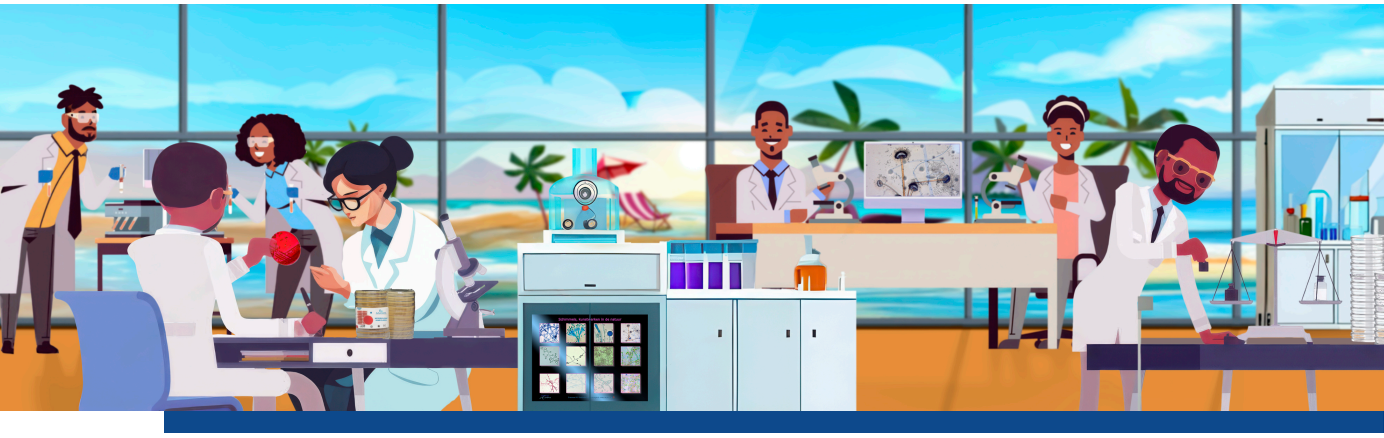
32e jaargang | December 2024 | Nummer 4

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

Medische Microbiologie



Thema: Internationale microbiologie

Uitwisseling en samenwerking met Suriname
Nederlandse artsen-microbioloog op Curaçao
SPICE-initiative: lokale gezondheidssystemen
Do's en don'ts van global-healthsamenwerking
Stichting Global Health Initiative

Ingezonden

Citizen science-project: Schimmelradar

In Retrospect

Antoni van Leeuwenhoek

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

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

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

Inhoud

Pagina

Van de redactie
Global health 147
Edmée Bowles, gastredacteur

Transmissieroute
Van pandemie naar surveillance 148
Foekje Stelma

Thema: Internationale microbiologie
Medische microbiologie in Suriname 149
Janneke de Vries, Ed IJzerman, Terrence Mawie

Een microbiologische eilandervaring 155
Peter Schneeberger, Bartelt de Jongh, Jan Weel, Peter van Keulen

Stichting Global Health Initiative 159
Erik Schaftenaar, Guido Bastiaens

Do's en don'ts van global-healthsamenwerking vanuit een voormalig koloniserend land 161
Edmée Bowles, Juliette Severin

SPICE: bevordering van duurzame zorg voor patiënten met een infectie 163
Neda Milevska-Kostova, Edmée Bowles, Miriam Sijtsma, Jeroen Schouten, Heiman Wertheim

Ingezonden
Behandeling van infecties met carbapenemresistente gramnegatieve staven 169
Jarne van Hattem, Sacha de Stoppelaar, Daan Notermans, Rogier Schade en Karin van Dijk

Influenzaseizoen 2023/2024 in Nederland 176
Björn Koel, Adam Meijer, Mariëtte Hooiveld, Marit de Lange, Dirk Eggink, Marion Koopmans, Rianne van Gageldonk-Lafeber, Ron Fouchier

Nieuwe wetenschappelijke inzichten voor de microbiologie met 'citizen science' 187
Bo Briggeman, Eveline Snelders

In Retrospect
Antoni van Leeuwenhoek (1632- 1723): grondlegger van de microbiologie 184
Dirk van Delft

Promoties & oraties 191

Global health

Edmée Bowles, gastredacteur

Een toepasselijker plek om een redactioneel over global health te schrijven dan in het vliegtuig vanuit Tanzania kan ik me niet voorstellen. In Dar es Salaam verzorgden we de eerste gecombineerde masterclass over infectiepreventie (IPC) en antimicrobieel stewardship (AMS). Deze nieuwe training bouwt voort op de bestaande drive-AMS-masterclass die wordt beschreven in het artikel over het *Specialized Program for Infectious Disease Care Everywhere* (SPICE) in dit *NTMM*-nummer. Teams van vier collega's uit tien verschillende Tanzaniaanse ziekenhuizen namen deel aan de training. De combinatie van AMS en IPC is cruciaal in de strijd tegen antimicrobiële resistentie. Voor beide interventies is gedragsverandering van zorgmedewerkers nodig. Tijdens de masterclass werd duidelijk dat deze twee domeinen elkaar goed aanvullen.
In Tanzania, het land waar ik ooit ruim drie jaar als tropenarts werkte, is veel veranderd. Dar es Salaams skyline wordt nu gesierd door imposante wolkenkrabbers, terwijl het oude centrum grotendeels hetzelfde is gebleven, of nog wat meer vervallen.
In het nationale ziekenhuis zie je duidelijk de vooruitgang: prachtige nieuwe afdelingen en moderne apparatuur maken complexe ingrepen zoals niertransplantaties en gewrichtsimplantaties mogelijk. Toch blijven er grote uitdagingen. Sommige afdelingen zijn overvol en de bedden staan dicht op elkaar, wat risico's oplevert voor de basishygiëne. Het laboratorium heeft te weinig reagentia voor bacteriologisch onderzoek. En dan is er nog het grote probleem van antibioticumresistentie - heel veel resistentie.

Het thema 'Internationale Microbiologie' past binnen het grotere geheel van global health. Uit de diversiteit van de artikelen blijkt maar weer eens dat Nederlandse microbiologen graag over grenzen kijken, samenwerken en kennis delen. De laatste jaren is er in internationale kringen veel aandacht voor het 'dekoloniseren' van global health – het bewust worden van mogelijke machtsongelijkheid in samenwerkingsverbanden tussen het globale Noorden en Zuiden. Professor Madhukar Pai, een van oorsprong Indiase arts die in Canada werkt, is een veelgehoorde stem in dit debat. In dit tijdschrift geeft hij tien tips om valkuilen op dit gevoelige terrein te vermijden. In deze thema-editie staan diverse voorbeelden van waardevolle, gelijkwaardige samenwerkingsrelaties. Zo beschrijft een artikel de wederzijdse voordelen van een uitwisseling van analisten tussen Suriname en Nederland: de Surinaamse analist leert omgaan met nieuwe technieken als malditof, terwijl de Nederlandse analist in aanraking komt met tropische schimmels en exotische infecties en leert werken met technieken als de korte bonte rij, methoden die we in Nederland niet meer gebruiken, en die een dieper inzicht vereisen in de biochemische eigenschappen van de micro-organismen. Een ander mooi voorbeeld is het werk van Stichting Global Health Initiative, die met lokale collega's ter plaatse innovatieve diagnostiek ontwikkelt en test. Ze zorgen voor lokale kennisopbouw en publiceren hun bevindingen gezamenlijk.
Het SPICE-project verbindt experts uit hoge-inkomenslanden met zorgverleners uit lage-inkomenslanden, om hen te coachen en te begeleiden bij projecten tegen antimicrobiële resistentie. Ook noemenswaardig is de inzet van vier gepensioneerde Nederlandse artsen-microbioloog die anderhalf jaar lang de microbiologische diagnostiek op Curaçao hebben verzorgd, waarbij ze actief de Nederlandse visie uitdroegen: goede diagnostiek, restrictief antibioticumbeleid en infectiepreventie. Gelukkig hebben zich twee opvolgers gemeld om dit werk voort te zetten.
Dichter bij huis is het citizen science-project 'Schimmelradar', waarin 500 Nederlandse burgers hielpen bij het meten van azoolresistentie van *Aspergillus fumigatus* - een briljant initiatief dat nieuwe mogelijkheden opent voor betrokkenheid van burgers bij wetenschappelijk onderzoek, niet alleen in Nederland maar wereldwijd.

Bij het ter perse gaan van dit nummer heeft onze minister voor Buitenlandse Handel en Ontwikkelingshulp net bekendgemaakt dat ze één miljard euro gaat bezuinigen op subsidies van niet-gouvernementele organisaties. Dit is een klap voor vele samenwerkingsverbanden en een kortzichtig besluit. Toch ben ik ervan overtuigd dat de gedreven Nederlandse microbiologen en onderzoekers zich hierdoor niet laten ontmoedigen.

Van pandemie naar surveillance

Foekje Stelma, arts-microbioloog, Nivel

In 2009 brak de H1N1-pandemie uit. Ik was toen net klaar met mijn opleiding tot arts-microbioloog en aangenomen in het Radboudumc. Als viroloog kreeg ik de coördinatie van de activiteiten rond de pandemie. Destijds hadden wij een jonge sectie moleculaire diagnostiek, resultaten werden grotendeels nog geprint op papier en doorgebeld, en het ziekenhuis-OMT was een nieuw en spannend fenomeen. Ook was er nog geen 24/7-dienst bij de moleculaire, en maar één run met PCR's per dag. We gingen regionaal met drie ziekenhuizen samenwerken om zo de diagnostiek ook in de weekenden te kunnen leveren. Het waren lange dagen voor de 'onervaren viroloog', maar terugkijkend was het een leuke en interessante periode waarbij ik goed gedijde. Bovendien duurde deze pandemie niet zo lang. Wel leverde die een boost voor de virologie. Van 'stoffige salonmicrobiologie' werd virologie plotseling maatschappelijk relevant.

Een decennium later rolde de COVID-pandemie over ons heen. Inmiddels waren wij met twee virologen in het Radboudumc, de moleculaire sectie was volwaardig geïntegreerd in de afdeling, en ICT met datakoppelingen en automatisch doorsturen van uitslagen was gemeengoed geworden. Door al deze voorspoed was de ervaring van mijn tweede pandemie een heel andere. In het begin was het vooral de opwinding en de vele IC-besprekingen rondom een totaal nieuw ziektebeeld. De dagelijkse routine op het lab veranderde. De analisten gingen in shifts vier PCR-runs wegdraaien. Gegevens werden automatisch doorgestuurd. Ons grootste hoofdbreken was de isolatiemaatregelen rondom spoedoperaties, herinfecties en langdurige virusuitscheiding. Eindeloze discussies met collega-artsen of de patiënt nu wel of niet besmettelijk was. Deze pandemie duurde lang genoeg om na twee jaar een zekere routine te ontwikkelen. Maar te lang voor maar twee virologen, waardoor enkele bacteriologische collega's de stap waagden om ons te gaan helpen. Hulde!!! Een decennium eerder was de kloof tussen deze twee secties nog te groot.

In het voorjaar van 2022 kreeg mijn man de mogelijkheid om te gaan werken in Taiwan. Voor mij was dit een kans om te ontsnappen aan de eindeloze 'COVID-drukte'. Ik vertrok naar een land met een sterke surveillance, quarantainemaatregelen, en een strakke follow-up van iedere positieve casus die zich voordeed. Dit protocol werd aangehouden tot na de eerste landelijke vaccinatiecampagnes. Hierdoor kreeg Taiwan pas in april 2022 (!) een eerste epidemische verheffing.

Dat surveillance belangrijk is, weten we allemaal. Toch is surveillance in Nederland niet evident. Taiwan is een eiland in de Oost-Chinese Zee, waar de grenzen enigszins makkelijk te controleren zijn. Bovendien zijn Taiwanezen een beleefd en volgzaam volk. Nederland ligt midden in Europa met moeilijk te sluiten landgrenzen. Nederlanders staan bekend als een eigenwijs volk dat graag reist (lees: op wintersport gaat) en niet verlegen zit om een feestje (lees: carnaval).

Inmiddels werk ik op het Nivel, een kennisinstituut met toegang tot data uit ruim 400 huisartspraktijken, en expertise in data-extractie, datakoppelingen en privacywetgeving. Het Nivel heeft zijn oorsprong in het Nederlands Huisartsen Instituut en bestaat sinds 1971 als zelfstandig wetenschappelijk instituut op het gebied van huisartsenzorg en later hele eerste lijn. Al sinds 1970 doet het Nivel de griepsurveillance. Inmiddels rapporteert het Nivel elke week ook trendcurves over 400 ICPC-genoteerde symptomen/syndromen (*Cijfers Ziekten per week in Nederland - actueel: wat heerst er? [1]*).

Een voorbeeld is de monitoring van impetigo. Afgelopen nazomer zagen wij een stijging bij kinderen. Dit heeft het RIVM verder uitgewerkt met behulp van GGD-bronnen en ISIS-AR. De Nivelverheffing bleek parallel te lopen met een toename in fusidinezuurresistente stammen.

Syndroomgerichte surveillance in Nederland is nog niet ingebed in een vaste structuur. Momenteel zoekt het Nivel naar mogelijkheden om deze veelzijdige bron van informatie toegankelijk te maken binnen de bestaande infectieziektesurveillance.

Voor mij persoonlijk was de carrièreswitch van het laboratorium naar de openbare gezondheid interessant en uitdagend. Zo'n switch waar onze microbiologische kennis goed van pas komt, kan ik van harte aanbevelen.

Hierbij draag ik het stokje voor de *Transmissieroute* over aan Sofie Tops-van Kuppevelt, aios in het Radboudumc in Nijmegen.

1. https://www.nivel.nl/nl/zorg-en-ziekte-in-cijfers/actuele-cijfers-ziekten-per-week

Medische microbiologie in Suriname
Uitdagingen, innovaties en samenwerking met Nederland

Janneke de Vries, Ed IJzerman, Terrence Mawie

Historische beschrijving van Suriname

Suriname kent een rijke en complexe geschiedenis die teruggaat tot de prekoloniale tijd, toen het gebied bewoond werd door inheemse volken. In de loop der tijd kende Suriname verschillende koloniale overheersingen, waaronder die van de Engelsen en later de Nederlanders.

In 1954 kreeg Suriname de status van autonoom land binnen het Koninkrijk der Nederlanden en op 25 november 1975 werd het een onafhankelijke republiek. Vanaf dat moment volgde een periode van politieke instabiliteit en een militaire staatsgreep in 1980. Deze periode werd gevolgd door een burgeroorlog in de jaren tachtig, de zogenaamde Binnenlandse oorlog. Sinds het begin van de jaren negentig is er een democratisch bestel in Suriname.

Tegenwoordig is Suriname een multicultureel land met ongeveer 600.000 inwoners op een oppervlakte van een kleine vijf keer die van Nederland. Ongeveer de helft van de inwoners woont in en om Paramaribo, de hoofdstad van het land. De bevolking bestaat uit afstammelingen van inheemse volken, Afrikanen, Hindoestanen, Javanen, Chinezen en Europeanen. Deze diversiteit maakt Suriname tot een uniek land met een rijke culturele mix, wat terug te zien is in de taal, keuken en tradities.

Medische microbiologie in Suriname

In Paramaribo en aangrenzend district Wanica zijn vijf ziekenhuizen gevestigd. Alleen het Academisch Ziekenhuis Paramaribo (AZP) heeft een medisch-microbiologisch laboratorium (MML). Arts-microbioloog Sandra Hermelijn heeft als hoofd van het MML de basis gelegd voor het huidige laboratorium dat voor de volksgezondheid in Suriname essentieel is. Na haar pensionering in 2017 werd haar positie overgenomen door Ed IJzerman uit Nederland, die tot mei 2022 verantwoordelijk was voor het management van het laboratorium. IJzerman zette de operationele continuïteit voort, vormde ook een waarnemingsgroep met Nederlandse artsen-microbioloog en begon met de opleiding voor een arts-assistent.

In april 2022 voltooide Terrence Mawie als eerste Surinaamse arts-assistent zijn opleiding en sindsdien beschikt Suriname weer over een eigen arts-microbioloog. Hij bekleedt momenteel de functie van hoofd van het MML van het AZP, de enige faciliteit in Suriname die medisch-microbiologische diagnostiek aanbiedt voor zowel de eerste als tweede lijn. Naast het MML bestaat het Bureau voor Openbare Gezondheidszorg (BOG), vergelijkbaar met het RIVM. Dit artikel belicht de huidige staat van de medische microbiologie in Suriname en de uitdagingen en innovaties waarmee het laboratorium te maken heeft, evenals de invloed van internationale samenwerking op de vooruitgang binnen deze discipline.

Stand van zaken van het MML

Vanouds wordt een klassiek pallet aan bacteriologische kweken, resistentiebepalingen met behulp van de Vitek of diskdiffusie, parasitologie (microscopie), mycologie, serologie en moleculaire testen verricht. De continuïteit van de diagnostiek staat echter onder druk door gebrek aan reagentia, geen onderhoudscontracten van apparatuur en het vertrek van gekwalificeerde analisten.

De financiële crisis hindert de gezondheidszorg enorm, als gevolg van stijgende inkoopprijzen en de noodzaak om in harde valuta te betalen. Ondanks deze uitda-

Dr. E. IJzerman, arts-microbioloog, niet-praktiserend.
VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg,
drs. J. de Vries, arts-microbioloog.
Academisch Ziekenhuis Paramaribo, Suriname,
drs. T. Mawie, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: drs. J. de Vries (jdevries@viecuri.nl).

Op de afdeling Parasitologie van het AZP wordt nog veel microscopie gedaan. Vanzelfsprekend wordt hier in de tropen meer pathologie aangetroffen. Sommige schimmelinfecties, zoals Histoplasma en Cryptococcus worden hier nog regelmatig gezien.

gingen blijven het AZP en het MML ernaar streven om essentiële diensten te leveren. Recente kostprijsberekeningen helpen om kosten te beheersen. Daarnaast zijn niet alle verzekeraars bereid of in staat om de tarieven te vergoeden. Zoals ook bij andere disciplines wordt soms een eigen bijdrage van de patiënten gevraagd. De beperkte budgetten vereisen voortdurend creatieve oplossingen en het maken van keuzes voor tests die essentieel zijn voor de patiëntenzorg.

Lichtpunten zijn de voorgenomen verbouwing, waarbij het MML wordt gerenoveerd en meer naar de huidige standaard wordt ingericht. Tevens is geld beschikbaar gekomen uit een restant van de zogeheten verdragsmiddelen voor de aanschaf van nieuwe apparatuur. Deze verdragsmiddelen zijn aan Suriname toegekend na het uitroepen van de onafhankelijkheid, maar zijn na de staatsgreep nooit volledig uitgekeerd.

Ondanks de tekorten is het MML de afgelopen jaren in staat geweest om de routinediagnostiek te verbeteren, door aanpassingen in de frontoffice-logistiek, het gebruik van de e-swab en de implementatie van moleculaire diagnostiek met realtime PCR. Ook heeft de introductie van de malditof het diagnostisch proces aanzienlijk versneld, wat leidt tot snellere en gerichtere behandelingen. Veel energie wordt gestopt in een betere toelevering van reagentia.

In 2020 heeft het laboratorium Micore geïmplementeerd voor het beheren van de resultaten en consulten. Softmedex heeft Micore speciaal voor Suriname aangepast zodat het als een beperkt Laboratorium-Informatie-Systeem (LIS) kan functioneren. Dit vergemakkelijkt de consultvoering en is waardevol voor infectiepreventie, vooral bij het terugdringen van infecties door multiresistente gramnegatieve bacteriën. Dankzij Micore zijn nu ook data beter te beheren en te analyseren.

Een belangrijke ontwikkeling is de opleiding van een extra arts-microbioloog. Gezien de omvang van het adherentiegebied (totale Surinaamse bevolking), de complexiteit van de zorginstellingen en de toenemende infectie-problematiek, is er een duidelijke behoefte om het aantal artsen-microbioloog uit te breiden. Toestemming voor uitbreiding van de opleiding hangt af van het ministerie van Volksgezondheid en van de mogelijkheid om in de toekomst een derde arts-microbioloog te bekostigen.

Huidige en toekomstige samenwerking

Het MML werkt samen met de Pan American Health Organization (PAHO) om infectieziekten te monitoren en te bestrijden. De PAHO verwacht regelmatige rapportages van het MML over een aantal belangrijke infectieziekten, die bijdragen aan de wereldwijde gegevens van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Deze samenwerking vereist soms complexe logistieke stappen die weinig meerwaarde hebben voor de reguliere patiëntenzorg, maar wel waardevol zijn voor wereldwijde gezondheid.

Daarnaast is het BOG een partner, zowel bij een aantal diagnostische testen als in de bewaking van de openbare gezondheidszorg. Het belang van deze samenwerking is met name duidelijk gebleken tijdens de COVID-pandemie, waarbij beide organisaties hebben aangetoond complementair aan elkaar te kunnen optreden.

Op het gebied van medische microbiologie kent Suriname verder verschillende samenwerkingsinitiatieven met Nederlandse instellingen. Een voorbeeld hiervan is de samenwerking tussen VieCuri Medisch Centrum en het AZP.

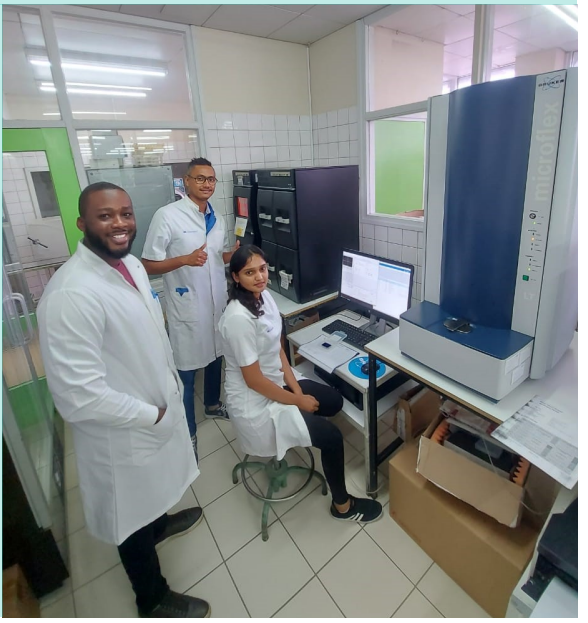
Via dit initiatief wisselen analisten kennis en ervaring uit en wordt tweedehands, maar goed functionerende apparatuur, geschonken aan het AZP om de diagnostische mogelijkheden te verbeteren. De introductie van de malditof is hier een voorbeeld van.

