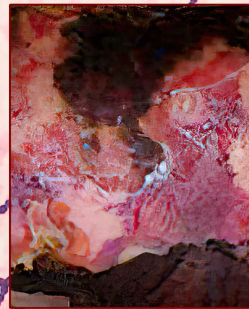
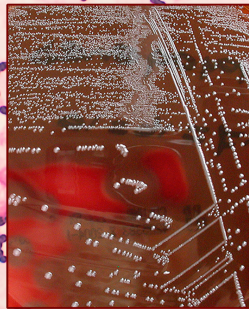


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema: Epidemiologie van infectieziekten

Invasieve groep A-streptokokken

Pneumokokkenvaccinatie

Opsporing voedseluitbraken

Gonokokkenresistentie



Thema: Marktwerking (vervolg)

We're only in it for the money!

Verenigingsnieuws

Abstracts van de Najaarsvergadering 2023



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. Jaap J. van
Hellemond, Maarten Heuvelmans,
Jan A. Kaan, dr. Bob Meek, dr. Simone
Moorlag, dr. Janette C. Rahamat-
Langendoen, Gro L. Vlaspolder

Redactiesecretariaat

Alphatekst, Marina Kapteyn
Baronie 42
2404 XG Alphen aan den Rijn
tel. 06 12076835
marina@alphatekst.nl

Coverbeeld: Hans den Boer

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

Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd,
opgeslagen in een geautomatiseerd 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

Surveillance van infectieziekten: data voor actie
Susan van den Hof 143

Thema: Epidemiologie van infectieziekten

Invasieve groep A-streptokokkeninfecties - Verheffing en
respons 2022-2023 145
*Brechje de Gier, Margreet te Wierik, Suhreta Mujakovic,
Daan Notermans, Hester de Melker, Nina van Sorge*

Verbeterde opsporing van voedseluitbraken 151
*Eelco Franz, Ingrid Friesema, Roan Pijnacker,
Oda van den Berg, Maaïke van den Beld, Maren Lanzl,
Greetje Castelijm, Coen van der Weijden*

De impact van pneumokokkenvaccinatie en mogelijke effecten
van nieuwe vaccins 157
*Anneke Steens, Amina Afrian, Nynke Rots, Annabel Niessen,
Pieter de Boer, Rob Mariman, Nina van Sorge, Hester de Melker*

Gonokokkenresistentie tegen antibiotica - Surveillance
in Nederland (2013-2022) 166
Maartje Visser, Alje van Dam, Birgit van Benthem

Thema: Marktwerking (vervolg)

"We're only in it for the money"
Gijs Ruijs 172

Ingezonden

MRSA-contactonderzoek overbodig na contactisolatie
bij asielzoekers 179
*Henriëtte Kikkers, Alewijn Ott, Erwin Verkade, Alida Bremer-
Schuurman*

Verenigingsnieuws

Abstracts van de Najaarsvergadering 2023 183

Promoties & oraties

185

Bij de cover

Infectie met *Streptococcus pyogenes* (GAS). Van links naar rechts
enkele typische voorbeelden: tonsillitis, 'krentenbaard', cultuur op
bloedagar, fasciïtis en wondroos. De achtergrond is een GRAM-kleuring
van een sepsis met een GAS. (Tekst: Hans den Boer).

Surveillance van infectieziekten: data voor actie

Susan van den Hof

Sinds de COVID-19-pandemie weten bijna alle Nederlanders wat epidemiologie is. Lange tijd werden cijfers uit SARS-CoV-2 en COVID-19-surveillance op de voet gevolgd door media, beleidsmakers, politici en veel burgers. Toenemende aantallen SARS-CoV-2-infecties en ziekenhuisopnames door COVID-19 konden immers leiden tot acties (maatregelen) om transmissie te beperken. Toenames leidden overigens vaak ook al tot aangepast gedrag van mensen zonder dat maatregelen afgekondigd werden door het kabinet. Sinds de pandemie is ook het RIVM geen onbekend instituut meer voor de meeste Nederlanders.

Het Centrum Infectieziektebestrijding (Cib) van het RIVM heeft als taak om regie te voeren over de nationale infectieziektebestrijding inclusief preventie. Het Cib werkt samen met en is afhankelijk van vele partners om de dreiging en aanwezigheid van (nieuwe) infectie-ziekten snel vast te kunnen stellen. De medisch-microbiologische laboratoria zijn een belangrijke partner en bron voor infectieziekte-surveillance.

Onder surveillance verstaan we het continu en systematisch verzamelen, analyseren, interpreteren en duiden van infectieziektenrelevante data. Daarbij maken we gebruik van data uit vele verschillende gegevens-bronnen, zoals die van laboratoria, maar ook van bijvoorbeeld GGD'en, huisartsen en ziekenhuizen. Ook gebruiken we informatie over het vóórkomen van ziekteverwekkers in de veterinaire sector en leef-omgeving.

Het doel van infectieziektesurveillance en -onderzoek is het vroegtijdig signaleren van opkomende infectie-ziekten en detecteren van andere trends in de epidemiologie en ziektelast van infectieziekten, om op basis hiervan bij te dragen aan advisering over bestrijding. Soms kan verdiepend epidemiologisch onderzoek nodig zijn om beter inzicht te krijgen in de omvang en redenen van uitbraken en trends van infectieziekten. Daarnaast kan onderzoek nodig zijn naar de (kosten)effectiviteit van een nieuwe vaccinatie of behandeling, of evaluatie van bestaande preventieve

en bestrijdingsmaatregelen.

Voor de surveillance en daarmee voor de bestrijding van infectieziekten zijn goede data nodig. Tijdens de pandemie waren er belemmeringen in de beschikbaarheid en kwaliteit van gegevens die nodig waren voor het monitoren van de epidemie in Nederland en voor optimale advisering over bestrijding. In die periode is gewerkt aan (voorbereiding van) bredere en verbeterde surveillance, onder meer door verschillende databronnen te koppelen. Deze verbeteringen zijn niet alleen van belang voor de monitoring en evaluatie van de COVID-19-epidemiologische situatie en effecten van maatregelen, maar vooral ook voor een betere respons op infectieziektedreigingen in de toekomst. Daarnaast draagt dit bij aan evaluatie van effecten van de COVID-19-pandemie op gezondheid in brede zin. Deze lessen zijn weer van belang voor advisering en maatregelen bij een volgende (dreiging van een) grote epidemie.

In dit themanummer 'Epidemiologie van infectie-ziekten' zijn enkele voorbeelden van infectie-ziektesurveillance en -onderzoek opgenomen. Diagnostiek door medisch-microbiologische laboratoria staat hierbij aan de basis van de gegevens-verzameling en wordt gecombineerd met andere gegevens om surveillance vorm te geven, en actie te kunnen nemen wanneer nodig. Twee voorbeelden laten de afhankelijkheid van kweken, of als alternatief het bestaan van betrouwbare markers uit moleculaire diagnostiek, zien voor infectieziektesurveillance. Brechje de Gier en coauteurs berichten over de recente verheffing van invasieve groep A-streptokokken-infecties, en tonen hoe diagnostiek, surveillance en

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten, Bilthoven; dr. S. van den Hof, hoofd Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten. Correspondentieadres: S. van den Hof (susan.van.den.hof@rivm.nl).

bestrijding hand in hand gaan. Via surveillance op basis van diagnostiek werd de verheffing met een nieuwe variant aangetoond, op basis waarvan beleid is aangepast, en vervolgens het effect op clusters kon worden gemeten.

Anneke Steens en coauteurs laten zien hoe door reguliere koppeling van data van medisch-microbiologische laboratoria en de GGD, en door periodieke dragerstudies, gemonitord wordt wat het effect van het vaccinatieprogramma is op de ziektelast van pneumokokken, zowel bij de gevaccineerde als ongevaccineerde bevolking. Ook bespreekt zij de mogelijke effecten van nieuwe vaccinaties die er aankomen.

Eelco Franz en coauteurs geven verschillende voorbeelden van voedseluitbraken en hoe whole-

genome sequencing (WGS) en het delen en combineren van deze WGS-resultaten verkregen uit humane en voedselmonsters helpen bij het vinden van de bron, en daarmee de bestrijding van uitbraken.

Maartje Visser en coauteurs beschrijven hoe surveillance van *Neisseria gonorrhoeae* door de Centra Seksuele Gezondheid (CSG's) van de GGD en bijbehorende laboratoria vorm is gegeven om opkomende resistentie zo vroeg mogelijk te detecteren.

Met de keuze van deze onderwerpen hopen we een illustratie te geven van het werkkterrein van de epidemiologische surveillance en onderzoek binnen het Clb en de rol die het vervult in de bestrijding van infectieziekten in Nederland.

Van de redactie

Bert Mulder, Jan Kaan

De redactie van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* heeft tijdens de redactievergadering in september met een gezellig afscheidsetentje voormalig hoofdredacteur en jarenlang trouw redactielid Esther Heikens bedankt voor haar jarenlange inspanningen voor dit tijdschrift.



Redactieleden Bert Mulder, Esther Heikens, Bob Meek, Jaap van Hellemond, Marina Kapteyn, Jan Kaan en Jarne van Hattem tijdens het afscheidsetentje van Esther Heikens.

Naast de artikelen rond het huidige thema 'epidemiologie van infectieziekten' bevat deze *NTMM* een artikel van Gijs Ruijs binnen het thema 'marktwerking in de medische microbiologie' (*NTMM* 3 2023), onder de veelzeggende titel "We're only in it for the money". Hoewel het een Nederlandstalig artikel betreft, is de Engelse titel volkomen terecht, aangezien ook de 'Barbarians at the gate', 'outsourcing', 'private equity' en 'envision' uitgebreid aan bod komen. Kikkers en collega's plaatsen vervolgens vraagtekens bij de noodzaak om contactonderzoek onder medewerkers uit te voeren na contactonderzoek van MRSA-positieve medewerkers. Het nummer sluit af met de abstracts van Tamara van Gorkom et al., James Groot et al. en Hoeve Bakker et al., die tijdens de *NVMM*-najaarsvergadering van 2023 werden gepresenteerd. Het abstract "A diagnostic algorithm for Lyme neuroborreliosis diagnostics" won tijdens de najaarsvergadering en het artikel zal in het volgende *NTMM* te lezen zijn.

Invasieve groep A-streptokokkeninfecties

Verheffing en respons 2022-2023

Brechje de Gier, Margreet te Wierik, Suhreta Mujakovic, Daan Notermans, Hester de Melker, Nina van Sorge

Samenvatting

In 2022 was er een opvallend hoge incidentie van invasieve groep A-streptokokkeninfecties (iGAS) in Nederland, aanvankelijk vooral onder jonge kinderen, maar later in alle leeftijdsgroepen. In respons op deze verheffing is in januari 2023 de meldingsplicht en het beleid voor post-expositieprofylaxe onder huishoudcontacten van iGAS-patiënten verruimd. In dit artikel bespreken wij de surveillance van iGAS, de verheffing in 2022-2023 en de respons hierop. Ook worden voorlopige resultaten van enkele Nederlandse epidemiologische onderzoeken naar de iGAS-verheffing van 2022-2023 besproken. Uit deze onderzoeken bleek dat het aantal (huishoud)clusters lager was in de periode na verruiming van het profylaxebeleid, vergeleken met de periode ervoor. De acceptatie van de profylaxe onder huishoudcontacten van iGAS-patiënten was hoog. Ook bleek dat de verheffing in 2022 en 2023 in slechts beperkte mate was toe te schrijven aan toenames in virale infecties die de kans op iGAS verhogen, zoals influenza en waterpokken. In juni 2023 besloot het Responsteam iGAS het verruimde profylaxe- en meldingsbeleid voort te zetten tot in ieder geval juni 2024.

Abstract

In 2022, a remarkably high incidence of invasive group A streptococcal (iGAS) infections was observed in the Netherlands. Initially a surge in iGAS was specifically observed among young children, but eventually this extended to all age groups. In response to this surge, the criteria for notification and the policy for post-exposure prophylaxis for contacts of iGAS patients was expanded in January 2023. In this article, we discuss iGAS surveillance, the 2022-2023 increase and response in the Netherlands. Preliminary results of several Dutch studies on the 2022-2023 iGAS increase are presented. The number of (household) clusters

was lower in the period after expansion of the prophylaxis policy compared to the period before. A high acceptance of prophylaxis was shown among household contacts. A further study showed that the increase in 2022-2023 could not be fully attributed to viral infections increasing iGAS risk, such as influenza and varicella. In June 2023, the national Response Team iGAS decided to maintain the expanded prophylaxis and notification policy until at least June 2024.

Inleiding

De term groep A-streptokok (GAS) doelt op de grampositieve hemolytische bacterie *Streptococcus pyogenes*, hoewel ook enkele andere *Streptococcus*-species kunnen behoren tot lancefieldgroep A. GAS kan asymptomatisch in de orofarynx gedragen worden, maar kan ook een zeer breed spectrum aan ziektebeelden veroorzaken. De meest voorkomende GAS-infecties zijn niet-invasief, zoals faryngitis, roodvonk en impetigo (krentenbaard). Invasieve infecties met GAS (iGAS) zijn zeldzaam, maar kunnen fulminant verlopen. GAS kan invasieve ziekte veroor-

RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), Bilthoven, dr. B. de Gier, epidemioloog, dr. M.J.M. te Wierik, arts Maatschappij & Gezondheid Infectieziektebestrijding. GGD Zuid-Limburg, dr. S. Mujakovic, epidemioloog. RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, dr. D.W. Notermans, arts-microbioloog, dr. H.E. de Melker, epidemioloog. Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis, Amsterdam, prof. dr. N.M. van Sorge, hoogleraar Translationele Microbiologie. Correspondentieadres: dr. B. de Gier (brechje.de.gier@rivm.nl).

zaken in vrijwel alle orgaansystemen en is verwekker van onder andere necrotiserende wekedeleninfecties, pneumonie, sepsis, meningitis, osteomyelitis en puerperale koorts of -sepsis (kraamvrouwenkoorts).

Surveillance bronnen

Van 2008 tot en met 2022 waren slechts drie manifestaties van iGAS-infectie meldingsplichtig. Dit betekende dat patiënten met 'streptokokken-toxischeshocksyndroom' (STSS) en fasciitis necroticans met GAS aangetoond in een normaal steriel compartiment, door artsen en laboratoria bij de GGD gemeld dienden te worden, met als doel huishoudcontacten of daarmee vergelijkbare contacten van de indexpatiënt antibiotische profylaxe aan te bieden. De redenering achter dit selectieve profylaxebeleid was dat deze twee fulminante ziektebeelden mogelijk veroorzaakt worden door de meest virulente GAS-stammen. Hierdoor zou ook het risico op secundaire iGAS-infectie onder huishoudcontacten verhoogd kunnen zijn. Hoewel de selectieve meldingsplicht voor STSS en fasciitis necroticans niet op concreet bewijs gebaseerd was, is wel uit literatuur bekend dat huishoudcontacten van iGAS-patiënten in het algemeen een sterk verhoogd risico hebben op iGAS ten opzichte van de achtergrondincidentie (relatief risico 30-2000) [1].

Ook is sinds 2008 puerperale sepsis meldingsplichtig, waarbij bronopsporing het doel is. Incidenteel is een zorgverlener rond de bevalling drager van GAS en bron van meerdere gevallen van puerperale iGAS. Wanneer de GGD diverse puerperale iGAS-meldingen ontvangt met een gemeenschappelijke zorgverlener, dient deze zorgverlener bemonsterd te worden. Als de kweek een GAS aantoon, treedt een beroepsverbod in tot 24 uur na de aanvang van antibiotische therapie. Om de sensitiviteit van de bronopsporing te verhogen, is sinds medio 2016 ook koorts postpartum met GAS aangetoond uit de tractus urogenitalis meldingsplichtig.

Naast het landelijke aantal iGAS-meldingen gebruikt het RIVM een aantal aanvullende databronnen voor de surveillance van (i)GAS. Zo biedt ISIS-AR een beeld van de trend in het totale aantal GAS-kweken en bijbehorende antibioticumresistentie [2]. Ook het aantal isolaten dat wordt ingestuurd naar het Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM) en de *emm*-typen ervan geven

belangrijk aanvullend inzicht (zie hierna). Bij niet-invasieve GAS-infecties worden slechts zelden kweken afgenomen in Nederland, maar de trends in de syndromen 'streptokokkenangina/roodvonk' en 'impetigo/impetiginisatie' van Nivel Zorgregistraties bieden zicht op relevante trends.

Typering

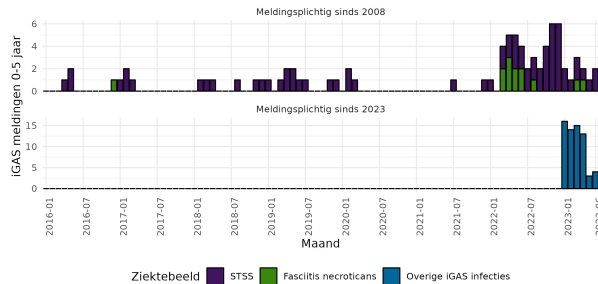
Veruit de meest gebruikte typeringsmethode voor GAS is de *emm*-typering, op basis van het gen coderend voor het M-eiwit. Er zijn zeer veel *emm*-typen bekend en er worden regelmatig nieuwe *emm*-typen beschreven. In Nederland vindt deze typering plaats bij het NRLBM. Al sinds 1982 worden GAS-isolaten naar het NRLBM gestuurd in het geval van GAS-meningitis [3]. Verdere moleculaire surveillance van iGAS was echter niet aan de orde. Vanaf 2019 zijn iGAS-isolaten van negen landelijk verspreide laboratoria prospectief verzameld en getypeerd. In april 2022 heeft het NRLBM landelijk opgeroepen tot insturen van GAS-isolaten gekweekt uit normaal steriel gebied, in respons op de verheffing begin 2022.

In 2019 verscheen een publicatie uit het Verenigd Koninkrijk (VK) waarin een nieuwe variant werd omschreven van het *emm*1.0-type, welke het voorgaande *emm*1.0-type ('M1_{global}') verdrong [4]. Deze variant werd M1_{UK} genoemd en vertoonde in vitro verhoogde productie van speA-toxine, een superantigeen dat de T-cel specifiek stimuleert. Ten tijde van de opkomst van M1_{UK} werd in het VK verhoogde incidentie van zowel roodvonk als iGAS geobserveerd. Door de isolatenverzameling via het NRLBM sinds 2018 kon snel worden geïnventariseerd dat in 2019 ook in Nederland de meerderheid (64 procent) van de *emm*1.0-isolaten M1_{UK} betrof [5], hoewel op dat moment hier geen verhoogde incidentie van roodvonk of iGAS werd waargenomen.

Verheffing 2022-2023 en respons

In de jaren 2020 en 2021 was de incidentie van iGAS zeer laag, net als van veel andere infectieziekten, als gevolg van de COVID-19-bestrijdingsmaatregelen [6]. Na het afschalen van deze maatregelen begin 2022 werd een heropleving verwacht van vele infectieziekten, waaronder iGAS. De mate van deze heropleving van iGAS, met name onder jonge kinderen, was echter zorgwekkend (*figuur 1*). In 2022 werden 42 meldingen ontvangen van iGAS bij een kind

Figuur 1. Aantal meldingen van iGAS per maand bij kinderen tussen 0 en 5 jaar oud, januari 2016- juni 2023. NB De y-as verschilt tussen de deelgrafieken.

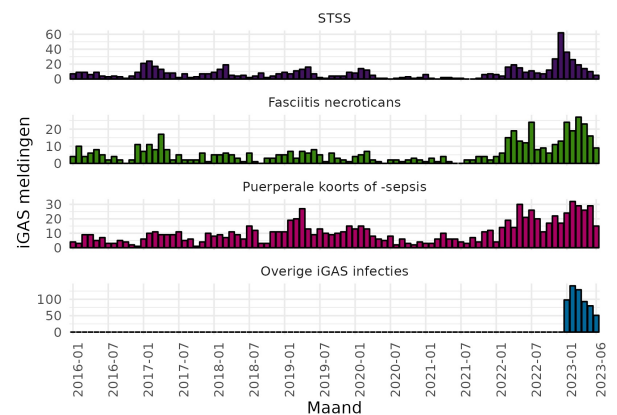


tussen 0 en 5 jaar, ten opzichte van gemiddeld zes meldingen per jaar in de periode 2016-2019 [7]. In relatieve zin betrof 13 procent van de iGAS-meldingen in 2022 een jong kind, waar dit in de jaren 2016-2019 tussen 2 en 7 procent varieerde. In het voorjaar van 2022 viel het aantal meldingen van jonge kinderen met fasciitis necroticans op, waarschijnlijk gerelateerd aan de zeer hoge incidentie van waterpokken in dat seizoen. Later in het jaar signaleerden kinderartsen opvallend veel GAS-pneumonie met pleura-empyem bij jonge kinderen [8].

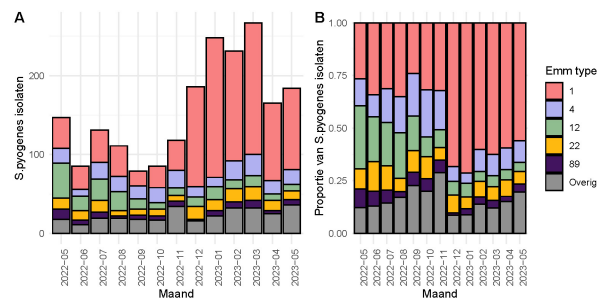
In december 2022 vertoonde het aantal STSS-meldingen bij volwassenen een zeer sterke stijging, met 62 meldingen terwijl vóór 2022 het hoogste aantal meldingen in een maand 24 betrof (figuur 2). Data van het NRLBM lieten zien dat in dezelfde maand het aandeel *emm1.0* onder de iGAS-isolaten scherp toenam tot boven de 60 procent (figuur 3) [7]. Whole-genome sequencing (WGS) van een steekproef van *emm1.0*-isolaten toonde aan dat alle 21 *emm1.0*-isolaten sinds mei 2022 M1_{UK} betroffen. Onder asymptomatische dragers was in 2022-2023 het percentage *emm1.0* slechts rond 10 procent, wat duidt op een verhoogde invasiviteit van *emm1.0* ten opzichte van andere *emm*-typen [van Sorge, Rots et al, ongepubliceerde data].

De verheffing van iGAS onder kinderen vormde aanleiding voor vier afstemmingsoverleggen in 2022 (zie *supplementaire tabel 1, pagina 150*). Professionals werden geïnformeerd en gewaarschuwd met signalen in het Wekelijks overzicht infectieziektesignalen (in totaal 6) en twee (Lab)Infactberichten (zie signalen.rivm.nl). De inhoud van de (Lab)Infactberichten werd via de artsen-microbioloog

Figuur 2. Aantal meldingen van iGAS per maand en ziektebeeld, januari 2016-juni 2023. NB De y-as verschilt tussen de deelgrafieken.



Figuur 3. Aantal (A) en proportie (B) GAS-isolaten ontvangen door het NRLBM, per emm-type en maand, januari 2022 – mei 2023. Subtypen zoals *emm1.134* zijn weer geven onder het hoofdtype (*emm1*).



en via professionele beroepsverenigingen en wetenschappelijke verenigingen verder gedeeld met relevante beroepsgroepen zoals de huisartsen en kinderartsen. Ook werd in december 2022 een webpagina voor het algemeen publiek gestart over de verheffing [9]. De sterke STSS-verheffing in december en de stijging van het aandeel *emm1.0* vormden aanleiding tot opschaling tot een tot een Responsteam iGAS, dat in januari 2023 bijeenkwam (zie *supplementaire tabel 1, pagina 150*).

