

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema: De volgende pandemie

Vogelgriepvirussen

Nipah- en ebolavirussen

Coronavirussen

Candida auris-consensus

Marburgvirus in Rwanda



Ingezonden

Candida auris Nationale Stakeholder Meeting

Verenigingsnieuws

De vernieuwde website van de NVMM

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

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

Hoofredactie
Dr. Bert Mulder

Redactie
Dr. Jarne M. van Hattem, Nicolien M.
Hanemaaijer, dr. Jaap J. van
Hellemont, Maarten Heuvelmans,
Jan A. Kaan, dr. Bob Meek, dr. Simone
Moorlag, dr. Milou Ohm, dr. Janette C.
Rahamat-Langendoen,
Gro L. Vlaspoolder

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

Inhoud

Pagina

Van de redactie

De volgende pandemie 51
Bert Mulder, Jan Kaan

Transmissieroute

"Dat is nu eenmaal mijn waarheid" 53
Ali Auzin

Thema: De volgende pandemie

De veranderende dreiging van A(H5)vogelgriepvirussen 54
voor mens en (zoog)dier
Ron Fouchier

Nipah onder de loep 59
Marjolein Knoester

Ebola onder de loep 65
Felix Geeraedts

Ervaringen tijdens de marburgvirusuitbraak in Rwanda 70
Mariska Kreuger

Komt er een nieuwe coronaviruspandemie? 74
*Tim Breugem, Marion Koopmans, Bas Oude Munnink,
Bart Haagmans*

Ingezonden

Candida auris Nationale Stakeholder Meeting 81
*Chiara de Groot, Auke de Jong, Maaïke van den Beld,
Paul Bijkerk, Monica Wong, Peter Molenaar, Juliëtte Severin,
Andreas Voss, Paul Verweij, Eelco Meijer;
CAUTION-consortium*

Verenigingsnieuws

www.nvmm.nl is vernieuwd 89
Selina van der Vliet, Marina Kapteyn

Promoties & oraties

90

Toelichting bij de cover door Hans den Boer: "Ik probeer een beetje de (on)men-
selijkheid van vaak dodelijke virusepidemieën naar voren te halen. De zwaar
ingepakte hulpverleners die van een andere wereld lijken te komen als schril
contrast met een ebolaslachtoffer. Je kunt er niet altijd bij stilstaan, maar we mogen
niet vergeten dat er achter al deze verhalen "gewone" mensen zitten die plotseling
slachtoffer worden omdat ze in een omgeving en onderomstandigheden leven die
voor ons te vaak een 'ver-van-ons-bedverhaal' zijn."

De volgende pandemie

Bert Mulder, Jan Kaan

Het thema 'De volgende pandemie' met als gastredacteur professor Chantal Rovers heeft zoveel enthousiaste bijdragen van diverse auteurs opgeleverd dat we hiermee twee edities van het *NTMM* kunnen vullen. De april 2025-editie richtte zich vooral op hoe Nederland voorbereid is op een nieuwe epidemische gebeurtenis, in deze juni-editie komt met name een aantal kandidaatpandemieverwekkers aan bod.

In de vorige eeuw bewees een aantal pandemie-uitbraken met influenzavirussen dat deze groep ook een belangrijke kandidaat voor een volgende pandemie is. Voorafgaand aan de SARS-CoV-2-pandemie, werden influenzavirussen vaak als voornaamste kandidaat genoemd. Ron Fouchier beschrijft in deze *NTMM*-editie de wereldwijd sterk bewegende vogelgriepinfecties. De kans op epidemische verspreiding bij de mens neemt toe, waarbij de afnemende surveillance in de VS wellicht momenteel de grootste dreiging vormt.

Een minder waarschijnlijke dreiging vormen de paramyxovirussen nipa en ebola. Zij zijn bekend uit Aziatische en Afrikaanse landen en het is niet denkbeeldig dat ze het Europese vasteland bereiken. Een deel van de gevallen verloopt subklinisch, hetgeen de verspreiding vergemakkelijkt. Marjolein Knoester en Felix Geeraedts schrijven over deze ziektebeelden en hun epidemiologie.