Uitwisseling van analisten VieCuri Medisch Centrum; op bezoek in het Academisch Ziekenhuis van Paramaribo

Twee analisten uit het VieCuri Medisch Centrum, Diana Bakokomi en Lisa Ritter, werkten in maart 2024 in Suriname op de afdeling MML van het AZP. In dit laboratorium, met Bryan Mangroe als hoofdanalist van de afdeling Bacteriologie, troffen ze handmatige testen aan die ze kenden van de opleiding maar niet uit de praktijk. Er was wel degelijk moderne apparatuur en automatisering aanwezig, bijvoorbeeld de malditof, een echte gamechanger voor het AZP.

In een uitwisselingsproject met het Medisch Microbiologisch laboratorium van het Academisch Ziekenhuis in Paramaribo (AZP) heeft de afdeling Medische Microbiologie van VieCuri apparatuur die in goed staat verkeerde maar na vervanging overbodig werd, verscheept naar Suriname. Ter begeleiding hebben twee analisten tijdelijk in het AZP geassisteerd bij de ingebruikname. Dit project is mogelijk gemaakt door een subsidie van de Stichting Infectious Diseases Research Foundation (www.idrf.nl).
De analisten ervoeren dat niet alles rondom de automatisering vanzelfsprekend is, zoals middelen voor het testen, het onderhoud en eventuele reparatie. Het bestellen en leveren van reagentia en materialen duurt lang, waardoor bijvoorbeeld de malditof lang onbruikbaar was. Ze hadden bewondering voor de improvisatie van de analisten in het AZP, die hun optimisme bewaarden. Diana en Lisa hadden in hun koffers reagentia vanuit Nederland meegenomen, voor de zekerheid met een begeleidende brief. Toch werkte de malditof pas na overleg met Bruker want er moest eerst een onderdeel worden vervangen. Dankzij support van de firma ontvingen ze twee maanden na hun vertrek bericht: de malditof doet het weer!

Diana en Lisa hebben in het AZP veel geleerd over de diagnostiek van tropische infectieziekten en meegewerkt aan het opstellen van werkprotocollen.
Zij voelden zich meer dan welkom in het AZP, als een grote familie. De inzet van Janneke de Vries en de ontvangst door arts-microbioloog Terrence Mawie maakten hun aanwezigheid mogelijk. Door tussenkomst van Heiman Wertheim is bovendien de eerdergenoemde subsidie ontvangen van de Stichting Infectious Diseases Research Foundation.



Deze introductie was overigens een samenwerkingsproject tussen Bruker, het Erasmusziekenhuis, VieCuri en het AZP. Recent is een intentieverklaring getekend tussen het LUMC en het AZP, waarbij het LUMC de preferente samenwerkingspartner wordt voor de opleiding van medisch specialisten in het algemeen. Dit geldt dus ook voor de medische microbiologie.
Deze uitwisseling biedt niet alleen kansen voor de medische professionals in Suriname, maar is ook leerzaam voor de Nederlandse specialisten (in opleiding) die tijdelijk gaan werken in Suriname. Zij krijgen meer inzicht in tropische infectieziekten zoals malaria en dengue, die ook in Nederland een rol kunnen spelen door toenemend toerisme en migratie.

De toekomst van medische microbiologie in Suriname

Voor een toekomstbestendig medisch-microbiologisch laboratorium is het belangrijk om de academische formatie uit te breiden. Dat er een arts-microbioloog wordt opgeleid lost het capaciteitsprobleem niet op. Het Surinaamse ministerie van Volksgezondheid moet ervan overtuigd worden dat er, gezien het aantal inwoners, de versnipperde infrastructuur van zorginstellingen en de enorme infectieziektenproblematiek, meer artsen-microbioloog nodig zijn in het belang van de volksgezondheid.
Ondanks de mantelovereenkomst die de ministers van Volksgezondheid van Suriname en Nederland hebben gesloten, zijn er veel struikelblokken voor artsassistenten die een deel van hun opleiding in Nederland doorlopen. Een van de grootste belemmeringen voor Surinaamse aio's in Nederland is de bureaucratie rondom de BIG-registratie en de traagheid bij de IND rondom de verblijfsvergunningen. Om in Nederland te werken moeten zij ingeschreven zijn in het BIG-register. De aanvraag omvat documenten die soms vervallen voordat de procedure is afgerond, wat tot vertraging en stress leidt. Het salarisprobleem vormt een ander significant struikelblok. In veel gevallen krijgen de Surinaamse aio's geen salaris, ondanks dat zij hetzelfde werk verrichten als hun Nederlandse collega's. De aangegane hoge schuldenlast is lastig af te lossen met een relatief laag inkomen in Suriname.
Naast het capaciteitsprobleem op academisch niveau wordt de toekomst van het MML bedreigd door de huidige economische instabiliteit en het tekort aan medische voorzieningen in Suriname. Specialisten en verpleegkundigen, maar ook analisten vertrekken naar het buitenland en zullen ook bij verbetering van de omstandigheden moeilijk overgehaald kunnen worden om terug te keren en hun vaardigheden in te zetten in eigen land. Deze voortdurende braindrain heeft een grote impact op de gezondheidszorg in Suriname.
Door de ontoereikende financiële middelen van het AZP is het MML bouwtechnisch verwaarloosd. Zoals eerder gemeld is het ziekenhuis toch in staat gebleken om de benodigde middelen vrij te maken voor een renovatie naar moderne maatstaven. Samen met de vrijgekomen verdragsmiddelen voor de aanschaf van nieuwe apparatuur is de verwachting dat het MML in 2025 zowel qua infrastructuur als hardware een flinke stap voorwaarts zal zetten. Het afsluiten van onderhoudscontracten is daarbij een aandachtspunt.
Zoals eerder genoemd heeft het AZP met Micore een beperkt LIS, wat betekent dat veel administratieve processen nog handmatig worden uitgevoerd. Een compleet gedigitaliseerd systeem is belangrijk voor snelle, nauwkeurige en betrouwbare data-analyse en -opslag. Een uitgebreider LIS is op langere termijn wenselijk.
Voor de continuïteit van de diagnostiek zijn ge- en verbruiksmiddelen nodig. Gebrek aan een stabiele toeleveringsketen benadrukt de kwetsbaarheid van de medische microbiologie in Suriname. Er mag niet vertrouwd worden op structurele ondersteuning vanuit Nederland en van andere partners.
De samenwerking tussen VieCuri en het AZP laat zien dat de donatie van vaak dure apparatuur in een belangrijke behoefte kan voorzien (zie *kadertekst pagina 153)*.

Een analist uit het Academisch Ziekenhuis Paramaribo in VieCuri Medisch Centrum

Mijn naam is Bryan Mangroe en ik ben werkzaam als hoofdanalist op het medisch-microbiologisch laboratorium (MML) van het Academisch Ziekenhuis Paramaribo (AZP). In 2009 heb ik mijn analistenopleiding afgerond en trad ik meteen in dienst van het AZP als microbiologie-analist op de afdeling Bacteriologie. Het bacteriologisch laboratorium van het AZP is het enige laboratorium in Suriname dat zich bezighoudt met isolatie, identificatie en resistentiebepaling van bacteriën, gisten en schimmels. Het laboratorium verwerkt daarom ook patiëntmaterialen die voor microbiologisch onderzoek worden ingestuurd vanuit andere instanties (ziekenhuizen, poliklinieken, privélaboratoria).

Hoe ontstond de samenwerking tussen het AZP en Nederland op het gebied van microbiologie?
Drs. Sandra Hermelijn, toenmalig arts-microbioloog in het AZP, ging in 2017 met pensioen nadat ze langer dan 25 jaren als enige arts-microbioloog verbonden was aan het AZP. Omdat er geen vervanger voor haar was in Suriname, werd dr. Ed IJzerman (toen werkzaam als arts-microbioloog in Streeklaboratorium Haarlem) gevraagd om de leiding over te nemen op het medisch-microbiologisch laboratorium in het AZP. Al snel na de overname stelde dr. IJzerman een team samen, om de organisatie draaiende te houden. Zo heeft drs. Janneke de Vries als deel van het team gewerkt in Suriname van oktober 2018 tot en met december 2018. Sindsdien is er goed contact en goede samenwerking tussen haar en het MML in Suriname.
Dr. IJzerman schreef ook een opleidingsprogramma, dat werd geaccordeerd door de specialisten Registratie Commissie (SRC) in Suriname. De eerste arts in opleiding, drs. Terrence Mawie, kon daarop in 2017 zijn specialisatie beginnen. Hij rondde deze af in april 2022. Vervolgens werd hij hoofd van het MML, met ondersteuning van dr. IJzerman.

De malditof in Suriname

Dankzij de inzet van eerdergenoemde personen is er een uitwisseling opgezet met Janneke de Vries, dr. Ed IJzerman, prof. Heiman Wertheim, Terrence Mawie en het Erasmus Medisch Centrum. De samenwerking heeft ertoe geleid dat er een malditof is geplaatst, waarmee bacteriën en gisten veel eenvoudiger en sneller geïdentificeerd kunnen worden. De resistentiebepaling gebeurt met de Vitek en met de diskdiffusiemethode.
Dankzij onder andere de inspanningen van Janneke de Vries en Terrence Mawie (met ondersteuning van dr. IJzerman) is er een uitwisselingsproject opgezet tussen het MML van het AZP en het Microbiologisch Laboratorium van het VieCuri Medisch Centrum. Als onderdeel van deze uitwisseling mocht ik als eerste kandidaat naar Nederland. Voor een periode van drie weken (19 oktober tot en met 10 november 2023) was ik in Nederland om meer ervaring op te doen met de malditof, omdat in Suriname de ervaring ontbrak. Ik heb nader kennisgemaakt met nieuwe microbiologische technieken en met het kwaliteitssysteem. Zo keek ik elke dag mee met de workflow vanaf het inzetten van patiëntmateriaal op verschillende voedingsbodems tot het rapporteren van resultaten.
Ik heb in Nederland een leerzame periode van drie weken gehad. De ervaring die ik heb opgedaan met de malditof pas ik toe in het AZP. Verder kijk ik ook in hoeverre het mogelijk is om bepaalde onderdelen van het kwaliteitssysteem hier te implementeren. Zo moeten de werkvoorschriften nog in SOP-formaat worden gesteld. Verder worden hier veel manuele testen gedaan die niet meer worden gebruikt in het laboratorium in het VieCuri. Voedingsbodems en kleurstoffen worden manueel bereid. Door de uitwisseling kunnen we kennis delen en elkaar ondersteunen.

Conclusie

Met de aanstelling van Terrence Mawie als hoofd van het MML en de voortdurende samenwerking met nationale organisaties en internationale partners, gaat de medische microbiologie in Suriname een veelbelovend traject in. De vooruitgang op het gebied van digitale systemen zoals Micore, de uitbreiding van de diagnostische mogelijkheden, en de gezamenlijke aanpak met het BOG en de PAHO vormen een sterke basis voor toekomstige innovaties.

Voor Suriname is de aanwezigheid van een lokaal opgeleide arts-microbioloog en een arts-assistent in opleiding een belangrijke stap richting zelfvoorziening op het gebied van de medische microbiologie. De uitdagingen op financieel gebied, zoals de kosten van reagentia en andere diagnostische benodigdheden, blijven echter groot. Door samenwerking en het delen van kennis en middelen kan Suriname blijven werken aan een gezondheidszorgsysteem dat beter in staat is om infectieziekten tijdig te diagnosticeren en behandelen.

In een steeds globaler wordende wereld, waarin ziekteverwekkers geen grenzen kennen, is de samenwerking tussen Suriname, Nederland en andere internationale organisaties van vitaal belang om een toekomstbestendige gezondheidszorg op te bouwen. Dankzij de inzet en veerkracht van het MML kan Suriname hopelijk blijven bouwen aan een sterk en betrouwbaar medisch-microbiologisch laboratorium dat de gezondheid van haar bevolking effectief kan beschermen en bevorderen.

Een microbiologische eilandervaring

Peter Schneeberger, Bartelt de Jongh, Jan Weel, Peter van Keulen

Samenvatting

Per toerbeurt hebben wij, vier artsen-microbioloog, gedurende 18 maanden onafgebroken op locatie de medisch-microbiologische zorg van het Analytisch Diagnostisch Centrum van Curaçao verzorgd. Met een sterk gevoel van solidariteit en saamhorigheid hebben wij op dit eiland, met een unieke eigen cultuur, ons werk uitgedragen. Dat werk heeft in meerdere opzichten een nieuwe dimensie toegevoegd aan het staartje van onze professionele loopbaan. Wij willen graag deze rijke ervaringen delen, in de hoop dat wij vakgenoten zo enthousiast kunnen maken om hetzelfde te gaan doen.

Inleiding

De directie van het Analytisch Diagnostisch Centrum (ADC) op Curaçao heeft vanaf 1 januari 2023 voor 18 maanden een contract gesloten met ons vieren als vakgroep voor het leveren van medisch-microbiologische zorg met een sluitend rooster en 24/7 beschikbaarheid. De inhoudelijke invulling en de daarbij behorende klinische taken voor het Curaçao Medisch Centrum (CMC) volgens het beroepsprofiel van de NVMM werd ook contractueel vastgelegd. Voorafgaand aan deze uitdaging hadden wij al een aantal jaren samengewerkt binnen de vakgroep Microbiologie van het Academisch Ziekenhuis van Paramaribo [1]. We waren dus op elkaar ingespeeld. De 18 maanden op Curaçao zijn voorbijgevlogen. Per 1 juli 2024 liep het contract af met als einddoel, naast logistieke verbeteringen, een toekomstbestendige invulling van de medische microbiologie. Dit is een terugblik op deze periode.

Curaçao, de lokale situatie

Curaçao heeft ongeveer 150.000 inwoners met een geboortecijfer van 1,4, en een gemiddelde levensverwachting van 79 jaar. Los van de cruiseschiptoeristen ontvangt Curaçao jaarlijks ongeveer 500.000 toeristen, die gemiddeld acht dagen op het eiland overnachten. De medische zorglast wordt met name bepaald door vergrijzing en chronische ziekten zoals diabetes en hypertensie, naast infectieziekten als complicatie van onderliggend lijden, armoede en een toenemend aantal patiënten met AIDS.

De internationale gezondheidsregeling (IHR)

Curaçao is een Land en Gebied Overzee (LGO). De uitvoering van de International Health Regulations (IHR) van de WHO ter verbetering van ziektebescherming is een bindende verplichting. Daarom hebben Aruba, Curaçao, Sint-Maarten en Nederland besloten om op dit terrein samen te werken. Het Centrum Infectieziektebestrijding (RIVM-CIb) fungeert als IHR-coördinatiepunt ter versterking van de infectiegerelateerde gezondheidszorg in het Caraïbisch gebied. Het centrum helpt bij de ontwikkelingen van kwaliteitssystemen, surveillance, scholing van medisch kader, toegankelijkheid van geneesmiddelen en preventie van epidemieën. Tijdens het jaarlijkse IHR-congres op een van de eilanden komen deze aspecten aan de orde. Het RIVM heeft het ADC ondersteund bij de plaatsing van de GridION, geavanceerde hardware voor de analyse van microbiële sequenties.

Het Analytisch Diagnostisch Centrum

Het Landsinstituut voor de Volksgezondheid werd in 1964 op de locatie Vredenberg in gebruik genomen. In 2000 werd het laboratorium verzelfstandigd en kreeg het de naam Analytisch Diagnostisch Centrum N.V. Het ADC levert een aantal diagnostische stromen aan het CMC en huisartsen: medische microbiologie, patho-

Dr. P. Schneeberger, arts-microbioloog, dr. B. de Jongh, arts-microbioloog, dr. J. Weel, arts-microbioloog, P. van Keulen, arts-microbioloog. Correspondentieadres: P. Schneeberger (p.m.schneeberger@gmail.com).

logie, klinische chemie, geneesmiddelenonderzoek en toxicologie. Daarnaast is er de bloedbank, de afdeling toxicologie en het waterlaboratorium voor onder andere de analyse van nierdialysaat. Het ADC heeft voor de huisartsen dertien diagnostische posten operationeel. Daarnaast heeft het een rol in de publieke gezondheidszorg. Het medisch-microbiologisch laboratorium is goed uitgerust met onder andere een malditof en Virtuo op de bacteriologie, drie lightcyclers en Magnapure op de moleculaire diagnostiek, Atellica en Liaison op de serologie, parasitologie en mycologie. Het ADC beschikt over twee externe locaties en een laboratorium met ontvangstbalie in het ziekenhuis. Sinds een jaar wordt gewerkt aan de nieuwbouw naast het CMC. De geplande oplevering is in het tweede kwartaal van 2025. Naast het ADC zijn twee huisartsenlaboratoria actief op Curaçao.

Curaçao Medisch Centrum

Het CMC is het grootste ziekenhuis van Curaçao. De nieuwbouw is geopend in 2019 ter vervanging van het Sint Elisabeth Hospitaal uit 1855. Het CMC is ruim opgezet met moderne architectuur. Het heeft 300 bedden, 90 specialisten en ongeveer 1200 medewerkers, een IC, NICU en een dialysecentrum. Het ziekenhuis maakt gebruik van ChipSoft/HiX 6.3. De medische staf bestaat voor een groot deel uit in Nederland opgeleide specialisten. Het Antillian Adventist Hospital is het tweede ziekenhuis op Curaçao met 100 bedden.

ADC en CMC

Het ADC voorziet het CMC van laboratoriumdiagnostiek. De klant-leverancierrelatie en de balans tussen kwaliteit en kosten leggen een stevige druk op deze tot elkaar veroordeelde partners. Onze specialistische taken voor het CMC zijn de dagelijkse chirurgisch/orthopedische overdracht, de interne overdracht, de IC-bespreking. Wekelijks vindt het multidisciplinair overleg plaats met de kinderartsen, infectiologen, cardiologen en de diabetische voetpoli. De consulten, meer dan 1500 eerste consulten gedurende deze 18 maanden, worden vastgelegd in HiX. Klinische uitdagingen zijn de traumatologie, extreme infectieuze manifestaties van de diabetische voet en *S. aureus*-infecties met een hoge prevalentie van MRSA's. De intensivecareafdeling heeft een gemiddelde bezetting van drie à vier patiënten. Complexe casus worden doorgestuurd naar Colombia. De diagnostiek van infecties met exotische ziekteverwekkers zoals een pancolitis door basidiobolomycose en een amoebenabces van de lever, zorgt voor een tropisch accent. Er is veel behoefte aan onderwijs. Gecontamineerde bloedkweken zijn een aanhoudend probleem in het CMC. Met een instructiefilm voor bloedafname in vier talen (Papiaments, Spaans, Nederlands en Engels) wordt geprobeerd de contaminatie te beperken.

Huisartsen en de publieke gezondheidszorg

De diagnostiek voor huisartsen maakt een groot deel uit van de taken van het ADC. Het tussen de laboratoria goed afstemmen van gestandaardiseerde laboratoriumresultaten komt de zorg en de betrouwbaarheid van de epidemiologie ten goede. De dengue-uitbraak van eind 2023 was hiervoor een mooie testcase. De denguediagnostiek vereiste een NS-1-antigeengerichte ELISA met een PCR ter confirmatie achter de hand, in combinatie met denguespecifieke serologie (IgM en IgG). Na een korte inwerkperiode was het ADC in staat om de denguediagnostiek 24/7 te realiseren. Dit geeft betrouwbare resultaten, in tegenstelling tot de veelgebruikte antistofsneltesten, die dengue, zika en chikungunya-antistofbepalingen combineren en vanwege frequente aspecifieke kruisreacties een vertekend beeld kunnen geven van de epidemiologie. Dit geldt min of meer ook voor SOA-diagnostiek. Het vermelden en hanteren van een richtlijn voor al dan niet screenen van *Mycoplasma genitalium* en *Ureaplasma urealyticum*, de frequentie en het interval van HPV-controletesten en hivdiagnostiek zijn voorbeelden van verbetering van de zorg.
Het ADC heeft een begin gemaakt met gestandaardiseerde terugkoppeling van de interpretatie van de uitkomsten van serologische analyses. Daarbij is er afgelopen jaar nascholing voor huisartsen en assistenten georganiseerd. Er heeft intensief contact met de GGD plaatsgevonden ter ondersteuning van hun sturende rol om de belanghebbende op basis van kwaliteitsnormen op één lijn te krijgen.

Het laboratoriummanagement in het ADC

Toen de samenwerking met de directie startte, is een jaarplan vastgesteld met de bijbehorende organisatorische verantwoordelijkheden van het duale management. Afstemming vond plaats tijdens ons maandelijkse zoomoverleg met de directie. Een scala

aan projectplannen is de revue gepasseerd: de RvA-ISO-accreditatie, de inrichting van het nieuw te bouwen laboratorium en de implementatie van GLIMS-10 met Eenheid van Taal ter vervanging van LABOSYS. Ook hebben we de declaratiesystematiek onder de loep genomen. Het organogram van de unithoofden is aangepast en een nieuw bloedkweeksysteem (Virtuo) is geïnstalleerd. Het repertoire van moleculaire diagnostiek is uitgebreid met onder andere schimmel- en dermatofieten-PCR. Om de coherentie van het team van analisten te bevorderen is vooruitl-opend op de nieuwbouw een begin gemaakt met concentratie van de diagnostiek.

In tegenstelling tot Suriname heeft Curaçao geen eigen opleiding voor artsen en analisten. Via onze beroepsvereniging heeft een aios bij ons een keuzeperiode ingevuld en heeft een analist uit Nederland support geleverd op Curaçao. De structurele realisatie van een dubbele bezetting uit een pool van Nederlandse collega's uit ons netwerk zorgde uiteindelijk voor verlichting van de werkdruk.

Infectiepreventie Commissie (IPC) en Hygiëne Infectie Preventie (HIP)

De HIP van het CMC staat voor een geweldige uitdaging. De bezetting is krap en de positionering onder afdeling Kwaliteit &Veiligheid maakt het soms lastig voor de HIP om efficiënt te opereren. De accordering van protocollen en het vrijgeven van een e-learningmodule duren daardoor lang. Wij hebben de HIP effectief kunnen ondersteunen. Het reglement van de IPC is vastgelegd en vanaf 2023 hebben regulier IPC-vergaderingen onder ons voorzitterschap plaatsgevonden. Parallel hieraan zijn verschillende beleidsdocumenten van infectiepreventie volgens de JCI-standaard geaccordeerd en gepubliceerd in het documentbeheerssysteem Zenya. De registratie van lijnsepsis is gestart op basis van PREZIES-definities. Registratie van de postoperatieve wondinfecties na de electieve plaatsing van knie- en heupprotheses wordt in overleg met de orthopeden gebruikt als kwaliteitsmonitor van postoperatieve wondinfecties op de OK. De rapportage van accidenteel bloed-contact-gevallen in het CMC die onder de verantwoordelijkheid van de bedrijfsarts valt, wordt standaard in het HIP-jaarverslag opgenomen. De positie van de arts-microbioloog als functioneel leidinggevende van HIP is vastgelegd in het organogram van de HIP.