Het Responsteam besloot om het profylaxebeleid, en daarmee de meldingscriteria, uit te breiden, aanvan-

kelijk voor een half jaar. Waar voorheen alleen huishoudcontacten of daarmee vergelijkbare contacten van patiënten met STSS of fasciitis necroticans profylaxe aangeboden kregen, gold dit vanaf 19 januari 2023 voor huishoudcontacten van alle iGAS-patiënten. Als eerste keuze werd azitromycine gedurende drie dagen geadviseerd en als tweede keuze penicilline V of feneticilline gedurende 10 dagen gecombineerd met rifampicine gedurende de eerste vier dagen. Hierbij was het van belang te letten op resistentie tegen macroliden. Volgens ISIS-web was 5,6 procent van de GAS-isolaten gekweekt uit bloed of liquor in 2021-2022 ongevoelig voor erytromycine, en 9,5 procent van de GAS-isolaten uit alle kweken. Voor neonaten gold als eerste keuze amoxicilline oraal en als tweede azitromycine. Het doel van dit beleid was om secundaire iGAS-gevallen binnen het huishouden te voorkómen, de potentiële impact op de iGAS-incidentie in de gehele populatie was klein. De uitbreiding van de meldingscriteria en het profylaxebeleid is door het Responsteam iGAS eind juni 2023 geëvalueerd. Geconcludeerd werd dat de voorlopige resultaten van de geïnitieerde onderzoeken (zie hierna) een positief beeld van de impact van het verruimde profylaxebeleid schetsten. Het epidemiologische beeld liet ook tot en met juni 2023 nog een hoge ziektelast zien en een voortdurende dominantie van *emm*-type 1. Het Responsteam besloot om de verruiming van het profylaxe- en meldingsbeleid te verlengen met in ieder geval een jaar.

Het beleid waartoe in de responsteambijeenkomsten iGAS werd besloten en de onderbouwing daarvan werden in drie vervolg-(Lab)Infectieberichten gedeeld. Daarnaast werden meerdere vervolgsignalen in het Verslag van het Wekelijks Signaleringsoverleg opgenomen. De iGAS LCI-richtlijn is met spoed herzien in 2023. Het RIVM overlegde ook internationaal over de iGAS-situatie, onder andere via ECDC en WHO, aangezien ook in andere landen iGAS-verheffingen plaatsvonden sinds 2022 [10,11].

Onderzoek naar aanleiding van de verheffing

Om mogelijke verklaringen of bestrijdingsopties voor de iGAS-verheffing te verkennen zijn in 2022-2023 verschillende epidemiologische onderzoeken begonnen. Hieronder bespreken wij voorlopige resultaten van deze onderzoeken, op het moment van schrijven (juli 2023).

Risico op secundaire iGAS

Door de uitbreiding van de NRLBM iGAS-isolatencollectie sinds mei 2022, bood de ingestuurde patiëntinformatie behorende bij deze isolaten de mogelijkheid om vermoedelijke clusters te identificeren. Mogelijke clusters zijn geïdentificeerd op basis van *emm*-type, postcode en achternaam en ingedeeld in vermoedelijke huishoudclusters, buurt- en familieclusters. Deze mogelijk geclusterde isolaten worden in een later stadium met WGS bevestigd of verworpen als direct gerelateerd. In afwachting van de WGS-resultaten is een tussentijdse analyse uitgevoerd op 35 clusters met in totaal 73 isolaten.

Van het totale aantal van 1945 iGAS-patiënten met een GAS-isolaat ontvangen tussen mei 2022 en mei 2023, was in 35 gevallen sprake van mogelijke transmissie (1,8 procent). Dit percentage was hoger in de periode voor de wijziging van het profylaxebeleid (mei 2022-januari 2023) (2,1 procent) dan in de periode februari-mei 2023 (1,4 procent). Wanneer alleen huishoudclusters in de analyse werden meegenomen was dit verschil nog groter, namelijk 0,96 procent versus 0,37 procent. Naast het effect van de periode viel op dat het percentage indexen met transmissie hoger was indien de GAS een *emm1* betrof (2,9 procent). Uit multivariabele logistische regressie, gecorrigeerd voor periode, geslacht en leeftijd, bleek het hebben van een *emm1*-iGAS-infectie (OR 4,9 (95 procent BI 2,2-13,4)) een onafhankelijke risicofactor voor mogelijke transmissie. Ook de periode voor wijziging van het profylaxebeleid liet in het multivariabele model een verhoogde, maar niet significante OR zien (OR 1,9 (95 procent BI 0,9-4,0)) [de Gier, van Sorge et al, ongepubliceerde data].

Associatie met virale infecties - tijdreeksanalyse

Uit de literatuur en eerder Nederlands onderzoek was al bekend dat bepaalde virale infecties de kans op iGAS verhogen. Met name influenza en waterpokken zijn bekende risicofactoren voor iGAS [12,13]. Bij een onderzoek door kinderartsen werd gevonden dat van de 49 kinderen met iGAS tussen juli 2021 en juni 2022, de ziekte bij 16 kinderen (33 procent) werd voorafgegaan door waterpokken en bij 9 kinderen (18 procent) door influenza [8]. De heropleving van deze virale infecties na de COVID-periode zou daarom een mogelijke (deel)verklaring zijn voor de iGAS-verheffing.

Het RIVM heeft een tijdreeksanalyse uitgevoerd,

waarbij met een statistisch model geschat is welk aandeel van iGAS-infecties geassocieerd kan worden aan virale pathogenen. Uit voorlopige resultaten bleek dat in de gehele studieperiode (januari 2010-maart 2023) gemiddeld 50 procent (95 procent BI 13-77) van de GAS-huid- en wekedeleninfecties bij jonge kinderen statistisch toe te schrijven was aan waterpokken. In 2022 en 2023 was dit percentage lager: 40 procent respectievelijk 9 procent. Van GAS-pneumonie en sepsis bij kinderen (0-5 jaar) was naar schatting 30 procent toe te schrijven aan respiratoire virussen, bij volwassenen betreft dit 13 procent. Deze percentages lagen wel iets hoger in 2022-2023, met name voor influenza A. SARS-CoV-2 leek geen belangrijke risicofactor te vormen voor iGAS. Slechts een deel van de toename van iGAS in 2022-2023 kon verklaard worden door respiratoire virussen en waterpokken; deze pathogenen vormden daarom een gedeeltelijke, maar geen afdoende verklaring voor de iGAS-verheffing [de Gier, van de Kasstele et al, ongepubliceerde data].

Risicofactoren voor iGAS bij jonge kinderen

Tussen februari en mei 2023 heeft het RIVM een patiënt-controleonderzoek uitgevoerd onder ouders van kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar oud. Voor ieder kind in deze leeftijdsgroep dat gemeld werd met een iGAS-infectie, zijn 10 ouders van kinderen met hetzelfde geboortjaar en geslacht uitgenodigd om, net als de ouders van de gemelde casus, een vragenlijst in te vullen over mogelijke risicofactoren in de omgeving van het kind en over voorafgaande symptomen van (virale) infecties. Uit voorlopige resultaten bleek, in overeenstemming met de literatuur, dat waterpokken een risicofactor vormt, ondanks de zeer lage incidentie van waterpokken in de studieperiode. Ook blijkt de kans op iGAS verhoogd wanneer in de omgeving van het kind (zoals huishouden, opvang of school) personen zijn met symptomen van niet-invasieve GAS-infectie (roodvonk, krentenbaard of keelontsteking) [Hazelhorst et al, ongepubliceerde data].

Acceptatie nieuw profylaxebeleid 2023

Gelijktijdig met de implementatie van het verruimde profylaxebeleid is onderzoek gestart naar de acceptatie en haalbaarheid van dit nieuwe beleid. Door 20 GGD-en zijn huishoudcontacten en vergelijkbare nauwe contacten van iGAS-patiënten die in

aanmerking kwamen voor profylaxe, opgevolgd. Zij zijn drie keer telefonisch bevestigd over eventuele klachten en de profylaxe-inname. In totaal zijn 634 contacten van 266 indexen bevestigd. Circa 97 procent was bereid om profylaxe in te nemen. Een zeer klein deel (minder dan 1 procent) weigerde profylaxe en overige deelnemers werden te laat bereikt voor het voorschrijven van profylaxe. Het meest voorgeschreven antibioticum was azitromycine (90 procent), gevolgd door amoxicilline (5 procent). Het laatste werd voornamelijk voor zuigelingen tot 1 jaar voorgeschreven. Andere gebruikte antibiotica waren: clindamycine, amoxicilline/clavulaanzuur en feneticilline. Van alle contacten die profylaxe hebben gebruikt heeft 4 procent (milde) klachten passend bij niet-invasieve GAS-infectie ontwikkeld. Er waren geen secundaire iGAS-gevallen bekend onder deze contacten. [Mujakovic et al, ongepubliceerde data].

Conclusie

De iGAS-verheffing in 2022-2023 werd aanvankelijk vooral geobserveerd bij jonge kinderen, waarbij de hoge incidentie van waterpokken in voorjaar 2022 en een aantal respiratoire virussen een rol speelden. Vanaf december 2022 was ook de iGAS-incidentie onder volwassenen zeer hoog en gekenmerkt door een dominantie van *emm*-type 1, waarbinnen een nieuwe variant 'M1_{UK}' met mogelijk verhoogde virulentie het vorige *emm*1-type heeft verdrongen. Hierop besloot het Responsteam iGAS in januari 2023 en juni 2023 dat huishoudcontacten van alle iGAS-patiënten profylaxe aangeboden dienden te krijgen. Voorlopige resultaten van Nederlands onderzoek lieten zien dat de acceptatie van deze profylaxe onder contacten zeer hoog is en dat het aantal (huishoud)clusters van iGAS is afgenomen na januari 2023. Heropleving van virale risicofactoren voor iGAS, zoals waterpokken en influenza boden geen volledige verklaring voor de stijging van de incidentie. De voorlopige continuering van het verruimde profylaxebeleid kan bijdragen aan verlaging van de iGAS-ziektelast, hoewel het geen invloed zal hebben op de incidentie van losstaande gevallen. Het profylaxebeleid wordt opnieuw geëvalueerd medio 2024.

(Voor de supplementaire tabel 1 en de referenties, zie pagina 150).

Supplementaire tabel 1. Responsactiviteiten toename invasieve GAS (iGAS)-infecties – april 2022 - juli 2023

Weeknr.	Respons	Toelichting
2022		
15	S	
16-17		
18	S, AO	
19	(L) 1	- Alertheid gevraagd vanwege verheffing - Meldingsplicht - Typeren iGAS-isolaten - Delen bericht
20	AO	
21		
22	AO	
23		
24	S	
25-28		
29	S	
30-33		
34	S	
35-47		
48	S	
49		
50	U, AO, (L) 2	- Extra vraag Osiris - Alertheid gevraagd vanwege aanhoudende verheffing bij jonge kinderen - Advies - Meldingsplicht - Typeren <i>S. pyogenes</i> -isolaten - Delen bericht
51	AOO	
52		

U = Update publiekspagina RIVM

AO = Afstemmingsoverleg

RT = Responsteam

S = Signaal naar professionals

AOO = Afstemmingsoverleg Onderzoek

(L)1 = (Lab)infect

Weeknr.	Respons	Toelichting
2023		
1	S, U	
2	AOO, RT	- Case-control onderzoek kinderen - iGAS tijdsreeksanalyses - Risicofactoren secundaire iGAS binnen huishoudens (met <i>emm</i> -typering & WGS) - Overbrugging <i>emm</i> -typeringen ingestuurde iGAS-isolaten - Vanuit RT: GGD-onderzoek evaluatie verruimde meldingsplicht: contacten bereid profylaxe te nemen? Ontwikkel contacten passende klachten?
3	S, (L) 3	- Aanleiding 3e (Lab)infect - Aanvullende maatregelen - Evaluatie, registratie en insturen isolaten - Delen inhoud bericht en informeren beroepsgroepen
4-5		
6	(L) 4	- Profylaxe van iGAS bij neonaten - Toelichting op de meldingscriteria - Delen inhoud bericht en informeren beroepsgroepen
7	S, U	
8-10		
11	U	
12-13		
14	S	
15		
16	U	
17-19		
20	U	
21	S	
22-25		
26	RT	
27	U, (L) 5	- Voorlopige voortzetting van huidige, verruimde meldingscriteria - Huidige epidemiologische situatie - Besluitvorming responsteam - Consultaties LCI: toelichting meldingsplicht en profylaxe, met name bij neonaten - Samenwerking arts infectieziektebestrijding en huisarts zal worden gestroomlijnd - Delen inhoud bericht en informeren beroepsgroepen - Onderzoek naar aanleiding van de verheffing
28-30		

Referenties

- Adebanjo T, Apostol M, Alden N, et al. Evaluating Household Transmission of Invasive Group A Streptococcus Disease in the United States Using Population-based Surveillance Data, 2013-2016. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1478-81.
- Altorf-van der Kuil W, Schoffelen AF, de Greeff SC, et al. National laboratory-based surveillance system for antimicrobial resistance: a successful tool to support the control of antimicrobial resistance in the Netherlands. *Euro Surveill*. 2017;22(46).
- van der Putten BCL, Vlamincx BJM, de Gier B, Freudenburg-de Graaf W, van Sorge NM. Group A Streptococcal Meningitis With the M1UK Variant in the Netherlands. *JAMA*. 2023;329:1791-2.
- Lynskey NN, Jauneikaite E, Li HK, et al. Emergence of dominant toxigenic M1T1 Streptococcus pyogenes clone during increased scarlet fever activity in England: a population-based molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:1209-18.
- Rumke LW, de Gier B, Vestjens SMT, et al. Dominance of M1(UK) clade among Dutch M1 Streptococcus pyogenes. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:539-40.
- Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Neisseria meningitidis during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021;3:e360-e70.
- de Gier B, Marchal N, de Beer-Schuurman I, et al. Increase in invasive group A streptococcal (Streptococcus pyogenes) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. *Euro Surveill*. 2023;28(1).
- van Kempen EB, Bruijning-Verhagen PCJ, Borensztajn D, et al. Increase in Invasive Group A Streptococcal Infections in Children in the Netherlands, A Survey Among 7 Hospitals in 2022. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42:e122-e4.
- RIVM. Meldingen van invasieve GAS-infecties in Nederland <https://www.rivm.nl/groep-a-streptokokkeninfecties-gas/meldingen-van-invasieve-gas-infecties-in-nederland>.
- Guy R, Henderson KL, Coelho J, et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill*. 2023;28(1).
- Johannesen TB, Munkstrup C, Edslev SM, et al. Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent Streptococcus pyogenes M1 clone, Denmark, 2023. *Euro Surveill*. 2023;28(26).
- Imohl M, van der Linden M, Reinert RR, Ritter K. Invasive group A streptococcal disease and association with varicella in Germany, 1996-2009. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011;62:101-9.
- de Gier B, Vlamincx BJM, Woudt SHS, van Sorge NM, van Asten L. Associations between common respiratory viruses and invasive group A streptococcal infection: A time-series analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13:453-8.

Verbeterde opsporing van voedseluitbraken

Eelco Franz, Ingrid Friesema, Roan Pijnacker, Oda van den Berg, Maaïke van den Beld, Maren Lanzl, Greetje Castelijm, Coen van der Weijden

Samenvatting

Regelmatig vinden er in Nederland regio-overstijgende voedselgerelateerde uitbraken van infectieziekten plaats. Deze kunnen steeds beter gedetecteerd en onderzocht worden dankzij de inzet van *whole genome sequencing* (WGS), het nationaal en internationaal delen van data, en de investering in goede samenwerking tussen de verschillende betrokken instanties. Dit artikel beschrijft hoe uitbraakonderzoek in Nederland wordt gedaan aan de hand van drie geselecteerde uitbraken. Uitdagingen voor de landelijke surveillance zijn het verkrijgen van voldoende isolaten in een tijd van verdere verschuiving naar enkel moleculaire diagnostiek. Daarnaast maakt de wetgeving rondom persoonsbescherming het lastig om basale epidemiologische gegevens te delen, wat bron- en contactonderzoek bemoeilijkt.

Abstract

Food-related outbreaks of infectious diseases regularly occur in the Netherlands. These can more often be detected and investigated due to the use of whole genome sequencing (WGS), national and international data sharing, and the investment in good cross-sectoral collaboration. This article describes how outbreak research is performed in the Netherlands based on three selected outbreaks. Challenges for national surveillance include obtaining sufficient isolates in the background of an increasing shift towards the use of molecular diagnostics alone. In addition, privacy legislation makes it difficult to share basic epidemiological data, which complicates source investigations.

Inleiding

Voedseloverdraagbare infecties

Een verscheidenheid aan ziekteverwekkers kan via

voedsel(bereiding) de mens besmetten. Dit kunnen bacteriële, parasitaire en virale ziekteverwekkers zijn. Meestal leiden deze tot maag-darmklachten zoals overgeven, buikpijn, en/of (bloederige) diarree. In sommige gevallen leiden deze infecties tot ernstige symptomen zoals hepatitis, sepsis, meningitis of encefalitis. Het bepalen van de totale ziektelast geassocieerd met voedselgerelateerde infecties is lastig omdat slechts een beperkt deel van de zieken naar de huisarts gaat of melding maakt bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA). Daarnaast blijft door onderdiagnostiek en onder-rapportage het grootste deel van de infecties onopgemerkt. Naar schatting werden in Nederland in de periode 2019-2021 tussen de 553.000 en 647.000 personen ziek door besmet voedsel, met een geschatte ziektelast van 3.600-4.200 Disability Adjusted Life Years (DALY's) per jaar [1].

Een deel van de infecties die via voedsel mensen infecteren is afkomstig van (landbouwhuis)dieren en/of voedselproducten daarvan, zogeheten 'alimentaire zoönosen'. Voorbeelden hiervan zijn *Salmonella*, *Campylobacter*, shigatoxineproducerende *Escherichia coli* (STEC) en hepatitis E, die hun belangrijkste reservoirs hebben in pluimvee, varkens en runderen. Bij andere verwekkers is de mens de enige gastheer, zoals norovirus, hepatitis A en *Shigella*. Tot slot kunnen pathogenen zoals *Listeria monocytogenes* vanuit

RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), Bilthoven, dr. E. Franz, afdelingshoofd Epidemiologie, dr. I. Friesema, epidemioloog, dr. R. Pijnacker, epidemioloog, dr. O. van den Berg, epidemioloog, dr. M. van den Beld, afdelingshoofd Diagnostiek, dr. M. Lanzl, microbioloog, Wageningen Food Safety Research (WFSR), Wageningen, dr. G. Castelijm, microbioloog, Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA), Utrecht, C. van der Weijden, senior inspecteur.
Correspondentieadres: E. Franz (eelco.franz@rivm.nl).

de voedselproductieomgeving of het milieu voedselproducten besmetten. Belangrijke oorzaken van infectie/ziekte via voedsel zijn kruiscontaminatie bij slacht, verwerking of bereiding, te hoge bewaartemperaturen, te beperkte verhitting en onvoldoende persoonlijke hygiëne van voedselverwerkers of -bereiders. Daarnaast importeert Nederland veel voedsel, zowel uit de Europese Unie als daarbuiten, wat een risico kan zijn op voedselinfecties, onder andere vanwege soms lagere hygiënestandaarden en de onmogelijkheid alles te controleren.

Humane surveillance en uitbraakdetectie

Landelijke surveillance op pathogeenniveau vormt de basis van vroegtijdige signalering van bovenregionale verheffingen en uitbraken. Dit wordt in samenwerking met de GGD-en en medisch-microbiologische laboratoria (MML's) uitgevoerd door het Centrum Infectieziektebestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Voor een aantal specifieke ziekteverwekkers die vaak gerelateerd zijn aan voedsel bestaat een meldplicht (bijvoorbeeld STEC, *Listeria* en hepatitis A), waarbij artsen en MML's deze infectieziekten melden aan de GGD. Gegevens worden centraal verzameld in het OSIRIS-systeem van het RIVM. Er is ook een pathogeenonafhankelijke meldplicht voor voedselinfecties vastgesteld bij twee of meer patiënten met sterke verdenking op een gemeenschappelijke voedselbron. Naast de meldplicht is er voor een groter aantal pathogenen een kiemsurveillance waarbij MML's op vrijwillige basis isolaten naar het RIVM sturen waar deze bevestigd en getypeerd worden ten behoeve van landelijke uitbraakdetectie. Voorbeelden hiervan zijn *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria*, STEC, *Yersinia*, *Shigella* en hepatitis A. Alle isolaten die door het RIVM worden ontvangen worden getypeerd met whole genome sequencing (WGS). De gehele WGS-workflow is gevalideerd volgens de ISO15189-norm en sinds 2021 vindt alle typering en karakterisering plaats onder accreditatie. Clusteranalyse vindt plaats bij het RIVM op basis van *core-genome multi-locus sequence typing* (cg-MLST). De doorlooptijd van het WGS-proces (ontvangst isolaat tot databeschikbaarheid voor surveillance) bedraagt 8 tot 10 dagen.

Uitbraakonderzoek

Patiënten met een (nagenoeg) identiek isolaat op basis

van WGS-analyse hebben hoogstwaarschijnlijk eenzelfde bron van infectie. Op het moment dat een cluster of uitbraak wordt gedetecteerd, wordt bekeken of een uitbraakonderzoek gestart dient te worden op basis van onder andere de grootte van de uitbraak en het aantal recente ziektegevallen. Als een onderzoek gestart wordt, neemt het RIVM contact op met de GGD en wordt gevraagd contact op te nemen met de behandelend arts en de patiënt om een voedselconsumptievragenlijst af te nemen. Doel van dat onderzoek is om gemeenschappelijke consumptiepatronen te identificeren die mogelijk de bron van infectie zijn. Wanneer er uit de eerste vragenlijsten geen duidelijke bron naar voren komt, kan een patiëntcontrole-onderzoek gestart worden, waarbij ook voedselvragenlijsten afgenomen worden bij controles die willekeurig geselecteerd worden uit de gemeentelijke basisadministratie. Op het moment dat er een specifiek product en/of locatie uit dit epidemiologisch uitbraakonderzoek naar voren komt, kan de NVWA starten met tracering en onderzoek in de voedselketen. Dit omvat vaak het nemen van monsters van verdachte producten met als doel de aan-/afwezigheid van de uitbraakstam (met behulp van WGS) aan te tonen. Deze monsters worden geanalyseerd door Wageningen Food Safety Research (WFSR). Bij bevestiging van de bron neemt de NVWA maatregelen, die kunnen variëren van hygiënemaatregelen tot terugroepacties en het stoppen van voedselproductie.

Sinds 2017 werken het RIVM, de NVWA en WFSR met een gedeelde databank waarin WGS-data van isolaten afkomstig uit de humane surveillance en de monitoring van de voedselketen bij elkaar komen en (gezamenlijk) worden geanalyseerd op clusters. Hierbij worden alleen de ruwe WGS-data gedeeld zonder informatie over specifieke patiënten en bedrijven. Dit delen van data heeft als voordeel dat wanneer sequenties van isolaten van actieve humane clusters overeenkomen met sequenties van isolaten uit de voedselketen, snel actie kan worden ondernomen, in plaats van te wachten op de uitkomsten van een patiëntcontroleonderzoek. Bij (mogelijk) grensoverschrijdende uitbraken worden WGS-data uit de surveillance en monitoring ad hoc gedeeld met andere landen, meestal via de European Centre for Disease Control (ECDC) en de European Food Safety Authority (EFSA).

Hierna worden drie uitbraakonderzoeken beschreven

met verschillende karakteristieken:

1. Een aantal clusters van *Listeria monocytogenes* die direct konden worden gelinkt aan een bron door het delen van WGS-data tussen het RIVM en WFSR/NVWA;
2. Een regionale uitbraak van monofasische *Salmonella* Typhimurium, waarbij met behulp van vragenlijstonderzoek een associatie met droge worst werd aangetoond;
3. Een internationale uitbraak van *Salmonella* Braenderup gerelateerd aan geïmporteerde meloenen uit Honduras, die intensieve internationale samenwerking vereiste.