Naast het ebolavirus kan ook het marburgvirus virale hemorragische koorts veroorzaken. Mariska Kreuger, al jaren als arts-microbioloog werkzaam in Afrika, beschrijft een uitbraak van het marburgvirus in twee grote ziekenhuizen in Kigali, de hoofdstad van Rwanda. Het betreft gelukkig een beperkte uitbreiding van de vaak dodelijke infectie, onder omstandigheden waarin diagnostiek en therapie beperkt voorhanden zijn.

Nadat deze eeuw al SARS-CoV-1 en MERS ten tonele kwamen heeft de recente SARS-CoV-2-pandemie bewezen dat de coronavirusgroep een belangrijke kandidaat-pandemieverwekker vormt. In het artikel

van Breugem en coauteurs wordt inzicht geboden waarom de merbecovirussen (MERS-CoV) en de sarbecovirussen (SARS-CoV-2) met extra interesse moeten worden bekeken in het licht van een mogelijke nieuwe pandemie (SARS-CoV-3).

In *Medisch Contact* verscheen in coronatijd een column* van Miquel Ekkelenkamp onder de titel "De schimmels gaan ons allemaal opeten".

Inmiddels zien we ook in Nederland nieuwe mycologische verwekkers het toneel betreden. Op 17 januari vond een werkvergadering plaats in het RIVM over de consensus over behandeling en beleid rond *C. auris*. Het uitgebreide verslag wordt door Chiara de Groot en medeschrijvers gepresenteerd namens het CAUTION-consortium.

De *Transmissieroute* komt van de hand van Ali Auzin en hij beschrijft het groeiende fenomeen van des-informatie.

*De column van Miquel Ekkelenkamp is te lezen via: *Miquel Ekkelenkamp. De schimmels gaan ons allemaal opeten. Medisch Contact 22 juli 2022.*

Fast microbial identification and same-day strain typing



MALDI Biotyper® sirius System

The original - often imitated, never duplicated

- Microorganism identification within minutes from culture, covering thousands of species
- Analysis of up to 600 samples/hour
- Direct identification from positive blood cultures within 15-20 minutes
- With resistance detection applications

IR Biotyper®

Fast, easy and cost-effective

- Real-time microbial strain typing, TTR < 3hrs from culture
- Universally applicable to bacteria and yeasts
- State-of-the-art classification models by Artificial Neural Networks (ANN) and Support Vector Machine (SVM)
- Seamless data connection to the MALDI Biotyper® and LIMS

Not for use in clinical diagnostic procedures.

For more information please visit www.bruker.com/microbiology

Please contact your local representative for availability in your country.

"Dat is nou eenmaal mijn waarheid"

Ali Auzin

"Dat is nou eenmaal mijn waarheid", zegt een vriendin van ons terwijl ze tegenover ons op de bank zit. We hebben het over de zoveelste complottheorie. Persoonlijk vind ik deze theorieën fascinerend, de intrige ervan, het mysterie. Veel spannender dan het dagelijks leven; maar ik stoor mij onbedoeld aan haar uitspraak 'mijn waarheid'. Wat betekent dat überhaupt? Definities van waarheid zoeken is een aparte tak binnen de filosofie, een van de meest bekende varianten is de neoklassieke correspondentietheorie. Deze stelt dat beweringen waar zijn als ze de werkelijkheid accuraat beschrijven. Je zou het ook een objectieve waarheid kunnen noemen. Dit past ook het beste in het wereldbeeld van de gemiddelde wetenschappelijk geschoolde professional. We kennen allemaal echter ook persoonlijke, culturele of politieke waarheden. Zo heb ik altijd geleerd om iemand een hand te geven als je per ongeluk met je voet tegen iemands hiel aan komt, anders krijg je ruzie. Dit is er van jongs af aan zo ingesleten, dat ik tegenwoordig automatisch al mijn hand uitsteek en een beetje zenuwachtig word als ik dit niet doe. Als ik dit aan Nederlandse vrienden vertel, dan word ik een beetje raar aangekeken, maar het wordt door veel mensen binnen mijn Afghaanse cultuur toch als waarheid geacht. In het nieuws zien we regelmatig politieke waarheden, waarheden van de massa's, die begonnen als een statement en zo vaak zijn herhaald dat grote groepen mensen dit nu geloven. Je zou ze subjectieve waarheden kunnen noemen. "We hebben een asielcrisis", "de verkiezing was gestolen", "tariffs worden betaald door het land dat exporteert". Die uitspraken worden door grote groepen gedragen, terwijl deze stellingen in tegenstelling tot objectieve waarheden worden ontkracht door feiten. Er is een opvangcrisis, deels in stand gehouden door woningtekorten en falend asielbeleid, er komen nu niet meer asielzoekers ons land in dan in de jaren negentig toen een kleine Ali met zijn familie een Nederlands azc betrad. De verkiezingen zijn niet gestolen, er is feitelijk bewijs dat Trump verloren had in 2020. Tariffs of invoerrechten zijn toch echt voor de rekening van de