Bewaking antibioticumbeleid en resistentie-surveillance

Het antibioticumteam (A-team) bewaakt het antibioticumbeleid in het CMC. Steekproefsgewijs vindt controle plaats op correct antibioticumgebruik. Het A-team wordt geconsulteerd bij alle *Staphylococcus aureus*-bloedbaaninfecties. De data van het A-team worden opgenomen in het jaarverslag van de IPC. Een van onze opvolgers, Peter Klein Klouwenberg, heeft de resistentiedata retrospectief geanalyseerd, wat inzicht geeft in resistentiepatronen. Deze data zijn bruikbaar voor het antibioticumbeleid van de eerste- en tweedelijnszorg. De analyse bevestigt ook de significante verheffing van onverwachte MRSA-gevallen bij patiënten en medewerkers op verschillende afdelingen van het CMC. Deze verheffing zorgt voor logistieke problemen in het CMC. Communitygerelateerde bronnen lijken het meest aannemelijk omdat het overwegend besmettingen betreft zonder evidente connectie met het ziekenhuis. Deze data zijn gedeeld op het IHR-congres medio 2023 met de GGD en het RIVM, met het verzoek tot ondersteuning naar risicofactoren voor MRSA-dragerschap. Het ADC is helaas nog niet aangesloten op het ISIS-AR-surveillancesysteem van het RIVM.

Willemstad, Curaçao

Tot slot

De afgelopen anderhalf jaar zijn voorbijgevlogen. Het is ons gelukt om onze afspraken na te komen met een dekkende waarneming, eerst solo maar in de loop van tijd met z'n tweeën door aanvulling van enthousiastelingen uit Nederland. Het werken met een dubbele bezetting en de connectie met gemotiveerde en getalenteerde collega's was voor ons een cadeautje, evenals de samenwerking met alle medewerkers van het ADC. De ADC-medewerkers hebben waarschijnlijk regelmatig, voor ons onzichtbaar, de wenkbrauwen gefronst als ze ons bezig zagen. Niet alles ging goed en niet alles is af. Wij hebben twee waardige vaste opvolgers gevonden, Peter Klein Klouwenberg en Claudy Oliveira dos Santos, die wij een zachte landing toewensen. Laat onverlet dat ook zij gebaat zullen zijn met periodieke ondersteuning vanuit Nederland. Wij raden eenieder aan om gebruik te maken van deze kans op een onvergetelijke microbiologische eilandervaring.

Contactpersonen medische microbiologie ADC:
- Peter Klein Klouwenberg (peterkk@live.com)
- Claudy Oliveira dos Santos
(c_oliveiradossantos@hotmail.com)

Referentie

1. Schneeberger PM, de Jongh BM, van Keulen PHJ, Sinnige JC, Weel JFL, IJzerman EPF. Tijdschr Infectiez. 2022;17(4):159-60.

Stichting Global Health Initiative

Innovatieve infectieziektezorg in lage-inkomenslanden

Erik Schaftenaar, Guido Bastiaens

Inleiding

De wereldwijde impact van infectieziekten is groot, maar in lage-inkomenslanden is deze impact buitengewoon schadelijk. Hier zorgen gebrekkige zorgsystemen, beperkte middelen en een tekort aan goed opgeleid personeel voor hoge mortaliteit en morbiditeit, en een versterking van de armoedecyclus. Stichting Global Health Initiative, een non-profitorganisatie met ANBI-status, zet zich in om de zorgketen rond infectieziekten in deze landen – op dit moment Uganda en Ghana – te verbeteren. Opgericht door artsen-microbioloog Guido Bastiaens en Erik Schaftenaar, samen met tropenarts en huisarts Sjoerd Steendijk, brengt de stichting hun uitgebreide ervaring in tropengeneeskunde, infectieziekten en onderzoek samen.

Opleiden, kennisdeling en wetenschappelijke samenwerking

De stichting zet zich in voor het versterken van lokale kennis- en capaciteitsopbouw door innovatieve diagnostische oplossingen te ontwikkelen en deze ter plaatse te testen. Daarbij ligt de nadruk op het opleiden en betrekken van lokale zorgprofessionals, die een centrale rol spelen in de toepassing van nieuwe diagnostische en behandelingsmethoden. Dit gebeurt zowel via scholing als gezamenlijk geïnitieerde onderzoeksprojecten in samenwerking met lokale instellingen, zoals de Universiteit in Makerere, Oeganda.

Een van de eerste gezamenlijk geïnitieerde projecten van de stichting werd uitgevoerd in het Kumi Hospital in Oeganda. Dit project richtte zich op de impact van point-of-caretesten op het reduceren van overbehandeling van *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae* bij hivpositieve patiënten in een rurale omgeving. Door middel van deze point-of-caretesten kon de juiste behandeling worden gegeven, wat bijdroeg aan het verminderen van antibioticumresistentie voor deze pathogenen.

Daarnaast voert de stichting een malariastudie uit in samenwerking met het Mbale Regional Referral Hospital en de Busitema Universiteit in Oeganda. Dit project onderzoekt het effect van een nieuwe point-of-caretest die DNA van de malariaparasiet in patiëntenbloed detecteert, een aantrekkelijk alternatief voor de huidige antigeentesten. Ook hierbij worden lokale gezondheidszorgprofessionals intensief betrokken, zodat kennis en technieken lokaal blijvend zijn.

Een ander project richt zich op de detectie van ESBL-bacteriën bij patiënten met een verdenking op een gecompliceerde urineweginfectie. Dit project, uitgevoerd in samenwerking met de Universiteit van Makerere en het Mulago National Referral Hospital in Kampala, versterkt eveneens de lokale kennis en capaciteit.

De komende jaren wil de stichting niet alleen lopende projecten stabiliseren maar ook ruimte maken voor nieuwe ideeën en innovaties. Recent is er in samenwerking met de TU Eindhoven en Oegandese collega's succesvol een subsidieaanvraag ingediend voor een implementatieonderzoek van een malariatest die gebaseerd is op de CRISPR/Cas-technologie. Daarnaast is de stichting gevraagd om samen te werken met het referentielaboratorium voor meningitis in Tamale, Ghana, aan een project dat de immunologische respons op het 13-valente pneumokokkenvaccin onderzoekt. Ondanks een hoge vacci-

Stichting Global Health Initiative, E. Schaftenaar, penningmeester, G.J.H. Bastiaens, voorzitter. Beiden zijn werkzaam als arts-microbioloog, verbonden aan respectievelijk de regionale maatschap Medische Microbiologie en Immunologie Utrecht en de Maatschap Medische Microbiologie en Immunologie Gelderland. Correspondentieadressen: G.J.H. Bastiaens (gbastiaens@rijnstate.nl); E. Schaftenaar (e.schaftenaar@antoniusziekenhuis.nl).

natiegraad komen er in Noord-Ghana nog steeds uitbraken van pneumokokkenmeningitis voor. Dit project richt zich niet alleen op het beantwoorden van de vraag waarom deze uitbraken blijven plaatsvinden ondanks vaccinatie, maar streeft er ook naar de benodigde technieken en kennis voor vervolgonderzoek lokaal beschikbaar te maken.
De impact van deze projecten is aanzienlijk voor de lokale gezondheidszorgprofessionals en ziekenhuizen. Gezamenlijke publicaties, internationale presentaties en de bredere verspreiding van innovatieve diagnostische technieken zullen bijdragen aan hun wetenschappelijke reputatie en zorgen voor structurele verbetering van de gezondheidszorg.

Duurzame impact door lokale kennis- en capaciteitsopbouw

Het versterken van lokale gezondheidszorgsystemen door kennis- en capaciteitsopbouw met behulp van gezamenlijke projecten is een kernonderdeel van de stichting. Deze benadering sluit nauw aan bij de huidige inzichten in *public* en *global health*, waarbij de nadruk ligt op zelfvoorzienende zorgsystemen die minder afhankelijk zijn van externe hulp en beter inspelen op lokale gezondheidsbehoeften. In nauwe samenwerking met lokale ziekenhuizen ondersteunt de stichting projecten die aansluiten bij de specifieke behoeften van de gemeenschap. Door deze benadering borgt de stichting dat lokale gezondheidszorgprofessionals aan het roer staan om de unieke lokale uitdagingen van infectieziekten aan te pakken. Dit lokale eigenaarschap draagt bij aan duurzame zorg en vergroot de weerbaarheid tegen gezondheidsbedreigingen.

Ook sluit dit aan bij de oproep van Afrikaanse leiders voor een nieuwe gezondheidsorde gericht op het versterken van lokaal eigenaarschap, lokale productie van gezondheidsproducten, capaciteitsvergroting van gezondheidszorgprofessionals en het bevorderen van respectvolle en actiegerichte samenwerkingsverbanden. Dit soort initiatieven zijn van cruciaal belang om gezondheidszorgsystemen onafhankelijker en veerkrachtiger te maken, zodat ze toekomstige uitdagingen zelfstandig kunnen aanpakken. Bovendien werkt de stichting samen met regionale gezondheidsautoriteiten en draagt ze bij aan beleidsontwikkeling door aanbevelingen te doen op basis van onderzoek.

Conclusie

Stichting Global Health Initiative heeft een duidelijke missie: het duurzaam verbeteren van de infectieziektezorg in lage-inkomenslanden door lokale kennis- en capaciteitsopbouw via projecten. Door kennis en vaardigheden lokaal tot bloei te laten komen, hoopt de stichting een blijvende impact te creëren die verder reikt dan de duur van een project. Deze aanpak biedt niet alleen effectieve oplossingen, maar ook aanzienlijke kansen voor lokale artsen en verpleegkundigen, waarbij lokaal ondernemerschap een cruciale rol speelt.

Voor meer informatie over de projecten en de missie van de stichting kunt u terecht op de website van de stichting: www.globalhealthinitiative.nl.

GLOBAL HEALTH
INITIATIVE

Do’s en don'ts van global-healthsamenwerking vanuit een voormalig koloniserend land

Edmée Bowles, Juliette Severin

Introductie

Nederland heeft, evenals veel andere Europese landen een complex koloniaal verleden, dat onze relatie met landen in het Globale Zuiden inkleurt. Ruim 300 jaar zijn Nederlanders aanwezig geweest in voormalige koloniën, het huidige Indonesië en Suriname. De verhoudingen tussen kolonisator en oorspronkelijke bewoners waren ongelijkwaardig en niet zelden wreed en onrechtvaardig.

Diverse internationale samenwerkingsverbanden op het gebied van medisch onderzoek en zorg hebben hun wortels in deze koloniale relaties. In deze samenwerkingen kan de historische context niet worden genegeerd. De territoriale kolonisatie ligt al decennia achter ons, maar het dekolonisatieproces van de geest is nog in volle gang.

Machtsongelijkheid in de samenwerking manifesteert zich op diverse manieren. Vaak zijn het de partners uit hoge-inkomenslanden die de onderzoeksagenda opstellen, met beperkte input van de partners uit lage- en middeninkomenslanden (low- to middle income countries, LMIC’s). Onderzoekers uit lage-inkomenslanden zijn vaak ondervertegenwoordigd in belangrijke auteurschappen bij publicaties met hoge impact. In kennis- en capaciteitsopbouwprojecten kunnen goedbedoelde initiatieven afhankelijkheid in stand houden in plaats van gelijkwaardig partnerschap en emancipatie te bevorderen.

Dekolonisatie van de wetenschap

Het proces van ‘dekolonisatie van de wetenschap’ is een onderwerp dat de laatste jaren toenemend aandacht krijgt. Dit proces omvat het erkennen en ontmantelen van de machtsstructuren die de ongelijkheid in stand houden, met als doel het bereiken van een volledig gelijkwaardige en rechtvaardige samenwerking.

Een belangrijke stem in dit debat is die van professor Madhukar Pai, een Indiase arts, werkzaam in Canada en heel actief op X (@paimadhu).

In het kader van het thema van deze editie van het *NTMM* benaderden wij professor Pai met de vraag hoe wij kunnen omgaan met onze samenwerkingsverbanden in het Globale Zuiden. Met sommige van deze landen hebben we een geschiedenis als kolonisten. Op onze vraag: "Hoe zorgen wij ervoor dat wij op de juiste manier samenwerken?" stelt professor Pai de volgende 10 *do's* en *don'ts* voor:

**Leer over de koloniale geschiedenis van je eigen land en de impact ervan op gekoloniseerde landen, inclusief aanhoudende effecten [1-2]. Een expliciete aanbeveling van professor Pai is een boek over de geschiedenis van Global Health [3].*

**Wees je bewust van je eigen macht en privileges en maak je niet schuldig aan een benadering van Global Health als witte redder (‘white saviorism’) [4].*

**Werk aan eerlijke en wederkerige partnerschappen.*

**Versterk de stem van het Globale Zuiden in publicaties, lezingen, prijzen, redacties, et cetera.*

**Pleit bij je overheid om gemakkelijker visa te verstrekken voor mensen die Nederland willen bezoeken.*

Radboudumc, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie, drs.E.C. Bowles, arts-microbioloog.
Erasmusmc, Rotterdam, afdeling Medische microbiologie,dr. J.A. Severin, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: drs. E.C. Bowles (Edmee.Bowles@radboudumc.nl).

**Pleit bij je financieringsinstanties om directe financiering aan instellingen in LMIC's te verhogen en hen een eerlijk deel van de overhead te geven.*

**Pleit bij je universiteiten om de criteria voor vaste aanstellingen en promoties te wijzigen zodat ze recht doen aan samenwerkingsverbanden.*

**Werk niet mee aan 'parachute'-onderzoek. Dit is onderzoek waarbij een onderzoeker naar een land in het Globale Zuiden gaat en daar data verzamelt gebruikmakend van daar bestaande netwerken en dat publiceert zonder lokale onderzoekers te betrekken [5].*

**Eis niet eerste en laatste auteurschap op voor alle publicaties.*

**Leg je onderzoeksagenda niet op aan LMIC-landen. Verdiep je in plaats daarvan in hun agenda en steun hen als bondgenoten [6].*

Onderzoek doen in LMIC's is voor lokale onderzoekers sowieso uitdagend door soms missende infrastructuren zoals opslagcapaciteit voor onderzoeksgegevens, of nog veel basaler, betrouwbare elektriciteit voor biobanken of stabiel en snel internet. Publiceren van artikelen in een open-accesomgeving is duur en moet soms door onderzoekers zelf betaald worden. Het is belangrijk deze context te kennen bij het aangaan van samenwerkingsverbanden.

Bespreking

Als onderzoekers uit een voormalig koloniserend land hebben we een bijzondere verantwoordelijkheid om het voortouw te nemen in dekolonisering van global health. Dit proces vereist nederigheid, zelfreflectie en de bereidheid om macht en privileges af te staan. Door het omarmen van de principes van gelijkheid, wederkerigheid en oprecht partnerschap kunnen we bouwen aan een toekomst waarin global health werkelijk bijdraagt aan de behoeften van alle betrokken gemeenschappen.

De weg hierheen kan ongemakkelijk zijn, maar is noodzakelijk. Door verdere bewustwording en aandacht kunnen noodzakelijke stappen gezet worden voor een rechtvaardiger en gelijkwaardiger toekomst voor global health.

Referenties

1. David van Reybrouck. Revolusi. De Bezige Bij, 2022.

2. Hans Goekoop. Indonesia roept! NPO; https://npo.nl/start/serie/indonesia-roept/seizoen-1/indonesia-roept.

3. Randall M. Packard. A History of Global Health: Interventions into the Lives of Other Peoples. Johns Hopkins University Press. 2016.

4. Maartje Duin. De plantage van onze voorouders; podcastserie van Prospektor/VPRO/Radio 1 2020.

5. Closing the door on parachutes and parasites. Lancet Glob Health. 2018 Jun;6:e593. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30239-0.

6. Mendelson M, Laxminarayan R, Limmathurotsakul D, et al. Antimicrobial resistance and the great divide: inequity in priorities and agendas between the Global North and the Global South threatens global mitigation of antimicrobial resistance. Lancet Glob Health. 2024 Mar;12:e516-e521. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00554-5. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38278160.

SPICE: bevordering van duurzame zorg voor patiënten met een infectie

Neda Milevska-Kostova, Edmée Bowles, Miriam Sijtsma, Jeroen Schouten, Heiman Wertheim

Samenvatting

Antimicrobiële resistentie (AMR) vormt wereldwijd een forse bedreiging, die behandelopties beperkt en medische interventies in gevaar brengt. In 2019 werd AMR in verband gebracht met naar schatting 4,95 miljoen sterfgevallen, voornamelijk in lage- en middeninkomenslanden. Regeringen over de hele wereld erkennen de AMR-crisis en benadrukken de noodzaak van op maat gemaakt beleid, verbeterde infectiepreventie en verantwoord antibioticumgebruik (antimicrobial stewardship). Ondanks onder meer het 'Global Action Plan on AMR' van de WHO en nationale actieplannen blijven er uitdagingen op het gebied van effectieve infectiepreventie en verantwoord antibioticumgebruik. Voortbouwend op de eerste PUM-AMR-samenwerking tussen het Radboudumc en het PUM, die met succes deskundige ondersteuning bood om verantwoord antibioticumgebruik te verbeteren op plaatsen met beperkte middelen, werd in 2022 het 'Specialized Program for Infectious Disease Care Everywhere (SPICE)' gelanceerd. SPICE stemt expertise af op de lokale vraag, bevordert duurzame zorg voor infectieziekten en vermindert de afhankelijkheid van buitenlandse hulp. Als onderdeel van het datagedreven drive-AMS-programma, dat op gedragsverandering is gebaseerd, draagt SPICE bij aan de verbetering van het gebruik van antimicrobiële middelen door mentorschap en het inbedden van 'best practices' in lokale gezondheidssystemen.

Figuur 1.*PUM-experts bij de Nederlandse Antimicrobial Stewardship Masterclass in 2019.*

Summary

Antimicrobial resistance (AMR) poses a significant threat globally, limiting treatment options and endangering medical interventions. In 2019, AMR was linked to an estimated 4.95 million deaths, predominantly affecting low- and middle-income countries. Governments worldwide have acknowledged the AMR crisis, emphasizing the need for tailored policy solutions, improved infection prevention, antimicrobial stewardship, and better antibiotic use. Effective solutions require changes in antibiotic prescribing and consumption, especially in resource-limited settings where clinical guidance is often inadequate.

Efforts such as the WHO's Global Action Plan on AMR and national action plans have created an enabling environment, but challenges remain at implementation level. Based on the initial PUM-AMR collaboration between Radboudumc and PUM, which successfully provided expert support to improve antimicrobial stewardship in low-resource settings, in 2022 the SPICE program was launched. SPICE, extends these efforts by matching expertise to local needs, fostering sustainable infectious disease management, and reducing dependency on foreign aid. The SPICE-initiative also contributes to improvement of antimicrobial use through the data-driven behavioral

Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen; dr. N. Milevska-Kostova, projectleider, drs. E.C. Bowles, arts-microbioloog, M. Sijtsma, projectcoördinator, dr. J. Schouten, intensivist, prof. dr. H. Wertheim, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. N. Milevska-Kostova (neda.kostova@radboudumc.nl).

change-based drive-AMS program, providing mentorship and ensuring best practices are sustainably embedded in local healthcare systems.

Introductie

Antimicrobiële resistentie (AMR) bedreigt in toenemende mate de gezondheid van de wereldbevolking. Het beperkt de behandelmogelijkheden van patiënten met infecties en brengt gebruikelijke chirurgische interventies, implantaties en immunosuppressieve behandelingen in gevaar [1]. In 2019 vielen wereldwijd geschat 4,95 miljoen doden gerelateerd aan bacteriële AMR, waarvan 1,27 miljoen als direct gevolg van bacteriële AMR, het grootste deel daarvan in lage- en middeninkomenslanden (LMIC's), voornamelijk in sub-Sahara-Afrika, Zuid-Azië, Oost-Europa en Latijns-Amerika [2].

De omvang van de resistentieproblematiek wordt alom erkend en veel overheden hebben AMR hoog op de politieke agenda staan. Hierbij ligt de nadruk op het belang van beleidsoplossingen die zich richten op epidemiologische en culturele omstandigheden en gedragspatronen. Concreet geldt dit voor het verbreden van de infectiepreventieprogramma's, het versterken van de capaciteit van antimicrobiële stewardship (AMS) en het verbeteren van de toegang tot zowel de juiste essentiële antibiotica als diagnostische middelen [2].

De ontwikkeling van resistentie is het resultaat van selectiedruk door het overvloedig gebruik van antibiotica in de humane en de veterinaire gezondheidszorg en onvoldoende hygiëne, sanitatie en infectiepreventie (IPC) [3,4]. Om de werkzaamheid van antibiotica te behouden en de urgentie om nieuwe antibiotica te ontwikkelen te reduceren, moet de manier waarop antibiotica worden voorgeschreven en geconsumeerd, fundamenteel veranderen [5]. Clinici in lage-inkomenslanden beschikken echter vaak over suboptimale formularia en over geen of laat beschikbare gevoeligheidsbepalingen. Bovendien vereisen stewardshipprogramma's die ontwikkeld zijn in hoge-inkomenslanden aanzienlijke personele en financiële inzet [6]. Daarom zijn oplossingen nodig die gericht zijn op de lokale omstandigheden in lage-inkomenslanden, om met de beperkt beschikbare middelen toch de hoogst haalbare kwalitatieve zorg te kunnen verlenen. Om dit complexe probleem aan te pakken werken (inter-)nationale organisaties, waaronder de Verenigde Naties en nationale overheden, samen om beleid te ontwikkelen dat gerichte AMS-initiatieven in verschillende sectoren ondersteunt [1,7,8]. Om die reden lanceerde de WHO in 2015 het 'Global Action Plan on AMR' [1], wat de ontwikkeling van nationale actieplannen (NAP's) voor AMR in meer dan 170 landen en regio's in een stroomversnelling bracht. Er blijven echter uitdagingen op nationaal en lokaal niveau: de implementatie van veel NAP's loopt achter om diverse redenen, waaronder gebrek aan leiderschap, fondsen, kennis en ondersteuning van de implementatie [7]. Nationale en internationale doelstellingen om onjuist antibioticumgebruik en afname van AMR te realiseren, lopen hierdoor vertraging op [9].

Waarom ondersteuning van implementatie?

Om dit belangrijke momentum van beleid en politieke inzet te benutten moet op regionaal niveau actie worden ondernomen, met een focus op het opbouwen en versterken van de lokale capaciteit. De toepassing van gedrags- en implementatiewetenschap is hierbij essentieel, om blijvende verandering te realiseren [10]. In lokale gemeenschappen is de prikkel en het inzicht om verandering teweeg te brengen weliswaar aanwezig, maar de technische vaardigheden of toegang tot gespecialiseerde kennis, die nodig is om hun inspanningen te maximaliseren, ontbreekt vaak. Externe experts brengen ervaring en gespecialiseerde vaardigheden mee en kunnen lokale initiatieven begeleiden en verbeteren, ervoor zorgen dat *best practices* worden gevolgd en mogelijke valkuilen worden vermeden. Belanghebbenden en experts ontwikkelen samen robuuste oplossingen gericht op de lokale omstandigheden, waardoor gemeenschappen sterker en zelfredzamer worden en oplossingen duurzamer.