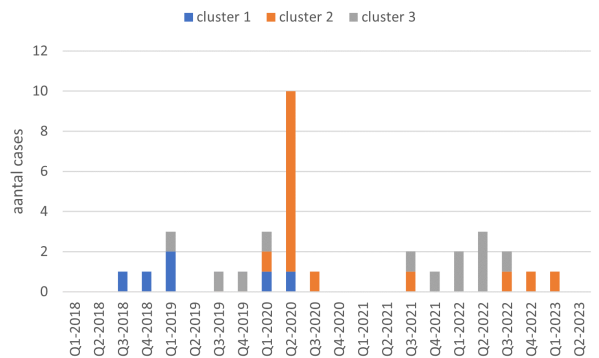
Meerdere listerioseclusters gerelateerd aan visproducten

De epidemiologie van *Listeria*-infecties kenmerkt zich door de aanwezigheid van relatief veel maar kleine clusters met vaak ernstig zieke patiënten. Dit verhinderde in het verleden effectieve epidemiologische bronopsporing. Sinds 2019 worden sequenties van alle humane en voedselisolaten actief gedeeld tussen het RIVM en WFSR/NVWA. Bij clusters van minimaal drie patiënten en minimaal één identiek voedselisolaat wordt de NVWA op de hoogte gebracht en onderzoek gestart. WFSR/NVWA deelt met het RIVM het type product (bijvoorbeeld gerookte vis, zachte kaas) waaruit het voedselisolaat afkomstig was. Vervolgens tracht het RIVM te achterhalen of de patiënten het betreffende type product hadden gegeten. Beperkte informatie hierover is meestal meegeleverd met de melding volgens de meldplicht. Als meer informatie nodig is, bijvoorbeeld aankooplocaties, wordt contact opgenomen met de GGD, die eventueel opnieuw contact kan opnemen met de patiënt. Dit laatste is niet altijd mogelijk, bijvoorbeeld als er al te veel tijd sinds het ziek worden is verstreken of als de patiënt te ziek of overleden is. Tegelijkertijd neemt de NVWA contact op met het bedrijf waarvan het besmette product afkomstig was. Daarbij wordt besproken of er hygiënegerelateerde problemen spelen waar het bedrijf al acties voor ondernomen had. Verder wordt er een inspectie uitgevoerd om na te gaan hoe ziekteverwekkers worden beheerst tijdens productie, en waar mogelijk worden nieuwe omgevingsmonsters binnen de productielocatie genomen.

Op deze manier zijn de afgelopen paar jaar diverse *Listeria*-clusters succesvol getraceerd naar een bron,

waaronder drie clusters gerelateerd aan visproducten die konden worden herleid naar de productielocaties. Op alle drie de productielocaties testten de omgevingsmonsters positief voor *L. monocytogenes* en viel het gevonden isolaat binnen het betreffende WGS-cluster. Tevens werden aannemelijke routes van besmetting geïdentificeerd. Bij een van de bedrijven was er, naast het nemen van maatregelen om de bron of route van besmetting onder controle te krijgen, ook aanleiding voor het terugroepen van de gerookte vis.

Figuur 1. Aantal gevallen per kwartaal per cluster gerelateerd aan gerookte vis, januari 2018 - juni 2023



Zowel in deze drie clusters (figuur 1) als in andere *Listeria*-clusters gerelateerd aan productielocaties valt op dat er gedurende diverse jaren zieken gezien worden. Daarbij zijn er periodes waarbij er minimaal één patiënt per kwartaal is, afgewisseld met periodes zonder patiënten oplopend tot twee jaar. Deze periodes zonder zieken waren vooral zichtbaar nadat er hygiënecorrigerende maatregelen op de locatie waren genomen. Dit lijkt erop te wijzen dat *Listeria* vaak in de productielocatie aanwezig blijft, waarbij het wel mogelijk is om *Listeria* onder controle te houden maar lastig is om deze te elimineren. De uitbraakstam van een van de bovenbeschreven productielocaties is sinds het derde kwartaal van 2020 niet meer bij patiënten gezien (totaal zes patiënten), terwijl de stam in de daaropvolgende jaren nog wel in niet-humane monsters gevonden werd, maar in concentraties die wettelijk toegestaan zijn (lager dan 100 kve/g). De clusters van de andere twee productielocaties betreffen respectievelijk 12 en 14 patiënten verspreid over drie tot vier jaar met recent incidentele patiënten. Daarop volgt een controle of de beheersing nog vol-

doende is. Bij een incidentele patiënt kan niet uitgesloten worden dat het product te warm bewaard is geweest of geconsumeerd na de TGT ('Te Gebruiken Tot')-datum.

Regionale uitbraak van *Salmonella* Typhimurium met regionale droge worst

In de landelijke kiemsurveillance voor *Salmonella* werd op basis van WGS een cluster gedetecteerd van patiënten (n = 14) met *Salmonella enterica* serotype Typhimurium-infecties. Het cluster betrof diverse GGD-regio's in het noordoosten van Nederland en de infecties speelden in de periode februari tot juni 2023. De GGD-en hebben voedingsvragenlijsten afgenomen bij de patiënten, waaruit een specifieke regionale droge worst naar voren kwam als mogelijke bron. Om dit nader te onderzoeken heeft de NVWA van de producent een *Salmonella*-isolaat verkregen afkomstig uit eigen routinecontrole, die WFSR met WGS heeft geanalyseerd. Door de WGS-data van dit isolaat te vergelijken met die van de humane gevallen, kon worden vastgesteld dat het om dezelfde stam ging. De consumptiegegevens van de patiënten in combinatie met de microbiologische bevindingen maakten het zeer waarschijnlijk dat deze droge worst de bron van de uitbraak was. Omdat droge worst veel vaker werd geconsumeerd door patiënten in deze uitbraak in vergelijking met patiënten uit vorige uitbraken (case-caseanalyse), maar ook omdat microbiologische bevestiging van het voedselproduct snel beschikbaar was, werd een patiëntcontroleonderzoek niet nodig geacht.

De NVWA heeft onderzocht of het om een of meer partijen droge worst ging, onder andere door te kijken of er patiënten ziek zijn geworden nadat de houdbaarheidsdatum van de betreffende partij was verstreken. Dit en aanvullend onderzoek van de producent liet zien dat waarschijnlijk sprake was van een incidenteel hoge besmetting van een grondstofpartij. De desbetreffende partij droge worst was bij het duidelijk worden van de bron al over de houdbaarheidsdatum. Dat het om een incidentele besmetting ging bleek ook uit het feit dat er zich geen nieuwe patiënten meldden. Naast het identificeren van de bron van de uitbraak was er aandacht voor mogelijke oorzaken. Een factor die een rol heeft gespeeld, was de rijpingstijd tijdens de productie van de gedroogde worsten. Samen met het zoutgehalte, de pH-waarde en de wateractiviteit heeft de

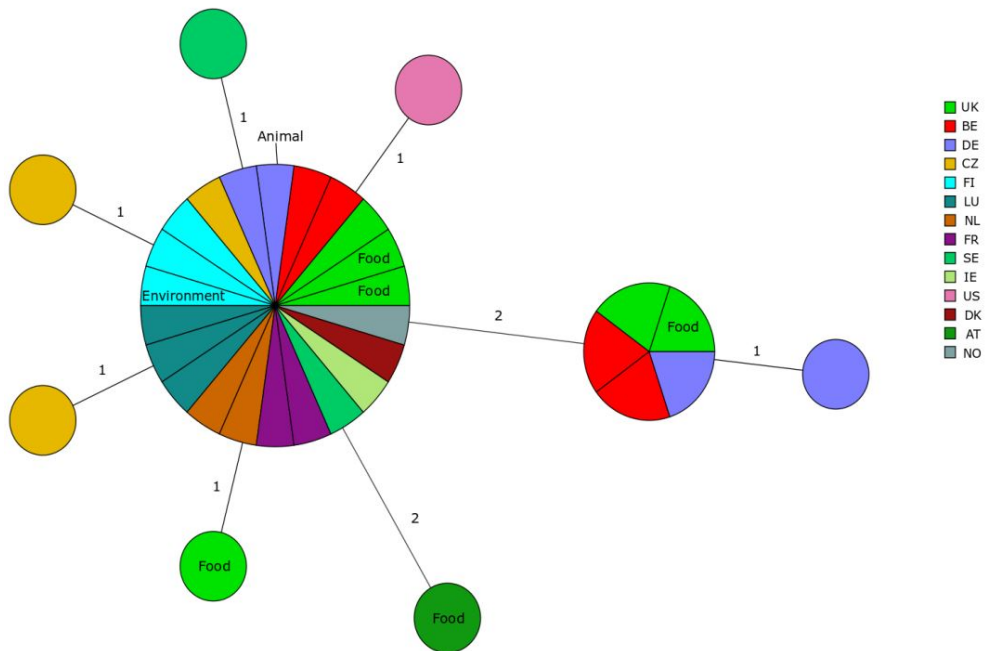
rijpingsduur invloed op de microbiële controle en de overleving van pathogenen zoals *Salmonella* in droge worst [2]. Uit rapporten van de producent bleek dat de rijpingstijd niet lang genoeg was om *Salmonella* volledig te elimineren wanneer de grondstof hoog besmet is. Deze uitbraak illustreert dat resultaten van het uitbraakonderzoek ook input kunnen zijn voor producenten om besmettingen te voorkomen.

Internationale uitbraak *Salmonella* Braenderup gerelateerd aan meloenen uit Honduras

In mei 2021 meldde Denemarken een cluster van patiënten met een *Salmonella* Braenderup-infectie via het ECDC Epidemic Intelligence Information System. Tegelijkertijd werd in Nederland ook een verheffing van 10 gevallen binnen twee weken zichtbaar van dit serotype in de kiemsurveillance, ten opzichte van het gebruikelijke 7 tot 10 keer in een geheel jaar. Dit cluster groeide in de weken erna naar 34 gevallen. WGS-gegevens lieten zien dat ze met twee of meer genen verschil (op basis van cg-MLST) samenvielen met de Deense uitbraakstam. Het ECDC faciliteerde internationaal uitbraakonderzoek waarbij data uit voedselvragenlijsten van verschillende landen centraal werden verzameld en geanalyseerd. Uiteindelijk werden tussen 15 maart en 6 juli 2021 in totaal 348 bevestigde gevallen van *S. Braenderup*-sequentietype 22 (ST22) gemeld, verspreid over 12 EU landen en het Verenigd Koninkrijk. Slechts twee gevallen maakten melding van reizen. In totaal werden 68 gevallen in het ziekenhuis opgenomen, er werden geen sterfgevallen gemeld.

Uit de patiëntinterviews van verschillende landen inclusief Nederland en patiëntcontroleonderzoek van het Verenigd Koninkrijk kwamen kleine meloenen naar voren (met name galiameloenen) als mogelijke besmettingsbron. In juni werd door de voedselautoriteit in het Verenigd Koninkrijk *S. Braenderup* aangetoond op galiameloenen afkomstig uit Honduras [3]. Met WGS werd bevestigd dat het ging om de uitbraakstam. Op basis van het epidemiologische onderzoek, microbiologische bevindingen en tracering kon geconcludeerd worden dat galiameloenen geïmporteerd uit Honduras de bron waren voor deze internationale uitbraak. De NVWA heeft toegezien op het verwijderen van meloenen van de Nederlandse markt. De meloenen zijn hoogstwaarschijnlijk besmet geraakt in een wastank bij een van de installatie in

Figuur 2. Minimum spanning tree (cgMLST, Enterobase-schema) inclusief landrepresentatieve uitbraaksequenties van 27 humane *S. Braenderup*-ST22-isolaten uit 14 landen, EU/EER, het VK en de VS (2021), vijf voedselisolaten verzameld in het VK en Oostenrijk, één milieu-isolaat verzameld in Finland en één dierisolaat verzameld in Duitsland in 2021.



Honduras waar de meloenen werden verpakt. In dit water werd de uitbraakstam ook aangetoond. *S. Braenderup* is een serotype dat in verschillende dieren een reservoir kan hebben, inclusief pluimvee, runderen en varkens. Eerdere uitbraken met dit serotype werden gerelateerd aan mango's, tomaten, ijsbergsla, en eieren [4]. Deze uitbraak laat duidelijk zien dat men scherp moet blijven op ongebruikelijke bronnen en dat in dat geval internationale samenwerking in de bronopsporing zeer belangrijk is.

Discussie

Voedselgerelateerde uitbraken vormen slechts een deel van de totale ziektelast door pathogenen zoals *Listeria* en *Salmonella*. In tegenstelling tot sporadische gevallen geven uitbraken de mogelijkheid om bronnen te identificeren en maatregelen te treffen om meer ziekten te voorkomen. Daarbij moet worden bedacht dat het werkelijke aantal zieken bij een uitbraak vaak een factor 20 tot 25 hoger ligt dan het aantal gemelde

gevallen. De beschreven uitbraken laten het belang zien van WGS-typering van de isolaten. De hoge resolutie van deze typering stelt ons beter in staat om clusters van patiënten en uitbraken te identificeren, waarbij een clusterend voedselisolaat een sterke aanwijzing is voor de bronlocatie. De uitwisseling van sequentiedata tussen het RIVM en WFSR versnelt de bronopsporing, inclusief de mogelijkheid voor de NVWA om gericht additionele monsternamen en inspecties uit te voeren. Dit verhoogt de kans dat een mogelijk besmet product nog van de markt gehaald kan worden en mogelijk ziekten voorkomen kunnen worden. Ook het internationaal (vertrouwelijk en niet tot patiënten herleidbaar) delen van WGS-data van uitbraken met ECDC is cruciaal in het gezamenlijke brononderzoek [5]. De WGS-data bieden ook de mogelijkheid van snelle risicokarakterisering van de stammen doordat virulentie- en antibioticum-resistentieprofielen snel en gestandaardiseerd in silico kunnen worden verkregen.

Er zijn echter ook uitdagingen. Het blijft van groot belang om epidemiologisch uitbraakonderzoek te verrichten. Daarmee kan men allereerst richting geven aan de bronopsporing wanneer er nog geen voedselisolaat clustert met de zieken. Daarnaast maakt uitbraakonderzoek het mogelijk om in de aanwezigheid van microbiologisch bewijs van een bron de blootstelling van de patiënten aan deze bron te verifiëren. Een andere uitdaging is dat WGS-gebaseerde surveillance alleen mogelijk is als isolaten worden verkregen van zowel patiënten als uit voedsel, dieren, productieomgeving en/of milieu. De trend naar meer (en uitsluitend) moleculaire diagnostiek in medische laboratoria, waardoor dus geen isolaten worden verkregen en/of worden ingestuurd voor de benodigde WGS-analyse, is daardoor een bedreiging voor het uitvoeren van adequate landelijke en internationale surveillance voor uitbraakdetectie. Daarnaast maakt wetgeving rondom persoons-bescherming het moeilijk om basale epidemiologische gegevens te delen, hetgeen bron- en contactonderzoek bemoeilijkt. Pseudonimiseren is mogelijk, maar bij het volledig anonimiseren van data is uitbraakonderzoek niet mogelijk omdat gegevens uit diagnostiek niet meer gekoppeld kunnen worden aan uitkomsten van epidemiologische gegevens, zoals vragenlijstonderzoek.

Conclusie

In tegenstelling tot sporadische ziektegevallen geven uitbraken de mogelijkheid om bronnen te identificeren en maatregelen te treffen om ziekte te voorkomen. Voor de detectie van uitbraken is de rol van MML's voor het insturen van isolaten van zeer grote waarde. Het

succes waarmee uitbraken worden gedetecteerd en bronnen worden geïdentificeerd valt of staat met goede samenwerking tussen nationale en internationale ketenpartners. In de bronopsporing wordt intensief samengewerkt tussen het RIVM, GGD-en, de NVWA, WFSR, MML's, EFSA en ECDC. Het is daarom van belang te blijven investeren in goede samenwerkingen, waardoor uitbraakdetectie en bronopsporing efficiënt en effectief kan worden uitgevoerd.

Referenties

1. Benincà, Pijnacker, Friesema, Kretzschmar, Franz, Mughini-Gras. 2022. Disease burden of food-related pathogens in the Netherlands, 2021. RIVM rapport 2022-0173.
2. Patarata, Fernandes, Silva, Fraqueza. The Risk of Salt Reduction in Dry-Cured Sausage Assessed by the Influence on Water Activity and the Survival of Salmonella. *Foods*. 2022;11:444.
3. Chan, Hoban, Moore et al. Two Outbreaks of Foodborne Gastrointestinal Infection Linked to Consumption of Imported Melons, United Kingdom, March to August 2021. *J Food Prot.* 2023;86(1):1-9.
4. European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority, 2021. Multi-country outbreak of Salmonella Braenderup ST22, presumed to be linked to imported melons - 20 July 2021. Stockholm ECDC/EFSA; 2021.
5. Pijnacker, Dallman, Tijsma et al. An international outbreak of Salmonella enterica serotype Enteritidis linked to eggs from Poland: a microbiological and epidemiological study. *Dis. Lancet Inf Dis.* 2019;778-86.

De impact van pneumokokkenvaccinatie en mogelijke effecten van nieuwe vaccins

Anneke Steens, Amina Afrian, Nynke Rots, Annabel Niessen, Pieter de Boer, Rob Mariman, Nina van Sorge, Hester de Melker

Samenvatting

Het huidige pneumokokkenvaccinatiebeleid in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) zorgt voor bescherming van gevaccineerde kinderen tegen pneumokokkenziekte veroorzaakt door vaccintypen. Daarnaast verlaagt de RVP-vaccinatie het dragerschap van vaccintype-pneumokokken bij gevaccineerde kinderen waardoor niet-gevacineerden ook beschermd worden. Serotypevervanging heeft op populatieniveau echter geleid tot een toename in ziekte door typen die niet door het vaccin gedekt worden. Deze (indirecte) effecten leiden tot een veranderde pneumokokken-epidemiologie. Recent zijn er pneumokokkenvaccins op de markt gekomen die tegen meer typen beschermen. De Gezondheidsraad heeft daarom nieuwe adviezen gegeven voor de keuze van de pneumokokkenvaccins voor het RVP en het Nationaal Programma Pneumokokkenvaccinatie Volwassenen.

Uit de huidige surveillancegegevens blijkt dat de nieuwe, meer-valente pneumokokkenvaccins waarschijnlijk de pneumokokkenziektelast verder kunnen verminderen, zowel bij kinderen, ouderen als bij mensen met medische risicofactoren. Indien er echter een grote overlap is in serotypen die gedekt worden door het RVP-vaccin en het vaccin dat wordt gebruikt bij volwassenen, zal de impact van beide vaccinatieprogramma's na enige tijd kleiner worden vanwege de indirecte effecten van kindervaccinatie. De data geven daarom aan dat, op langere termijn, de grootste impact kan worden bereikt met complementaire vaccinatieprogramma's, oftewel gebruik van vaccins met verschillende serotypesamenstellingen voor kinderen en volwassenen. Belangrijk blijft wel dat de vaccins op grote schaal worden gebruikt.

Abstract

The current pneumococcal vaccination strategy of the childhood immunisation programme provides protection of vaccinated children against vaccine-type pneumococcal disease. Furthermore, the vaccine prevents against vaccine-type carriage in vaccinated children. Its protection against carriage provides indirect protection of unvaccinated individuals. However, serotype replacement has, on population level, led to an increase in disease from serotypes not covered by the vaccine.

Recently, pneumococcal vaccines providing protection against a broader range of serotypes have become available. The Health Council of the Netherlands has

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Centrum voor Infectieziektenbestrijding (CIb), Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten (EPI), Rijksvaccinatieprogramma, Bilthoven, dr. A. Steens, senior infectieziektenepidemioloog; A. Afrian, junior epidemioloog; dr. A. Niessen, PhD-student; RIVM, CIb, Centrum Immunologie van Infectieziekten en Vaccins, dr. N. Rots, senior wetenschappelijk medewerker; RIVM, CIb, EPI, Modelling van infectieziekten, dr. P. de Boer, gezondheidseconoom; RIVM, Centrum voor Infectieziektenonderzoek, Diagnostiek en Laboratoriumsurveillance, afdeling Bacteriële surveillance en respons, dr. R. Mariman, wetenschappelijk medewerker; Amsterdam UMC, locatie Universiteit van Amsterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie; Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM), prof. dr. N. van Sorge, hoofd NRLBM en hoogleraar Translationele microbiologie; RIVM, CIb, EPI, Rijksvaccinatieprogramma, dr. H. Melker, afdelingshoofd Rijksvaccinatieprogramma. Correspondentieadres: dr. A. Steens (anneke.steens@rivm.nl).

therefore given new advice on the choice of pneumococcal vaccines to use in childhood immunization and in the National Pneumococcal Vaccination Program for Adults.

Recent surveillance data indicate that the new, higher-valent pneumococcal vaccines will be able to further reduce the pneumococcal disease burden in children, older adults and in individuals with medical risk factors. However, if there is a large overlap between the serotypes that are covered by the vaccine used in children and that in adults, the impact of both vaccine programmes will be reduced over time due to the indirect effects of childhood vaccination. The data therefore indicate that, in the longer term, the greatest impact can be achieved with complementary vaccination programs, i.e., use of vaccines with different serotype compositions for children and adults. It remains however important that the vaccines are used widely.

Inleiding

Streptococcus pneumoniae (de pneumokok) is een commensaal van de humane luchtwegen die ernstige ziekte kan veroorzaken. Op basis van de chemische samenstelling van het kapsel zijn er zo'n 100 pneumokokkenserotypen te onderscheiden, waarbij niet alle serotypen even ziekmakend zijn. Pneumokokkenvaccinatie is onderdeel van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) voor kinderen, zowel in Nederland als elders [1]. Ook krijgen ouderen en patiënten in specifieke medische risicogroepen vaccinatie aangeboden. Het huidige pneumokokkenvaccin dat aan kinderen wordt toegediend beschermt tegen pneumokokkendragerschap en ziekte van een beperkt aantal serotypen (zogenoemde vaccintypen). Dankzij deze bescherming vermindert de circulatie van vaccintypen in de populatie waardoor ook niet-gevaccineerde leeftijdsgroepen indirect worden beschermd. Kindervaccinatie heeft echter ook geleid tot een toename in ziekte door serotypen die niet in het vaccin zitten, de zogeheten niet-vaccintypen, als gevolg van serotypevervanging in dragerschap. De netto impact van kindervaccinatie op ziekte in de gehele bevolking wordt daardoor minder groot over de tijd heen [1].

Recent zijn er meer-valente vaccins op de markt gekomen; deze vaccins beschermen tegen een groter aantal serotypen. De verwachting is dat deze vaccins de pneumokokkenziektelast verder kunnen verminderen. De Gezondheidsraad heeft daarom nieuwe

adviezen gegeven voor de keuze van de pneumokokkenvaccins voor de vaccinatieprogramma's in Nederland [2,3].

Het doel van dit artikel is om inzicht te geven in het voorkomen van pneumokokkenziekte en de effecten van de pneumokokkenvaccinatieprogramma's in Nederland. Aan de hand van de beschikbare surveillancegegevens maken we een inschatting van de potentiële impact van de nieuwe pneumokokkenvaccins en vatten wij de nieuwe adviezen van de Gezondheidsraad samen [2,3].

Pneumokokkensurveillance

Onder andere om vaccinatieprogramma's te kunnen evalueren en optimaliseren vindt surveillance plaats. Sinds 2008 is invasieve pneumokokkenziekte (invasive pneumococcal disease, IPD; isolatie van pneumokokken uit normaal steriel materiaal), meldingsplichtig (groep C) voor kinderen geboren in 2006 en daarna. Sinds april 2021 geldt dit ook voor individuen van 60 jaar en ouder. Het laboratorium en de behandelend arts dienen IPD-patiënten te melden aan de GGD, die deze informatie doorgeeft aan het RIVM via OSIRIS.

