij de mens (15 procent), maar anders dan de filovirussen waar transmissie voortkomt uit direct contact met bloed- en lichaamsvloeistof van geïnfekteerden, is de mug (*Aedes* sp.) de vector voor het gelekoortsvirus [14]. Interessant zijn ontwikkelingen om apen te vaccineren in plaats van mensen, om uitbraken van gele koorts te stoppen in endemische gebieden. Aan deze ontwikkeling ligt de verminderde bereidheid van mensen om zichzelf te laten vaccineren, ten grondslag [15].

De optie 'simian papilloma virus' (E) in de tentamenvraag is een niet-bestaande entiteit en dus het antwoord op de vraag.

Referenties

1. WHO zoonose factsheet. 2020.
2. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse MEJ. Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356:983-9.
3. Woolhouse MEJ, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1842-7.
4. Pedersen AB, Davies TJ. Cross-species pathogen transmission and disease emergence in primates. *EcoHealth.* 2009;6:496-508.
5. Raoult D. The apes as reservoir of human pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:513.
6. Peeters M, Delaporte E. Simian retroviruses in African apes. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:514-20.
7. Whitley RJ HJ. *Fields Virology*. 5th ed. Fields BN, Knipe DM, Holey PMD, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 2889.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Immunization and Respiratory Diseases D of VD. B Virus (herpes B, monkey B virus, herpesvirus simiae, and herpesvirus B). 2019.
9. Weigler BJ, Hird DW, Hilliard JK, et al. Epidemiology of Cercopithecine Herpesvirus 1 (B Virus) Infection and Shedding in a Large Breeding Cohort of Rhesus Macaques. *J Infect Dis.* 1993;167:257-63.
10. Cohen JI, Davenport DS, Stewart JA, Deitchman S, Hilliard JK, Chapman LE. Recommendations for prevention of and therapy for exposure to B virus (cercopithecine Herpesvirus 1). *Clin Infect Dis.* 2002;35:1191-203.
11. Khan AS. Simian foamy virus infection in humans: Prevalence and management. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7:569-80.
12. Zheng HQ, Wolfe ND, Sintasath DM, et al. Emergence of a novel and highly divergent HTLV-3 in a primate hunter in Cameroon. *Virology.* 2010;401:137-45.
13. Fooks AR, Cliquet F, Finke S, et al. Rabies. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17091.
14. Verma R, Khanna P, Chawla S. Yellow fever vaccine: An effective vaccine for travelers. *Human Vaccin Immunother.* 2014;10:126-8.
15. Kushner J. How vaccinating monkeys could stop a pandemic [Internet]. BBC. 2021. Available from: <https://www.bbc.com/future/article/20210208-yellow-fever-this-virus-could-be-the-next-epidemic>.

'Spike' – Het virus versus de mensen

Jeremy Farrar

Ginny Mooy



Aantal pagina's: 272

Taal: Engels

Prijs: 24,00 euro

Uitgever: Profile Books Ltd

ISBN: 9781788169226

Jeremy Farrar was een van de eersten ter wereld die informatie toegespeeld kreeg over een mysterieuze nieuwe luchtwegaandoening in China. In Spike vertelt hij hoe hij de eerste 18 maanden van de pandemie beleefde. Als hoofd van Wellcome Trust, adviseur van

het Britse SAGE en sleutelfiguur in het wereldwijde netwerk van wetenschappers op het gebied van infectieziektebestrijding, geeft Farrar een interessante inkijk in het wetenschappelijke proces, de politieke reactie en de interactie tussen politiek en wetenschap tijdens een pandemie

Aan de hand van gesprekken met andere belangrijke wetenschappers, tweets en e-mails, reconstrueert Farrar hoe het nieuwe coronavirus eerst ontdekt en vervolgens verborgen werd gehouden door de Chinese autoriteiten, en hoe internationale wetenschappers en de WHO met elkaar samenwerkten om het nieuws dat dit nieuwe virus overdraagbaar was van mens op mens, naar buiten te krijgen. Als Farrar denkt dat het virus weleens uit een laboratorium afkomstig zou kunnen zijn, volgen we zijn gedachten, zijn achterdocht die soms grenst aan paranoia en zijn pogingen om – samen met andere wetenschappers – de oorsprong van het virus te achterhalen.

Als het virus in het Verenigd Koninkrijk aankomt, krijgt de lezer een ontluisterende inkijk in de keuken van de Britse politiek. Farrar analyseert de fouten en mislukkingen in de aanpak en de centrale besluitvorming. Zijn kritiek is een belangrijke les voor toekomstige pandemieën: pas op voor politici die beweren de wetenschap te volgen. Farrar concludeert dat landen die de pandemie beter onder controle hadden, minder economische schade leden. Hij is ervan overtuigd dat de terughoudendheid van de Britse regering heeft geleid tot vermijdbare sterfgevallen. "Een ramp die zich afspeelde in slow motion."

Correspondentieadres: Socio Science, G. Mooy Msc,
antropoloog (ginmooy@gmail.com)

Hoewel Farrar soms ook de hand in eigen boezem steekt, wordt het de lezer pijnlijk duidelijk dat hij – ondanks zijn belangrijke positie – vaak een speelbal is van de politiek en maar slecht grip krijgt op zijn eigen rol daarin. In Spike neemt Farrar ferm afstand van de strategie van kudde-immuniteit en de notie dat het mogelijk zou zijn om kwetsbare mensen af te schermen, wat hij omschrijft als “ideologie vermomd als wetenschap”. De overeenkomsten met Nederland zijn frappant. Net als het Nederlandse OMT hadden de wetenschappers van SAGE kudde-immuniteit nooit geadviseerd. Hoe het dan toch in de Britse aanpak terecht kwam, is een mysterie dat Farrar niet weet te ontrafelen.