Wereldwijd is er dringend behoefte aan expertise in het creëren van duurzame oplossingen voor de zorg voor patiënten met infectieziekten (ID): van infectiepreventie, diagnostiek en behandeling van infectieziekten tot het juiste gebruik van antimicrobiële middelen. De afdeling Medische Microbiologie van het Radboudumc en de Nederlandse organisatie PUM (oorspronkelijk Programma Uitzending Managers) erkenden deze noodzaak en zijn in 2019 een samenwerking aangegaan voor deskundige ondersteuning op het gebied van antimicrobiële resistentie (PUM-Antimicrobial Resistance Program,

PUM-AMR) [11]. PUM werd in 1978 opgericht door VNO-NCW en het ministerie van Buitenlandse Zaken, om wereldwijd ondersteuning te bieden bij het stimuleren van lokale positieve impact in de particuliere sector [12]. Meer dan 125 senior medische experts zijn inmiddels bij dit project betrokken. Zij hebben expertise in klinische microbiologie, infectiepreventie, infectieziekten, farmacologie en diergeneeskunde.

De PUM-AMR-samenwerking houdt in dat experts hun kennis delen in particuliere ziekenhuizen in situaties met beperkte middelen. Dat heeft positieve resultaten opgeleverd voor het antimicrobiële beleid. In 2019 bezocht een delegatie met een arts-microbioloog en een infectiepreventiedeskundige twee ziekenhuizen in Jerevan, Armenië, om te helpen bij het ontwerp en de uitvoering van een AMS- en IPC-programma. In een van de twee ziekenhuizen zijn in het laboratorium de procedures van gevoeligheidstesten geëvalueerd en de mogelijkheden voor externe kwaliteitscontrole onderzocht. Ontmoetingen met de Armeense staatssecretaris van Volksgezondheid resulteerden in een 'Memorandum of Understanding' met het ministerie van Volksgezondheid met speciale aandacht voor AMR, de infectiepreventie, de kwaliteit van de zorg en het ziekenhuisbeheer.

Tijdens de missie hielpen de twee specialisten bij het maken van een beoordeling van de huidige staat van IPC in het ziekenhuis. Met behulp van de WHO-handleiding 'Infection Prevention and Control Assessment Framework (IPCAF)' zorgden zij voor aanvullende training voor het personeel en hielpen ze bij het prioriteren van IPC-gerelateerde acties.
De arts-microbioloog adviseerde over maatregelen om de kwaliteit van gevoeligheidstesten te verbeteren en gaf training over AMS en preoperatieve profylaxe. Daarbij werd de nadruk gelegd op het ontbreken van onderbouwing voor langdurige postoperatieve profylaxe na electieve orthopedische operaties. Dit leidde tot een wijziging in het protocol voor perioperatieve antibioticumprofylaxe voor deze categorie operaties van een week naar een dag, wat een aanzienlijke afname van het totale antibioticumgebruik voor deze kliniek tot gevolg had, resulterend in kostenbesparing en een vermindering van resistentie-ontwikkeling.
Om de expertise verder te versterken, werden twee van de Armeense collega's uitgenodigd voor een Nederlandse masterclass over Antimicrobial Stewardship (AMS) in Nijmegen (zie *figuur 1, pagina 163*) [14]. De evaluatie gaf aan dat deze aanpak toegevoegde waarde heeft [15]. Het nut van ondersteuning op maat voor specifieke situaties, zoals de aanpak van AMR, wordt hiermee bevestigd en rechtvaardigt de voortzetting ervan.

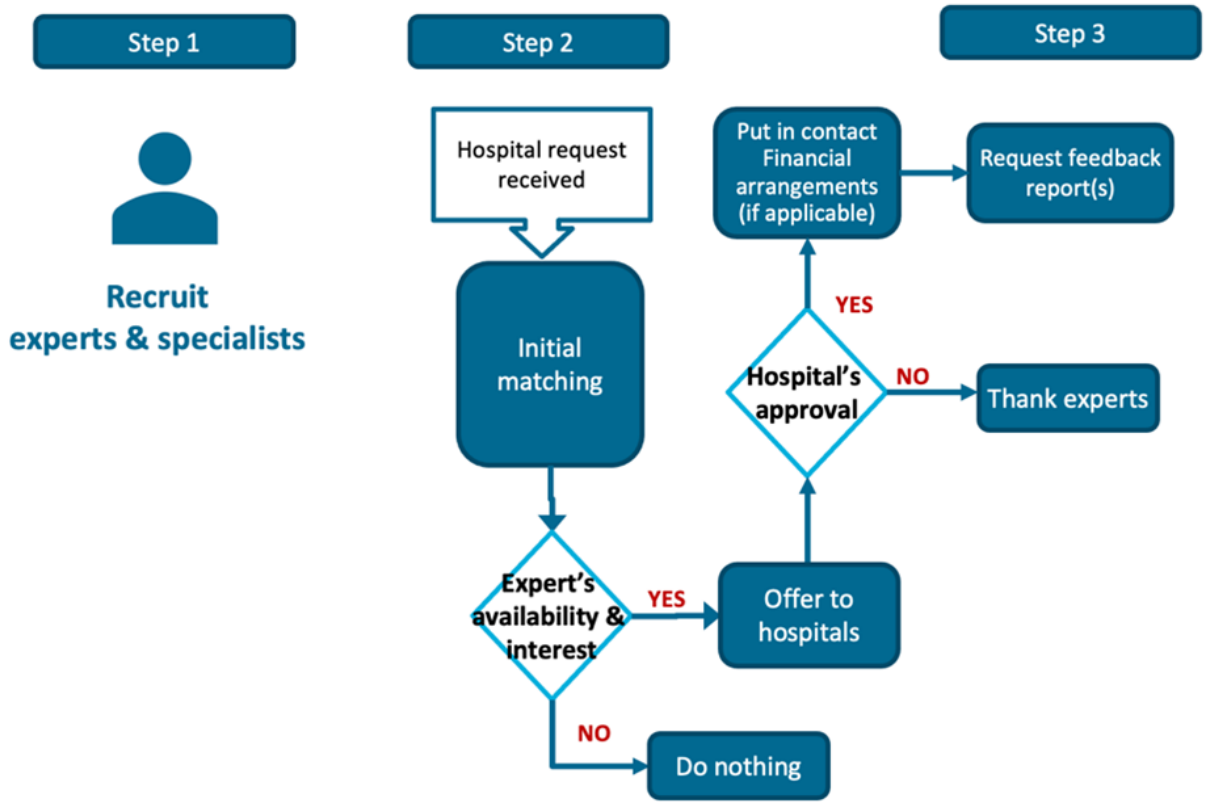
Wat is SPICE?

In LMIC's, maar ook in landen met universele gezondheidszorg, domineren openbare ziekenhuizen vaak de gezondheidsmarkt vanwege de rol van de overheid bij het leveren van essentiële gezondheidsdiensten aan de bevolking [16,17]. Omdat PUM uitsluitend in de particuliere sector actief is, vereiste dit een heroverweging van het concept. Daardoor werd het mogelijk ook ondersteuning te bieden aan zorginstellingen in het publieke domein, die vaak een wisselende kwaliteit en bereik hebben vanwege beperkte middelen [17,18]. In het kader van de One Health-benadering bij de aanpak van AMR werd in 2022 het Specialized Program for Infectious Disease Care Everywhere (SPICE) opgericht, dat het bereik uitbreidde naar alle zorginstellingen en andere sectoren die zich bezighouden met infectieziekten en AMR.
Het doel van SPICE is kennis en vaardigheden over te dragen, in het bijzonder in LMIC's, om op een duurzame manier voldoende capaciteit op te bouwen voor het bestrijden van infectieziekten. Het ontwikkelen van lokale professionele capaciteit vermindert de afhankelijkheid van buitenlandse ontwikkelingshulp, en draagt bij aan het dekoloniseren van de gezondheidssector in LMIC's [20]. Doordat PUM senior-experts uit andere sectoren waarin AMR een bedreiging vormt, zoals veehouderij, landbouw en milieu, worden betrokken in het project, wordt de deskundigheid breder.

Hoe werkt het?

Expertise blijkt vaak niet direct beschikbaar te zijn daar waar de nood het hoogst is. Het doel van SPICE is om de expertise in kaart te brengen en te koppelen aan de vraag vanuit zorginstellingen en aanbieders. Het internationale SPICE-platform beschikt over experts uit verschillende landen met diverse specialismen, zoals infectieziekten, klinische microbiologie, infectiepreventie, farmacie en klinische farmacologie,

Figuur 2. *Het SPICE-platform*



verpleegkunde, volksgezondheid en gedrags- en implementatiewetenschap. De behoefte aan ondersteuning van een expert kan duidelijk worden tijdens direct contact met partners, bijvoorbeeld tijdens een veldbezoek. Ook kunnen belanghebbenden zelf een verzoek voor support indienen via het SPICE-platform.

Het samenbrengen van vraag en aanbod leidt tot een samenwerking tussen de gastinstelling en expert. De daadwerkelijke uitvoering kan vervolgens zowel online als via een bezoek plaatsvinden (zie *figuur 2*). Missies worden alleen ondernomen na een expliciete interesse en uitnodiging van de ontvangende zorginstelling of -aanbieder.

De inzet van de experts vindt plaats op vrijwillige basis. Reiskosten en verzekering worden gefinancierd door het SPICE-fonds, bekostigd uit verschillende donorfinancieringen en projecten (bijvoorbeeld stichting Reinier Post, Europese fondsen, International Centre for Antimicrobial Resistance Solutions (ICARS), enzovoort), terwijl de ontvangende partij zorgt voor accommodatie en levensonderhoud.

Net als PUM-AMR duren SPICE-missies doorgaans maximaal twee weken, waarbij de specialist samen met de lokale expert en het management van de zorginstelling de situatie ter plekke beoordeelt. Zowel voor als na de missie blijft de toegewezen expert minstens zes tot negen maanden in contact met de lokale expert, waarbij de eerste adviseert en de voortgang van de geplande interventie coacht. Zo nodig worden vervolgbezoeken gepland. SPICE-experts geven advies. Ze geven les en coachen, inspireren en ondersteunen. Ze doen geen vervangend uitvoerend werk - dat is de taak van de lokale partij.

Activiteiten tot nu toe: het drive-AMS-programma

Bij het verbeteren van verantwoord antibioticumgebruik vragen de volgende zaken de meeste aandacht: i) het bepalen van de grootste lacunes door gerichte metingen van de kwaliteit van antibioticumgebruik, onder andere door het uitvoeren van puntprevalentiemetingen en audits; ii) goed voorschrijven van medicatie via stapsgewijze gedragsverandering; iii) de aanpak van een probleem op microniveau en een succesvolle aanpak opschalen; iv) het aanbieden van mentorschap van ervaren coaches om AMS-interventies te begeleiden naar succesvolle en duurzame implementatie. Deze filosofie van datagedreven gedragsverandering om antibioticumgebruik te verbeteren is de basis van het AMS Masterclass & expert consultancy (drive-AMS)-programma, waarin SPICE een cruciale rol speelt (zie *figuur 3*).

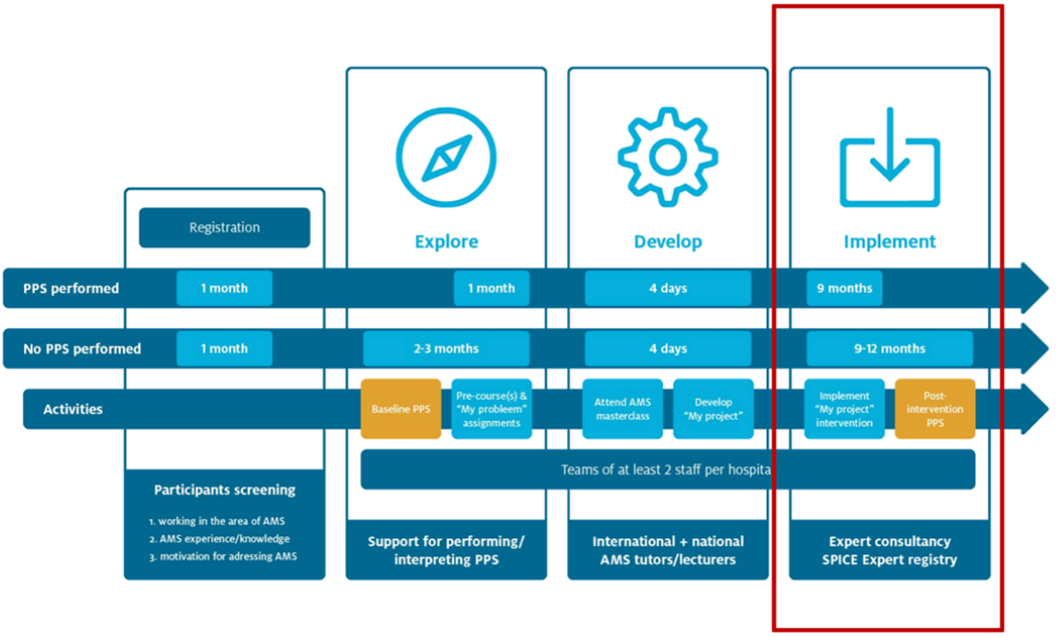
Het drive-AMS-programma inclusief SPICE loopt sinds 2021 in Europa, Oost-Afrika en Zuidoost-Azië. Er worden missies uitgevoerd in meer dan 20 ziekenhuizen in Tanzania, Rwanda, Griekenland, Portugal, Litouwen en Roemenië [14]. SPICE heeft financiering kunnen aantrekken van de stichting Reinier Post voor het coördineren en uitvoeren van diverse missies in de komende drie jaar.

Conclusie

AMR vormt een wereldwijde bedreiging voor de volksgezondheid, die alleen kan worden aangepakt met een doelgerichte multidisciplinaire aanpak.

Gebrek aan expertise of schaarste aan middelen mag geen obstakel zijn in dit proces. Door gebruik te maken van ervaringen die succesvol zijn gebleken in het beheersen van AMR (op het gebied van infectiepreventie en antimicrobial stewardship) en door deze aan te passen aan de situatie ter plekke, kunnen lokale initiatieven worden begeleid en verbeterd. De synergie die hierdoor ontstaat, kan dienen als blauwdruk voor de implementatie van de One Health-aanpak in andere sectoren. Zo kan een grote stap worden gezet in de richting van het belangrijkste doel: het verminderen van de ontwikkeling en verspreiding van antimicrobiële resistentie.

Figuur 3. *Drive-AMS-Masterclass & SPICE expert consultancy*



Meer informatie

Het SPICE-programma is toegankelijk voor iedereen met een uitgesproken expertise en motivatie om te helpen bij het realiseren van hoogwaardige zorg van infectieziekten voor iedereen. Meer over SPICE en hoe je een expert kunt worden of ondersteuning kunt aanvragen, is beschikbaar via het SPICE-platform: www.spice-global.org.

Dankbetuiging

SPICE wordt mogelijk gemaakt met financiering van het Radboudumc, het drive-AMS-project (mede-gefinancierd door het Europees Uitvoerend Agentschap voor gezondheid en digitaal onderwijs in het kader van subsidieovereenkomst nr. 101079985) en Reinier Post.

Referenties

1. WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 2015 24 July 2020. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1.

2. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-55.

3. White A, Hughes JM. Critical Importance of a One Health Approach to Antimicrobial Resistance. EcoHealth. 2019;16(3):404-9

4. Walsh TR. A one-health approach to antimicrobial resistance. Nat Microbiol. 2018;3(8):854-5.

5. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on antimicrobial resistance. Review on Antimicrobial Resistance, London, United Kingdom. 2014.

6. Cohn J, Mendelson M, Kanj SS, Shafiq N, Boszczowski I, Laxminarayan R. Accelerating antibiotic access and stewardship: a new model to safeguard public health. Lancet Infect Dis. 2024+24(9):e584-90.

7. Patel J, Harant A, Fernandes G, Mwamelo AJ, Hein W, Dekker D, Sridhar D. Measuring the global response to antimicrobial resistance, 2020–21: a systematic governance analysis of 114 countries. Lancet Infect Diss. 2023;23(6):706-18.

8. Shedeed E. Mapping Global Governance of Antibiotic Stewardship: a One Health Multi-Level Governance Approach: Université d'Ottawa| University of Ottawa; 2024.

9. WHO. Global Database for Tracking Antimicrobial Resistance (AMR) Country Self- Assessment Survey (TrACSS) 2024. Available from: https://amrcountryprogress.org/#/map-view.

10. World Health Organization. People-centred approach to addressing antimicrobial resistance in human health: WHO core package of interventions to support national action plans: World Health Organization; 2023.

11. Bowles EC, Visser T, Wertheim HF. Het PUM-AMR Project. Ned Tijdschr Med Microbiol. 2019;27(1): 67-9.

12. The PUM: Healthcare Services. The Hague 2024. https://www.pum.nl/sector/health-care-services/. Accessed 15 Oct 2024.

13. World Health Organisation. Infection Prevention and Control Assessment Framework (IPCAF). Geneva: 2018. Accessed 16 Oct 2024. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/330072/WHO-HIS-SDS-2018.9-eng.pdf?sequence=1.

14. Radboudumc. Dutch Antimicrobial Stewardship masterclass & expert consultancy 2024. Available from: https://www.radboudumc.nl/en/education/courses/dutch-antimicrobial-stewardship.

15. Oomes N, Bustamante R, Keijser D, Koopman S, Berthiaume N. Effect evaluation of PUM Netherlands Senior Experts phase 2017-2020. Government of the Netherlands, 2021.

16. World Health Organization. The transformative role of hospitals in the future of primary health care. World Health Organization, 2018.

17. Nemati A, Jafari M, Ravaghi H. Integrated and People-centred Hospital toward Universal Health Coverage in WHO-European Countries. Med J Islam Republ Iran. 2021;35:198.

18. Kruk ME, Myers M, Varpilah ST, Dahn BT.What is a resilient health system? Lessons from Ebola. Lancet. 2015;385(9980):1910-2.

19. Mackenzie JS, Jeggo M. The one health approach—why is it so important? : MDPI; 2019. p. 88.

20. Abimbola S, Pai M. Will global health survive its decolonisation? Lancet. 2020;396(10263):1627-8.

21. Hulscher M, Prins J. Antibiotic stewardship: does it work in hospital practice? A review of the evidence base. Clin Microbiol Infect. 2017;23(11):799-805.

22. Lorencatto F, Charani E, Sevdalis N, Tarrant C, Davey P. Driving sustainable change in antimicrobial prescribing practice: how can social and behavioural sciences help? J Antimicrob Chemother. 2018;73(10):2613-24.

Behandeling van infecties met carbapenem-resistente gramnegatieve staven

Jarne van Hattem, Sacha de Stoppelaar, Daan Notermans, Rogier Schade en Karin van Dijk

Samenvatting

In Nederland neemt het aantal infecties met carbapenemresistente gramnegatieve bacteriën (Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) toe, deels door import via reizigers, migranten en vluchtelingen, vooral na buitenlandse ziekenhuisopname. Dit artikel beoogt een praktische 'vertaling' van de bestaande richtlijnen te bieden voor de behandeling van infecties met carbapenem-resistente gramnegatieve staven.

Abstract

In the Netherlands, the number of infections with carbapenem-resistant gram-negative bacteria (Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii*) is increasing. This is partly due to import through travellers, migrants, and refugees, especially after hospitalisation abroad. This article aims to provide a practical 'translation' of the existing guidelines for the treatment of infections with carbapenem-resistant gram-negative bacteria.

Introductie

Infecties door multiresistente bacteriën vormen een van de grootste actuele gezondheidsdreigingen (Antimicrobial resistance WHO, 2023). Naar schatting konden in 2019 wereldwijd 4,95 miljoen doden geassocieerd worden met antibioticumresistentie; 1,27 miljoen hiervan zijn een direct gevolg van de resistentie van het pathogeen [1]. Ook de toekomst ziet er niet rooskleurig uit: tussen nu en 2050 zullen vermoedelijk 39 miljoen mensen overlijden als direct gevolg van antibioticumresistentie. Infecties met carbapenem-resistente en/of carbapenemase-producerende gram-negatieve bacteriën (carbapenemresistente Enterobacterales – CRE, carbapenemresistente *Pseudomonas aeruginosa* – CRPA of carbapenemresistente *Acinetobacter baumanii* – CRAB) komen ook in Nederland steeds meer voor, onder andere door import via reizigers, migranten of vluchtelingen, vooral na buitenlandse ziekenhuisopname [Nethmap 2024]. De laatste jaren zijn registratiestudies uitgevoerd waarna nieuwe antibiotica op de markt zijn gekomen [2-5]. Daarnaast zijn er nog meer antibiotica in ontwikkeling [1,6]. Een belangrijke groep voor de behandeling van carbapenemase-producerende gramnegatieve staven zijn de bètalactam-bètalactamaseremmers (BLBLR)-combinatiepreparaten, zoals ceftazidim/avibactam, imipenem/relebactam en meropenem/vaborbactam. Deze middelen zijn vaak werkzaam tegen Ambler klasse A- en D-carbapenemases, maar niet goed tegen klasse B-carbapenemases (metallo-bètalactamase [MBL]), zoals NDM, VIM en IMP. Aztreonam-avibactam, een nieuwe combinatie-BLBLR, lijkt daar wel werkzaam tegen. Aztreonam wordt niet gehydrolyseerd door MBL-carbapenemases, maar wel door de meeste extended spectrum bètalactamase (ESBL) en AmpC bètalactamases. Daarom is het niet werkzaam tegen stammen die dit produceren. Avibactam remt klasse A-, C- en D-ESBL's, cefalosporinases en carbapenemases, dus door aztreonam te combineren met avibactam werkt dit tegen MBL's [7].

Amsterdam Universitair Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, dr. J.M. van Hattem, arts-microbioloog, dr. R.P. Schade, arts-microbioloog, dr. K. van Dijk, arts-microbioloog; afdeling Interne Geneeskunde-Infectieziekten, dr. S.F. de Stoppelaar, internist-infectioloog. RIVM, Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, Bilthoven, dr. S.F. de Stoppelaar, internist-infectioloog. RIVM, centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en Laboratoriumsurveillance, Bilthoven, dr. D.W. Notermans, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. K. van Dijk (k.vandijk1@amsterdamumc.nl).

Aztreonam/avibactam is inmiddels verkrijgbaar in deze samenstelling. Ceftazidim/avibactam wordt als 'last resort'-middel beschouwd om de combinatie van (aztreonam/)avibactam te behouden voor behandeling van MBL-producerende bacteriën. Een nieuw ontwikkeld bètalactam is cefiderocol. Het is een siderofoorgebonden cefalosporine, dat gebruik maakt van ijzertransport om een bacterie binnen te komen. Het middel is veelbelovend in de laatste lijn, maar helaas wordt er ook al melding gemaakt van ontstaan en transmissie van cefiderocolresistente *Acinetobacter baumanii* [8].