Naast de meldplicht bestaat sinds 2003 ook bacteriologische sentinelsurveillance (schildwachtfunctie) voor IPD, waarbij ongeveer een kwart van de Nederlandse bevolking gedekt wordt. Via deze infrastructuur sturen negen sentinellaboratoria verspreid over het land alle IPD-isolaten in naar het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM) voor serotypering, ongeacht de leeftijd van de patiënt. Over de jaren heen is de bacteriologische surveillance uitgebreid. Sinds 2017 sturen (bijna) alle laboratoria van (bijna) alle IPD-gevallen isolaten in naar het NRLBM, ongeacht leeftijd [4]. Door de OSIRIS- en NRLBM-gegevens te koppelen is het mogelijk de effectiviteit van de gebruikte vaccins tegen vaccintype-IPD te monitoren. Daarnaast worden indirecte effecten van het RVP op de IPD-incidentie en serotypeverdeling in de rest van de bevolking gemonitord via de bacteriologische surveillance.

Naast IPD worden ook (serotype-)veranderingen in pneumokokkendragerschap periodiek gemonitord. Bij deze herhaaldelijke studies worden bij kinderen van 24 maanden en één van hun ouders keel-neuswabs afgenomen [5]. Het percentage deelnemers dat

pneumokokken draagt en het serotype daarvan geven informatie over pneumokokkencirculatie.

Pneumokokkenziekte

Asymptotisch pneumokokkendragerschap kan overgaan in ziekte en leiden tot bijvoorbeeld pneumonie, osteomyelitis, sepsis of meningitis. Mensen met (functionele) asplenie, een dysfunctionele bloed-hersenbarrière, of immuungecompromitteerden hebben een sterk verhoogd risico op IPD. Gemiddeld overlijdt 13 procent van de IPD-patiënten aan de infectie [6].

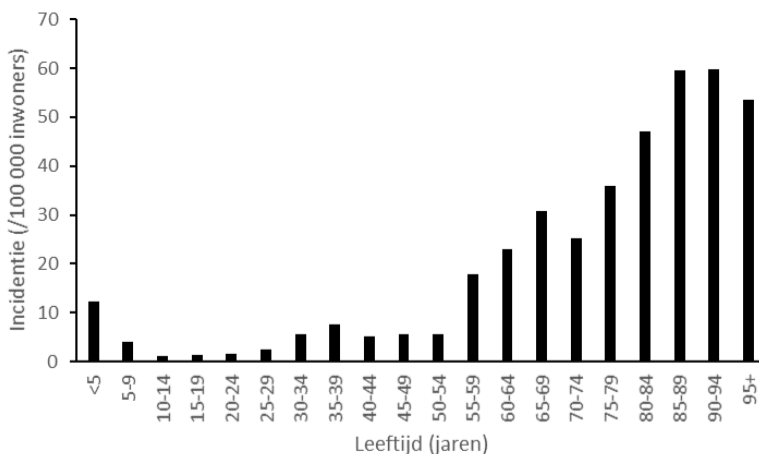
In het epidemiologisch jaar juni 2022 tot mei 2023 waren er circa 2300 IPD-gevallen in Nederland, de meeste bij ouderen van 60 jaar en ouder ($n = 1598$; *figuur 1*); 86 IPD-patiënten waren jonger dan 5 jaar [1]. Ondanks de diversiteit aan pneumokokkenserotypen worden de meeste IPD-gevallen veroorzaakt door een beperkt aantal serotypen; de 10 meest voorkomende serotypen veroorzaakten in 2022-2023 80 procent van alle IPD-gevallen [1].

Beschikbare vaccins en ontwikkelingen

Pneumokokkenvaccins kunnen de pneumokokkenziektelast enorm reduceren. Er zijn twee typen pneumokokkenvaccins in gebruik: een polysaccharidevaccin (PPV) en een polysaccharide-conjugaatvaccin (PCV). Het polysaccharide-vaccin PPV23 bestaat uit 23 geïsoleerde pneumokokkenkapsel-polysacchariden en induceert een T-celafhankelijke immuunrespons, waardoor geen geheugen-B-cellen en mucosale immuniteit worden opgebouwd. Daarnaast is PPV23 niet immunogeen bij

kinderen jonger dan twee jaar. PCV's induceren daarentegen een T-cel-afhankelijke immuunrespons, waardoor ze wel immunogeen zijn bij kinderen, mucosale immuniteit opwekken (wat dragerschap vermindert) en de productie van geheugen-B-cellen (memory B-cells) induceren. Door deze immunologische effecten is de bescherming van PCV's langduriger dan van PPV23 en zijn ze meer immunogeen in immuungecompromitteerden.

Het eerste goedgekeurde PCV dekte zeven serotypen (PCV7) en werd snel opgevolgd door meer-valente vaccins, zoals PCV10 en PCV13. In 2022 zijn ook het 15-valente PCV15 en 20-valente PCV20 geregistreerd door de European Medicines Agency (EMA). PCV10 is alleen geregistreerd voor gebruik in kinderen van zes weken tot vijf jaar oud, terwijl PCV13 en PCV15 zijn geregistreerd voor kinderen vanaf zes weken én volwassenen. PCV20 is al geregistreerd voor volwassenen en EMA-registratie voor kinderen wordt op korte termijn verwacht. De huidige PCV's en PPV23 dekken overlappende serotypen (*figuur 2, zie pagina 160*). Er zijn meer vaccins in ontwikkeling, waaronder PCV21. Ook is er een 24-valent vaccin dat via een alternatieve conjugatiestrategie, het zogeheten Multiple Antigen Presenting System (MAPS), verbonden is aan twee geconserveerde pneumokokkeneiwitten. PCV21 is ontwikkeld voor volwassenen in landen met een bestaand kindervaccinatieprogramma en dekt acht unieke serotypen, die door geen van de huidige vaccins gedekt worden maar die wel circuleren (*figuur 2*). PCV21 wordt momenteel getest in een gerandomiseerde klinische studie (RCT)-fase 3.



Figuur 1. Leeftijdsverdeling van de IPD-patiënten in het epidemiologische jaar juni 2022 tot mei 2023. Data zijn geëxtrapoléerd aan de hand van sentineldata.

Figuur 2. Serotypedekking door de verschillende vaccins. Vetgedrukt de vaccins die momenteel op de markt beschikbaar zijn. De kleurgestreepte serotypen worden door de vaccins gedekt door kruisbescherming (6A door 6B, 6C door 6A). Potentiële vaccins voor gebruik in het RVP zijn PCV10, PCV13, PCV15 en (na registratie) PCV20.

	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20	15A	15C	16F	23A	23B	24F	31	35B	6C	
PCV7	X	X	X	X	X	X	X																											
PCV10	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																								
PCV13	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																			
PCV15	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																		
PCV20	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PPV23	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PCV21											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
24-valent vaccin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Het 24-valente vaccin dekt overlappende serotypen met de huidige vaccins. Het 24-valente vaccin is in RCT-fase 2 en zal vanwege het nieuwe MAPS-concept breder getest moet worden voorafgaand aan registratie. De komst van de meer-valente vaccins geeft nieuwe mogelijkheden om de pneumokokken-ziekte last verder te reduceren.

Pneumokokkenvaccinatie in Nederland

Sinds 2006 is pneumokokkenvaccinatie opgenomen in het RVP voor kinderen. Er werd gestart met PCV7, dat in 2011 is vervangen door PCV10. PCV10 wordt gegeven bij 3, 5 en 11 maanden. PPV23 wordt sinds 2020 aangeboden aan 60- tot 79-jarigen via het Nationaal Programma Pneumokokkenvaccinatie Volwassenen (NPPV) en is gefaseerd uitgerold; de geboortejaren 1941-1960 zijn inmiddels uitgenodigd. Het wordt aangeraden PPV23 elke vijf jaar te herhalen omdat de bescherming in de loop van de tijd afneemt. Medische risicogroepen wordt aangeraden PCV13 of PCV15 te combineren met PPV23, of om PCV20 te gebruiken [7]; vaccinatie wordt slechts vergoed voor PCV13/PCV15 met PPV23, en voor risicocondities waarvoor de richtlijnen door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard [8] (bij (functionele) asplenie, hematologische aandoeningen, HIV, primaire immundeficiënties, chronisch inflammatoire aandoeningen, na transplantatie en voorafgaand aan een cochleair implantaat [7,9,10]).

Pneumokokkendragerschap en indirecte effecten van kindervaccinatie

Pneumokokkendragerschap is noodzakelijk voor transmissie van de bacterie. De dragerschaps-

prevalentie neemt bij jonge kinderen toe met de leeftijd, tot ongeveer 50 tot 80 procent op driejarige leeftijd en daalt daarna tot zo'n 7 tot 30 procent bij volwassenen, afhankelijk van de contacten met kinderen [11,12]. Vanwege deze hoge dragerschapsprevalentie zijn kinderen de belangrijkste bron voor transmissie in de populatie. Dankzij de inductie van mucosale immuniteit, verminderen PCV's dragerschap en circulatie van vaccintypen. De niches in de neuskeelholte die hierdoor ontstaan, worden na verloop van tijd grotendeels weer opgevuld door serotypen die niet in het vaccin zitten [5]. Maar indien de vervangende serotypen minder ziekmakend zijn dan de vaccintypen, is er netto toch een lagere pneumokokkenziektelast. Vaccinatie van kinderen via het RVP heeft via de effecten op dragerschap ook grote gevolgen voor de ziekte last en serotypeverdeling van pneumokokken in de hele populatie [6].

De invoering van PCV7 in het RVP leidde tot een afname van 54 procent van de incidentie van IPD bij kinderen jonger dan vijf jaar (2009 tot 2011 versus 2004 tot 2006 [6]) (figuur 3A). Hoewel de totale IPD-incidentie in de leeftijdsgroep 5 tot 64 jaar stabiel bleef, daalde deze bij mensen van 65 jaar en ouder met 22 procent in dezelfde periode. Deze afname werd veroorzaakt door een sterke reductie van vaccintype IPD (-95 procent bij kinderen jongere dan vijf jaar, -71 procent bij 65-plussers), en een kleine toename van niet-vaccintype IPD door serotypevervanging (+33 procent bij kinderen jonger dan vijf jaar, +24 procent bij 65-plussers). De totale dragerschapsprevalentie bij kinderen veranderde niet over deze periode maar de serotypeverdeling in dragerschap wel: in 2010-2011 droeg nog maar 3 procent van de kinderen een PCV7-serotype, terwijl dat 36 procent was voor de invoering

van PCV7 [5].

De overgang van PCV7 naar PCV10 heeft een verdere reductie van de IPD-incidentie bij kinderen jonger dan vijf jaar teweeggebracht (figuur 3A). In niet-gevaccineerde leeftijdsgroepen was de afname van de IPD-incidentie echter veel minder sterk dan na de invoering van PCV7 omdat serotypevervanging tot ongeveer evenveel ziekte leidde als was voorkomen door indirecte bescherming (figuur 3B). De maatregelen die vanwege de COVID-19-pandemie waren ingevoerd in 2020 tot 2022 leidden tot de grootste reductie in IPD-incidentie, iets wat ook gezien is voor andere respiratoir-overdraagbare bacteriële infecties [13].

Hoeveel invasieve ziekte vaccinatie voorkomt en hoeveel ziekte er ontstaat als gevolg van serotypevervanging hangt af van de dragerschap-prevalentie van de verschillende serotypen en hun vermogen om ziekte te veroorzaken, de zogenaamde invasieve capaciteit. De PCV10-serotypen hebben een vrij hoge invasieve capaciteit [6]. In het jaar van invoering van PCV7 in het RVP droeg 36 procent van de kinderen een PCV7-serotype en werd 68 procent van de IPD gevallen jonger dan vijf jaar veroorzaakt door een PCV7-serotype [5,6]. Met de overgang naar PCV10, droeg slechts 3 procent van de kinderen een PCV10-serotype [5] en werd 36 procent van de IPD-gevallen jonger dan vijf jaar veroorzaakt door een PCV10-serotype.

In de dragerschapsstudie uitgevoerd in 2022-2023 droeg geen van de kinderen PCV10-serotype pneumo-

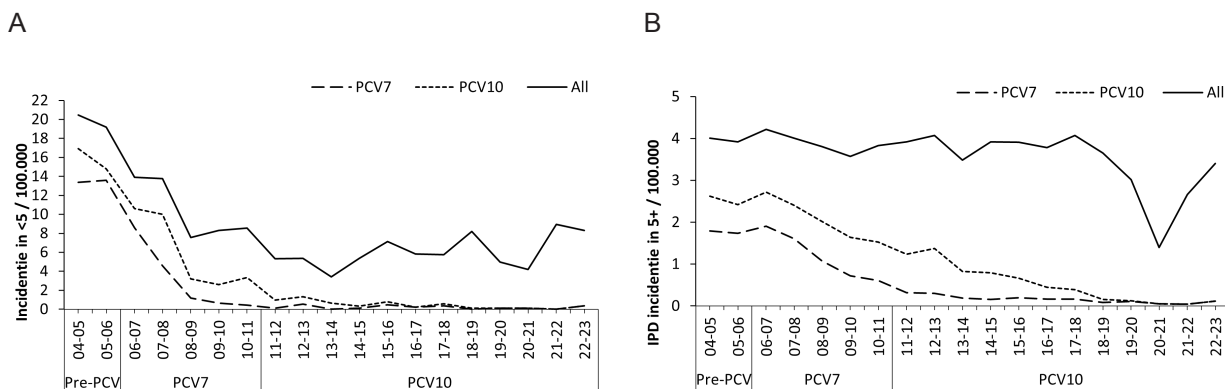
kokken en kregen er landelijk slechts drie kinderen jonger dan vijf jaar IPD door een PCV10-serotype (tabel 1, zie pagina 162). Voor de populatie van vijf jaar en ouder werd, afhankelijk van de leeftijdsgroep, 4 tot 7 procent van de IPD-gevallen veroorzaakt door een PCV10-serotype. Dit betekent dat PCV10 door zijn succes weinig extra ziekte meer kan voorkomen. In 2022-2023 waren de meest prevalentie serotypen in dragerschap 6C (7 procent van de kinderen), 11A (5 procent), 23B (5 procent) en 19A (3 procent); behalve 23B worden deze gedekt door (een van) de huidige meer-valente PCV's. Serotype 19A is ondertussen de belangrijkste veroorzaker van IPD geworden, met 40 procent van de IPD-gevallen jonger dan vijf jaar en 21 procent van de gevallen van vijf jaar of ouder.

De afwezigheid van dragerschap van PCV10-serotypen bij kinderen en het geringe aantal patiënten met PCV10-IPD in de populatie laten de hoge effectiviteit van PCV7 en PCV10 en het succes van pneumokokkenvaccinatie in het RVP zien. Maar ze laten ook de complexiteit zien van verschillende vaccinatieprogramma's en hun samenhang vanwege de indirecte effecten op dragerschap.

Directe effecten van vaccinatie van ouderen

Sinds de implementatie van het NPPV hebben personen die in 2023 tussen de 63 en 82 jaar zijn PPV23 aangeboden gekregen. Vanwege de afwezigheid van mucosale immuniteit en dus de ontbrekende invloed op dragerschap, beschermt PPV23 alleen de gevaccineerden tegen vaccintype-

Figuur 3. Vaccintypespecifieke incidentie in kinderen jonger dan 5 jaar (A) en individuen vanaf 5 jaar en ouder (B) per 100.000 inwoners per epidemiologisch jaar (1). Een epidemiologische jaar loopt van juni tot en met mei het jaar erna.



ziekte maar biedt het geen indirecte bescherming aan niet-gevaccineerde individuen.

In de eerste twee jaar na invoering heeft ruim 70 procent van de personen die in aanmerking kwamen zich laten vaccineren [14,15]. Onder de gevaccineerde IPD-gevallen was 67 procent geïnfecteerd met een PPV23-serotype; onder ongevaccineerde IPD-gevallen was dat 77 procent. Na correctie voor mogelijke onderrapportage van vaccinatiegegevens [4] wordt de effectiviteit van PPV23 op vaccintype IPD geschat op 47 tot 59 procent na het eerste jaar en op 46 tot 50 procent na het tweede jaar [1].

Potentiële impact van meer-valente PCV's in het RVP en NPPV

De vaccinatiegraad bij kinderen is hoog (90 procent of hoger [16]) en PCV's zijn zeer effectief bij kinderen [17]. De bescherming kan echter worden vergroot door het invoeren van meer-valente vaccins; in totaal droegen 11, 12 en 23 procent van de kinderen een serotype dat gedekt wordt door respectievelijk PCV13, PCV15 en PCV20 in 2022-2023 [1]. Respectievelijk 56, 67 en 82 procent van de IPD-gevallen jonger dan vijf jaar werd veroorzaakt door deze types (*tabel 1*; kruisbescherming door serotype 6C meegenomen). Na eventuele invoering van een meer-valent vaccin in het RVP zullen deze aantallen afnemen. Indirecte

bescherming door de meer-valente PCV's kan worden verwacht voor de vaccintypen en voor het PCV13/15/20-gerelateerde serotype 6C (kruisbescherming door het serotype 6A-antigen). Een uitzondering op het effect van indirecte bescherming is serotype 3 [18]. Hoewel PCV13 redelijk effectief bleek in het voorkómen van ziekte door serotype 3 bij gevaccineerde kinderen [17], geeft het geen indirecte bescherming vanwege de beperkte invloed op dragerschap. Dit verschil met andere vaccintypen komt door de unieke biochemische en fysiologische eigenschappen van het serotype 3-kapsel [19]. Eenzelfde gering effect voor serotype 3 wordt verwacht voor meer-valente vaccins, ondanks de observatie dat PCV15 hogere antilichaamtiter induceert dan PCV13 en PCV20 [20]. Het is momenteel echter onduidelijk of deze hogere antilichaamconcentratie voldoende is om dragerschap door serotype 3 te voorkomen [19]. Hoewel minder dan 1 procent van de kinderen serotype 3 draagt, veroorzaakt serotype 3 14 procent van de IPD-gevallen in Nederland [1]. Afgaande op de IPD-serotypeverdeling in 2022-23, en rekening houdend met de afwezigheid van indirecte bescherming voor serotype 3 maar kruisbescherming voor serotype 6C, kan invoering van PCV13, PCV15 of PCV20 in het RVP leiden tot een afname in vaccintype-IPD van, respectievelijk, 27, 42 en 65 procent in de populatie van vijf jaar en ouder.

Tabel 1. Het aantal en percentage IPD-gevallen per vaccintype en per leeftijdsgroep in het epidemiologisch jaar juni 2022 tot mei 2023, onafhankelijk van het soort materiaal waarin pneumokokken zijn geïsoleerd.

	PCV10	PCV13	PCV15	PCV20	PCV21	PPV23	Serotype 6C ³
jonger dan 5 jaar	3 (4%)	43 (52%)	52 (63%)	64 (78%)	71 (87%) ²	66 (80%) ²	3 (4%)
5-59 jaar ¹	43 (7%)	264 (41%)	354 (54%)	521 (80%)	568 (87%)	539 (83%)	18 (3%)
60 jaar en ouder	58 (4%)	599 (38%)	798 (50%)	1151 (72%)	1355 (85%)	1241 (78%)	72 (5%)

1. Aantallen geschat aan de hand van sentinelsurveillance, welke zo'n 28 procent van de Nederlandse populatie dekt. 2. NB: PCV21 is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen. PPV23 is niet immunogeen in kinderen jonger dan vijf jaar. 3. Vanwege kruisreactiviteit van het 6A antigen dekken PCV13-15-20-21 ook serotype 6C.

Bij personen van 60 jaar en ouder is het percentage IPD dat wordt veroorzaakt door serotypen die worden gedekt door PPV23, PCV20 of PCV21 momenteel hoog (tabel 1). De immunogeniciteit van PCV20 bij ouderen en van PCV21 bij gezonde volwassenen (resultaten RCT-fase 1/2) suggereren dat deze vaccins ook via het NPPV veel vaccintypeziekte kunnen voorkómen [21,22]. Vanwege een iets lagere effectiviteit van PPV23 tegen IPD en pneumonie is de schatting dat PCV20 (en PCV21, wanneer geregistreerd) de ziektelast meer zal reduceren [23,24]. De impact van het NPPV zal echter over tijd afnemen bij een grote overlap tussen het RVP- en het NPPV-vaccin vanwege indirecte bescherming van het RVP [24]. Op basis van aannames over indirecte effecten is geschat dat indien PCV20 in het RVP gebruikt wordt, het percentage IPD bij ouderen dat wordt veroorzaakt door PCV20-serotypen in acht jaar afneemt van 77 naar 25 procent. Indien PCV13 of PCV15 wordt gebruikt bij kinderen, zal de afname in potentiële impact van PCV20 bij ouderen kleiner zijn [24]. Indien de gebruikte vaccins voor het RVP en het NPPV complementair zijn qua serotypen, zal dit effect veel minder zijn. PCV21 is zo'n complementair vaccin dat veel minder overlap heeft met de potentiële PCV's voor het RVP (figuur 2). Als PCV20 bij kinderen zal worden gebruikt, zal het percentage IPD dat door PCV21-serotypen wordt veroorzaakt bij ouderen naar schatting slechts dalen van 91 naar 84 procent acht jaar later.

Het belang van meer-valente PCV's voor medische risicogroepen

Mensen met onderliggend lijden hebben een hoger risico op IPD; voor vele risicogroepen is de kans op IPD even hoog als voor 60-plussers zonder medische risico conditie [25]. Ook zijn mensen met immunosuppressie gevoeliger voor een groter aantal serotypen [26]. Daarnaast zijn de vaccineffectiviteit [27] en de immuunrespons op vaccinatie slechter dan bij gezonde personen, waarbij de respons op PPV23 nog relatief slechter is dan op PCV13 [28,29]. Meer-valente PCV's kunnen daarom in deze groep meer ziekte voorkomen dan PPV23.

Helaas is er weinig bekend over het gebruik (vaccinatiegraad) van pneumokokkenvaccinatie bij mensen met onderliggend lijden in Nederland. Onder mensen die in aanmerking kwamen voor het NPPV en een medische risicoconditie hebben was de

vaccinatiegraad wel iets hoger dan onder ouderen zonder risicoconditie [14]. Geconstateerd is echter dat de kennis over pneumokokkenvaccinatie van risicogroepen en de vergoeding van vaccinatie binnen zorgverleners en medische risicopatiënten nog suboptimaal is [30]. Het verbeteren en verbreden hiervan zal de vaccinatiegraad en daarmee de impact van meer-valente PCV's verder kunnen vergroten. Het RVP zal ook voor mensen met onderliggend lijden indirecte bescherming geven. Gezien de grotere gevoeligheid voor ernstige ziekte door een breder aantal serotypen, zal serotypevervanging dit beschermende effect relatief meer opheffen dan bij immuuncompetente personen [26,31]. Voor medische risicogroepen is de directe bescherming tegen ziekte door een zo breed mogelijk PCV dus van extra belang.

Adviezen van de Gezondheidsraad voor het RVP en NPPV

In juni 2023 heeft de Gezondheidsraad adviezen uitgebracht over het te gebruiken vaccin bij kinderen en ouderen [2,3]. De Gezondheidsraad adviseerde om PCV10 in het RVP te vervangen door PCV13 of PCV15 omdat het effect van PCV10-vaccinatie op drager-schap ervoor heeft gezorgd dat de PCV10-serotypen vrijwel geen ziekte meer veroorzaken. De verwachting is dat PCV15 slechts een geringe extra gezondheidswinst kan opleveren ten opzichte van PCV13. De Gezondheidsraad heeft daarom geen voorkeur uitgesproken voor een van deze vaccins. Verwacht wordt dat het nog breder beschermende PCV20 eind 2023 geregistreerd zal worden voor kinderen in de Europese Unie. De Gezondheidsraad wil dan ook een nieuw advies geven na registratie hiervan.