importerende entiteit, wat men nu in de VS langzaamaan terugziet in de rekening die men krijgt van Temu en Shein. Ik heb vaker iemand geen hand gegeven nadat er voet-hielcontact was, zonder ruzie gekregen te hebben. Subjectieve waarheden zijn lang niet altijd gebaseerd op feiten. In ons vakgebied hebben we ook intrigerende waarheden die in de kliniek rondwaren of van microbioloog naar aios worden overgedragen. "Liever geen cotrimoxazol voor abcessen", "IV-behandeling is beter dan oraal", "langer antibiotisch behandelen is beter dan kort voor de uitkomsten van een patiënt". Brad Spellberg, een Amerikaanse infectioloog, heeft tijdens de laatste ESCMID-global een mooi praatje gegeven waarin de laatste twee van deze 'waarheden' opnieuw aan de tand werden gevoeld. Bacteriën weten niet of een middel oraal of iv is gegeven, zo stelt hij, je hebt een werkzaam antibioticum in een adequate concentratie nodig. Een objectieve waarheid. Hij heeft een hele site opgezet waar RCT's en systematic reviews worden verzameld over orale vs IV-therapieën en kortere antibioticumkuren voor behandeling. Maar we zien hiervan amper iets terug in onze heilige richtlijnen. Soms overweeg ik tijdens een consult om korter te behandelen, gesteund door Spellbergs lijst aan literatuur. Maar dan bekruipt mij weer dat zenuwachtige gevoel dat ik ook krijg bij een hiel-voetcontact en bezwijk ik toch voor de richtlijnen. Misschien moet ik werken aan mijn ruggengraat.

De pen voor de volgende *Transmissieroute* geef ik door aan Michael Rodgers.

De veranderende dreiging van A(H5)-vogelgriepvirussen voor mens en (zoog)dier

Ron Fouchier

Samenvatting

In 1997 werd in Hongkong voor het eerst vastgesteld dat hoogpathogene vogelgriepvirussen van het A(H5)-subtype infecties kunnen veroorzaken bij mensen, soms met fatale afloop. De nakomelingen van dit virus circuleren tot de dag van vandaag wereldwijd in pluimvee en wilde vogels en recent ook steeds vaker in wilde en gehouden zoogdieren. De laatste, hoogst onverwachte, gebeurtenis rond A(H5)-virussen betreft de massale uitbraken onder melkkoeien in de Verenigde Staten (VS) sinds 2024. Doordat grote hoeveelheden virus worden uitgescheiden via melk vindt efficiënte transmissie plaats tussen koeien tijdens het melken. Daarbij worden andere boerderijdieren zoals kippen, huiskatten en knaagdieren besmet, vaak met dodelijke afloop. Ook worden mensen herhaaldelijk geïnfecteerd, vooralsnog meestal leidend tot milde luchtwegklachten en oogontstekingen. Deze situatie is hoogst onwenselijk, en is vooralsnog niet onder controle. Door de veelvuldige infecties van zoogdieren en mensen bestaat de kans dat door natuurlijke selectie virusvarianten ontstaan die beter in staat zijn tot infectie en transmissie onder zoogdieren, mogelijk ook bij mensen. Ik bespreek hier deze toegenomen risico's van A(H5)-vogelgriepvirussen voor mens en dier.