De afgelopen jaren zijn internationale richtlijnen gepubliceerd voor de behandeling van infecties veroorzaakt door bijzonder resistente gramnegatieve bacteriën [2,3]. Meer toegespitst op de Nederlandse situatie is in 2022 een SWAB-adviesdocument gepubliceerd over carbapenemsparende behandelstrategieën en worden ook opties voor de behandeling van infecties veroorzaakt door carbapenemresistente bacteriën gegeven (Carbapenemsparende Behandelstrategieën| SWAB).
In deze documenten worden verschillende behandelopties gegeven, maar wat het precieze middel van voorkeur bij gebleken gevoeligheid is, ontbreekt vaak. Dit artikel omvat een praktische 'vertaling' van de richtlijnen, opgesteld in het Amsterdam UMC, die gebruikt kan worden bij de behandeling van infecties met carbapenem-resistente gramnegatieve staven.

Casus

Een 72-jarige vrouw meldt zich op de spoedeisende hulp met het beeld van een pyelonefritis. Ze is bekend met recidiverende urineweginfecties. Patiënte is afkomstig uit Griekenland en is daar recent opgenomen en intraveneus behandeld voor een urineweginfectie (onbekend met welk middel). Bij laboratoriumonderzoek worden verhoogde inflammatieparameters en een urinesediment met duidelijke leukocyturie gevonden. Vanwege de recente opname in Griekenland wordt gekozen voor empirische behandeling met meropenem 3 dd 1000 mg. De volgende dag wordt patiënte overgeplaatst naar de intensivecareafdeling met een septische shock. In bloed- en urinekweken groeien gramnegatieve staven die gedetermineerd worden als *Klebsiella pneumoniae*. Weer een dag later blijkt de *Klebsiella*-stam resistent tegen ceftriaxon, cotrimoxazol, ciprofloxacine, gentamicine en meropenem. De antimicrobiële behandeling wordt omgezet in cefiderocol in afwachting van de aanvullende gevoeligheidsbepaling. Uiteindelijk blijkt het te gaan om een NDM-producerende *K. pneumoniae* (Ambler klasse B, MBL), resistent getest voor aztreonam en amikacine, gevoelig voor cefiderocol en colistine en met een synergietest wordt synergie tussen aztreonam en avibactam aangetoond. Op basis van het stroomschema wordt besloten de behandeling met cefiderocol door te zetten.

Achtergrond

Resistentiemechanismen bij bijzonder resistente gramnegatieve bacteriën zijn divers en bestaan onder andere uit effluxpompen, porines en bètalactamases. Voor cefiderocol, dat de bacteriële cel binnenkomt door binding aan ijzer, zijn mutaties in diverse genen gevonden, die betrokken zijn bij het ijzermetabolisme [9,10]. Daarnaast kunnen mutaties in carbapenemase-genen die resistentie veroorzaken tegen nieuwe middelen, soms weer gevoeligheid voor carbapenems veroorzaken [11] Resistentie en kruisresistentie zijn door deze diversiteit aan resistentiemechanismen moeilijk te voorspellen, ook op basis van whole genome sequencing, waardoor het nodig blijft om diverse middelen fenotypisch te testen.
In de diverse stroomschema's in dit artikel hebben we ook oudere middelen, zoals tigecycline, colistine en fosfomycine opgenomen. Deze middelen worden niet standaard gebruikt, maar kunnen een plaats hebben in de behandeling van carbapenemase-producerende gramnegatieve staven.
Cotrimoxazol, fluorchinolonen en aminoglycosiden worden als eerstelijnsmiddelen beschouwd; daarom worden ze niet apart besproken.
We hebben ons gericht op middelen die beschikbaar zijn in Nederland. De internationaal genoemde BLBLR meropenem/vaborbactam is in Nederland nog niet beschikbaar. Vaak wordt deze genoemd naast imipenem/relebactam, wat wel in Nederland verkrijgbaar is, ofschoon er over dat middel minder effectiviteitsgegevens beschikbaar zijn. Uit de literatuur is nog niet helemaal duidelijk welke van deze twee het beste is [4]. Gezien de beschikbaarheid is imipenem/relebactam opgenomen in de adviezen.

Carbapenemaseproducerende Enterobacterales (CPE)

Achtergrond

Voor adviezen over de behandeling van infecties met CPE wordt de richtlijn van de European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) uit 2022 gevolgd [2]:

- Behandel ernstige infecties met CPE (niet-MBL) met ceftazidim/avibactam of imipenem/relebactam indien deze in vitro S zijn.
- Bij ernstige infecties met CPE op basis van MBL of als alle middelen inclusief ceftazidim/avibactam en imipenem/relebactam als resistent getest worden: behandel met cefiderocol of een combinatie van aztreonam en avibactam. Er is nog geen bewijs welke van deze twee therapieën het beste is.
- Overweeg bij patiënten met een niet-ernstige infectie met CPE, op individuele basis en op basis van de locatie van de infectie, te behandelen met een 'oud' antibioticum waarbij in vitro gevoeligheid is aangetoond, zoals colistine, tigecycline, fosfomycine, aminoglycoside of meropenem.
- Behandel bij een gecompliceerde urineweginfectie (cUTI) liever met een aminoglycoside dan met tigecycline.
- Tigecycline voor bacteriemie, HAP en CAP wordt afgeraden. Alleen indien echt nodig, wordt bij pneumonie hoge dosis tigecycline aangeraden.
- Er is geen bewijs om voor of tegen het gebruik van imipenem/relebactam en fosfomycine monotherapie bij infecties met CPE te adviseren.

Overige overwegingen:

- Aztreonam-monotherapie zou bij MBL een optie kunnen zijn, aangezien aztreonam niet wordt gehydrolyseerd door MBL-carbapenemases, maar wel door de meeste ESBL- en AmpC bètalactamases, en is daarom niet werkzaam voor stammen die dit produceren [2,12].
- Enterobacterales hebben een twee tot vier keer lagere MIC voor eravacycline dan voor tigecycline. Het verschil in klinische effectiviteit is nog niet duidelijk. Minocycline wordt in dit manuscript buiten beschouwing gelaten, omdat het alleen oraal gegeven kan worden. Het kan nog wel een optie zijn als een CPE tigecycline-resistent is. Er is sporadisch literatuur over kruisresistentie tussen eravacycline, tigecycline en minocycline [13]. Daarom is het aan te raden om voorlopig de middelen apart te testen. De kosten van eravacycline en tigecycline zijn volgens het Farmacotherapeutisch Kompas respectievelijk 272 en 122 euro per dag.
- Gezien de nefrotoxiciteit van zowel colistine als gentamicine zal combinatietherapie met deze middelen met terughoudendheid gegeven moeten worden. Hier is alleen plaats voor als er verder geen andere opties zijn.

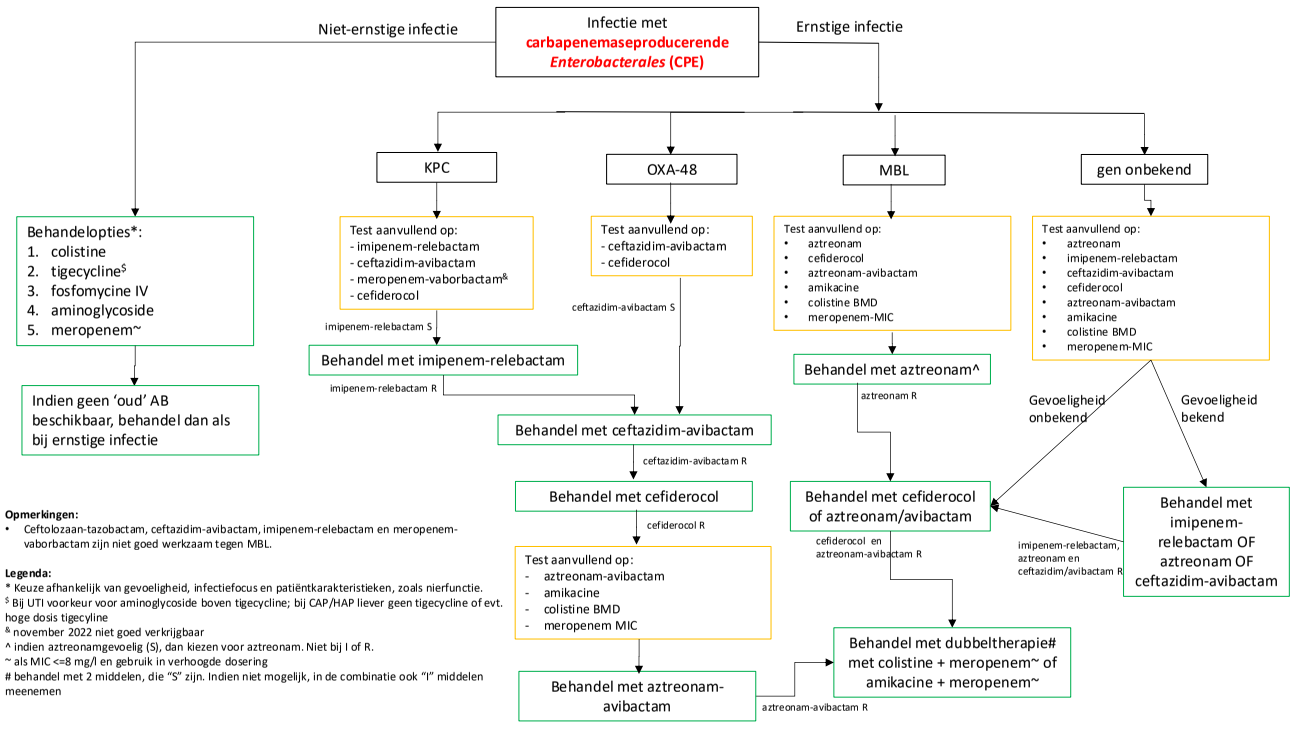
Aanvullende gevoeligheidsbepaling

Bij CPE adviseren wij aanvullend gevoeligheid te bepalen voor cefiderocol en aztreonam/avibactam Voor cefiderocol wordt in de EUCAST-breekpuntentabel van 2024 (versie 14.0) broth microdilution genoemd en wordt verder verwezen naar een toelichting van januari 2024.*

In dit document wordt ook diskdiffusie genoemd als mogelijkheid. Er zijn echter wel vragen over het aflezen en het is opmerkelijk dat de breekpunten van EUCAST sterk verschillen van de Amerikaanse CLSI [6]. De gevoeligheid voor aztreonam/avibactam kan worden bepaald via een synergietest of met de recent beschikbaar gekomen aztreonam-avibactam gradiëntstrip [14] om, onafhankelijk van het carbapenemase-gen, een behandeloptie te hebben. Verdere gevoeligheidsbepaling hangt af van het gevonden carbapenemase-gen en is weergegeven in *figuur 1, pagina 172*.

* https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Cefiderocol_MIC_testing_EUCAST_guidance__document_January_2024.pdf

Figuur 1. *Stroomdiagram voor de behandeling van infecties met carbapenemaseproducerende Enterobacterales*



Opmerkingen:

- Ceftolozaan-tazobactam, ceftazidim-avibactam, imipenem-relebactam en meropenem-vaborbactam zijn niet goed werkzaam tegen MBL.

Legenda:

* Keuze afhankelijk van gevoeligheid, infectiefocus en patiëntkarakteristieken, zoals nierfunctie.
$ Bij UTI voorkeur voor aminoglycoside boven tigecycline; bij CAP/HAP liever geen tigecycline of evt. hoge dosis tigecycline
& november 2022 niet goed verkrijgbaar
^ indien aztreonamgevoelig (S), dan kiezen voor aztreonam. Niet bij I of R.
~ als MIC <=8 mg/l en gebruik in verhoogde dosering
# behandel met 2 middelen, die "S" zijn. Indien niet mogelijk, in de combinatie ook "I" middelen meenemen

Carbapenemresistente *Pseudomonas aeruginosa*

Achtergrond

- Carbapenemresistentie bij *Pseudomonas aeruginosa* berust meestal op verminderde expressie van porines of effluxpompen, al dan niet in combinatie met de productie van bètalactamases. De gevoeligheid voor andere middelen dan carbapenems laat zich daarom moeilijk inschatten op basis van het standaard bepaalde fenotype.
- Carbapenemaseproductie in *P. aeruginosa* betreft bijna altijd productie van VIM, NDM of IMP, dus MBL [15].
- Tigecycline, eravacycline en minocycline zijn niet werkzaam tegen *Pseudomonas sp.*
- De fluorchinolonen en aminoglycosiden worden als eerstelijnsmiddelen beschouwd. Deze worden daarom niet apart besproken. Bij gebleken gevoeligheid kan een infectie met CRPA of CPPA daarmee behandeld worden. Hierbij wordt aangemerkt dat de auteurs weinig ervaring hebben met gerichte aminoglycoside-monotherapie bij (carbapenemresistente) *P. aeruginosa*. De richtlijn van de Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2024 geeft dit wel als mogelijkheid bij ongecompliceerde en gecompliceerde urineweginfecties met (carbapenemresistente) *P. aeruginosa* [4].

Carbapenemaseproducerende Pseudomonas aeruginosa (CPPA)

Aanvullende gevoeligheidsbepaling

Bij *P. aeruginosa* met bewezen carbapenemase-productie, dus ook bij productie van MBL, is het advies om aanvullend gevoeligheid te testen voor aztreonam, cefiderocol, aztreonam/avibactam en voor eventuele combinatietherapie colistine-microdilutie (BMD) en een meropenem-MIC te verrichten.

Ceftolozaan/tazobactam, ceftazidim/avibactam, imipenem/relebactam en meropenem/vaborbactam zijn niet goed werkzaam tegen MBL. Alleen als het carbapenemase-gen/-enzym bekend is EN dit geen MBL betreft, test dan aanvullend de gevoeligheid voor de hierboven genoemde middelen.

Carbapenemresistente Pseudomonas aeruginosa, niet-carbapenemaseproducerend (non-CPPA)

Aanvullende gevoeligheidsbepaling

Als de stam gevoelig is voor andere middelen met werkzaamheid tegen *Pseudomonas aeruginosa*, zoals ciprofloxacine, ceftazidim of piperacilline/tazobactam, is het niet altijd nodig aanvullende gevoeligheidsbepaling te doen. Als de stam carbapenemresistent is en ook niet gevoelig is voor ciprofloxacine, ceftazidim en piperacilline/tazobactam, is het advies om aanvullende gevoeligheid te testen voor ceftazidim/avibactam en ceftolozaan/tazobactam. Als deze middelen alle als resistent getest worden, kan aanvullende gevoeligheidsbepaling gedaan worden conform het advies bij CPPA (zie hierboven).

Behandelschema

Zie *pagina 174.*

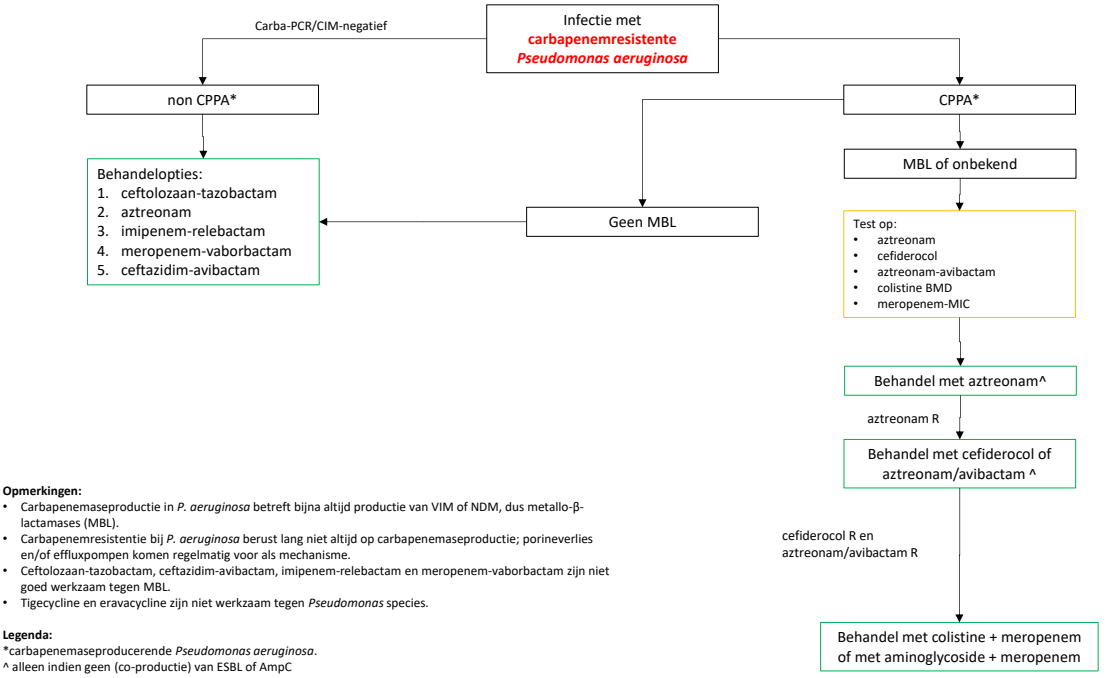
Carbapenemresistente *Acinetobacter baumanii/calcoaceticus*-complex (CRAB)

Achtergrond

Dit betre*ft de species A. baumanii, A. nosocomialis, A. pittii, A. dijkshoorniae* en *A. calcoaceticus* [16].

- Carbapenemresistentie in deze species berust vaak op productie van OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-143 of OXA-235, maar NDM-productie is ook mogelijk [17].
- Cotrimoxazol, fluorchinolonen en aminoglycosiden worden als eerstelijnsmiddelen beschouwd. Deze worden daarom niet apart besproken. Bij gebleken gevoeligheid kan een infectie met CRAB hiermee behandeld worden.
- Voor infecties met carbapenemresistente *Acinetobacter* is weinig klinisch bewijs over de beste therapeutische opties. Zowel de ESCMID als de IDSA noemen als eerste keus ampicilline/sulbactam [2,4]. Dit middel is in Nederland niet regulier beschikbaar en moet via een levering op artsenverklaring aangevraagd worden.
- Bij milde infecties wordt monotherapie geadviseerd, bij ernstige infecties combinatietherapie. In de ESCMID en de IDSA is nog geen informatie opgenomen over aztreonam/avibactam bij MBL of over imipenem/relebactam

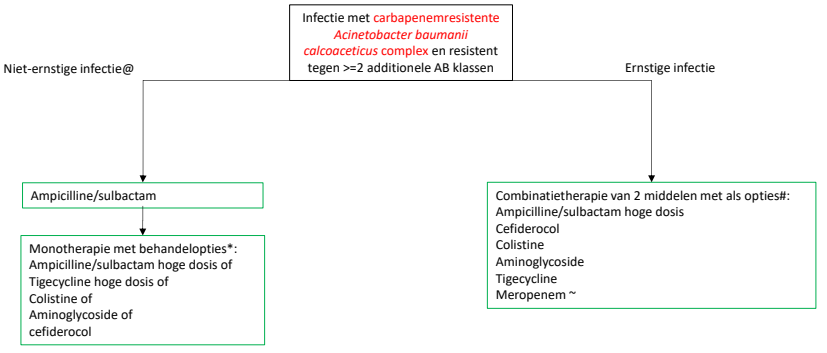
Figuur 2. *Behandeling van infecties met carbapenemresistente Pseudomonas aeruginosa.*



Opmerkingen:
- Carbapenemaseproductie in *P. aeruginosa* betreft bijna altijd productie van VIM of NDM, dus metallo-β-lactamases (MBL).
- Carbapenemresistentie bij *P. aeruginosa* berust lang niet altijd op carbapenemaseproductie; porineverlies en/of effluxpompen komen regelmatig voor als mechanisme.
- Ceftolozaan-tazobactam, ceftazidim-avibactam, imipenem-relebactam en meropenem-vaborbactam zijn niet goed werkzaam tegen MBL.
- Tigecycline en eravacycline zijn niet werkzaam tegen *Pseudomonas* species.

Legenda:
*carbapenemaseproducerende *Pseudomonas aeruginosa*.
^ alleen indien geen (co-productie) van ESBL of AmpC

Figuur 3. *Behandeling van infecties met carbapenemresistente Acinetobacter baumanii/calcoaceticus complex*



Legenda:
@Infecties vd uro-genitale tractus, huid en weke delen, and tracheitis, met klinische tekenen van infectie (itt kolonisatie), en zonder tekenen van hemodynamische instabiliteit.
* Een van deze middelen met de laagste MIC ten opzichte van het breekpunt. Keuze ook afhankelijk van gevoeligheid, infectiefocus en patiëntkarakteristieken, zoals nierfunctie.
~ als MIC <=8 mg/L en gebruik in verhoogde dosering
# behandel met 2 middelen met de laagste MICs ten opzichte van het breekpunt. Bij de combinatie meropenem en colistine een derde middel toevoegen. Geen fosfomycine, geen rifampicine.

bij niet-MBL. Daarom wordt hierover geen advies gegeven. Desondanks kan behandeling met een van deze middelen overwogen worden wanneer er in vitro gevoeligheid aangetoond wordt, bijvoorbeeld bij het ontbreken van andere therapeutische opties.

- De ESCMID-richtlijn uit 2022 noemt cefiderocol niet als mogelijkheid bij CRAB [2]. De Amerikaanse richtlijn uit 2024 noemt het wel, maar met terughoudendheid en adviseert het te combineren met een ander middel [4].
- In de literatuur over tetracyclines bij *Acinetobacter* is meer bekend over minocycline dan over tigecycline en nog weer minder over eravacycline. Omdat minocycline alleen oraal gegeven kan worden, hebben we in onderstaande stroomschema alleen tigecycline en tetracycline opgenomen.

Aanvullende gevoeligheidsbepaling

Ampicilline/sulbactam, tigecycline, colistine microdilutie, cefiderocol.

Behandelschema

Zie *figuur 3, pagina 174*.

Conclusie

Infecties veroorzaakt door carbapenemresistente gramnegatieve staven komen steeds meer voor. Adequate microbiologische testen en kennis van oude en nieuwere laatstelijnsantibiotica zijn essentieel om deze infecties goed te kunnen behandelen. In het Amsterdam UMC zijn bovenstaande schema's ontwikkeld als leidraad voor het test- en behandelbeleid bij detectie van een carbapenemresistente gramnegatieve bacterie.

Deze leidraad kan ook gebruikt worden voor lokaal beleid in andere centra. Met het beschikbaar komen van nieuwe middelen en nieuwe kennis en ervaring in de toekomst kunnen voorkeuren veranderen.

Referenties

1. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-55.

2. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect. 2022;28(4):521-47.

3. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2023.

4. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2024.

5. Yusuf E, Bax HI, Verkaik NJ, van Westreenen M. An Update on Eight "New" Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. J Clin Med. 2021;10(5).