Voor het NPPV heeft de Gezondheidsraad PCV20 in plaats van PPV23 aangeraden. Hoewel PPV23 iets meer serotypen dekt dan PCV20, is er voor PCV20 gekozen vanwege de langere werkingsduur en grotere effectiviteit in het voorkómen van IPD en pneumokokk-pneumonie. Voor PCV20 is geen advies voor hervaccinatie gegeven, maar voor monitoring van deze (langdurige) effectiviteit. Ook is de leeftijdsgrens voor vaccinatie weggenomen; er is geadviseerd om mensen die voor hervaccinatie in aanmerking komen en alle nog-niet-gevaccineerden van 60 jaar of ouder, PCV20 aan te bieden, ook degenen ouder dan 79 jaar. De Gezondheidsraad onderstreept daarnaast het belang van goede vaccinatiezorg voor medische risicogroepen.

Conclusie en toekomst

Recentelijk heeft de Gezondheidsraad geadviseerd meer-valente PCV's te gebruiken in het RVP (PCV13 of PCV15) en NPPV (PCV20). Meer-valente PCV's zullen meer ziekte kunnen voorkomen. Een besluit hierover van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport moet nog worden genomen. Ook zal vaccinatie van risicogroepen moeten verbeteren om de pneumokokkenziektelast verder te reduceren. Door de vergrijzende populatie en toename in gebruik van immuunmodulerende middelen neemt het aantal mensen met verhoogd risico voor pneumokokkenziekte toe, wat een breed en effectief pneumokokkenvaccinatiebeleid van nog groter belang maakt. Indien PCV20 op termijn wordt ingevoerd in het RVP zal dit de impact van vaccinatie met hetzelfde vaccin in het NPPV en bij risicogroepen echter verkleinen door indirecte effecten. De ontwikkeling van vaccins voor volwassenen die complementaire serotypen dekken ten opzichte van vaccins die gebruikt worden bij kinderen, is dan ook hoopvol. Complementaire vaccins voor kinderen en ouderen zullen op langere termijn waarschijnlijk het grootste effect hebben op de ziektelast, op voorwaarde dat de vaccins op grote schaal worden gebruikt.

Dankbetuiging

Wij zijn Anneke Westerhof van het RIVM, Ilse Beer-Schuurman van het NRLBM en alle medisch microbiologische laboratoria dankbaar voor hun bijdrage aan de IPD-surveillance. Wij zijn Thomas Wulffraat en het onderzoeksteam bij het Spaarne Gasthuis dankbaar voor de analyses van de meest recente dragerschapsstudie.

Referenties

1. Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu. The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2022-2023. 2023.
2. Health Council of the Netherlands. Vaccinatie van kinderen tegen pneumokokken (2023) 2023 [updated 20 June 2023. Available from: <https://www.gezondheidsraad.nl/onderwerpen/vaccinaties/alle-adviezen-over-vaccinaties/vaccinatie-van-kinderen-tegen-pneumokokken-2023>.
3. Health Council of the Netherlands. Vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken (2023) 2023 [updated 20 June 2023. Available from: <https://www.gezondheidsraad.nl/onderwerpen/vaccinaties/alle-adviezen-over-vaccinaties/vaccinatie-van-ouderen-tegen-pneumokokken-2023>.
4. van Ewijk K, Afrian A, van Sorge NM, Steens A. Evaluatie van surveillance systeem voor invasieve pneumokokkenziekte in volwassenen van 60 jaar en ouder, 2021/2022. Infectieziekten Bulletin. 2023; <https://www.rivm.nl/weblog/ib-evaluatie-van-surveillance-systeem-voor>

invasieve-pneumokokkenziekte-in-volwassenen-van-60.

5. Vissers M, Wijmenga-Monsuur AJ, Knol MJ, Badoux P, van Houten MA, van der Ende A, et al. Increased carriage of non-vaccine serotypes with low invasive disease potential four years after switching to the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in The Netherlands. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194823.
6. Vestjens SMT, Sanders EAM, Vlaminckx BJ, de Melker HE, van der Ende A, Knol MJ. Twelve years of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands: Impact on incidence and clinical outcomes of invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2019;37(43):6558-65.
7. LCI, Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu. Richtlijnen & draaiboeken 2023 [Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/>.
8. Immuno start. Vergoeding vaccins 2023 [Available from: <https://immunostart.nl/vergoeding-vaccins/>.
9. Nederlandse vereniging van HIV behandelaren. Richtlijn HIV: 17.3. Vaccinatie tegen infecties met *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokken)
10. Nederlandse transplantatie vereniging. Richtlijn vaccinatie preniertransplantatie voor volwassenen. 2022.
11. Steens A, Caugant DA, Aaberge IS, Vestrheim DF. Decreased Carriage and Genetic Shifts in the *Streptococcus pneumoniae* Population After Changing the Seven-valent to the Thirteen-valent Pneumococcal Vaccine in Norway. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(8):875-83.
12. Wyllie AL, Rumke LW, Arp K, Bosch A, Bruin JP, Rots NY, et al. Molecular surveillance on *Streptococcus pneumoniae* carriage in non-elderly adults; little evidence for pneumococcal circulation independent from the reservoir in children. *Sci Rep*. 2016;6:34888.
13. Shaw D, Abad R, Amin-Chowdhury Z, Bautista A, Bennett D, Broughton K, et al. Trends in invasive bacterial diseases during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: analyses of prospective surveillance data from 30 countries and territories in the IRIS Consortium. *Lancet Digit Health*. 2023.
14. Heins M, Hooiveld M, Korevaar J. Vaccinatiegraad Nationaal Programma Pneumokokkenvaccinatie Volwassenen 2020: monitor in het kort. NIVEL. 2021.
15. Heins M, Korevaar J, Knottnerus B, Hooiveld M. Monitor vaccinatiegraad nationaal programma pneumokokkenvaccinatie volwassenen (NPPV) 2021. 2022.
16. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2022. 2023.
17. Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani S, Rinta-Kokko H, Levy C, et al. Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpIDnet observational multicentre study. *Vaccine*. 2022;40(29):3963-74.
18. Garcia Quesada M, Yang Y, Bennett JC, Hayford K, Zeger SL, Feikin DR, et al. Serotype Distribution of Remaining Pneumococcal Meningitis in the Mature PCV10/13 Period: Findings from the PSERENADE Project. *Microorganisms*. 2021;9(4).
19. Luck JN, Tettelin H, Oriuela CJ. Sugar-Coated Killer: Serotype 3 Pneumococcal Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:613287.
20. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Vaxneuvance 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_en.pdf.
21. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Apexxnar 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apexxnar-epar-product-information_en.pdf.

22. Platt H, Omole T, Cardona J, Fraser NJ, Mularski RA, Andrews C, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in healthy adults: phase 1/2, randomised, double-blind, active comparator-controlled, multicentre, US-based trial. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(2):233-46.
23. Winje BA, Berild JD, Vestrheim DF, Denison E, Lepp T, Roth A, et al. Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in adults – a second update of the literature. 2022.
24. de Boer PT, van Werkhoven CH, van Hoek AJ, Knol M, Sanders EAM, Wallinga J, et al. Higher-valency pneumococcal conjugate vaccines in elderly, taking into account indirect protection and serotype replacement from childhood vaccination programs: A cost-effectiveness study. In: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), editor. 2023.
25. Winje BA, Vestrheim DF, White RA, Steens A. The Risk of Invasive Pneumococcal Disease Differs between Risk Groups in Norway Following Widespread Use of the 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Children. *Microorganisms.* 2021;9(8).
26. Steens A, Winje BA, White RA, Odsbu I, Brantsaeter AB, Vestrheim DF. Indirect Effects of Pneumococcal Childhood Vaccination in Individuals Treated With Immunosuppressive Drugs in Ambulatory Care: A Case-cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2019;68(8):1367-73.
27. Sikjaer MG, Pedersen AA, Wik MS, Stensholt SS, Hilberg O, Lokke A. Vaccine effectiveness of the pneumococcal polysaccharide and conjugated vaccines in elderly and high-risk populations in preventing invasive pneumococcal disease: a systematic search and meta-analysis. *Eur Clin Respir J.* 2023;10(1):2168354.
28. Agarwal N, Ollington K, Kaneshiro M, Frenck R, Melmed GY. Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? A systematic review. *Vaccine.* 2012;30(8):1413-24.
29. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis.* 2012;55(5):e35-44.
30. Staatssecretaris van Volksgezondheid Welzijn en Sport. Kamerbrief betreft: Beleidsreactie RVS-Verkenning 'Het vaccinatiestelsel in Nederland nader verkend' en ZIN-advies 'Vaccinatiezorg voor medische risicogroepen: wie neemt de regie?' 2022 [Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2022/07/04/kamerbrief-beleidsreactie-rvs-verkenning-het-vaccinatiestelsel-in-nederland-nader-verkend-en-zin-advies-vaccinatiezorg-voor-medische-risicogroepen-wie-neemt-de-regie>].
31. Garcia Garrido HM, Knol MJ, Heijmans J, van Sorge NM, Sanders EAM, Klumpen HJ, et al. Invasive pneumococcal disease among adults with hematological and solid organ malignancies: A population-based cohort study. *Int J Infect Dis.* 2021;106:237-45.

Gonokokkenresistentie tegen antibiotica

Surveillance in Nederland (2013-2022)

Maartje Visser, Alje van Dam, Birgit van Benthem

Samenvatting

Neisseria gonorrhoeae, de bacterie die de seksueel overdraagbare aandoening gonorrhoe veroorzaakt, heeft resistentie kunnen ontwikkelen tegen alle antibiotica gebruikt voor behandeling van gonorrhoe. Om opkomende gonokokkenresistentie in Nederland te monitoren is in 2006 het GRAS (Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance)-programma opgericht. GRAS wordt uitgevoerd door de Centra Seksuele Gezondheid (CSG's). Binnen de CSG's die deelnemen aan GRAS wordt voor gonorrhoeepatiënten aanvullend kweekonderzoek met gevoeligheidsbepaling voor ceftriaxon, cefotaxim, azitromycine en ciprofloxacine uitgevoerd. Tussen 2013 en 2022 is er voor 33 procent van alle gonorrhoeepatiënten bij de CSG's een gevoeligheidsbepaling gerapporteerd in GRAS. Resistentie tegen ceftriaxon, de huidige eerstekeuzebehandeling voor gonorrhoe, kwam niet voor. Wel nam resistentie tegen andere antibiotica toe tussen 2013 en 2022: tot 26,6 procent voor azitromycine en 61,5 procent voor ciprofloxacine. Daarnaast was er ook een toename te zien in isolaten die niet resistent zijn maar wel hogere MIC-waarden hebben voor ceftriaxon en cefotaxim. Dit benadrukt de noodzaak van voortdurende inspanningen om trends en de opkomst van antimicrobiële resistentie bij gonokokken in Nederland te monitoren.

Abstract

Neisseria gonorrhoeae, the bacterium causing the sexually transmitted infection gonorrhoea, has been able to develop resistance to any antimicrobial used for treatment of gonorrhoea. To monitor gonococcal resistance in the Netherlands, the GRAS (Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance) programme was established in 2006. GRAS is executed by the Sexual Health Centres (SHCs). Within SHCs participating in GRAS, additional culture and susceptibility testing is performed for gonorrhoea patients. Susceptibility is measured for ceftriaxone,

cefotaxime, azithromycin, and ciprofloxacin. Between 2013 and 2022, 33 percent of all SHC gonorrhoea patients had susceptibility results reported in GRAS. Resistance to ceftriaxone, the current first-line treatment for gonorrhoea, was not reported. However, resistance to other antimicrobials increased between 2013 and 2022: up to 26,6 percent for azithromycin and 61,5 percent for ciprofloxacin. In addition, increases were seen in isolates that are not resistant but do have higher MIC-values for ceftriaxone and cefotaxime. This calls for a continued effort to monitor trends and emergence of antimicrobial resistance in gonococci in the Netherlands.

Introductie

Gonorrhoe is een seksueel overdraagbare aandoening (soa), veroorzaakt door de *Neisseria gonorrhoeae*-bacterie. Een gonorrhoe-infectie kan leiden tot klachten als urethritis, pijn of een branderig gevoel bij het plassen en afscheiding, maar kan - met name bij vrouwen - ook asymptomatisch verlopen. Ernstigere complicaties van gonorrhoe bij vrouwen zijn pelvis inflammatory disease (PID), verminderde vruchtbaarheid en buitenbaarmoederlijke zwangerschap. Een zeldzamere complicatie die zowel bij mannen als vrouwen kan voorkomen is bacteriëmie door het verspreiden van de gonokok naar de bloedbaan, wat weer kan leiden tot artritis, endocarditis en andere complicaties [1].

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM),
Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb), Bilthoven,
M. Visser, Msc, epidemioloog, dr. B.H.B. van Benthem,
afdelingshoofd Soa.
Streeklaboratorium GGD Amsterdam, Amsterdam,
dr. A.P. van Dam, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: M. Visser
(maartje.visser@rivm.nl).

Het behandelen van gonorrhoe, en daarmee ook het voorkomen van verdere transmissie, is afhankelijk van de beschikbaarheid van effectieve antibiotica. *N. gonorrhoeae* is zeer goed in staat om resistentie te ontwikkelen. Tot nu toe is in het verleden resistentie opgetreden tegen elk antibioticum dat is gebruikt voor behandeling van gonorrhoe [2]. In Nederland is de eerstekeuzebehandeling voor gonorrhoe op dit moment de derdegeneratiecefalosporine ceftriaxon [3]. In West-Europa is slechts sporadisch resistentie tegen ceftriaxon gerapporteerd, en dit betrof voornamelijk importinfecties [4-6]. In Azië komt ceftriaxonresistentie echter al veel regelmatig voor, wat het aannemelijk maakt dat resistentie tegen ceftriaxon in de toekomst ook in andere delen van de wereld kan toenemen [7-9]. Om deze reden is een goede surveillance van gonokokkenresistentie essentieel. Hiervoor is in 2006 GRAS opgericht: de Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance. Dit surveillanceprogramma heeft als doel om trends in gonorrhoe-resistentie in kaart te brengen en opkomende resistentie vroeg te signaleren. In dit overzichtsartikel beschrijven we de uitvoering van het GRAS-programma en de resultaten van de afgelopen 10 jaar.

Gonokokkenresistentie tegen antibiotica surveillance (GRAS)

Het GRAS-programma wordt uitgevoerd door de Centra Seksuele Gezondheid (CSG's) van de GGD en bijbehorende laboratoria. CSG's bieden gratis soazorg aan specifieke doelgroepen met een verhoogd risico op soa. Hieronder vallen mannen die seks hebben met mannen (MSM), personen die soasympptomen hebben of een partnertificatie hebben ontvangen, jongeren onder de 25 jaar, personen met een migratieachtergrond, personen die in het afgelopen jaar al eerder een soa hadden, vrouwelijke partners van MSM en partners van personen met een migratieachtergrond, sekswerkers, en slachtoffers van seksueel geweld [10].

Standaard voeren de CSG's gonorroediagnostiek uit met moleculaire (NAAT) testen. CSG's die zijn aangesloten bij GRAS verrichten aanvullend gevoeligheidsonderzoek bij gonorrhoe-patiënten, waarvoor het noodzakelijk is dat ook een kweek wordt afgenomen. Bij patiënten met klachten behorend bij gonorrhoe of patiënten die direct behandeld worden na partnertificatie wordt de kweek direct afgenomen op het

eerste consult. Bij overige patiënten wordt na een positieve NAAT-test een aanvullende kweek afgenomen op het behandelconsult, voordat de behandeling wordt ingezet. Het streven is om dit te doen voor alle gonorrhoe-patiënten en op alle lichaamslocaties waar een gonorrhoe-infectie is gevonden. Maar vanwege logistieke en/of financiële beperkingen participeert een aantal CSG's niet in deze surveillance en hanteren sommige CSG's een aangepast kweekbeleid waarbij er van slechts één of twee lichaamslocaties een kweek wordt afgenomen. De gevoeligheidsbepalingen voor GRAS worden decentraal uitgevoerd door de laboratoria horende bij de CSG's. Hier wordt voor alle geslaagde kweken de MIC bepaald met een Etest. Dit wordt in GRAS gedaan voor vier antibiotica: ciprofloxacin, cefotaxim, ceftriaxon, en azitromycine. Vanwege de gedecentraliseerde werkwijze kunnen de precies gebruikte methoden verschillen per regio.

Elke CSG deelt gegevens van alle uitgevoerde consulten met het RIVM in het kader van de landelijke soasurveillance. Ook de GRAS-resultaten worden hieraan toegevoegd. Deze gegevens worden dagelijks automatisch naar het RIVM verzonden en daar verzameld in de database van het Seksueel Overdraagbare Aandoeningen Peilstation (SOAP). Er zijn dus binnen GRAS niet alleen gegevens beschikbaar over gevoeligheidsbepalingen, maar ook van een groot aantal andere demografische, medische, en gedragskenmerken van de patiënt. Hierdoor ontstaat een uitgebreid beeld van de actuele situatie omtrent gonorrhoe en antibioticumresistentie in Nederland.

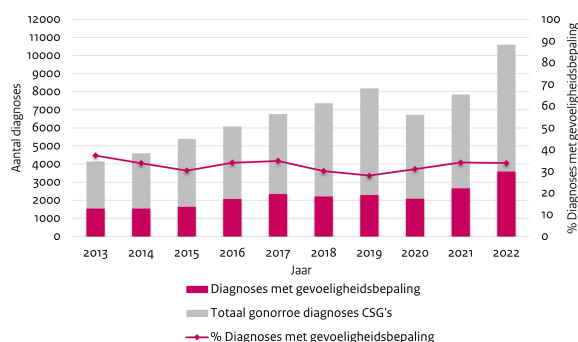
Resultaten GRAS

Uitvoering

Tussen 2013 en 2022 nam het jaarlijkse aantal gonorroediagnoses gesteld door de CSG's toe van 4.153 naar 10.600. Er rapporteerden per jaar gemiddeld 15 van de 24 CSG's gevoeligheidsbepalingen in het kader van GRAS (16 CSG's in 2022). Omdat voornamelijk de grotere CSG's aan GRAS deelnemen was het aantal gonorroediagnoses gesteld door deze CSG's elk jaar meer dan 80 procent van het landelijke aantal gonorroediagnoses. Het aantal diagnoses waarbij ook daadwerkelijk een gevoeligheidsbepaling wordt gerapporteerd, ligt lager.

Dit komt doordat in de praktijk niet bij iedere patiënt een kweek wordt ingezet en het kweken van *N. gonorrhoeae* niet altijd slaagt. Het percentage gonorroediagnoses waarvoor ook een gevoeligheidsbepaling is gerapporteerd schommelde in de afgelopen 10 jaar rond de 30 procent en was 33,8 procent in 2022 (figuur 1).

Figuur 1. Totaal aantal gonorroediagnoses en aantal en percentage gonorroediagnoses waarvoor een gevoeligheidsbepaling is gerapporteerd bij de Centra Seksuele Gezondheid, 2013-2022.



Tabel 1 laat het aantal consulten zien met een gonorroediagnose, een ingezette kweek en een MIC-waarde gerapporteerd bij alle CSG's. Tussen 2013 en 2022 werd er bij 65.725 consulten een gonorroediagnose gesteld, waarbij er bij 63 procent van de consulten ook een kweek is ingezet. De kweek slaagde in 53 procent van de gevallen, waardoor er voor 33 procent van alle consulten ook een MIC-waarde is gerapporteerd in GRAS. Gonorrhoe werd bij de CSG's het vaakst gediagnosticeerd bij MSM: 75 procent van de diagnoses werd gesteld in deze groep. Het percentage patiënten voor wie ook een kweek werd ingezet verschilde niet sterk tussen geslacht en seksuele voorkeur (58-65 procent), maar het percentage kweken waarbij ook een MIC-waarde was gerapporteerd verschilde meer. Dit was 71 procent voor heteroseksuele mannen, 53 procent voor MSM, 50 procent voor genderdiverse personen en slechts 41 procent voor vrouwen. Dit verschil is waarschijnlijk te verklaren door het verschil in kweeksucces per anatomische locatie. Heteroseksuele mannen worden bij de CSG's alleen urethraal op soa getest. Urethrale kweken waren in 77 procent van de gevallen succesvol,

Tabel 1. Aantal consulten met een gonorrhoe (NG) diagnose, waarbij een kweek is ingezet en waarbij een MIC-waarde is gerapporteerd bij de centra seksuele gezondheid, 2013-2022.

	NG-diagnose		Kweek ingezet		MIC-gerapporteerd	
	N	n	% van totaal NG	n	% van kweek ingezet	% van totaal NG
Totaal	65.725	41.101	63	21.759	53	33
Geslacht en sekspartner						
Vrouw	10.305	5.972	58	2.426	41	24
Heteroseksuele man	5.844	3.619	62	2.558	71	44
MSM	49.074	31.189	64	16.614	53	34
Genderdivers	480	311	65	157	50	33
Leeftijd						
< 25	18.817	11.343	60	6.170	54	33
≥ 25	46.907	29.758	63	15.589	52	33
Anatomische locatie						
Urethraal	18.523	10.921	59	8.377	77	45
Vaginaal	7.026	3.714	53	1.721	46	24
Anaal	35.486	18.472	52	10.040	54	28
Oraal	31.022	14.017	45	2.961	21	10
Soagerelateerde klachten						
Nee	38.218	23.508	62	10.795	46	28
Ja	27.293	17.477	64	10.927	63	40
Partnernotificatie						
Nee	44.174	28.736	65	15.584	54	35
Ja	21.457	12.321	57	6.158	50	29

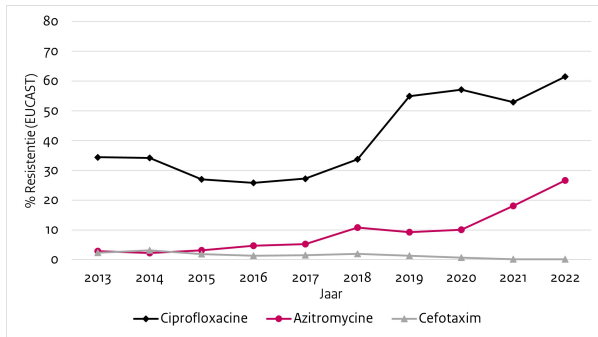
terwijl dit percentage voor vaginale en anale kweken rond de 50 procent lag en voor orale kweken slechts 21 procent was. Ook het hogere slagingspercentage bij cliënten met soagerelateerde klachten is waarschijnlijk hieraan toe te schrijven; bij een gonorrhoe-infectie zijn voornamelijk de urogenitale infecties symptomatisch.