Uiteindelijk weet Farrar zijn demonen van zich af te schudden en ziet hij in de combinatie ‘natuur + ongelukkig toeval’ de meest logische oorsprong van het virus. De vraag die hem blijft plagen, ligt meer in zijn geweten dan in de wetenschap: is hij medeverantwoordelijk voor de uitkomsten van het wanbeleid van de Britse regering? Zijn worsteling met verantwoordelijkheid en macht geeft een uniek inzicht in de ongemakkelijke relatie tussen wetenschap en politiek, en het snijvlak tussen wetenschap en ideologie, in de strijd om de pandemie in te dammen.

Naschrift: Inmiddels heeft Jerrremy Farrar zijn adviesfunctie voor SAGE neergelegd.

PROMOTIES & ORATIES

PROMOTIES

23 augustus 2021 - M. López-Álvarez

Imaging of Infections: switch on the light
Development and evaluation of novel tracers for optical molecular fluorescence imaging

Promotor: prof. dr. J.M. van Dijl
Copromotor: dr. M. van Oosten
UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

8 september 2021 - M. Heuker

Bacteria-targeted infection imaging
Towards a faster diagnosis of bacterial infection

Promotor: prof. dr. J.M. van Dijl en prof. dr. G.M. van Dam
Copromotor: dr. M. van Oosten
UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

1 oktober 2021 - S. Raven

Optimizing hepatitis B prevention and control

Promotoren: prof. dr. C.J.P.A. Hoebe en prof. dr. L.G. Visser
Copromotoren: dr. J.L.A. Hautvast en dr. J.E. van Steenberg
Universiteit Maastricht, Faculty Health, Medicine and Life Sciences, vakgroep Medische Microbiologie en Sociale Geneeskunde.
LUMC Leiden, afd. Infectieziekten

4 november 2021 - T.D. Verschuuren

Practical applications of whole genome sequencing for reservoir epidemiology, molecular surveillance, and antimicrobial susceptibility testing of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*

Promotoren: prof. dr. J.A.J.W. Kluytmans en prof. dr. R.J.L. Willems
Copromotor: dr. T. Bosch
UMC Utrecht, afd. Epidemiologie. Julius Centrum.
UMC Utrecht, afd. Klinische Microbiologie

5 november 2021 - G. Galazzo

Intestinal microbiota assembly and dynamics in health and disease: a focus on longitudinal data analysis

Promotor: prof. dr. P.H.M. Savelkoul
Copromotor: dr. J. Penders
Universiteit Maastricht, Faculty Health, Medicine and Life Sciences, vakgroep Medische Microbiologie

5 november 2021 - A.M.L. Kuitert

Interplay between gut bacteria and Parkinson's disease medication

Promotor: prof. dr. S.P. van Kessel
Copromotoren: dr. S. El Aidy en dr. L. Dijkhuizen
Rijksuniversiteit Groningen, Faculty of Science and Engineering. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute (GBB)

17 november 2021 - F. Sicca

The nature and evolution of humoral immune responses to influenza virus

Promotoren: prof. dr. A.L.W. Huckriede en prof. dr. E. Hak
UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, vakgroep Vaccinologie.
UMC Groningen, afd. Farmacie

22 november 2021 - C.F. Luz

Data Science for Infection Management & Antimicrobial Stewardship

Promotor: prof. dr. B.N.M. Sinha
Copromotoren: dr. C. Glasner en dr. M.W.N. Nijsten
UMC Groningen, afd. Medische microbiologie en Infectiepreventie

15 december 2021 - M.A.F. Bispo

Fighting infections with light - Targeted antimicrobial photodynamic therapy

Promotoren: prof. dr. J.M. van Dijk, prof. dr. G.M. van Dam en dr. W.C. Szymanski
Copromotor: dr. ing. G. Buist
UMC Groningen, afd. Medische microbiologie en Infectiepreventie

7 december 2021 - E. Willems

Clinical (glyco)proteomics: from pre-clinical discovery to translational diagnostics in infectious disease and complement deficiency

Promotoren: prof. dr. R. de Groot (emeritus) en prof. dr. A.J. van Gool
Copromotoren: dr. M.I. de Jonge en dr. J. Gloerich
Radboudumc Nijmegen, afd. Kindergeneeskunde en Laboratorium Medische Immunologie

17 december 2021 - T.G.P. Engel

Cystic fibrosis and fungi. Special emphasis on *Aspergillus fumigatus*

Promotoren: prof. dr. P.E. Verweij en dr. W.J.G. Melchers
Copromotoren: dr. P.J.F.M. Merkus en dr. J.F.G.M. Meis
Radboudumc Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

ORATIE

19 november 2021 - prof. dr. A.W. Langerak

Rede: 'Een wereld van profielen en patronen'

Oratie van prof. dr. A.W. Langerak, hoogleraar, met leeropdracht Medische Immunologie, in het bijzonder chronische lymfatische maligniteiten
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie



Federatie
**Medisch
Specialisten**

**'Ik heb 'm hoor!
Heb jij 'm al?'**

Download



de Richtlijndatabase app

Uitgave van
de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
december 2021

www.nvmm.nl