6. Verkaik NJ, Wielders CCH, den Boer H, et al. Antimicrobial susceptibility to last-resort antibiotics in carbapenemase-producing bacteria from Ukrainian patients. Microbiol Spectr. 2024:e0114224.

7. Sieswerda E, van den Brand M, van den Berg RB, Strater J, Schouls L, van Dijk K, Budding AE. Successful rescue treatment of sepsis due to a pandrug-resistant, NDM-producing Klebsiella pneumoniae using aztreonam powder for nebulizer solution as intravenous therapy in combination with ceftazidime/avibactam. J Antimicrob Chemother. 2020;75(3):773-5.

8.Smoke SM, Brophy A, Reveron S, et al. Evolution and Transmission of Cefiderocol-Resistant Acinetobacter baumannii During an Outbreak in the Burn Intensive Care Unit. Clin Infect Dis. 2023;76(3):e1261-e5.

9. Karakonstantis S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: Systematic Review of Mechanisms of Resistance, Heteroresistance and In Vivo Emergence of Resistance. Antibiotics (Basel). 2022;11(6).

10. Karakonstantis S, Rousaki M, Vassilopoulou L, Kritsotakis EI. Global prevalence of cefiderocol non-susceptibility in Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2024;30(2):178-88.

11. van Asten SAV, Boattini M, Kraakman MEM, et al. Ceftazidime-avibactam resistance and restoration of carbapenem susceptibility in KPC-producing Klebsiella pneumoniae infections: A case series. J Infect Chemother. 2021;27(5):778-80.

12. Ramsey C, MacGowan AP. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. J Antimicrob Chemother. 2016;71(10):2704-12.

13. Liu YY, Lu L, Yue C, et al. Emergence of plasmid-mediated high-level tigecycline resistance gene tet(X4) in Enterobacterales from retail aquatic products. Food Res Int. 2024;178:113952.

14. Deschamps M, Dauwalder O, Dortet L. Comparison of ETEST(R) superposition method and the MTS Aztreonam-avibactam strip with the reference method for aztreonam/avibactam susceptibility testing. J Antimicrob Chemother. 2024;79(3):685-7.

15. Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing Pseudomonas aeruginosa -an emerging challenge. Emerg Microbes Infect. 2022;11(1):811-4.

16. Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, et al. Genotypic and phenotypic characterization of the Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex with the proposal of Acinetobacter pittii sp. nov. (formerly Acinetobacter genomic species 3) and Acinetobacter nosocomialis sp. nov. (formerly Acinetobacter genomic species 13TU). Res Microbiol. 2011;162(4):393-404.

17. Hamidian M, Nigro SJ. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. Microb Genom. 2019;5(10).

Influenzaseizoen 2023/2024 in Nederland
Een seizoen met vooral A(H1N1)pdm09-influenzavirus

Björn Koel, Adam Meijer, Mariëtte Hooiveld, Marit de Lange, Dirk Eggink, Marion Koopmans, Rianne van Gageldonk-Lafeber, Ron Fouchier

Samenvatting
De griepepidemie van seizoen 2023/2024 begon in week 3 van 2024. Tijdens de negen weken durende epidemie kwam de incidentie van influenza-achtige ziekten (IAZ) slechts vier weken boven het basisniveau voor verhoogde activiteit van IAZ in de huisartsenpraktijk. Ongeveer 70 procent van de onderzochte influenzavirussen uit de verschillende surveillancebronnen behoorde tot subtype A(H1N1)pdm09 en ongeveer 30 procent tot subtype A(H3N2). Influenza B-virussen werden weinig gedetecteerd. De influenza B-virussen waarvoor de lijn werd vastgesteld behoorden alle tot de Victorialijn. Er werden meerdere virussen gedetecteerd die veranderingen hadden op aminozuurposities die mogelijk bijdragen aan antigene variatie. Echter, slechts één A(H1N1)pdm09-virus en drie A(H3N2)-virussen van de 43 geteste influenza A- en B-virussen vertoonden een afwijkend patroon in de hemagglutinatie-remmingstest in vergelijking met frettenantisera opgewekt tegen vaccinstammen. Er werden 34 A(H1N1)pdm09-virussen gevonden met mutaties die duidden op (sterk) verminderde gevoeligheid voor oseltamivir. Mensen die dit seizoen de griepprik kregen hadden 51 procent minder kans op griep.

Abstract
The 2023/2024 influenza epidemic in the Netherlands started in week 3 of 2024 and continued for nine weeks. During the influenza epidemic, the weekly incidence of patients with influenza-like illness reported by sentinel general practices was above the threshold for increased activity for four weeks. Approximately 70 per cent of the influenza viruses from all surveillance sources belonged to subtype A(H1N1)pdm09, and about 30 percent to subtype A(H3N2). Influenza B viruses were rarely detected, and all for which the lineage could be determined belonged to the Victoria lineage. Several viruses were detected with changes in amino acid positions that may contribute to antigenic variation. One A(H1N1)pdm09 virus and three A(H3N2) viruses out of the 43 tested influenza A and B viruses showed reduced titers to sera raised against vaccine strains in the hemagglutination inhibition test. Thirty-four A(H1N1)pdm09 viruses were found with mutations indicating (significantly) reduced sensitivity to oseltamivir. People who were vaccinated against influenza this season were 51 percent less likely to get influenza.

Inleiding
Humane influenzavirussen van types A en B zijn verantwoordelijk voor de jaarlijkse seizoensgriepepidemieën [1]. Het quadrivalente griepvaccin dat in Nederland wordt aangeboden aan mensen van 60 jaar en ouder en aan mensen met een medische indicatie bevat componenten van twee influenza A-virussen; A(H1N1)pdm09 en A(H3N2), en van B/Yamagata en B/Victoria-virussen [2-4]. De samenstelling van het griepvaccin wordt jaarlijks geëvalueerd en indien nodig aangepast aan virusvarianten waarvan wordt verwacht dat ze het komende griepseizoen zullen circuleren. Na bekendmaking van de aanbevolen samenstelling door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) hebben vaccinproducenten een half jaar de tijd om het griepvaccin te produceren en distribueren [5-6].

Erasmus MC, afdeling Viroscience, Nationaal Influenza Centrum, Rotterdam, dr. B.F. Koel,
prof. dr. R.A.M. Fouchier, prof. dr. M.P.G. Koopmans, virologen.
RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektenbestrijding, Nationaal Influenza Centrum, Bilthoven, dr. A. Meijer, dr. D. Eggink, virologen, dr. A.B. Gageldonk-Lafeber, dr. M.M.A. de Lange, epidemiologen.
Nivel, Utrecht, dr. M. Hooiveld, senior onderzoeker.
Correspondentieadres: prof. dr. R.A.M. Fouchier (r.fouchier@erasmusmc.nl).

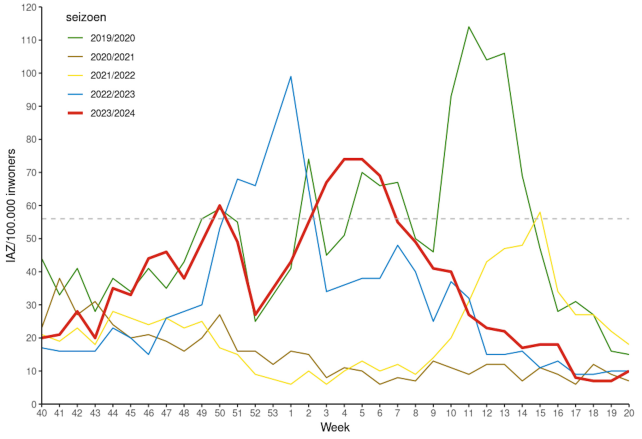
Voor een optimale bescherming door vaccinatie is het noodzakelijk dat de antigene eigenschappen van de influenzavirussen gebruikt voor het vaccin overeenkomen met die van de virussen die tijdens het griepseizoen circuleren. Het Nationaal Influenza Centrum (NIC) locaties Erasmus Medisch Centrum en RIVM, en het Nivel (Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg) werken samen aan de surveillance van influenza. Huisartsen die deelnemen aan de peilstations van Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn rapporteren wekelijks het aantal patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) [7]. Deze huisartsen nemen van een deel van de patiënten met IAZ of een andere acute luchtweginfectie (ARI) monsters af voor virusdiagnostiek binnen het Nationaal Influenza Centrum (NIC). Daarnaast worden binnen het NIC influenzavirussen gekarakteriseerd die zijn verkregen uit de Nivel-surveillance, uit luchtwegmonsters ingestuurd door diagnostische laboratoria en van deelnemers aan het zelftestonderzoek van Infectieradar [8]. In seizoen 2023/2024 werd een *sequence-first approach* gehanteerd waarbij de verworven kennis over genetische kenmerken werd gebruikt om relevante virussen te selecteren voor antigene karakterisering en karakterisering van antivirale gevoeligheid. Ten slotte melden 22 Nederlandse laboratoria, die deels overlappen met de laboratoria die luchtwegmonsters insturen naar het NIC, eenmaal per week het aantal keer dat influenzavirus is gedetecteerd. Deze data worden verzameld in de virologische weekstaten [9].
Het *WHO Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS) is een wereldwijd netwerk van laboratoria die de eigenschappen van influenzavirussen monitoren [6]. Het NIC deelt de informatie over genetische en antigene eigenschappen en antivirale resistentie met het European Centre for Disease Control (ECDC) en met de WHO. Dit artikel beschrijft de epidemiologische surveillance en genetische en fenotypische karakterisering voor griepseizoen 2023/2024.

Resultaten en discussie

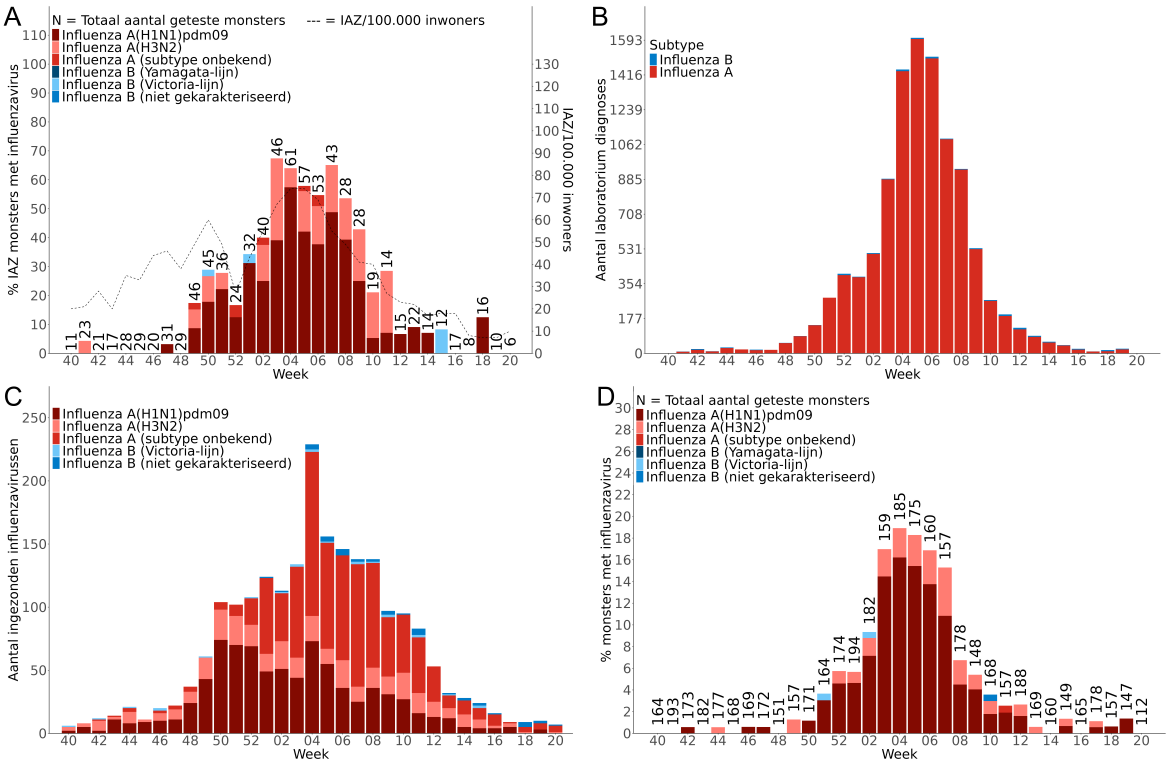
De griepepidemie van seizoen 2023/2024

In week 50 2023 lag de IAZ-incidentie voor het eerst boven het basisniveau voor verhoogde IAZ-activiteit in de huisartsenpraktijk van 56 patiënten per 100.000 inwoners [10], maar deze daalde sterk in week 51 en 52 (zie *figuur 1*). Vanaf week 3 2024 tot en met week 6 2024 was de IAZ-incidentie opnieuw boven het basisniveau. Omdat er ook veel detecties van influenzavirus in luchtwegmonsters uit de peilstations, luchtwegmonsters geanalyseerd in diagnostiek-laboratoria, en in infectieradarluchtwegmonsters waren, werd vanaf week 3 van een griepepidemie gesproken. In week 5 en 6 werd de hoogste IAZ-incidentie van 74 per 100.000 inwoners bereikt. In de weken erna daalde de IAZ-incidentie en werd ook een afname gezien in de andere surveillancebronnen [8], maar werd nog te vaak griepvirus gedetecteerd om al van het einde van de griepepidemie te spreken. In week 11 2024 eindigde de griepepidemie die daarmee in totaal negen weken duurde.

Figuur 1. *Aantallen door peilstationhuisartsen gerapporteerde patiënten met IAZ in de seizoenen 2019/2020 tot en met 2023/2024. De stippellijn geeft de grenswaarde voor verhoogde IAZ-activiteit in de huisartsenpraktijk weer.*



Figuur 2. *Virusdetecties in influenzaseizoen 2023/2024. (A) Percentage monsters van huisartspatiënten met een IAZ waarin influenzavirus werd aangetroffen. Het totaal aantal geteste monsters is numeriek weergegeven per week van monsterafname. De incidentie van IAZ per week en per 100.000 inwoners is weergeven als stippellijn met schaalverdeling op de rechter y-as. (B) Aantallen diagnoses van influenzavirusinfecties gerapporteerd door de diagnostische laboratoria deelnemend aan de virologische weekstaten per week van laboratoriumdiagnose. De data zijn gelimiteerd tot laboratoria die influenzavirus over langere periode hebben gerapporteerd. (C) Aantallen getypeerde virussen in vanuit diagnostische laboratoria opgestuurde influenzavirus positieve monsters per week van monsterafname. (D) Percentage monsters afgenomen bij deelnemers aan de infectieradar waarin influenzavirus werd aangetroffen. Het totaal aantal geteste monsters is numeriek weergegeven per week van monsterafname.*



Overzicht van de onderzochte influenzavirussen

In de periode van week 40 2023 tot en met week 20 2024 werd in de 901 door peilstationhuisartsen ingezonden monsters van IAZ-patiënten 266 keer (30 procent) influenzavirus gedetecteerd, waarvan 188 keer (71 procent) influenza A(H1N1)pdm09-virus, 69 keer (26 procent) A(H3N2)-virus, en 3 keer (1 procent) influenza B-virus (zie *figuur 2A*). Van 6 influenza A-virussen kon het subtype niet worden vastgesteld (2 procent). In ARI-patiënten werd in 937 monsters 102 keer (11 procent) influenza gevonden, 68 keer (67 procent) influenza A(H1N1)pdm09-virus, 29 keer (28 procent) A(H3N2)-virus, en één keer (1 procent) influenza B-virus. Van 4 influenza A-virussen kon het subtype niet worden vastgesteld (4 procent). Alle gedetecteerde influenza B-virussen die konden worden getypeerd behoorden tot de Victorialijn. In de 10.887 influenza-positieve monsters gemeld in de weekstaten werd 10.775 (99 procent) keer influenza A-virus gevonden en 112 keer (1 procent) influenza B-virus (zie *figuur 2B*). Er werden dit seizoen door diverse diagnostische ziekenhuislaboratoria (deels overlappend met de weekstaten) 2151 influenza-virussen aangemeld bij het NIC voor typering waarvan er 2090

(97 procent) type A- en 61 (3 procent) type B-influenzavirussen waren (zie *figuur 2C*). Van de 1183 influenza A-virussen die werden gesubtypeerd waren 824 (70 procent) influenza A(H1N1)pdm098-virussen, en 359 (30 procent) influenza A(H3N2)-virussen. Alle influenza B-virussen waarvan de lineage is bepaald behoorden tot de Victorialijn. Van de 240 gesubtypeerde influenzavirussen verkregen uit infectieradar waren er 187 (78 procent) van het A(H1N1)pdm09-type, 49 (21 procent) van het A(H3N2)-type, en 2 (1 procent) van de B-Victorialijn (zie *figuur 2D*). Van één influenza B-virus werd de genetische lijn niet bepaald.

Karakterisering van influenza A(H1N1)pdm09-virussen

Van de 855 genetisch gekarakteriseerde A(H1N1)pdm09-virussen, inclusief respectievelijk 19 en 25 virussen uit Curaçao en Sint Maarten, behoorden er 648 (76 procent) tot clade 6B.1A.5a.2a en 207 (24 procent) tot clade 6B.1A.5a.2a.1, waartoe ook de huidige vaccinstam A/Victoria/4897/2022 behoort (zie *figuur 3A, pagina 181*). Aminozuurveranderingen ten opzichte van de vaccinstam werden onder meer geïdentificeerd op posities 129, 137, 141, 155, en 186 van het hemagglutinine (HA) oppervlakte-eiwit. Een set van 18 A(H1N1)pdm09-virussen die deze voor antigene verandering potentieel belangrijke aminozuurveranderingen representeren werden in de hemagglutinatieremmingstest (HAR) met frettensera geanalyseerd (zie *tabel 1*). Op een enkele uitzondering na reageerden de 6B.1A.5a.2a- en 6B.1A.5a.2a.1-virussen goed met antisera opgewekt tegen de door de WHO geadviseerde vaccinstammen en recente Nederlandse prototype virusisolaten. Alleen A/Nederland/10523/2024, een clade 6B.1A.5a.2a-virus met een aminozuurverandering op positie 155 van het HA van glycine naar glutaminezuur, had titers die een factor 4 of meer lager waren dan de corresponderende homologe titers.

Karakterisering van influenza A(H3N2)-virussen

Van de 420 genetisch gekarakteriseerde A(H3N2)-virussen, inclusief respectievelijk 7 en 12 virussen uit Curaçao en Sint Maarten, behoorde er één tot clade 3c.2a1b.2a.2a.3a terwijl alle anderen tot clade 3c.2a1b.2a.2a.3a.1 behoorden (zie *figuur 3B*). Een representatieve set van 16 virussen met aminozuurveranderingen ten opzichte van de vaccinstam op posities 135, 142, 143, 144, 145, 189, 222 en 285 werd in de HAR geanalyseerd met frettensera. In tegen-

Tabel 1. *Antigene karakterisering van Nederlandse influenza A(H1N1)pdm09-virussen.*

Virus	Clade	HAR titer van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
		A/GD/SWL1536/19	A/NL/475/20	A/NL/10227/21	A/VI/2570/19	A/NL/121/20	A/VI/4897/22
A/GD/SWL1536/19	6B.1A.5a.1	**1280**	960	960	80	80	40
A/NL/475/20	6B.1A.5a.1	2560	**1920**	3840	160	240	40
A/NL/10227/21	6B.1A.5a.1	1280	1920	**2560**	160	240	60
A/VI/2570/19	6B.1A.5a.2	960	640	640	**1920**	2560	1920
A/NL/121/20	6B.1A.5a.2	640	480	480	1280	**960**	960
A/VI/4897/22	6B.1A.5a.2a.1	80	120	80	1280	1280	**1280**
A/NL/239/24	6B.1A.5a.2a	160	160	320	1280	1280	1280
A/NL/01706/23	6B.1A.5a.2a	320	240	240	2560	1920	1280
A/NL/987/24	6B.1A.5a.2a	480	240	320	1920	1920	960
A/NL/10555/24	6B.1A.5a.2a	640	480	640	2560	2560	1920
A/NL/10295/24	6B.1A.5a.2a	480	320	480	1920	1280	1280
A/NL/10523/24	6B.1A.5a.2a	640	240	320	480	480	120
A/NL/736/24	6B.1A.5a.2a	160	80	80	640	960	640
A/NL/10169/24	6B.1A.5a.2a	80	80	120	960	960	640
A/NL/10410/24	6B.1A.5a.2a	120	80	160	1920	1920	1280
A/NL/1710/23	6B.1A.5a.2a	320	240	480	1920	1920	1280
A/NL/10338/24	6B.1A.5a.2a	120	80	240	2560	2560	1920
A/NL/1778/23	6B.1A.5a.2a	240	160	480	2560	2560	1920
A/NL/10179/24	6B.1A.5a.2a.1	160	120	160	1280	1280	960
A/NL/1137/24	6B.1A.5a.2a.1	320	160	240	1280	1280	960
A/NL/846/24	6B.1A.5a.2a.1	160	120	160	1920	1920	1280
A/NL/1723/23	6B.1A.5a.2a.1	120	80	160	1280	1280	1280
A/NL/47/24	6B.1A.5a.2a.1	60	40	160	1920	1920	1280
A/NL/163/24	6B.1A.5a.2a.1	120	120	120	1920	1920	1280

stelling tot eerdere seizoenen [11], agglutineerden de A(H3N2)-virussen van seizoen 2023/2024 goed met kalkoenenerythrocyten en was modificatie van erythrocyten voor de HAR niet noodzakelijk. Drie van de 16 virussen lieten een lagere reactiviteit zien met sera opgewekt tegen de vaccinstammen en representatieve Nederlandse epidemische stammen. A/Nederland/01285/2024 en A/Nederland/10510/2024, beide met een aminozuurverandering op positie 189 van het HA vertoonden ten opzichte van de homologe virussen een meer dan viervoudige vermindering van de HAR-titers tegen door de WHO aanbevolen vaccinstammen en tegen frettensera opgewekt tegen Nederlandse prototype virusisolaten (zie *tabel 2, pagina 182*). A/Nederland/102226/24, een virus met een aminozuurverandering op positie 143, had slechts deels verminderde reactiviteit.

Karakterisering van influenza B-virussen

De 34 genetische gekarakteriseerde influenza B-virussen behoorden alle tot clade V1a.3a.2 van de B-Victorialijn, inclusief de 6 virussen uit Sint Maarten. Antisera opgewekt tegen vaccinstammen en representatieve Nederlandse epidemische stammen gaven titers vergelijkbaar met die van homologe stammen tegen 9 representatieve virussen met aminozuurveranderingen ten opzichte van de vaccinstam op HA posities 128, 129 en 199. Influenza B-virussen van de Yamagatalijn werden net als in voorgaande jaren niet gedetecteerd [12].