Antibioticumresistentie in GRAS

Antibioticumresistentie in GRAS wordt gedefinieerd aan de hand van de klinische breekpunten opgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [11]. Resistentie tegen ceftriaxon (MIC > 0,125 mg/l) is tot op dit moment nog niet gerapporteerd in GRAS. Resistentie tegen cefotaxim (MIC > 0,125 mg/l) kwam tussen 2013 en 2019 voor bij rond de 2 procent van de isolaten in GRAS, maar nam daarna af tot slechts 0,1 procent in 2022. In tegenstelling tot deze afname nam resistentie tegen ciprofloxacine (MIC > 0,064 mg/l) toe. Tussen 2013 en 2018 was het al veelvoorkomend en lag de ciprofloxacineresistentie rond de 30 procent. Vanaf 2019 steeg het verder, tot 61,5 procent in 2022. Voor

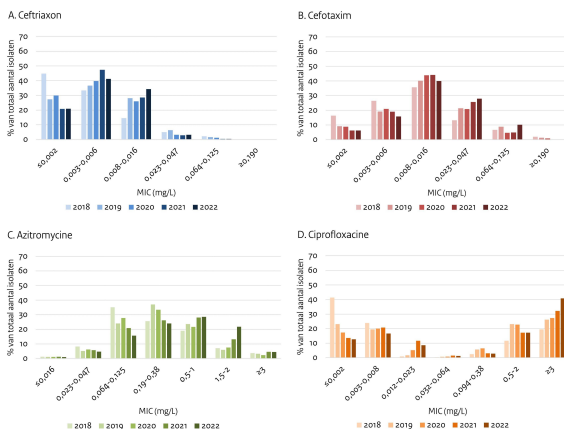
azitromycine is geen klinisch breekpunt beschikbaar, alleen een epidemiologisch breekpunt (MIC > 1 mg/l). Het percentage stammen dat boven het breekpunt lag in GRAS nam toe van 2,8 procent in 2013 tot 26,6 procent in 2022 (figuur 2).

Figuur 2. Resistentie tegen ciprofloxacine, azitromycine en cefotaxim in GRAS, 2013-2022.



Naast trends in het percentage resistentie kan er ook worden gekeken naar veranderingen in de verdeling van MIC-waarden door de tijd heen. Hierin is duidelijk te zien dat de MIC-curve voor azitromycine en ciprofloxacine de laatste jaren steeds meer naar rechts verschuift, en er dus vaker isolaten met hogere MIC-waarden worden gezien (figuur 3C en 3D). Maar ook voor ceftriaxon en cefotaxim is een dergelijke

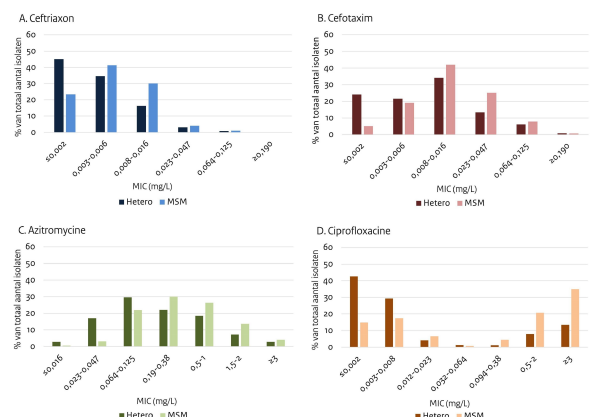
Figuur 3. Verdeling van MIC (in mg/l) voor A) Ceftriaxon, B) Cefotaxim, C) Azitromycine en D) Ciprofloxacine per jaar onder isolaten gerapporteerd in GRAS, 2018-2022.



verschuiving te zien (figuur 3A en 3B). Het percentage isolaten met de laagste MIC-waarde (MIC ≤ 0,002 mg/l) neemt af over de tijd. Tegelijk nam het percentage isolaten met hogere MIC-waarden toe. Voor ceftriaxon was vooral een stijging te zien in het percentage isolaten met een MIC tussen de 0,008 en 0,016 mg/l. Voor cefotaxim is er ook een stijging te zien van isolaten met een MIC tussen de 0,023 en 0,047 mg/l. Daartegenover staat dat het percentage isolaten met een MIC tegen het breekpunt aan (voor ceftriaxon zijn dat de stammen met een MIC tussen 0,023 en 0,125 mg/l) de laatste jaren ook gedaald is. Hoewel het percentage resistentie dus niet toeneemt zijn er wel duidelijk verschuivingen te zien door de tijd heen, die kunnen wijzen op een veranderende gevoeligheid tegen derdegeneratiecefalosporines, met name zich uitend in het minder circuleren van stammen met een zeer lage MIC.

Figuur 4 laat de MIC-curves voor de vier antibiotica in GRAS zien uitgesplitst naar seksuele voorkeur. Voor elk van de vier middelen geldt dat de hogere MIC-waarden vaker voorkomen bij MSM dan bij heteroseksuelen. Hierdoor verschilt ook het percentage resistentie tussen deze groepen. In 2022 was azitromycineresistentie 28,6 procent bij MSM en 18,6 procent bij heteroseksuelen. Ciprofloxacineresistentie was 69,7 procent bij MSM en 30,7 procent bij heteroseksuelen.

Figuur 4. Verdeling van MIC (in mg/l) voor A) Ceftriaxon, B) Cefotaxim, C) Azitromycine en D) Ciprofloxacine naar seksuele voorkeur onder isolaten gerapporteerd in GRAS, 2018-2022. (MSM = mannen die seks hebben met mannen).



Discussie

In de afgelopen 10 jaar heeft het GRAS-programma waardevolle inzichten over gonokokkenresistentie in Nederland opgeleverd. Voor een derde van alle gonorropatiënten bij de Centra Seksuele Gezondheid zijn MIC-waarden gerapporteerd, wat neerkomt op gemiddeld net iets meer dan 2.100 isolaten per jaar. Vergeleken met buitenlandse surveillance-programma's is dit een hoog aantal. Ter vergelijking; in de Europese Euro-GASP-surveillance werden in 2020 3.291 isolaten geïncludeerd [12] en in de GRASP-surveillance van het Verenigd Koninkrijk 1.449 isolaten in 2021 [13]. Ondanks de brede dekkinggraad en de grote hoeveelheid isolaten in GRAS is er sprake van een selectie in patiëntenpopulatie voor wie MIC-waarden beschikbaar zijn. Zo wordt er niet altijd een kweek afgenomen, voornamelijk als gevolg van logistieke en financiële beperkingen. Daarnaast is het succespercentage van kweken slechts 50 procent en afhankelijk van bijvoorbeeld de anatomische locatie, wat resulteert in verdere selectiebias binnen de GRAS-studiepopulatie.

Een alternatieve aanpak waarvoor geen kweek nodig is zou het bepalen van resistentiemarkers van *Neisseria gonorrhoeae* met moleculaire technieken kunnen zijn. Resistentie tegen ciprofloxacin is altijd gekoppeld aan aanwezigheid van een mutatie van het codon 91 in het gyrA-gen [14]. Het is mogelijk om met een specifieke PCR-test deze mutatie aan te tonen [15]. Voor ceftriaxon is dit echter ingewikkelder, omdat diverse mutaties in diverse genen kunnen leiden tot ceftriaxonresistentie in *N. gonorrhoeae*. Hierdoor is er tot nu toe geen specifieke PCR voor ceftriaxonresistentie ontwikkeld. Wel hebben zeer veel ceftriaxonresistente stammen die op dit moment circuleren het penA 60-gen of een sterk daarop gelijkend penA-gen met daarin een aantal mutaties geassocieerd met ceftriaxonresistentie. Een specifieke PCR om dit penA 60-gen te detecteren is beschreven en kan mogelijk een rol spelen om ceftriaxonresistentie in *N. gonorrhoeae* ook in afwezigheid van kweek te detecteren [16].

Naast de afhankelijkheid van kweken is een andere grote beperking van het GRAS-programma dat het uitsluitend wordt uitgevoerd door de CSG's, terwijl de meerderheid van gonorroediagnoses in Nederland wordt gesteld in de huisartsenpraktijk [17]. In 2018 is een pilotstudie uitgevoerd om te onderzoeken of uitbereiding van GRAS naar de huisartsenzorg

gewenst is. Om huisartsen en patiënten niet extra te belasten werden door de deelnemende laboratoria kweken uitgevoerd op het initieel afgenomen patiëntmateriaal wanneer dit NAAT-positief was voor gonorroe. Het slagingspercentage van deze kweken was slechts 16,5 procent. Het opzetten van een surveillance met voldoende dekking vraagt om een grote investering. Ook waren de MIC-waarden die gezien werden bij huisartspatiënten lager dan de MIC-waarden bij CSG-patiënten [18]. Deze bevinding ondersteunt het idee dat groepen met een hoger risico op soa waarschijnlijk belangrijk zijn bij het ontstaan en verspreiden van gonorroeresistentie [19]. CSG-bezoekers zijn per definitie een hogere risicopopulatie voor soa dan huisartspatiënten omdat de triage bij de CSG's daarop is ingesteld. Maar ook binnen de CSG-populatie zien we dat MIC-waarden hoger liggen bij MSM, en bij heteroseksuelen die een hoger aantal sekspartners rapporteren [20]. Hierdoor is de verwachting dat het huidige GRAS-programma voldoende inzicht verschaft in de trends in antibioticumresistentie van gonorroe, en dat veranderingen van patronen of toenemende resistentie snel kunnen worden herkend omdat de populatie met het hoogste risico goed in beeld is.

Naast het volgen van trends is ook het signaleren van individuele gevallen van ceftriaxonresistentie een belangrijk doel van de surveillance. Zeker nu ceftriaxonresistentie nog niet eerder is gerapporteerd in Nederland is snel handelen bij introductie noodzakelijk om verdere transmissie succesvol te kunnen voorkomen. Door de dekking van ongeveer 33 procent van GRAS bij de CSG's en het ontbreken van resistentiesurveillance bij andere zorgaanbieders is het waarschijnlijk dat een individu met resistente gonorroe niet altijd ontdekt zal worden. Een andere manier om gonokokkenresistentie te signaleren is via monitoring van therapiefalen. Dit wordt ook aangeraden door het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [21], maar hier is in Nederland op dit moment geen meldingsplicht of systematische surveillance voor. Huidige richtlijnen adviseren om na het aanhouden van klachten na behandeling een kweek af te nemen voor resistentiebepaling. De bekendheid van deze aanbeveling onder behandelaren is echter onzeker, en ook komt gonorroe vaak asymptomatisch voor. In de richtlijnen van de CSG's wordt daarnaast nog de mogelijkheid geboden om een *test of cure* uit te voeren bij orale gonorroe-

infecties, maar ook dit wordt zelden gedaan. Binnen de huidige setting is het daarom aannemelijk dat geïsoleerde gevallen van gonorroeresistentie niet altijd herkend zullen worden.

Samenvattend laten de resultaten van het GRAS-programma zien dat er nog geen resistentie tegen ceftriaxon, de huidige eerstekeuzebehandeling voor gonorrhoe, is gerapporteerd. Wel neemt resistentie tegen azitromycine en ciprofloxacine toe, en is er ook een afname te zien van isolaten met zeer lage MIC-waarden voor ceftriaxon en cefotaxim. De dekking en de uitvoering van GRAS stelt ons goed in staat om trends in gonorroeresistentie te onderzoeken maar signalering van een eerste introductie van ceftriaxonresistentie is niet gegarandeerd. Een volledige dekking van alle gonorroediagnoses in GRAS is niet realistisch, maar er kan wel gekeken worden naar mogelijkheden van uitbreiding. Bijvoorbeeld door te onderzoeken hoe het slagingspercentage van kweken verhoogd zou kunnen worden of, in de toekomst, de inzet van moleculaire methoden.

Referenties

1. LCI richtlijn Gonorrhoe: RIVM; 2015 [Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/gonorrhoe>].
2. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:587-613.
3. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Seksueel Overdraagbare Aandoeningen Multidisciplinaire Richtlijn 2018 (update 2019). 2019.
4. Day M, Pitt R, Mody N, et al. Detection of 10 cases of ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the United Kingdom, December 2021 to June 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(46).
5. Pleininger S, Indra A, Golparian D, et al. Extensively drug-resistant (XDR) *Neisseria gonorrhoeae* causing possible gonorrhoea treatment failure with ceftriaxone plus azithromycin in Austria, April 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(24).
6. Bercot B, Camelena F, Merimeche M, et al. Ceftriaxone-resistant, multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with a novel mosaic penA-237.001 gene, France, June 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(50).
7. Ouk V, Pham CD, Wi T, van Hal SJ, Lahra MM, group ECw. The Enhanced Gonococcal Surveillance Programme, Cambodia. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:e332-e3.
8. George CRR, Enriquez RP, Gatus BJ, et al. Systematic review and survey of *Neisseria gonorrhoeae* ceftriaxone and azithromycin susceptibility data in the Asia Pacific, 2011 to 2016. *PLoS One*. 2019;14(4):e0213312.
9. Lin HH, Li JW, Yang TY, et al. Emergence of a predominant sequence type ST7363 and the increasing trend of resistance to cefixime and ceftriaxone in *Neisseria gonorrhoeae* in Southern Taiwan, 2019-2021. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023;56:833-41.
10. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Draaiboek Consult seksuele gezondheid. Bilthoven2018.
11. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2021 [updated 6-1-2021, version 11.0.] [Available from: http://eucast.org/clinical_breakpoints/].
12. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in the Europe Union/European Economic Area. Summary of results 2020. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.
13. Thorley K, Sun S, Ivanov Z, et al. Antimicrobial resistance in *neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. Key findings from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP 2021). UK Health Security Agency; 2022. Contract No.: GOV-13627.
14. Bristow CC, Mortimer TD, Morris S, et al. Whole-Genome Sequencing to Predict Antimicrobial Susceptibility Profiles in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Infect Dis*. 2023;227:917-25.
15. Klausner JD, Bristow CC, Soge OO, et al. Resistance-Guided Treatment of Gonorrhoea: A Prospective Clinical Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73:298-303.
16. Whiley DM, Mhango L, Jennison AV, Nimmo G, Lahra MM. Direct Detection of penA Gene Associated with Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* FC428 Strain by Using PCR. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:1573-5.
17. Kayaert L, Sarink D, Visser M, et al. Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2022. Bilthoven: Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment, RIVM; 2023. Contract No.: 2023-0161.
18. Visser M, van Westreenen M, van Bergen J, van Benthem BHB. Low gonorrhoea antimicrobial resistance and culture positivity rates in general practice: a pilot study. *Sex Transm Infect*. 2019.
19. Lewis DA. The role of core groups in the emergence and dissemination of antimicrobial-resistant *N gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect*. 2013;89 Suppl 4:iv47-51.
20. Visser M, Gotz HM, van Dam AP, van Benthem BH. Trends and regional variations of gonococcal antimicrobial resistance in the Netherlands, 2013 to 2019. *Euro Surveill*. 2022;27(34).
21. Response plan to control and manage the threat of multi- and extensively drug-resistant gonorrhoea in Europe – 2019 update. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019.

“We’re only in it for the money!”

Gijs Ruijs

Barbarians at the gate

Ruim tien jaar geleden vroeg de Boerhaave Commissie, de organisator van gelijknamige nascholingscursussen, me om bij een komende cursus het onderwerp ‘commerciële medische microbiologie’ te bespreken (‘Barbarians at the gate’). Ik wist dat Thijs Tersmette (St. Antonius ziekenhuis, Nieuwegein) ook in dit onderwerp geïnteresseerd was en samen gingen we aan het werk om vragen te beantwoorden als: Waren er al ziekenhuizen die hun medische laboratoriumdiagnostiek hadden geoutsourcet? Hoe werd er eigenlijk in het buitenland gekeken naar Nederlandse medische laboratoria als overnameprooi? Zouden de Nederlandse laboratoria aantrekkelijk genoeg zijn voor de buitenlandse private equity (PE)-spelers? En zouden de Nederlandse zorgbestuurders wel opgewassen zijn tegen het geweld van de PE-firma’s?

Iedereen die we benaderden was bereid tot een gesprek en uitermate vriendelijk en open. Jan Coomans, voorzitter Raad van Bestuur van het St. Lucas ziekenhuis te Winschoten beet de spits af als het tot dan toe enige ziekenhuis dat zijn klinische chemische laboratoriumdiagnostiek de deur uit deed, naar Labor Leverkusen (doctors owned) [1]. Het St. Lucas hoopte hiermee jaarlijks 400.000 euro te besparen. De medische staf keek likkebaardend naar dat bedrag hopen op lekkers, van operatierobot tot een nieuw endoscopenpark en ging akkoord. Naast een kostenbesparing van 25 procent bleken er ook nadelen. De communicatie van de klinisch-chemische professionals liet te wensen over. En tja, Winschoten – Leverkusen is wel 300 km rijden. Inmiddels verzorgt Certe de klinische chemie en medische microbiologie voor wat nu het Ommelander Ziekenhuis Groningen heet.

Op naar de charmante Frau dr. med. Wiltrud Kalka-Moll, Fachärztin für Innere Medizin, Infektiologin, Fachärztin für Medizinische Mikrobiologie und

Infektionsepidemiologie, indertijd werkzaam bij Labor Stein, dat gevestigd was in een voormalig meisjesgymnasium in Mönchengladbach. Tegenwoordig is Labor Stein aangesloten bij Labor Dr. Limbach & Kollegen, een doctors owned conglomeraat met 30 vestigingen, 600 medewerkers, onder wie 30 laboratoriumartsen, werkzaam voor ziekenhuizen, poliklinieken, praktijken, et cetera. Na een rondleiding door de laboratoriumfaciliteiten van waaruit de ziekenhuizen, soms wel 200 km ver, werden bediend, hadden we een plezierig en open gesprek over de verschillen tussen de wijze waarop de medische microbiologie werd vormgegeven in onze beide landen. Ze was goed op de hoogte daarvan. Bij het afscheid was haar conclusie dat de wijze waarop dat in Nederland geschiedde een voorbeeld was, maar niet haalbaar in haar eigen land.

Het volgende gesprek was op Schiphol met de buitengewoon aardige Santiago Valor (what’s in a name), Chief Medical Officer (CMO) van Labco Quality Diagnostics (en nu nog steeds CMO van de SYNLAB Group) in 2004 opgericht door een aantal Franse klinisch biologen die hun negen laboratoria fuseerden en op overnamepad gingen. In 2015 nam de PE-firma Cinven zowel Labco als Synlab over en fuseerde deze onder de vlag van de SYNLAB Group, nu beursgenoteerd in Frankfurt. SYNLAB Group breidt gestaag uit door overnames van laboratoria in de humane, farmaceutische en veterinaire sector.

Santiago had al een afspraak in Brussel staan en bood aan om via Schiphol te vliegen en na ons gesprek van daaruit met de trein naar Brussel te reizen. We hadden - uiteraard - een plezierig en geanimeerd gesprek over

Dr. G.J.H.M. Ruijs, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: gjruijs@gmail.com.

ons leuke vak. Hij was überhaupt in zijn nopjes nu hij namens Labco net een groot laboratorium in Madrid had aangekocht. Sprekend over de volgende aankoop? Nee, Nederland viel nu niet onder zijn verdere ambities.

Ons laatste gesprek hadden we in Antwerpen met een glunderende Annie Vereecken (AV) en, achter haar ook Geert Salembier (GS), beiden apotheker klinisch-bioloog met een interessante voorgeschiedenis. AV was al sinds begin jaren tachtig werkzaam in de laboratoriumsector, waar ze met GS Riatol B.V., Lab voor Klinische Pathologie, oprichtte (aandelen 60 procent AV / 40 procent GS) en geleidelijk aan andere laboratoria overnamen, zoals in 2001 het grotere Algemeen Medisch Labo (AML) in Antwerpen. Een van hun samenwerkingspartners sinds jaren was Labo Van Waes waarmee in 2007 een fusie werd aangegaan tot Medhold, waar ook de PE-firma Waterland zich inkocht (50 procent AV/GS, 50 procent Waterland). De interesse van Sonic Healthcare, mondiale speler in de diagnostische laboratoriumwereld, op zoek naar een bruggenhoofd in België, was gewekt en in 2010 nam het Medhold over voor 232 miljoen euro, inclusief schulden. De aandeelhouders van Medhold, 50 procent AV/GS en 50 procent Waterland, konden tevreden zijn.

Ook hier hadden we weer een geanimeerd gesprek over de grote verschillen tussen onze beide landen in organisatie van de laboratoriumdiagnostiek, de rol van de verzekeraars, de vakbonden, het ontbreken van het specialisme medische microbiologie et cetera.

We kregen uit de gesprekken met de buitenlandse commerciële aanbieders niet de indruk dat ze stonden te trappelen om Nederlandse (ziekenhuis)laboratoria op te kopen, om verschillende redenen. Nederland is een relatief klein land met weinig aantrekkelijke overnameprooiën, het kwam nu niet uit in de strategie, de regelgeving van 'gereguleerde competitie' is gecompliceerd. Maar een reden die we niet hoorden noemen, maar die onzes inziens niet over het hoofd gezien mag worden: de lat ligt in Nederland hoog, dat wil zeggen de kwaliteitseisen vragen nogal wat van de professionals op ons vakgebied. Naast ISO 15189 zijn er de eisen van de vakgroepsvisiting, dat fantastische kwaliteitssysteem van ons, medisch specialisten, die behaald moeten worden. Dit alles nog los van de eisen van de opleiding(en) die sommige laboratoria ook nog

in de lucht moeten houden en die geen euro opbrengen.

Outsourcing

Van outsourcing is sprake als een organisatie besluit om de bedrijfsdoelstelling(en) na te streven door (een deel van) de eigen medewerkers, organisatiemiddelen en/of geïnvesteerd vermogen gerelateerd aan non-corebusiness niet langer in eigen beheer in te zetten, maar van externe partijen te gaan betrekken [2]. De uitbestedende organisatie zal dan een externe partij contracteren om de betreffende taken in het vervolg uit te voeren. Bij voorkeur een partij voor wie de activiteiten in kwestie juist tot de kernactiviteiten behoren. Veelvoorkomende non-core-uitbestedingen betreffen de kantine, beveiliging, schoonmaak, onderhoud aan gebouwen of machinepark, ICT-beheer et cetera.

Aan het einde van de jaren negentig en aan het begin van de 21e eeuw werd uitbesteding een erg populaire strategie onder bedrijven. Er ontstond een trend waarbij veel bedrijven de strategische keuze maakten om te focussen op hun core businessactiviteiten, en voor niet-kerntaken gebruik gingen maken van extern aangeboden productiecapaciteit. De uitbestedende organisatie kan zowel in de profit- als de non-profitsector actief zijn, maar de externe dienstverlenende of toeleverende organisaties zijn typisch commerciële ondernemingen, beursgenoteerd of private equity [3].

Inmiddels zijn er vele outsourcingmodellen ontstaan. Van offshoring ofwel 'het verplaatsen van bedrijfsactiviteiten naar een ver gelegen land' volgens het motto van de fameuze managementgoeroe Peter Drucker: "Do what you do best and outsource the rest" tot in house offshoring, insourcing, midsourcing, nearshoring, homeshoring, friendshoring, et cetera. En als je er daarmee niet uitkomt? Ach, dan heb je nog altijd reshoring...

Ook Nederlandse ondernemingen, zelfs die uit de zorg, zoals ziekenhuizen en verpleeghuizen, outsourcen in toenemende mate. Activiteiten die niet behoorden tot de medische kernactiviteiten van de instelling, zoals de wasserij, ICT, bedrijfsarts, catering en extern transport, lagen als eerste in de vuurlinie. Het outsourcen van (delen van) kernactiviteiten, zoals de medische laboratoria is relatief nieuw.

Meer recent, van 2020 tot 2022, hebben buitenlandse aanbieders van laboratoriumdiagnostiek (Eurofins – beursgenoteerd Parijs; Unilabs – PE-firma) hun vleugels uitgeslagen in Nederland, als bulklaboratoria gebruikmakend van de grote vraag naar corona-diagnostiek. Toen ze in staat bleken in korte tijd een enorme diagnostische capaciteit op touw te zetten rees al de vraag waarmee ze de verveling zouden verdrijven als de coronapandemie weer geluwd zou zijn. De oplossing bleek te liggen in het her en der in Nederland opkopen van diagnostische medische laboratoria van instellingen die bereid waren die functie te outsourcen. De twee genoemde conglomeraten hebben ruime ervaring met dat businessmodel.

Private equity

Onder private equity verstaat men het opzetten van een investeringsfonds op initiatief van een investmentmanager van een PE-firma (general partner) door een selecte groep investeerders (limited partners), om daarmee bedrijven op te kopen, rücksichtslos te herstructureren en vervolgens, al dan niet in delen, na zo'n drie tot zeven jaar weer te verkopen of naar de beurs te brengen (https://nl.wikipedia.org/wiki/Private_equity). Door de gekozen financieringsstructuur kan daarbij door participanten en het management van de PE-firma snel grote winst behaald worden. Niet die zure twee tonnetjes jaarlijks van Jan Peter B., maar denk aan de vele miljarden van de oprichters van KKR&Co.

PE-investeringen zijn er in verschillende orden van grootte: leveraged buy-outs, waarbij gebruikgemaakt wordt van veel geleend geld, kunnen tot in de miljarden euro's groot zijn, terwijl een venture capital-investering soms maar enkele honderdduizenden euro's bedraagt. Private investeerders (zowel managers en participanten van PE-firma's als managers en aandeelhouders van beursgenoteerde bedrijven) bekijken alles uitsluitend door een financiële bril. Als een bedrijfsonderdeel niet voldoende rendeert, wordt er hard ingegrepen, ook als dat onderdeel bijvoorbeeld historisch belangrijk is voor het bedrijf. De PE-firma handelt uitsluitend in het belang van haar aandeelhouders. Klanten, toeleveranciers en werknemers komen er meestal bekaaid vanaf als een bedrijf wordt overgenomen door een PE-fonds. Voor het personeel volgen onzekere tijden: banen komen op de tocht te staan en arbeidsvoorwaarden verslechteren. Ook

leveranciers worden onder druk gezet om goedkoper te leveren. Toen Vendex KBB, tegenwoordig Maxeda, (bestaande uit onder andere V&D, de Bijenkorf, Hema, Formido, Praxis en Dixons) in handen kwam van private investeerders (onder andere Alpinvest van PGM/ABP) kregen de toeleveranciers plots vijf procent minder betaald. Wilden ze dat niet, dan konden ze vertrekken.

Particulieren zullen niet snel participeren in een PE-firma door de grote minimuminvestering die PE-fondsen verlangen. Het vermogen wordt voornamelijk bijeen gebracht door pensioenfondsen. In Nederland zijn dat bijvoorbeeld de Stichting Pensioenfonds ABP (ABP) en het Pensioenfonds Zorg en Welzijn (PFZW), die beide investeren via Alpinvest Partners.

In Nederland is Unilabs, een PE-firma, eigendom van het Deense A.P. Moller Holding, eigenaar van Medlon Enschede, Saltro Utrecht en SHO Velp. Eurofins is eigenaar van Eurofins Medische Microbiologie Leiden, Salux Leiden, Eurofins Clinical Diagnostics, (Nederlands Moleculair Diagnostisch Laboratorium, Leids Cytologisch en Pathologisch Laboratorium, Rijswijk), Eurofins Gelre Apeldoorn, Eurofins PAMM Pathologie Eindhoven / Eurofins PAMM Veldhoven.

Literatuur

De recente golf aan outsourcing van kernactiviteiten van ziekenhuizen in ons land maakt je natuurlijk nieuwsgierig naar hoe het elders is gegaan. Is het één groot succesverhaal of zijn er ook schaduwzijden bekend? Welke risico's bleken er te zijn? Is iedere professional gelukkig met de outsourcing van zijn deskundigheid naar een externe partij, al dan niet beursgenoteerd of PE? Wat is daarover bekend in de literatuur of ander bronnen uit het publieke domein, zoals Google?

Zoekwerk, ook uitgebreid, leverde eigenlijk verrassend weinig op. Het bescheiden aantal publicaties, met name afkomstig uit de Verenigde Staten (VS) en het Verenigd Koninkrijk (VK), is soms ook nog eens weinig recent. Vooral in de VS zijn de ziekenhuizen het verst gegaan in het outsourcen van medische kerntaken, zoals Spoedeisende Hulp (SEH). Twee derde van de SEH's in de VS gebruikt een of andere vorm van outsourcen, vaak door middel van het sluiten van contracten met een Contract Management Group (CMG), waarbij de laatste de verantwoordelijkheid voor de SEH en staffing overneemt. Andere voorbeelden zijn het outsourcen van de radiologie, de medische

laboratoriumdiagnostiek (klinische chemie, pathologie, medische microbiologie) en de 'environmental services' (hospital housekeeping), waarbij het belang van de laatste steeds groter is geworden met de toename van multiresistente pathogenen.

Envision

Dat het niet altijd hosanna is met PE's-zorginvesteringen, laat de volgende interessante en bij wijlen ronduit verbijsterende casus zien, waarbij de Amerikaanse firma Envision Healthcare de hoofdrol speelde [4-7].

Envision Healthcare is een firma die in de Verenigde Staten actief is in de zorg, opgericht in 1992, met initieel als doel om aan ziekenhuizen praktijkmanagement te bieden voor afdelingen die ze graag wilden outsourcen, zoals SEH, anesthesie, radiologie. Met support van opeenvolgende PE-firma's groeide Envision snel door agressieve overnames. Die snelle groei trok de aandacht van PE-firma Clayton, Dibilier & Rice (CD&R), die in 2011 Envision overnam voor een bedrag van 3,2 miljard dollar en naar de beurs in New York bracht. Die beursgang bracht voor CD&R en zijn management een plezierig bedrag in het laatje en zorgde ook voor additioneel kapitaal voor verdere groei van Envision, die gestoeld bleef op groei door middel van een agressieve acquisitiestrategie. Een succesvolle zet was ook de fusie met AmSurg, een leidende praktijkmanagementfirma, die in 2016 resulteerde in een van de allergrootste zorgaanbieders in de VS, met een beurswaarde van 10 miljard dollar en een nettowaarde van 15 miljard dollar. De grootste PE-firma ter wereld, Kohlberg Kravis Roberts & Co, raakte geïnteresseerd en besloot in oktober 2018 Envision over te nemen voor een bedrag van 9,9 miljard dollar, inclusief een schuld van 7 miljard dollar, en het van de beurs te halen. Het was een van de grootste leveraged buy-outs, waarbij (de 'secret sauce') een onderneming werd gekocht, zwaar in de schulden (70 procent) werd gestoken, creatieve wegen werden gezocht om efficiëntie en rendement te verhogen om de onderneming, al dan niet beursgenoteerd, na vijf tot zeven jaar weer te verkopen en zo de winst voor management en investeerders op te strijken.

Het resulteerde in een moloch die via zijn dochtermaatschappij EmCare aanbieder werd van uiteenlopende medisch-specialistische zorg via meer dan 900 instellingen in 48 staten. Het had meer dan

70.000 medewerkers in dienst, variërend van anesthesisten, SEH-artsen, radiologen, chirurgen, gynaecologen, kinderartsen et cetera, en het exploiteerde via een andere dochtermaatschappij, AmSurg, meer dan 250 chirurgische poliklinieken.

Om aan inkomsten te komen om zijn exorbitante schulden mee af te lossen, zette het management van Envision zijn dokters onder druk om dollars te prioriteren boven zorg. Ze maakten onder hoge druk lange dagen met hoge aantallen patiënten op onderbemande afdelingen, adviseerden vaker duurdere en overbodige behandelingen. En het was al niet zo gezellig om op de wijkborrel te moeten bekennen dat je als dokter op de SEH je geld verdiende met het keihard uitknijpen van oude mannetjes en vrouwtjes. Velen, vaak de beste, hielden dat niet vol en stapten uiteindelijk op. De kwaliteit van zorg moest het bekopen.

Daarnaast hanteerde Envision een bijzonder en zeer agressief businessmodel met zeer hoge tarieven die het van de ziekenhuizen vroeg voor de inzet van de Envision-dokters, bijvoorbeeld op die SEH. Als de ziekenhuizen dan weigerden de extreme rekeningen te betalen, stuurden de Envision-dokters die rekeningen rechtsreeks naar de patiënten die van niets wisten (surprise bills). Zo bleven de patiënten die de SEH hadden bezocht, zitten met schulden die ze met geen mogelijkheid konden aflossen.

Medio 2019 kreeg deze aanpak van Envision (KKR) en van vakbroeder TeamHealth, eigendom van PE-firma Blackstone, ruime bekendheid in de pers. Dat leidde ertoe dat, onder druk van de woedende publieke opinie, Democraten en Republikeinen in het Congres elkaar in januari 2022 vonden in een wet, specifiek gericht op deze dubieuze praktijken, de No Surprises Act (NSA). Daarmee kwam een eind aan het verdienmodel van Envision. KKR vroeg in mei 2023 het faillissement van Envision aan.

Was dat het eind van het verhaal? Waarschijnlijk niet. Een gebruikelijke gang van zaken in de haute finance is dat de PE-firma de gezonde en meest waardevolle onderdelen van het bedrijf ('Good Envision') apart zet van de zwakke onderdelen ('Bad Envision') om besmettingsrisico's te elimineren, Bad Envision opdoekt en met Good Envision doorgaat.

De geschiedenis van Envision is buitengewoon leerzaam. Het heeft alles wat een PE-avontuur kan bieden. Een ideetje van de buurman, een aankoop met een kolossaal bedrag, waaronder een al even kolos-

sale lening (70 procent), resulterend in een leveraged buy-out om van te watertanden, een heftig problematische klemsituatie wat betreft rente en aflossing, een vilein en meedogenloos verdienmodel dat ten koste gaat van de patiënten, degenen die in hun nood aan jou toevertrouwd zijn. En dan laat ik voor het gemak de stiekeme advertentiecampaigned tegen de No Surprises Act (NSA) en dergelijke maar weg. Alles onder het motto van de bekende management-goeroe Frank Zappa: "We're only in it for the money!".

Wat moeten we met die outsourcing?

Wat vinden we eigenlijk in de Nederlandse context van de huidige outsourcinggolf naar de for-profitsector? Moeten we er blij mee zijn? Of kent hun businessmodel intrinsieke kwetsbaarheden die zo serieus zijn dat je als zorginstelling daarvan eigenlijk weg moet blijven? De literatuur (vanaf 2005, Amerikaans en West-Europees) over het onderwerp 'outsourcing van laboratoriumdiagnostiek' is schaars, dan wel anekdotisch en zeer heterogeen. Sommige publicaties zijn positief over outsourcing of (externe) conglomeraatvorming, met name op grond van financiële resultaten [8-9]. Andere zijn kritisch tot ronduit negatief [10-17]. De publicaties bevatten wel wijze tips:

Outsourcing is een extra intrinsiek risico

Het exploiteren van een zorginstelling kent een zeer uitgebreid risicoprofiel [18]. Een zorginstelling wil die risico's van tevoren in beeld hebben om de eventuele nadelige gevolgen te couperen en zo de risico's te verminderen. Het outsourcen van een kernactiviteit als medische laboratoriumdiagnostiek naar een commerciële partij is zo'n risico. Laboratoriumdiagnostiek is hecht verweven met vrijwel alle activiteiten van de klinische collega's en huisartsen. Om dat uit te besteden aan een externe partij (PE dan wel beursgenoteerd, is om het even) waarvan je kunt weten dat daar een intrinsiek loyaliteitsconflict speelt, is niet handig. De loyaliteit van de externe partij is namelijk per saldo niet gericht op de patiënt, maar op de eigen financiële belangen en die van de CEO c.s. Dat vereist scherpe, continue monitoring van de samenwerking met de externe partij, ook als de opstartfase alweer voorbij is.

Ga nooit buiten je eigen professionals om

Het is uitermate onverstandig om als ziekenhuismanagement een outsourcingtraject in te gaan

zonder dat de eigen laboratoriumprofessionals er nauw bij betrokken zijn. Het zijn tenslotte degenen die als beste op de hoogte zijn van de eigen laboratoriumomgeving, de klinische collega's, de huisartsen, de ziekenhuisorganisatie et cetera. Wat overigens niet wil zeggen dat er uit een enquête (zie *tabel 2*) geen voorbeelden naar boven kwamen waarbij het zorgmanagement eigener beweging de externe partijen benaderden zonder dat de professionals daarvan wisten [12]. Het zal je trouwens overkomen dat je je drie slagen in de rondte werkt voor al die patiënten, ziekenhuiscollega's, huisartsen en je laboratorium en er sluipt een sneaky mailtje naar binnen waarin gemeld wordt dat de bevelslijnen voortaan starten vanuit Parijs, van een président directeur général die er overigens comfortabel bij zit (meer dan 1 miljoen/jaar). Als je dit dan 's avonds aan je teerbemide vertelt, zijn de koffers snel gepakt.

Draaiboek 'Exit outsourcing'

Maak zodra de outsourcing is afgerond een draaiboek 'Exit outsourcing'. Een instelling die een kritisch proces

Tabel 1. Checklist outsourcing met vragen die bevestigend beantwoord moeten worden voordat men zich halsoverkop in een outsourcingavontuur stort. [14]

- Hebben onze patiënten baat bij de outsourcing – en ervaren ze dat ook?
- Verbeterd onze patiëntveiligheid erdoor?
- Gaan onze medewerkers erop vooruit – of in ieder geval er niet op achteruit?
- Hebben onze zorgverzekeraars en de overheid er baat bij?
- Draagt het bij aan het versterken van de bredere strategische competenties van de organisatie?
- Verbeteren we door de outsourcing de flexibiliteit en innovatiekracht van onze organisatie?
- Versterken we de reputatie van onze organisatie?
- Verstevigen we onze financiële positie niet alleen op de korte, maar vooral ook op de lange termijn?

Tabel 2. Overzicht van de resultaten van de enquête van Mrak et al. [12]

Financieel

- Financieel gewin was de drijvende factor in iedere casus. Helaas bleek deze vaak achter te blijven bij de verwachtingen van de instelling.

In het bijzonder...

- Na de beginperiode van de samenwerking bleek de prijs van de diagnostische tests weer te stijgen.
- Beheersing van de aangevraagde hoeveelheid diagnostische tests liet te wensen over.
- De geringe omvang van het in het ziekenhuis resterende spoedlaboratorium maakte toekomstige investeringen en onderhandelingen daarover veel moeilijker.
- Inkomsten uit huisartspatiënten: twee ziekenhuizen rapporteerden juist substantiële groei door eigen inspanningen die niet mogelijk was geweest in een geoutsourcete setting.

Wetenschappelijke staf van de laboratoria

- Het vertrek van stafleden uit de laboratoria werd genoemd door degenen met nog lopende joint venture-overeenkomsten
- Stafleden die overgeplaatst werden naar de overnemende partij namen vaak ontslag wegens het tekortschieten van wetenschappelijke mogelijkheden.

Diagnostische testkwaliteit en *turnaround time*

- Beide werden door de respondenten als knelpunten benoemd.
- Moleculaire diagnostiek en flowcytometrie werden met name genoemd vanwege de gesignaleerde inconsistente of niet-reproduceerbare testresultaten.
- Alle respondenten benoemden de *turnaround times* van 'routinediagnostiek' als onvoldoende.

Ervaringen in de kliniek

- De moeizame beschikbaarheid van klinische consulten door de artsen-microbioloog, klinisch chemici en pathologen was een grote bron van ergernis in de kliniek.
- Dit gold met name voor de infectiologen die geen directe toegang meer hadden tot het medisch-microbiologisch laboratorium, wat weer zijn weerslag op hun eigen opleidingsmogelijkheden had.
- De tekortschietende *turnaround time* van de diagnostiek was een andere bron van ergernis in de kliniek.
- In één ziekenhuis waren de MDL-artsen overgegaan tot het opstarten van een eigen pathologieafdeling uit ontevredenheid over de outsourcing.

als zijn laboratoriumdiagnostiek heeft geoutsourcet naar een externe, commerciële partij is daarmee ook afhankelijk geworden van die partij. Mocht deze de belangstelling verliezen en vertrekken, dan moet er al een draaiboek met een alternatief klaar liggen. Een andere commerciële partij zal er niet happig op zijn om erin te stappen, maak dus van tevoren afspraken met bijvoorbeeld de buurlaboratoria

Verborgen kosten

Verreweg de belangrijkste - misschien wel enige - reden, voor de outsourcingende partij om tot outsourcing over te gaan is kostenbesparing. In de eerste, spannende, fase van contractonderhandelingen, de 'koehandel', zal de outsourcingende partij er bovenop zitten en alle financiële parameters als prijs per bepaling, aantal bepalingen, management fee, dubbele bepalingen, huurprijs van de faciliteiten, et cetera strak willen beheersen. Na verloop van tijd zal de belangstelling gaan verflauwen en zullen de kostenrisico's gaan tellen.

Conclusie

Moeten we nu blij zijn met de huidige outsourcingtend in ons land? Om uit de bovenstaande literatuur een eenduidige conclusie te trekken is lastig. Wel is duidelijk dat het veel risico's kent, zoals de beprijzing van laboratoriumdiagnostiek in de startfase van de overname, respectievelijk in de vervolgfase, het verlies aan laboratoriumdiagnostische expertise in de eigen organisatie door vertrek van laboratoriumspecialisten, risico op fouten, materiaaltransportfouten (verwissing) et cetera. Zo resulteerde in het Verenigd Koninkrijk de outsourcing van laboratoriumdiagnostiek naar commerciële partijen, van 2013 tot 2020, in een jaarlijkse stijging aan behandelbare mortaliteit van 0,38 procent, mogelijk door de het verlies aan kwaliteit van die laboratoriumdiagnostiek [16].

Blijf je realiseren dat circa 70 procent van de medische diagnoses voortvloeit uit laboratoriumdiagnostiek (klinische chemie, medische microbiologie, pathologie), en dat deze laboratoriumspecialismen slechts circa 3 procent van de ziekenhuisbegroting voor hun rekening nemen.

Al met al moet ik bekennen dat ik in de loop van mijn verkenning steeds sceptischer geworden ben over outsourcing van laboratoriumdiagnostiek. De financiële winst voor de zorginstelling is beperkt en komt vooral bij de PE-firma of beursgenoteerd bedrijf

terecht, de risico's zijn groot en er is sprake van een in het bedrijfsmodel ingebakken intrinsiek loyaliteitsconflict.

Mijn verkenning is beperkt en ik realiseer me dat de situatie enorm verschilt tussen die in de Verenigde Staten, Verenigd Koninkrijk en overig West-Europa et cetera. Het zou mijns inziens dan ook de moeite waard zijn om ook de recente ontwikkelingen in Nederland op het gebied van outsourcing in ons vak uitgebreider te onderzoeken: "Thijs, we trappen hem aan!"

Referenties

1. <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/klinisch-lab-uitbested>.
2. <https://en.wikipedia.org/wiki/Outsourcing>.
3. <https://nl.wikipedia.org/wiki/Uitbesteding>.
4. <https://www.whitecoatinvestor.com/envision-healthcare-bankruptcy/>.
5. <https://workweek.com/2023/05/11/the-rise-and-fall-of-envision-healthcare/>.
6. <https://www.ft.com/content/bf6ab257-2059-4fad-b2fb-3d1f601d1b55>.
7. <https://prospect.org/health/envision-healthcare-hits-the-skids/>.
8. 2018, Satta G, Edmonstone J. Consolidation of pathology services in England: have savings been achieved? BMC Health Serv Res 2018;18:862. doi: 10.1186/s12913-018-3683-8.
9. Kupietzky J. Hospital outsourcing: the opportunities and challenges. Forbes Small Business; 07-01-2022. (<https://www.forbes.com/sites/forbesbusinesscouncil/2022/01/07/hospital-outsourcing-the-opportunities-and-challenges/>).
10. Chasin BS, Elliott SP, Klotz SA. Medical errors arising from outsourcing laboratory and radiology services. Am J Med. 2007;120:819.e9-11.
11. Macinati MS. Outsourcing in the Italian National Health Service: findings from a national survey. Int J Health Plann Manage. 2008;23:21-36.
12. Mrak RE, Parslow TG, Tomaszewski JE. Outsourcing of Academic Clinical Laboratories: Experiences and Lessons From the Association of Pathology Chairs Laboratory Outsourcing Survey. Acad Pathol. 2018;5:2374289518765435.
13. Appelbaum E, Batt R. Private equity buyouts in healthcare: who wins, who loses? Center for Economic and Policy Research, Working Paper No. 118;2020:1-115. (<https://cepr.net/report/private-equity-buyouts-in-healthcare-who-wins-who-loses/>).
14. Berry LL, Letchuman S, Ramani N, Barach P. The high stakes of outsourcing in health care. Mayo Clin Proc 2021;96:2879-90.
15. Berry LL, Barach P. Hospital outsourcing often prioritizes profit over patients. The Conversation 20-08-2021. (<https://today.tamu.edu/2021/08/20/hospital-outsourcing-often-prioritizes-profit-over-patients/>).
16. Goodair B, Reeves A. Outsourcing health-care services to the private sector and treatable mortality rates in England, 2013-20: an observational study of NHS privatization. Lancet Public Health. 2022;7:e638-e646.
17. Laughman RK. Hospital Laboratory Outsourcing and its Unintended Consequences (<https://www.linkedin.com/pulse/hospital-laboratory-outsourcing-its-unintended-r-keith-laughman/>; 14-02-2023).
18. <https://accentadvies.nl/wp-content/uploads/2020/05/Brochure-Integraal-Risicomanagement-in-de-Zorgsector-def.pdf>.

MRSA-contactonderzoek overbodig na contactisolatie bij asielzoekers

Henriëtte Kikkers, Alewijn Ott, Erwin Verkade, Alida Bremer-Schuurman

Samenvatting

Door de grote toestroom van asielzoekers in 2013 in Ter Apel (Groningen) was er in het Refaja ziekenhuis in Stadskanaal (een van de drie ziekenhuislocaties van Treant) een tekort aan isolatiekamers met drukhiërarchie om asielzoekers preventief in strikte isolatie op te nemen. Uit nood geboren werd daarom in 2014 een nieuw MRSA-asielzoekersbeleid ingevoerd. Asielzoekers van wie de MRSA-status nog niet bekend was, werden in afwachting van de kweek in contactisolatie opgenomen. Uit retrospectief onderzoek in 2016 blijkt dat er bij het toepassen van contactisolatie geen MRSA-transmissie naar medewerkers heeft plaatsgevonden. Op basis van deze uitkomsten is besloten het MRSA-asielzoekersbeleid te continueren en Treant-breed (ook voor locatie Scheper in Emmen en locatie Bethesda in Hoogeveen) in te voeren. Tot op heden zijn er geen aanwijzingen voor transmissie als gevolg van het toepassen van dit beleid. De vraag is dan ook of het nog nodig is om contactonderzoek uit te voeren, wanneer een asielzoeker die in contactisolatie lag MRSA-positief blijkt. Om deze vraag te beantwoorden zijn voor de periode 2016-2022 alle contactonderzoeken rond MRSA-positiefgeteste asielzoekers die in contactisolatie hebben gelegen, in kaart gebracht en geanalyseerd. In deze periode zijn 33 contactonderzoeken uitgevoerd die voldeden aan de inclusie-criteria. Er zijn daarbij 272 medewerkers gescreend op MRSA. Alle medewerkers testten negatief. De resultaten van dit onderzoek ondersteunen het nieuwe beleid van Treant om geen contactonderzoek meer uit te voeren wanneer een asielzoeker in contactisolatie is verpleegd.

Abstract

Due to the large influx of asylum seekers in 2013 in Ter Apel (Groningen, the Netherlands), there was a shortage of isolation rooms at Refaja (one of three Treant hospitals) to preventively admit asylum seekers

in strict isolation. Out of necessity, a new MRSA asylum seekers policy was therefore introduced in 2014. Asylum seekers whose MRSA-status is not yet known, are admitted in contact isolation. Analyses in 2016 shows that no MRSA transmission occurred after opting for contact isolation. Based on these results, it was decided to continue the MRSA asylum seekers policy and introduce it Treant-wide. To date, there is no evidence of transmission as a result of this policy. Therefore, the question is whether it is necessary to continue to conduct contact tracing when an asylum seeker who has been in contact isolation turns out to be MRSA-positive. To answer this question, we mapped and analyzed all contact investigations involving MRSA-positive asylum seekers who have been in contact isolation during the period of 2016-2022. In this period, 33 contact investigations were carried out that met the inclusion criteria. 272 employees were screened for MRSA. All employees tested negative. The results of this research support our new policy of no longer conducting contact tracing when an asylum seeker has been nursed in contact isolation.