Vaccineffectiviteit tegen influenza A-virussen

Mensen die voor seizoen 2023/2024 tegen influenza gevaccineerd werden hadden in het algemeen 51 procent minder kans om griep te krijgen. Voor mensen van 60 jaar en ouder en medische doelgroepen die de griepprik aangeboden krijgen was de kans op griep 53 procent lager [13]. De effectiviteit uitgesplitst naar de verschillende influenzasubtypen was 53 procent tegen A(H1N1)pdm09-virussen en 30 procent tegen A(H3N2)-virussen.

Vaccinsamenstelling voor het seizoen 2024/2025

Op 23 februari 2024 adviseerde de WHO over de vaccinsamenstelling voor het griepseizoen van 2024/2025. De antigene eigenschappen van influenza A(H1N1)pdm09-virussen en influenza B-virussen van de Victorialijn kwamen goed overeen met de vaccincomponenten van seizoen 2023/2024. Er werd daarom geen aanpassing voor die componenten geadviseerd. Een aantal recent circulerende influenza A(H3N2)-virussen had verminderde reactiviteit met frettensera opgewekt tegen de A(H3N2)-virus-component in het huidige vaccin (A/Darwin/9/2021) en met humane postvaccinatiesera. Er werd daarom geadviseerd om de vaccincomponent voor A(H3N2)-virus aan te passen naar een A/Thailand/8/2022-achtig virus. De geadviseerde samenstelling van het trivalente vaccin is:

- A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-achtig virus;
- A/Thailand/8/2022-achtig A(H3N2)-virus;
- B/Austria/1359417/2021-achtig virus, van de Victorialijn.

Voor het quadrivalente vaccin wordt voor de Yamagata-component een B/Phuket/3073/2013-achtig virus geadviseerd.

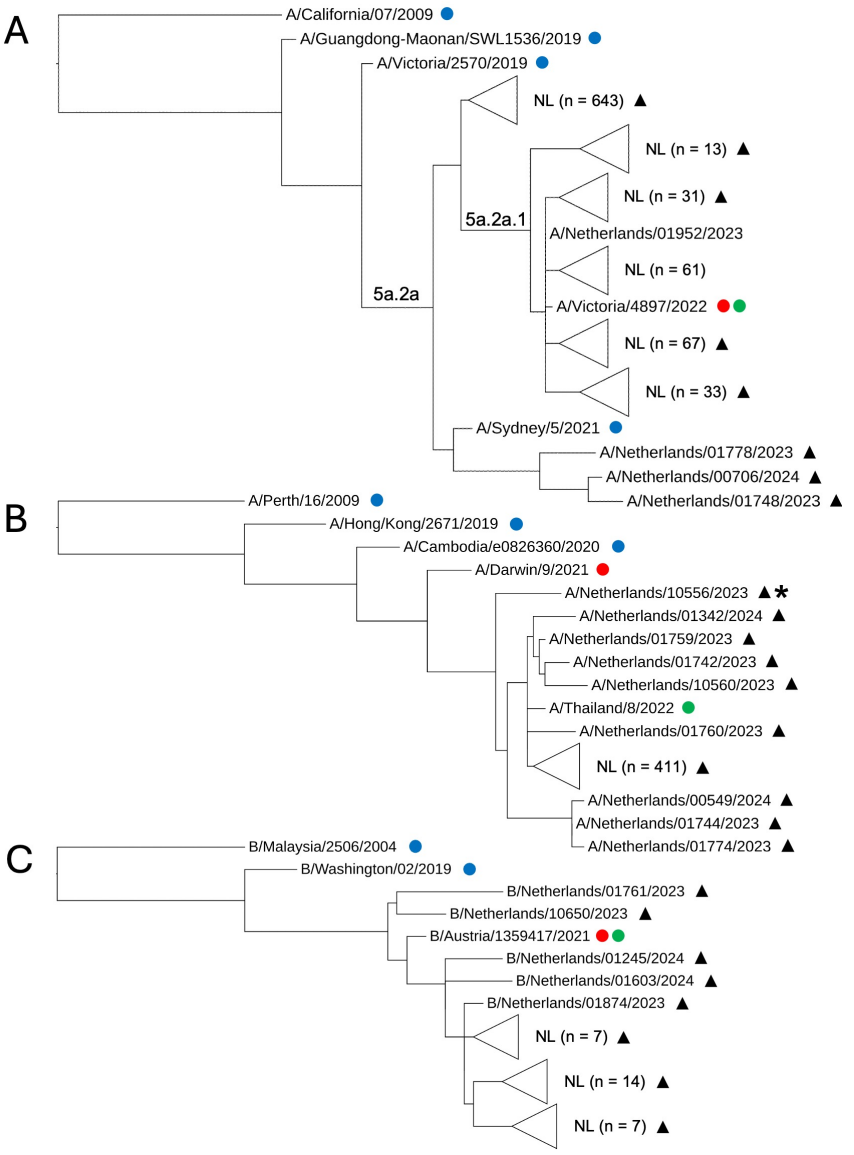
Gevoeligheid voor antivirale middelen

Voor seizoen 2023/2024 werden respectievelijk 1317 neuraminidase (NA) en 1085 polymerase (PA)-gensequenties geanalyseerd op aminozuurveranderingen die kunnen duiden op resistentie tegen antivirale middelen oseltamivir, zanamivir, en baloxavir marboxil [14-15]. Er werden A(H1N1)pdm09-virussen gevonden met NA-H275Y (n = 2), NA-I223T (n = 1), en de dubbele aminozuursubstitutie NA-I223V plus NA-S247N (n = 31). Fenotypetesten op een van de NA-H275Y virussen na kweek duidde op een 615-voudige vermindering van de gevoeligheid voor neuraminidaseremmers in vergelijking met dit virus uit dezelfde patiënt voor de start van behandeling met oseltamivir. Virusmutanten met enkel NA-I223V of NAS247N vertoonden enige vermindering van de gevoeligheid voor neuraminidaseremmers, maar waarden bleven onder de grens van 10-voudig verschil met wildtype virus voor verminderde gevoeligheid [14]. Van de 14 geteste dubbelmutanten vertoonden 13 een 10- tot 16-voudige verminderde gevoeligheid voor oseltamivir, maar niet voor zanamivir.

Conclusie

De griepepidemie van seizoen 2023/2024 duurde in totaal negen weken en werd voornamelijk veroorzaakt door A(H1N1)pdm09- en A(H3N2)-virussen. De IAZ-incidentie was vier weken boven de grenswaarde voorverhoogde influenza-activiteit, maar omdat het aantal influenzavirusdetecties uit alle bronnen hoog bleef nadat de IAZ-incidentie onder de grenswaarde

Figuur 3. *Genetische analyse van influenzavirussen in Nederland in seizoen 2023/2024.*



De figuur toont stambomen voor het hemagglutinine-gen van (A) influenza A(H1N1)pdm09-virussen, (B) influenza A(H3N2)-virussen, en (C) influenza B-virussen van de Victorialijn. Zwarte driehoeken markeren de taxa uit seizoen 2023/2024. Grote groepen taxa zijn geclusterd en weergegeven als grote witte driehoeken waarbij het aantal taxa per cluster wordt vermeld. Gekleurde cirkels markeren de vaccinstammen; groen: seizoen 2024/2025, rood: seizoen 2023/2024, blauw: seizoen 2022/2023 en eerder. In panel (A) staan de clades waartoe de Nederlands stammen behoren in verkorte vorm aangeven in de stamboom. De asterisk in panel B markeert de enige stam die tot clade 2a.3a behoort, alle anderen behoren tot clade 2a.3a.1. Alle virussen in panel (C) behoren tot clade V1a.3a.2 van de B-Victorialijn. Stambomen zijn gemaakt met IQ-TREE 2 [16] en gevisualiseerd met iTOL v6 [17].

Tabel 2. *Antigene karakterisering van Nederlandse influenza A(H3N2)-virussen.*

Virus	Clade	HAR titer van antiserum van fretten geïnfecteerd met						
		NL/322/20	HK/2671/19	SA/34/19	Cam/e0826360/20	NL/7/21	NL/652/23	TL/8/22
NL/322/20	3C.3a.1	**1280**	160	40	40	160	80	20
HK/2671/19	3C.2a1b.1b	640	**1280**	320	480	80	240	160
SA/34/19	3C.2a1b.2	320	240	**2560**	960	640	80	120
Cam/e0826360/20	3C.2a1b.2a.1a	640	480	640	**1280**	960	640	320
NL/7/21	3C.2a1b.2a.2a.1	320	160	60	80	**1920**	640	640
DW/9/21	3C.2a1b.2a	640	640	160	320	1920	960	1280
NL/652/23	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	480	120	80	160	1280	**960**	960
TL/8/22	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	480	160	160	240	2560	1280	**1280**
NL/1617/23	3C.2a1b.2a.2a.1b	320	80	10	10	1920	640	640
NL/10556/23	3C.2a1b.2a.2a.3a	320	160	160	160	1920	960	960
NL/1732/23	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	640	160	80	160	1920	1280	1280
NL/776/24	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	480	160	160	160	1920	1280	1280
NL/10129/24	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	320	*	*	*	1920	960	960
NL/199/24	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	160	80	40	30	1280	960	960
NL/10459/24	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	120	80	40	80	1920	960	960
NL/1830/23	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	320	160	40	160	1920	960	960
NL/1729/23	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	320	160	40	80	1920	640	640
NL/37/24	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	480	240	80	160	1920	960	960
NL/1735/23	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	480	160	80	80	1280	640	640
NL/10458/24	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	960	160	160	160	1920	960	960
NL/1285/24	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	60	120	<10	<10	320	320	320
NL/10510/24	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	40	80	<10	<10	480	320	320
NL/10226/24	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	320	*	*	10	640	480	480
NL/560/24	3C.2a1b.2a.2a.3a.1	320	120	80	80	1280	960	960

Tabel 3. *Antigene karakterisering van Nederlandse influenza B-virussen van de Victorialijn.*

Virus	Clade	HAR titer van antiserum van fretten geïnfecteerd met						
		NL/302/18	NL/2444/19	WA/2/19	NL/11305/22	CR/7789/19	AU/1359417/21	NL/10007/2
NL/302/18	V1A.1	**480**	80	160	40	80	<10	<10
NL/2444/19	V1A.3	320	**2560**	960	320	120	40	40
WA/2/19	V1A.3	640	640	**1920**	320	320	40	40
NL/11305/22	V1A.3	160	320	240	**640**	80	10	10
CR/7789/19	V1A.3a	1280	480	1920	320	**3840**	320	320
AU/1359417/21	V1A.3a.2	160	480	160	480	960	**1920**	1920
NL/10007/21	V1A.3a.2	320	320	240	480	640	1280	**1280**
NL/1656/23	V1A.3a.2	240	320	240	240	320	960	960
NL/1245/24	V1A.3a.2	240	320	240	320	640	1280	1920
NL/264/24	V1A.3a.2	320	640	240	320	480	1280	1280
NL/1676/23	V1A.3a.2	320	480	240	320	480	1280	1280
NL/893/24	V1A.3a.2	320	480	240	480	640	1280	1280
NL/1753/23	V1A.3a.2	320	320	240	320	640	1280	1280
NL/1741/23	V1A.3a.2	320	320	240	320	640	1280	1280
NL/635/24	V1A.3a.2	320	320	240	640	640	1920	1920
NL/1658/23	V1A.3a.2	320	320	240	320	640	1920	1920

zakte werd tot week 11 van een griepepidemie gesproken. Net als in eerdere griepseizoenen sinds de start van de COVID-19-pandemie was de IAZ-incidentie in de huisartsenpraktijk niet altijd in overeenstemming met de informatie over circulatie van influenzavirussen verkregen uit diverse andere bronnen. Veranderingen in huisartsbezoek en testbeleid in vergelijking met griepseizoenen van voor de COVID-19 pandemie kunnen een oorzaak zijn. Op enkele uitzonderingen na sloot de vaccincompositie voor 2023/2024 goed aan bij de circulerende influenzavirussen. Ook buiten Nederland hadden de dit seizoen circulerende influenzavirussen hoge antigene verwantschap met de viruscomponenten gebruikt in het influenzavaccin, wat wordt geïllustreerd door een vaccineffectiviteit van 51 procent voor afgelopen seizoen. Omdat een deel van de recente A(H3N2)-virussen antigeen lijken te veranderen ten opzichte van de huidige vaccinstam is de aanbeveling voor de A(H3N2)-virus-vaccin-component voor seizoen 2024/2025 aangepast. Er werden 34 virussen gevonden met genetische markers die duidden op verlaagde of sterk verlaagde gevoeligheid voor oseltamivir waarvan 31 met een nieuwe dubbelmutatie die tweede helft 2023 opdook.

Dankwoord

Wij zijn dankbaar voor de bijdragen van de peilstation-huisartsen en patiënten van Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn. We danken de peilstations, laboratoria en ziekenhuizen voor het insturen van monsters en gegevens. Ook danken wij de personen die aan Infectieradar hebben meegewerkt en zelf monsters hebben afgenomen voor pathogeendetectie. De auteurs danken M. Pronk, P. Lexmond, M. Silva, en M. Bechthold-Hoogstad (NIC-Erasmus MC), M. Bagheri, G. Goderski, J. de Bakker, M. Elahi. S. Zoomer, M. van den Oever, S. van den Brink, S. Bos, L. Aarts en andere analisten van de moleculaire groep, T. Sprong, F. Jongenotter, D. Berry, A. Teirlinck, D. Reukers, A.J. van Hoek en L. Jenniskens (NIC-RIVM), N. Veldhuijzen, R. van der Burgh, S. Wortel, M. Riethof M. Hellwich, R. van den Broek, C. Kager, J. van Summeren, C. Baliatsas en het team van Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn voor hun inzet.
Al onze influenzavirussequenties zijn beschikbaar via GISAID, en wij danken GISAID en alle data-inzenders voor het delen van data.

The authors gratefully acknowledge the generous gift of influenza reference viruses and antisera from dr. N. Lewis from the World Influenza Centre in London.

Referenties

1. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, et al. Influenza. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:3.
2. https://www.rivm.nl/griep-griepprik/griepprik.
3. Meijer A, Timmermans J, Donker G, Van der Hoek W, Rimmelzwaan G. Elk jaar een nieuw griepvaccin. Hoe wordt de samenstelling ervan bepaald? Infectieziekten Bulletin, vol. 27, no. 10, 2016.
4. Meijer A, Fouchier R, Donker G, De Lange M, Voordouw B. Influenzavaccinatie in Nederland - naar het quadrivalent influenzavaccin. Ned Tijdschr Med Microbiol. 2019;3:148-55.
5. https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-season.
6. Hay A, McCauley J, The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS). A future perspective. Influenza Other Respir Viruses. 2018;12:551-7.
7. https://www.nivel.nl/nl/zorg-en-ziekte-in-cijfers/griep-centraal.
8. https://www.rivm.nl/griep-griepprik/feiten-en-cijfers.
9. https://www.rivm.nl/virologische-weekstaten.
10. https://www.nivel.nl/nl/publicatie/grenswaarden-incidentie-influenza-achtig-ziektebeeld-de-huisartsenpraktijk-winter-2023.
11. Fouchier R, Meijer A, Hooiveld M, et al. Influenzaseizoen 2022/2023 in Nederland. Ned Tijdschr Med Microbiol. 2024;1:29-36.
12. Caini S, Meijer A, Nunes M, et al. Probable extinction of influenza B/Yamagata and its public health implications: a systematic literature review and assessment of global surveillance databases. Lancet Microbe. 2024;5:100851.
13. Maurel M, Howard J, Kissling E, et al. Interim 2023/24 influenza A vaccine effectiveness: VEBIS European primary care and hospital multicentre studies. September 2023 to January 2024, Eurosurveillance. 2024;8:2024.
14. https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/laboratory-network/quality-assurance/antiviral-susceptibility-influenza/neuraminidase-inhibitor.
15. https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/laboratory-network/quality-assurance/antiviral-susceptibility-influenza/polymerase-acidic-protein-inhibitor.
16. Minh B, Schmidt H, Chernomor O, et al. IQ-TREE 2: New Models and Efficient Methods for PhylogeneticInference in the Genomic Era. Mol Biol Evol. 2020;5:1530-4.
17. Letunic I, Bork P. Interactive Tree of Life (iTOL) v6: Recent updates to the phylogenetic tree display and annotation tool. Nucleic Acids Res. 2024;52:W1, W78 W82.

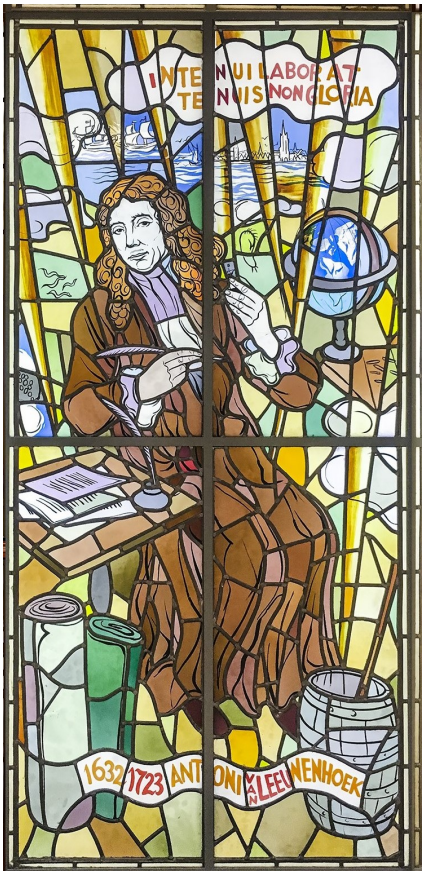
Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723): grondlegger van de microbiologie

Dirk van Delft

Op een septemberdag in 1674 tapte Antoni van Leeuwenhoek vanuit een bootje een fles water uit het Berkelse Meer [1]. Dat lag twee uur gaans van Delft, richting Pijnacker. Hij was daar om zijn oude vriend Jacob Spoors te assisteren bij het landmeten, in opdracht van een boer die een sloot wilde graven voor de afwatering. Vanwege de moerasachtige omgeving en de zware meetapparatuur hadden de heren besloten per boot te reizen.

Toen Antoni, kamerbewaarder van de Heren Schepenen op het Delftse stadhuis, op het meer 'witachtig water' zag waarin 'groene wolkjes' dreven, nam hij, nieuwsgierig als hij was, een monster, om het vreemde vocht thuis aan de Hippolytusbuurt, op steenworpafstand van het stadhuis op de Markt, aan een nader onderzoek te onderwerpen.

Dat onderzoek verrichte Van Leeuwenhoek met een zelfgemaakte enkelvoudige microscoop – waarvan hij er in een halve eeuw als microscopisch onderzoeker zo'n vijfhonderd heeft gemaakt. Ze bestonden uit twee aaneengeklonken, doorboorde metaalplaatjes (veelal messing, soms brons en een enkele keer goud) waartussen een glazen lensje met een diameter van



hooguit een paar millimeter zat geklemd. Aan het geheel zaten stelschroeven waarmee je het aan een prikker bevestigde preparaat in beeld kon brengen en scherp stellen. De sterkste lensjes haalden een vergroting van 270 keer, ongekend voor die tijd. Het 'Leeuwenhoekje' was een uniek ontwerp – tevens een *dead end design* – met verbluffende prestaties, die pas tientallen jaren na Antoni's dood (in 1723) zijn overtroffen, toen er was afgerekend met chromatische aberratie.

Terug van de expeditie naar het Berkelse meer, zoog Antoni thuis in zijn 'comptoir' (onderzoekruimte) wat van het meegenomen water in een capillair. Hij plakte het buisje aan de preparaatpin en hield de microscoop, formaat luciferdoosje, voor zijn oog. Vervolgens draaide hij zich naar het raam (géén direct zonlicht), stelde scherp en gaf zijn oog de kost. In het buisje, zo nam hij waar, krioelde het van het leven. Microleven. Hij zag groene spiraalvormige rankjes ter dikte van een haar, ketens van groene bolletjes, traag door het water bewegende eivormige beestjes met hoofden en poten in diverse kleuren en verder tollende en omhoog of omlaag schietende creaturen, doorschijnend of met groenglinsterende schubben.

Prof. dr. D. van Delft, emeritus hoogleraar materieel erfgoed van de natuurwetenschappen.
Correspondentieadres: delftd@lorentz.leidenuniv.nl.

“Verwonderenswaardig om te zien”, aldus Van Leeuwenhoek in zijn brief aan de Royal Society waarin hij van deze waarnemingen (en vele ongerelateerde andere) verslag deed. “Ik oordeelde dat enkele van deze diertjes meer dan duizendmaal kleiner waren dan de kleinste diertjes die ik tot op heden op de korst van kaas, in tarwemeel, in schimmel, et cetera heb gezien” [2].
Bij die groene rankjes ging het, zo stelden biologen later vast, om *Spirogyra*, een draadvormige zoetwateralg. Eigenlijk zijn die alleen bij de oever te verwachten en het kan net zo goed een blauwalg zijn geweest (die ’s zomers zwemplezier bederft), behorend tot de cyanobacteriën [3]. Antoni’s overige beschrijvingen duidden op raderdiertjes, eencellige oogdiertjes en trilhaardiertjes.

Antoni van Leeuwenhoek stapte in september 1674 een nieuwe wereld binnen, de wereld van de micro-organismen. In die wereld, waarvoor nog geen maten bestonden, ontmoette hij diertjes zonder naam die niemand eerder had gezien. Opwinding over deze ontdekking bleef achterwege en niets wijst erop dat Van Leeuwenhoek zijn microwaarnemingen buitengewoon bijzonder

Zilveren microscoop

vond. Wat niet wegneemt dat onze ambtenaar uit Delft, toen 41 jaar oud en nog maar net aan de slag als microscopisch onderzoeker, met recht de vader is van de microbiologie.

In april van dat jaar had Van Leeuwenhoek zich in zijn duim geprikt en in een capillair bloed opgezogen, vliegensvlug om de lucht geen kans te geven op het bloed in te werken. Door zijn microscoop zag hij rode bolletjes omlaag zakken in helder vocht. Rode bloedlichaampjes had Malpighi acht jaar eerder in Bologna ook al gezien, maar ze voor vetbolletjes gehouden. De crux bij wetenschappelijk onderzoek: verstaat gij wat gij ziet? Ook Jan Swammerdam had ze in de periode 1676 tot 1680 voorbij zien drijven, maar in tegenstelling tot Van Leeuwenhoek deed hij geen nader onderzoek. Die schatte de diameter op nog geen honderdste deel van die van een zandkorrel (870 micrometer). Wat de diameter van een rode bloedcel op zo’n 8 micrometer zet, een prima uitkomst gegeven de 7,5 micrometer die tegenwoordig wordt aangehouden.