Inleiding

Om transmissie van meticillineresistente *Staphylococcus Aureus* (MRSA) zoveel mogelijk te voorkomen wordt in Nederland het Search and Destroy-beleid gehanteerd. Dit beleid houdt onder

Treant, drs. H.H. Kikkers, deskundige infectiepreventie, A.G. Bremer-Schuurman BA, hoofd afdeling Infectiepreventie.
Certe en Treant, dr. A. Ott, arts-microbioloog, dr. E.J.M. Verkade, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: H.H. Kikkers
(h.kikkers@treant.nl).

andere in dat patiënten met een hoog risico op MRSA in strikte isolatie worden opgenomen zoals beschreven in de richtlijn van de Werkgroep Infectiepreventie (WIP) [1]. Bij het vaststellen van de WIP-richtlijn was er nog weinig bekend over het voorkomen van MRSA onder asielzoekers. Uit een onderzoek van 2014 blijkt dat ongeveer 10 procent van de asielzoekers MRSA-drager is [2]. In 2015 heeft de WIP hierop geanticipeerd door een bericht op haar website te plaatsen waarin zij vraagt om alertheid voor het risico van MRSA/BRMO-dragerschap onder asielzoekers [3]. De grote toestroom van asielzoekers in 2013 in Ter Apel (Groningen) zorgt ervoor dat ziekenhuislocatie Refaja in Stadskanaal te weinig isolatiecapaciteit heeft om deze populatie preventief in strikte isolatie op te nemen. De ziekenhuislocatie voert daarop in 2014 haar eigen MRSA-beleid in voor asielzoekers onder de noemer 'Nood breekt wetten' [4]. Asielzoekers van wie er uit de drie maanden ervoor geen MRSA-kweekuitslagen bekend zijn, worden vanaf dan in contactisolatie op een eenpersoonskamer opgenomen. Conform de Richtlijn Laboratoriumdetectie bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) worden bij opname MRSA-swabs afgenomen van de anatomische locaties waar MRSA zich kan bevinden [5]. MRSA-diagnostiek wordt gedaan door middel van directe kweek en selectieve ophopingsbouillon. De asielzoekers blijven in afwachting van de kweekuitslagen in contactisolatie liggen. Bij een positieve MRSA-kweek wordt de isolatie direct opgeschaald naar strikte isolatie. Verder wordt er bij een MRSA-positieve bevinding een contactonderzoek opgestart onder de medewerkers die intensief contact¹ hebben gehad met de asielzoeker. Om vast te stellen of het MRSA-beleid voor asielzoekers verantwoord is, werd in 2016 de periode 2014-2015 onderzocht. Geen van de medewerkers werd toen MRSA-positief getest nadat zij een MRSA-positieve asielzoeker (n = 31) in contactisolatie hadden verpleegd. Op basis van de uitkomsten van dit onderzoek is het asielzoekersbeleid uitgerold naar de andere ziekenhuislocaties van Treant (locatie Scheper en locatie Bethesda). Dit beleid geldt tot op heden en er is geen MRSA-transmissie gezien naar medewerkers.

Geïnteresseerd in het beleid in andere ziekenhuizen heeft Treant in 2018 een enquête uitgezet onder alle Nederlandse ziekenhuizen. Van de 72 aangeschreven ziekenhuizen retourneerden 50 ziekenhuizen de

enquête, een respons van 69 procent. Van deze 50 ziekenhuizen pasten 13 ziekenhuizen contactisolatie toe bij opname van een asielzoeker van wie er uit de afgelopen drie maanden geen MRSA-kweekuitslagen bekend waren. Vier van deze dertien ziekenhuizen voerden geen contactonderzoek uit na het toepassen van contactisolatie, de andere negen ziekenhuizen deden dit wel. Twee van deze negen ziekenhuizen bepaalden per casus de noodzaak van een contactonderzoek.

In de negen ziekenhuizen die contactonderzoeken uitvoerden, zag men net als bij Treant geen MRSA-transmissie.

De vraag anno 2023 is dan ook of het nog nodig is om contactonderzoek uit te voeren onder medewerkers nadat zij een MRSA-positieve asielzoeker in contactisolatie hebben verpleegd. Om deze vraag te kunnen beantwoorden zijn voor de periode 2016-2022 nog eens alle contactonderzoeken in kaart gebracht, naar aanleiding van een MRSA-positieve asielzoeker die in contactisolatie is verpleegd. Bij deze contactonderzoeken is tevens gekeken of er risicofactoren aanwezig waren voor transmissie van MRSA.

Methode

Op basis van richtlijnen [1] en literatuur [2,6-8] is vooraf gekeken welke risicofactoren een rol spelen bij transmissie van MRSA. Bij de analyse van de contactonderzoeken is gekeken naar patiënt-gerelateerde risicofactoren zoals (postoperatieve) wonden, huidlaesies, infecties en urinekatheter. Tevens is de duur van contactisolatie meegenomen als risicofactor voor transmissie. Ten slotte is gekeken naar de aanwezigheid van het Panton-Valentine leukocidine (PVL)-gen van de betrokken MRSA-stammen.

Alle contactonderzoeken naar aanleiding van een MRSA-positief geteste asielzoeker die in contactisolatie lag, zijn in kaart gebracht. De lijst met MRSA-contactonderzoeken is hiervoor vergeleken met een lijst van alle eerste MRSA-positieve isolaten van asielzoekers. Verder is gebruik gemaakt van de verslaglegging van het contactonderzoek, het MRSA-patiëntendossier en het elektronisch patiëntendossier. Voor de periode 2020-2022 zijn er 19 contactonderzoeken geëxcludeerd, omdat er conform het toen

1. ADL-zorg, bed verschonend, wond- en katheterversorgung, assistentie bij toiletgang en langdurig patiëntcontact

geldende COVID-19-beleid een mondneusmasker gedragen werd bij het verlenen van de zorg. Daarmee was er geen sprake meer van alleen contactisolatie.

Resultaten

Aantal uitgevoerde contactonderzoeken

Gedurende 2016-2022 zijn bij Treant 33 contactonderzoeken uitgevoerd naar aanleiding van een MRSA-positieve asielzoeker die bij opname op een éénpersoonskamer in contactisolatie lag.

In totaal zijn 272 medewerkers gescreend op MRSA. Per contactonderzoek waren er gemiddeld 8 medewerkers per contactonderzoek met een minimum van één en een maximum aantal van 24 medewerkers. De mediaan was 7. Geen enkele medewerker is MRSA-positief getest.

Patiëntgerelateerde risicofactoren

In 13 van de 33 contactonderzoeken (39 procent) had de asielzoeker een of meer risicofactoren (tabel 1).

In 5 van de 13 contactonderzoeken (15 procent) had de asielzoeker twee patiëntgerelateerde risicofactoren. Er was 1 asielzoeker (3 procent) met drie patiëntgerelateerde risicofactoren.

In de 13 contactonderzoeken van asielzoekers met patiëntgerelateerde risicofactoren zijn 118 medewerkers gescreend op MRSA. Bij één contactonderzoek was er sprake van een asielzoeker met een

infectie ten gevolge van MRSA. Deze stam was tevens PVL-positief. De betreffende asielzoeker lag één dag in contactisolatie en zes medewerkers werden gescreend op MRSA.

Duur contactisolatie

Bij 23 van de 33 contactonderzoeken (70 procent) lag de asielzoeker langer dan 24 uur in contactisolatie. De gemiddelde opnameduur van deze groep was 2,3 dagen met een modus van 3 dagen (n = 8) (tabel 2).

PVL-positieve MRSA-stammen

Bij de 33 contactonderzoeken zijn 32 verschillende MLVA-types gevonden. Zes van deze 33 MLVA-types zijn PVL-positief (18 procent). Bij twee van de zes contactonderzoeken waar het MLVA-type PVL-positief was, zijn contactonderzoeken opgezet rondom asielzoekers met een patiëntgerelateerd risico. In één geval had de asielzoeker een infectie ten gevolge van MRSA (abces voet); deze asielzoeker lag ruim één dag in contactisolatie. Het andere contactonderzoek met een PVL-positieve stam betrof een asielzoeker met een shunt zonder infectie. Deze patiënt lag korter dan 24 uur in contactisolatie. Bij vier van de zes contactonderzoeken waar een PVL-positieve stam is gevonden, lag de asielzoeker langer dan 24 uur in contactisolatie. In totaal hebben 69 medewerkers een asielzoeker met een PVL-positieve stam in contactisolatie verpleegd.

Tabel 1. Aantal patiëntgerelateerde risicofactoren

Patiëntgerelateerde risicofactoren	Aantal	Toelichting	Infectie t.g.v. MRSA	PVL-status
Geen	20			
Infectie	7	Urineweg infectie: 1 Stomatitis: 1 Peritonsilair abces: 1 Periaanaal abces: 1 Abces voet: 1 Lymfeklier TB: 1 Cholecystitis: 1	Nee Nee Nee Nee Ja Nee Nee	Negatief Negatief Negatief Negatief Positief Negatief Negatief
Urinekatheter	4			
Wond postoperatief	5			
Wonddrain	1			
Foleykatheter	1	Om bevalling op te wekken		
Shunt	1			

Tabel 2. Aantal dagen dat asielzoeker in contactisolatie lag

Duur contactisolatie	Aantal contactonderzoeken onder asielzoekers (n = 33)	Aantal contactonderzoeken waarbij sprake was van patiëntgerelateerd risico (n = 13)	Aantal gescreende medewerkers per contactonderzoek
< 24 uur	10	5	58
1 dag	7	2	50
2 dagen	5	2	38
3 dagen	8	3	87
4 dagen	3	1	39
Totaal	33	13	272

Discussie

Als vervolg op het onderzoek uit 2014-2015 heeft Treant voor de periode 2016-2022 nogmaals alle contactonderzoeken rond MRSA-positiefgeteste asielzoekers die in contactisolatie lagen geanalyseerd. Daarbij is gekeken welke risicofactoren voor MRSA-transmissie aanwezig waren. In 39 procent van de gevallen was sprake van een patiëntgerelateerd risico. Slechts één asielzoeker had een (wond)infectie met MRSA. Bij 18 procent van de contactonderzoeken was het betrokken MLVA-type PVL-positief. Verder lag 70 procent van de asielzoekers langer dan 24 uur in contactisolatie. In geen van de contactonderzoeken werd MRSA-transmissie aangetoond.

Een beperking van ons onderzoek is dat de duur en intensiteit per zorgcontact en per medewerker niet kon worden onderzocht. In eerder onderzoek is aangetoond dat dit belangrijke factoren zijn voor contaminatie van schort en handschoenen [9]. In hoeverre deze contaminatie bijdraagt aan transmissie van MRSA wanneer contactisolatie wordt toegepast, is hierbij niet onderzocht.

Geen van de asielzoekers in ons onderzoek waren op MRSA gescreend vanwege een recente opname in een buitenlands ziekenhuis. De gevonden MRSA's kunnen daarom worden beschouwd als 'community-acquired', CA-MRSA. Uit Deens onderzoek blijkt dat CA-MRSA zich minder vaak verspreidt in ziekenhuizen dan 'hospital acquired', HA-MRSA [10]. Dit suggereert dat de kans op transmissie klein is wanneer contactisolatie wordt toegepast bij de door ons onderzochte populatie asielzoekers.

Verder zijn er verschillende onderzoeken waaruit blijkt dat MRSA zich met name verspreidt door direct contact [8,9,11]. Het is daarom raadzaam om minimaal contactisolatie toe te passen tot de uitslag van de MRSA-screening bekend is. Het lijkt verstandig om asielzoekers die wel recentelijk in een buitenlands ziekenhuis lagen in strikte isolatie op te nemen conform de WIP-richtlijn 'Ziekenhuizen Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus*' [1].

Uit dit onderzoek blijkt dat de kans op transmissie van asielzoekergerelateerde community acquired MRSA erg klein is wanneer er contactisolatie wordt toegepast. Contactonderzoek lijkt in deze gevallen niet langer nodig. Op basis van dit onderzoek is in Treant sinds september 2023 het standaard contactonderzoek naar aanleiding van een MRSA-positieve asielzoeker die in contactisolatie lag, afgeschaft. Er zijn criteria opgesteld

voor casuïstiek waarbij nog wel contactonderzoek nodig is. Dit is onder andere bij asielzoekers met een MRSA-infectie, of met een MRSA-gekoloniseerde huidaandoening of wond. Bij MRSA-positieve asielzoekers die recentelijk in een buitenlands ziekenhuis lagen en per abuis in contactisolatie waren opgenomen, blijft contactonderzoek eveneens nodig.

Referenties

1. Werkgroep Infectiepreventie. Ziekenhuizen Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). December 2012.
2. Ravensbergen SJ, Berends M, Stienstra Y, Ott A. High prevalence of MRSA and ESBL among asylum seekers in the Netherlands. *PLoS One*. 2017;12:e0176481.
3. Mascini E, Hendrix R, Vos G, Cohen Stuart J. Alertheid gevraagd voor mogelijk risico van MRSA/BRMO-dragerschap onder asielzoekers. *RIVM.nl*. 2015.
4. Kesztyüs B, Cornisch D. Nood breekt wetten: een ziekenhuisprotocol voor asielzoekers, afgeleid van de Werkgroep Infectie Preventie (WIP)-richtlijn 'Maatregelen tegen overdracht van bijzondere resistente micro-organismen (BRMO)'. *Tijdschr Infect*. 2016;11(4):123-9.
5. Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. Richtlijn Laboratoriumdetectie bijzonder resistente micro-organismen (BRMO). 2021.
6. Maathuis-de Haan W, Luijcklaar-Boot van E, Troelstra A. De zin of onzin van MRSA-contactonderzoek bij medewerkers na beschermd contact. *NTMM*. 2011;3:13-6.
7. Morgan DJ, Wenzel RP, Bearman G. Contact precautions for endemic MRSA and VRE. Time to retire legal mandates. *JAMA*. 2017;318:329-30.
8. Sexton T, Clarke P, O'Neill E, Dilan T, Humpherys H. Environmental reservoirs of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in isolation rooms: correlation with patient isolates and implications for hospital hygiene. *J. Hosp Infect*. 2006;62:187-94.
9. O'Hara LM, Calfee DP, Miller LG, et al. Optimizing Contact Precautions to Curb the Spread of Antibiotic-resistant Bacteria in Hospitals: A Multicenter Cohort Study to Identify Patient Characteristics and Healthcare Personnel Interactions Associated With Transmission of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2019;69:171-7.
10. Hetem DJ, Westh H, Boye K, Jarløv JO, Bootsma MC. Nosocomial transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Danish Hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:177-80.
11. Oie S, Suenaga S, Sawa A, Kamiya A. Association between isolation sites of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients with MRSA-positive body sites and MRSA contamination in their surrounding environmental surfaces. *Jpn J Infect Dis*. 2007;60:367-9.

Abstracts Najaarsvergadering 2023

A diagnostic algorithm for Lyme neuroborreliosis diagnostics

T. van Gorkom^{1,2}, M. Heron^{1,3}, S.F.T. Thijsen¹

¹Department of Medical Microbiology and Immunology, Diaconessenhuis, Utrecht, The Netherlands

²Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands

³Department of Medical Microbiology and Immunology, St Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

The diagnosis of Lyme neuroborreliosis (LNB) can be complicated. The diagnosis is made based on clinical symptoms and must be supported by laboratory diagnostics. Laboratory diagnostics of LNB primarily focuses on the detection of intrathecally produced *Borrelia*-specific antibodies, although other routine and specific cerebrospinal fluid (CSF) and serum parameters can also be helpful. None of the available parameters, however, can independently confirm active LNB, and a validated diagnostic algorithm for LNB diagnostics is currently lacking.

In this retrospective cross-sectional study, seven commercial antibody tests were evaluated, followed by a multiparameter analysis to explore the added value of other CSF and serum parameters for LNB diagnostics. In total, 156 patients were included and classified as 'definite' (n=10), 'possible' (n=7), or non-LNB patient (n = 139) according to European neurology guidelines.

The sensitivity of the antibody tests varied between 47.1% and 100% and the specificity varied between 95.7% and 100%. Combining antibody test results with those of other routine and specific CSF and serum parameters increased the sensitivity (range: 94.1% to 100%), although at the expense of the

specificity (range: 92.8% to 96.4%), which was slightly lower. The key parameters, in addition to intrathecal *Borrelia*-specific antibody detection, include two-step serology on serum, CXCL13 measurement in CSF, blood-brain barrier functionality combined with total antibody synthesis in CSF, and CSF-cell count.

This study showed that a multiparameter strategy adds value to LNB diagnostics. A standardized diagnostic algorithm for improved LNB diagnosis based on our finding should ideally be validated in a collaborative prospective study.

Fungi emerge from the shadow of bacteria WHO-fungal priority list / Mycology surveillance platforms setup –RIVM

James Groot¹, Ramon Noomen¹, Paul Verweij^{1,2}, Thijs Bosch^{1,*}, Jianhua Zhang¹

¹Centre for infectious disease control, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands

²Department of Medical Microbiology, Radboudumc Center for Infectious Diseases (RCI), Radboud University Medical Center, PO box 9101, 6500 HB, Nijmegen, the Netherlands.

* Current affiliation: Plan and Advice on the National Function for Scaling Up Infectious Disease Control within the National Institute for Public Health and the Environment

Fungi are an increasing public health problem. Due to changes in their habitat (the environment) and new human medical treatments, such as antibiotics and drugs that affect the immune system, there is an increase in patients with serious invasive fungal infections. Secondary fungal infections are also reported in patients admitted to intensive care with

influenza or coronavirus infections (SARS-CoV2), with even previously healthy patients developing invasive aspergillosis. Not only an increase in the number of infections with *Aspergillus*, but also the rapidly developing resistance to available anti-fungal medications is a growing problem.

In 2022, WHO has published a fungal priority list to facilitate the research of mycology. As the national institution of public health and environment, we aim to setup a mycology molecular surveillance platform to gain a better insight into the occurrence of (resistant) yeasts and molds in humans and the environment and to map the transmission routes from their habitat to the patient. This set-up fits in with a more general pursuit of “preparedness and response” for the emergence of new (resistant) pathogenic microorganisms with the aim of developing effective interventions quickly. On the current state, we are taking *A. fumigatus* as an example for azole resistance research and is establishing advanced technics and sequencing facilities.

Multiplex qPCR assays for the detection of *Ixodes ricinus*-borne pathogens

B.J.A. Hoeve-Bakker, Gülbahar Çelik, Mark Jonker, Hein Sprong, Karen Kerkhof

Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven

Tick-borne pathogens (TBPs), other than *Borrelia burgdorferi* s.l., are emerging, although their potential to cause disease in humans remains unclear. Adequate direct detection methods such as qPCR are lacking in routine clinical or research settings. Here, three multiplex qPCRs are used for detection of TBP DNA in ticks and host species material. The aim is to evaluate these qPCRs for the detection of TBPs in human samples.

We evaluated the analytical specificity, sensitivity, and robustness of multiplex qPCRs for the detection of *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia*

burgdorferi s.l., *B. miyamotoi*, *Babesia* species, Spotted Fever Group *Rickettsiae*, candidatus *Neoehrlichia mikurensis*, *Spiroplasma ixodetis*, and *Bartonella* species in human samples. Due to the scarcity of positive human samples, negative human matrices were spiked with synthetic controls.

The three qPCRs performed within the limits of dealing with microorganisms for which confirmed patient materials are scarce or non-existent. Spiking negative clinical samples with these microorganisms showed that the detection of the TBPs is not inhibited by matrices of human origin such as blood or cerebrospinal fluid. There was acceptable sensitivity, good inter-assay variability and absence of cross-reactivity when multiplexing the different pathogens that makes them potentially suitable for human diagnostics.

The qPCRs evaluated in this study are suitable for laboratory diagnostic assessment of human clinical samples. Further clinical validation and independent confirmation is, however, still needed, pending the availability of sufficient human samples for testing between different laboratories.

PROMOTIES

18 september 2023 - M.C.E. Hooijschuur

Cardiovascular and cardiometabolic sequelae after vascular complicated pregnancies

Promotor: prof. dr. M.E.A. Spaanderma
 Copromotoren: dr. C. Ghossein-Doha en dr. J.J. Brugts
 Maastricht UMC+, afd. Gynaecologie

3 oktober 2023 - J.J. Gillard

Integrative immunoprofiling of human infection and vaccination

Promotoren: prof. dr. I. Joosten, prof. dr. M.A. Huijnen en prof. dr. M.I. de Jonge
 Copromotor: dr. D.A. Diavatopoulos
 Radboud UMC Nijmegen, afd. Laboratorium Medische Immunologie

14 november 2023 - A. Rao

Exploring complex cellular membranes: lipid modifications in extremophile archaea and filamentous fungi

Promotoren: prof. dr. A.J.M. Driessen en prof. dr. ir. A.J. Minnaard
 Rijksuniversiteit Groningen, Moleculaire Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute en Stratingh Institute

15 november 2023 - S.S.N. Ayudhya

The Systemic Pathogenesis of Enterovirus D68

Promotor: prof. dr. T. Kuiken
 Copromotor: dr. D.A.J. van Riel
 Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience

29 november 2023 - M.D. van Dijk

Compliance to infection prevention and control policies in hospitals

Promotor: prof. dr. M.C. Vos
 Copromotor: dr. E.F. van Beeck
 Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

5 december 2023 - E.P.M. den Drijver

Unravelling AmpC Beta-Lactamases in *Escherichia coli*: Mechanisms, Resistance Patterns, and Implications for Diagnostic Strategies

Promotor: prof. dr. J.A.J.W. Kluytmans
 Copromotor: dr. J.J. Verweij
 UMC Utrecht, Divisie Laboratoria, Apotheek en Biomedische Genetica, afd. Medische Microbiologie

13 december 2023 - J. Pirzadian

VIM-positive *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones and the hospital environment

Promotor: prof. dr. M.C. Vos
 Copromotor: dr. J.A. Severin
 Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

14 december 2023 - H.E.F. Becker

Microbial perturbations in Crohn's disease: function matters

Promotor: prof. dr. D.M.A.E. Jonkers
 Copromotor: dr. J. Penders
 Maastricht UMC+, afd. Medische Microbiologie, Infectieziekten & Infectiepreventie en afd. Maag- Darm-Leverziekten, NUTRIM

Stopperadvertentie



IK KAN NIET PRATEN

PLS leidt tot stijfheid van de spieren in de mond, benen en armen en kan leiden tot invaliditeit. Genezing **kan niet** zonder u.

Doneer nu voor onderzoek.
NL37 SNSB 0902 2158 92

www.p-l-s.nl



Stopperadvertentie

Kika
KORTE BROEK



“Wij dragen onze korte broek voor alle kinderen met kanker”

Fedde kreeg in 2021 een hersentumor. Na drie zware operaties gaat het nu gelukkig goed met hem. Samen met zijn zusje Elin komt hij nu in actie voor KiKa. Doe jij met ze mee?

**DRAAG VAN 18 T/M 22
DECEMBER JE KORTE
BROEK VOOR KIKa**



KOM IN ACTIE
KIKAKORTEBROEK.NL



Nederlandstalige Tuberculose Diagnostiek Dagen 2024

Tuberculose Diagnostiek Dagen 2024

13 & 14 juni 2024

Landgoed Hotel Holthurnsche Hof
Zevenheuvelenweg 48A
6571 CK Berg en Dal