Twee jaar na zijn boottocht op het Berkelse Meer dook Antoni dieper de microwereld in met uitvoerig onderzoek naar allerhande soorten water: uit de regenton, uit de gracht, sneeuwwater, zeewater, bronwater, et cetera. Hij hield zijn waarnemingen, maanden achtereen tussen de bedrijven op het Delftse stadhuis door uitgevoerd, bij in een soort dagboek van achttien dichtbeschreven foliovellen die hij op 9 oktober 1676 naar de Royal Society stuurde [4]. Waarnemingen aan ‘peperwater’ (water waarin geruime tijd peperkorrels hadden gezeten) leverden de grootste verrassing. Diertjes die qua diameter meer dan tienmaal zo klein waren als het oog van een luis (50 bij 60 micrometer). De diameter van die kleine diertjes bedroeg dus zo’n 5 micrometer, wat impliceert dat het om een bacterie ging.

Een voorbeeld van serendipiteit: het doen van een ongezochte vondst. Van Leeuwenhoek meende dat peper scherp smaakte vanwege het prikken van de tong door de puntige deeltjes waaruit de specerij zou zijn opgebouwd. Om die samenstellende deeltjes te onderzoeken deed hij peperkorrels in water, in de hoop ze zacht te maken. Waarna hij het niet kon laten het peperwater door zijn microscoop te bekijken.
Bij de *Royal Society* stonden ze te kijken van de spectaculaire resultaten van die Hollander uit Delft. Om de *gentlemen* in Londen tegemoet te treden, haalde Antoni er getuigen bij, wier verklaringen hij naar Londen stuurde. Pas toen *curator of experiments* Robert Hooke de waarnemingen in november 1677 na twee mislukte pogingen wist te reproduceren, ging het gezelschap overstag. Zelfs verkoos men Van Leeuwenhoek in 1680 tot *fellow*, op een moment dat hij zich ook had onderscheiden met baanbrekend onderzoek naar de mannelijke zaadcel. Waarbij hij de rol van de vrouwelijke eicel bij de vorming van nieuw leven bagatelliseerde en wijdverspreid geloof in 'spontane generatie' van leven uitrottend afval of modder te vuur en te zwaard bestreed.
Met het verband tussen microben en ziekte heeft Antoni van Leeu-

wenhoek zich nooit ingelaten. Wel heeft zijn onderzoek naar microleven de weg geëffend voor negentiende-eeuwse microbiologen als Robert Koch en Louis Pasteur. Virologen die covid-19 en andere infectieziekten onderzoeken, staan feitelijk op de schouders van de selfmade onderzoeker uit Delft. Die kan om zijn enorme werkkracht, doorzettingsvermogen, inventiviteit en eigenzinnig optreden geen kwaad meer doen. Bij de tv-verkiezing 'grootste Nederlander aller tijden' eindigde Van Leeuwenhoek in 2004 op de vierde plek, achter Willem van Oranje en Pim Fortuyn (!) maar vóór Johan Cruyff, Michiel de Ruyter, Anne Frank, Vincent van Gogh en Christiaan Huygens. Wars van humbug, recht voor zijn raap en bepaald niet op zijn mondje gevallen, is Antoni van Leeuwenhoek het prototype van de gewone Nederlander.

Referenties

1. Dirk van Delft, Onzichtbaar leven. Antoni van Leeuwenhoek en de wondere wereld van de microbiologie (Amsterdam 2022).

2. Antoni van Leeuwenhoek, Alle de brieven I (Amsterdam 1939), p. 164.

3. Wim van Egmond, 'The riddle of the 'green streaks''. Micscape Magazine, februari 2016.

4. Antoni van Leeuwenhoek, Alle de brieven II (Amsterdam 1941), p. 61-161.

Antoni van Leeuwenhoek, in 1685 geschilderd door Jan Verkolje. Collectie Rijksmuseum.

Nieuwe wetenschappelijke inzichten voor de microbiologie met 'citizen science'

Bo Briggeman, Eveline Snelders

Samenvatting

Burgerwetenschap ('*citizen science*') is een manier om burgers te betrekken bij wetenschappelijk onderzoek, waarbij nieuwe data worden verkregen maar ook kennis over een specifiek onderwerp wordt overgedragen. Burgerwetenschap wordt steeds vaker toegepast aan universiteiten en onderzoeksinstituten, maar er zijn nog maar weinig voorbeelden van burgerwetenschap binnen microbiologisch onderzoek. *Schimmelradar* is een burgerwetenschapsproject van Wageningen University & Research waarbij de opportunistische humaanpathogene schimmel *Aspergillus fumigatus* wordt bestudeerd. Deze schimmel is resistent geworden tegen triazolen door selectie in zijn niche, dode plantenresten, vanwege de aanwezigheid van triazolen in dit afvalmateriaal. Tijdens Schimmelradar zijn 500 burgerwetenschappers betrokken bij het meten van de achtergrondresistentie tegen triazolen bij deze schimmel in de lucht. De genomen monsters stelden ons in staat de resistentie tegen zowel voriconazol als itraconazol op 380 locaties door heel Nederland te bepalen, en om uit een totaal van 29.060 isolaten circa 1900 resistente stammen te verzamelen voor verdere analyse. Burgerwetenschap kan uitdagingen met zich meebrengen, zoals samenwerken met media, communiceren met de burgers en werken met de Algemene verordering gegevensbescherming. Het heeft ons ook in staat gesteld om een enorme hoeveelheid data te verzamelen voor ons vakgebied. Burgerwetenschap biedt grote kansen voor de surveillance van microben, vooral als deze ook een niche buiten de mens hebben. Het combineren van One Health met microbiële surveillance via burgerwetenschap heeft veel potentieel om de bestaande klinische microbiologische monitoring verder te ondersteunen en te ontwikkelen.

Summary

Citizen Science is a way to actively involve the public in scientific research, to both generate new data, and to educate about a designated topic. Citizen Science is increasingly being used by universities and research institutes, but there are only a few examples of Citizen Science being used in microbiological research. Fungal radar (*'Schimmelradar'*) is a Citizen Science project of Wageningen University & Research in which opportunistic human fungal pathogen *Aspergillus fumigatus* is studied. *A. fumigatus* has become resistant to triazoles, which is selected for in its environmental niche, decaying plant material, due to the presence of residues of agricultural triazoles. During Schimmelradar, 500 citizen scientists were involved in measuring the background resistance in the airborne spores of the fungus. These samples allowed us to determine the resistance fraction to both voriconazole and itraconazole in 380 locations throughout the Netherlands and collect ± 1,900 resistant isolates out of a total of ± 29,060 isolates for further analysis. Despite the challenges in setting up a Citizen Science project, such as cooperating with the press, communicating with the public, and navigating the General Data Protection Regulation, this is an immense contribution to this field of research.

B. Briggeman (MSc), promovendus, Laboratorium voor Erfelijkheidsleer, Wageningen University & Research, Wageningen; Centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en laboratorium Surveillance, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.
Dr. E. Snelders, universitair hoofddocent, eveline.snelders@wur.nl, Laboratorium voor Erfelijkheidsleer, Wageningen University & Research, Wageningen. Correspondentieadres: B. Briggeman (bo.briggeman@wur.nl).

Citizen Science offers great opportunities for surveillance of microbes, especially if these have an environmental niche. Integrating One Health aspects into microbial surveillance and using Citizen Science for this has great potential to advance existing clinical microbiological monitoring.

Nieuwe wetenschappelijke inzichten voor de microbiologie met *citizen science*

Burgers mee laten doen aan jouw wetenschappelijke onderzoek? Dat klinkt wellicht voor velen als een onmogelijk missie. Toch wordt keer op keer bewezen hoe waardevol het kan zijn om burgers mee te laten doen aan onderzoek door middel van *citizen science* (burgerwetenschap). Deze term omvat een grote diversiteit aan projecten, waarbij in meer of mindere mate mensen zonder wetenschappelijke achtergrond een rol spelen in het verder brengen van de wetenschap door middel van dataverzameling.

Citizen science heeft in Nederland al eerder grote successen gehad met bioloog dr. Arnold van Vliet van Wageningen Universiteit & Research (WUR), met *NatureToday* (naturetoday.com, WUR), *Muggenradar* (muggenradar.nl, WUR) en *samenmeten.nl* (RIVM). Een voor een onderzoeken met een cruciale rol voor gewone burgers in het ophalen van data, het nemen van monsters of soms zelf het bepalen wat er gemeten wordt. Bij *NatureToday*, waar ook Natuurkalender onder valt, rapporteren mensen waarnemingen van bepaalde soorten of wanneer bepaalde planten beginnen te bloeien. Deze jarenlange monitoring, die al sinds 1868 in kaart wordt gebracht, zorgt ervoor dat trends waargenomen kunnen worden, zoals de mogelijke effecten van klimaatverandering. Zo hadden Sander Koenraadt, hoogleraar Entomologie aan de WUR, en zijn team een gigantisch succes met *Mep een mug*, waarbij meer dan 6000 mensen een mug opstuurden. Het doel was om in kaart te brengen in welke mate steekmuggen een vector zijn voor overdraagbare ziektes. *Samenmeten.nl* zet burgers door het hele land in om met sensoren fijnstof (PM2.5), geluidsoverlast en/of stikstof te meten. Zo hebben burgers zelf de kans om de gezondheid van hun leefomgeving in kaart te brengen.

In de microbiologie zijn er tot nu toe relatief weinig initiatieven geweest. Vaak zijn patiënten, of juist gezonde burgers, zelf eerder testobject dan actief deelnemer van een onderzoeksproject. Vanuit Nederland heeft het Westerdijk Instituut het project *FungiForTheFuture* opgezet, waarbij mensen tuinaarde kunnen opsturen en het Westerdijk Instituut daarna in kaart brengt welke schimmels er aanwezig zijn. Meer humaan-medisch relevant is het recente Isala-onderzoek van de Universiteit van Antwerpen, waarin gekeken wordt naar het vaginale microbioom (isala.be). Burgers hebben hierbij niet alleen ruim 5500 monsters verzameld, maar worden ook goed geïnformeerd over het belang van dit vakgebied en kunnen meedenken over mogelijke onderzoeksvragen.

Bij het verzamelen van lichaamseigen monsters wordt het citizenscienceproces privacygevoelig. Daardoor zijn monsters uit de directe omgeving van de burgers zelf het makkelijkst toepasbaar voor een citizenscienceproject. Voor een aantal humaan-pathogene schimmels is dit mogelijk, zoals in ons geval *Aspergillus fumigatus* in de lucht.

Schimmelradar is een initiatief vanuit Wageningen University & Research, waarbij we gekeken hebben naar de aanwezigheid van triazoolresistentie in de opportunistische pathogene schimmel *A. fumigatus*. De schimmel, die van nature voorkomt in plantenresten en essentieel is voor de afbraak hiervan, verspreidt zich via conidiosporen door de lucht. De conidiosporen worden door mensen ingeademd, waarbij voornamelijk immuungecompromitteerde patiënten een hoog risico lopen op het ontwikkelen van invasieve aspergillose. Vanaf de jaren 90 van de vorige eeuw kunnen medische triazolen worden ingezet voor de behandeling van deze ernstige infecties. Sinds de jaren 80 van de vorige eeuw worden triazolen echter ook gebruikt in de landbouw voor het bestrijden van andere plant-pathogene schimmels, zoals *Fusarium spp*. en *Botrytis spp*. Omdat *A. fumigatus* goed groeit in resten van plantenmateriaal en dat materiaal in de landbouw resten van triazolen bevat, is er onbedoeld voor triazoolresistente *A. fumigatus* geselecteerd en daarmee kruisresistentie ontstaan tussen de triazolen in de landbouw en medische triazolen [1]. Deze toename van *A. fumigatus*-resistentie wordt in Nederland bij patiënten via surveillance bijgehouden door het Radboudumc/CWZ expertisecentrum voor schimmelinfecties. De triazoolresistente genotypen van deze schimmel worden behalve bij patiënten ook

in grote hopen van plantenafvalmateriaal in de landbouw gevonden, de zogeheten hotspots van resistentie. De triazoolresistentie in deze hotspots is heel hoog (meer dan 90 procent), maar de verspreiding vanuit deze hotspots naar de rest van Nederland via de lucht is nog niet eerder onderzocht. Schimmelradar is dan ook opgezet om in kaart te brengen hoeveel triazoolresistentie er aanwezig is in Nederland, en of er relevante verschillen gemeten kunnen worden tussen verschillende regio's.

Een citizenscienceproject zorgt ervoor dat je als wetenschapper niet alleen met andere onderzoekers werkt, maar ook met een hele andere doelgroep dan gebruikelijk is bij wetenschappelijke projecten. Deelnemers, in dit geval burgers, moeten eerst gerekruteerd worden en hebben daarna een expliciete uitleg nodig, omdat ze specifieke achtergrondkennis missen. Bij het Schimmelradarproject gingen de inschrijvingen hard nadat ons persbericht was opgepakt door zowel Radio 1 als RTL-nieuws. Binnen enkele dagen waren er circa 8.600 inschrijvingen en werd de inschrijving gesloten. Voor een goede spreiding van meetpunten hebben we Nederland in honderd regio's ('strata') verdeeld en was oorspronkelijk het idee om per stratum drie burgers een luchtmonster te laten nemen. Een luchtmonster kan genomen worden met een plastic val, die per post wordt ingestuurd. Deze vallen bevatten meerdere stickers, waarop de conidiosporen vastplakken, om selectief zowel de triazolgevoelige als de triazolresistente *A. fumigatus* op te kunnen kweken [2]. Zo kunnen we niet alleen bepalen welk resistentiepercentage er in bepaalde gebieden van ons land voorkomt, maar kunnen we ook de individuele stammen opkweken voor verder onderzoek. Vanwege de grote interesse en vele inschrijvingen konden er uiteindelijk vijf in plaats van drie burgers per stratum geselecteerd worden om deel te nemen aan de meting, anticiperend op uitvallende deelnemers en afgekeurde monsters. Uiteindelijk zijn meer dan 380 locaties van deelnemers (74 procent van de verzonden pakketten) in Nederland geanalyseerd. Hiervan zijn in totaal circa 29.060 *A. fumigatus*-kolonies opgekweekt, waarvan circa 1.900 voriconazol- of itraconazolresistent; de gemiddelde resistentiefractie van *A. fumigatus*-conidiosporen in de lucht in Nederland was 3,1 procent voor voriconazol en 4,4 procent voor itraconazol. De resistentiefractie is in Nederland niet overal gelijk en er zijn duidelijk verschillen waar te nemen in regio's sterk gecorreleerd aan type landgebruik, waarover binnenkort meer in een wetenschappelijk publicatie.

Naast de communicatie met burgers, vraagt een citizenscienceproject ook samenwerking met andere partijen binnen de universiteit. Zo is communicatie via een persbericht en met journalisten heel belangrijk om ervoor te zorgen dat de informatie duidelijk, genuanceerd en correct naar buiten wordt gebracht. Daarnaast is de onderzoeker eigenaar van de persoonsgegevens van meer dan 8600 mensen. Om hier goed mee om te gaan moeten AVG-documenten worden opgesteld in overeenstemming met de privacyrichtlijnen en het beleid van de universiteit. Het opzetten van een citizenscienceproject vraagt dus ook andere expertise en planning dan gebruikelijk is bij laboratoriumonderzoek. Toch is dit project binnen een paar maanden van idee naar uitvoering gebracht en met slechts twee promovendi succesvol gerealiseerd en geanalyseerd. Niet alleen zorgt citizenscience voor grootschalige monstername, maar ook voor de unieke kans om mensen te informeren over schimmelresistentie en de gevolgen hiervan. Omdat de betrouwbaarheid van de wetenschap door sommige burgers in twijfel wordt getrokken, kan direct contact van onderzoeker met burgers wellicht positief bijdragen aan het vertrouwen en belang van wetenschappelijk onderzoek in Nederland.

Medische microbiologie heeft altijd een sterke focus gehad op het meten binnen het ziekenhuis en/of direct bij de patiënt. Omdat onderzoek aantoont dat resistentieontwikkeling, zoals bijvoorbeeld bij *A. fumigatus*, niet alleen binnen het ziekenhuis of patiënt plaatsvindt is het belangrijk om de surveillance ook daarbuiten te richten. Succesvolle voorbeelden hiervan zijn rioolwatermonitoring voor het coronavirus door het RIVM of de monitoring van het blauwtongvirus door de NVWA [3,4]. Met een steeds grotere aandacht voor een interdisciplinaire One Health-aanpak, waarbij de leefomgeving, dieren en planten als belangrijke factoren worden geïdentificeerd voor humane gezondheid, kan citizen science bij uitstek een goede methode zijn om op een laagdrempelige en kosteneffectieve wijze wetenschappelijk onderzoek uit te voeren. Er zijn veel voorbeelden van micro-organismen waarvan de ecologische niche nog niet goed in kaart is gebracht en waarbij het daarom lastig

is om verspreiding en transmissie naar de patiënt te voorspellen en effectieve richtlijnen erop aan te passen. Denk hierbij bijvoorbeeld aan *Candida auris*, een gist die overal ter wereld in ziekenhuizen verschijnt enresistent is tegen een of meer klassen antifungale middelen. Wat als we de transmissie van de omgeving naar patiënt van *C. auris* in kaart zouden kunnen brengen door samen te werken met burgers? Daarom zouden we jullie graag eens uitdagen om te kijken hoe Citizen Science in jouw vakgebied bij kan dragen aan grootschalige datacollectie en het begrijpen van transmissieroutes of surveillance van resistentie bij micro-organismen.

Dankbetuiging

Citizen science was tot een jaar geleden voor ons een nieuw avontuur. Zonder de ondersteuning van Arnold van Vliet zou Schimmelradar niet op zo'n effectieve manier uitgevoerd zijn. Tevens willen wij Hylke Kortenbosch bedanken voor zijn enorme werk in het kernteam van Schimmelradar. Daarnaast spraken we hier onze dank uit voor de inzet van alle mensen die zich hebben aangemeld en hebben deelgenomen aan Schimmelradar. Ook dit heeft bijgedragen aan het succes van Schimmelradar.

Referenties

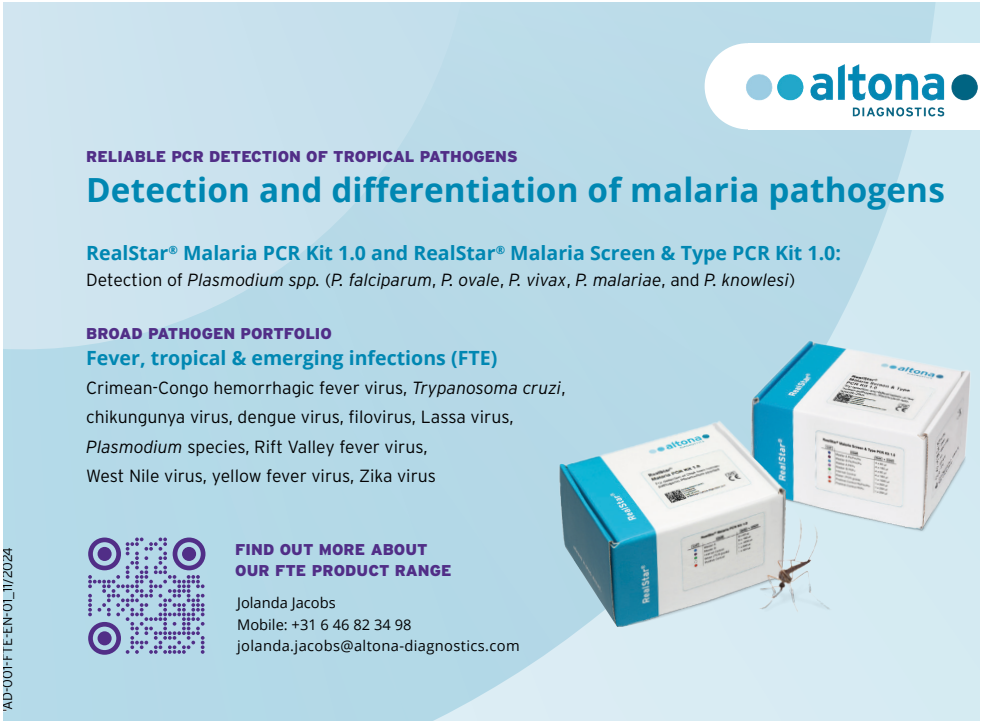
1. Verweij PE, Snelders E, Kema GH, Mellado E, Melchers WJ. Azole resistance in Aspergillus fumigatus: a side-effect of environmental fungicide use? Lancet Infect Dis. 2009;9:789-95.

2. Kortenbosch HH, van Leuven F, van den Heuvel C, Schoustra SS, Zwaan BJ, Snelders E. Catching more air: An effective and simple-to-use air sampling approach to assess aerial resistance fractions in Aspergillus fumigatus. Appl Environ Microbiol. 2024. 24;90:e0027124.

3. Rioolwateronderzoek coronavirus. (2024, 22 juli). RIVM. Https://www.rivm.nl/corona/onderzoeken/rioolwater

4. Blauwtong positief per woonplaats 2024. Kaart | (2024, 22 juli) NVWA. https://www.nvwa.nl/documenten/dier/dierziekten/overige-dierziekten/publicaties/index

(Advertentie)



PROMOTIES

26 september 2024 - E.P. Martínez López

The Association of Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Use in Humans and Animals

Promotor: prof. dr. A. Verbon
Copromotor: dr. J.M. van Rosmalen
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

8 november 2024 - M. Brinkkemper

Multivalent nanoparticle vaccine candidates for sarbecoviruses and HIV-1

Promotor: prof. dr. R. Sanders
Copromotor: dr. K.H.E.W.J. Sliepen
Amsterdam UMC, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

13 november 2024 - K. van der Straten

Unraveling the Humoral Immune Response Following SARS-CoV-2 Infection and Vaccination

Promotor: prof. dr. R. Sanders
Copromotoren: dr. M.J. van Gils en dr. G.J. de Bree
Amsterdam UMC, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

3 december 2024 - L.M.M. Vliex

The gut microbiome and metabolic health in humans: Individualised impact of antibiotic and prebiotic use

Promotoren: prof. dr. E.E. Blaak en prof. dr. J. Penders
Maastricht UMC+, afd. Medische Microbiologie, Infectieziekten en Infectiepreventie en Humane Biologie (NUTRIM).

5 december 2024 - D.J.M. Barnett

Perturbing and protecting the infant gut: exploring the impacts of antibiotics and oligosaccharides on gut microbiota and child health

Promotoren: prof. dr. ir. I. Arts, prof. dr. J. Penders
Maastricht UMC+, afd. Medische Microbiologie, Infectieziekten en Infectiepreventie en Humane Biologie (NUTRIM).

11 december 2024 - X. Li

Exploring the invasive properties of *Staphylococcus aureus*: the battle between *Staphylococcus aureus* and human host defenses

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

Beluister via de reguliere podcastkanalen
de recente aflevering:
Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid

Dit blad is uitgegeven door
de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
december 2024
www.nvmm.nl