Summary

In 1997 in Hong Kong, it was shown for the first time that highly pathogenic avian influenza viruses of the A(H5) subtype can cause infections in humans, sometimes with fatal outcomes. The descendants of this virus continue to circulate worldwide in poultry and wild birds until today and have also been detected frequently in wild and domesticated mammals recently. The most recent, highly unexpected, event involving A(H5) viruses concerns the massive outbreaks in dairy cows in the United States in 2024. Due to the large

quantities of virus excreted through milk, efficient transmission occurs between cows during milking. Other farm animals such as chickens, domestic cats, and rodents also become infected, often with fatal outcome. Humans are also repeatedly infected, though so far, this usually leads to mild respiratory symptoms and eye infections. This situation is highly undesirable and has not yet been brought under control. Due to the frequent infections in mammals and humans, there is a risk that virus variants could emerge through natural selection that are better able to infect and transmit between mammals, possibly even humans. Here, I discuss the increased risks posed by A(H5) avian influenza viruses to humans and animals.

Intro

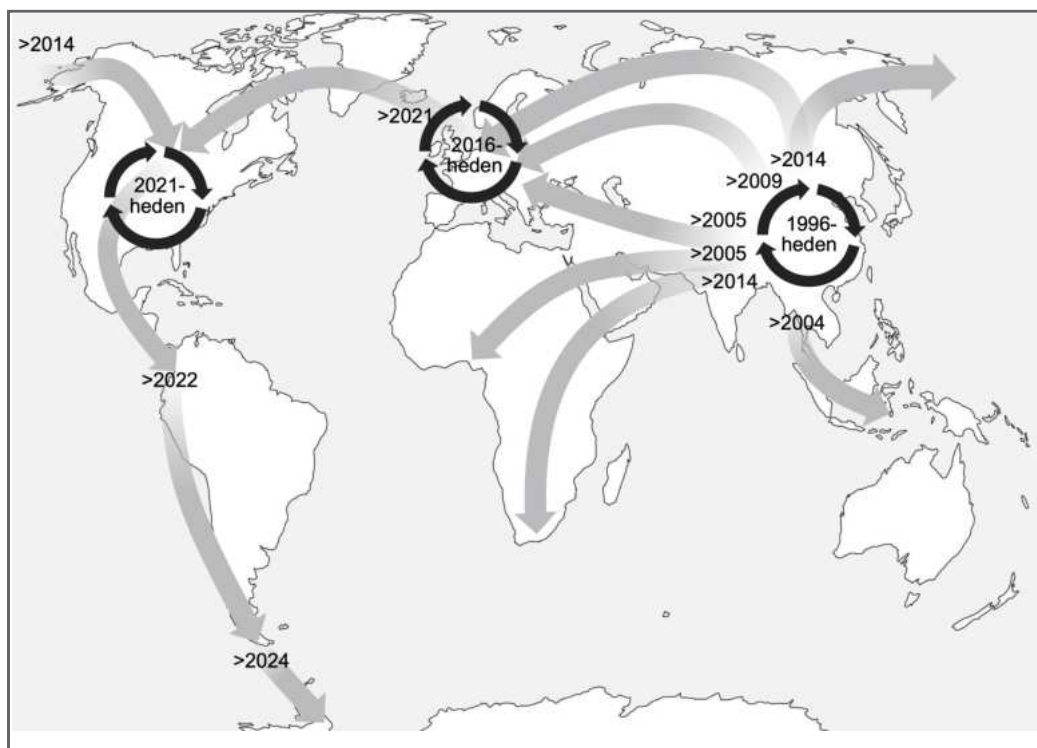
In 1997 deden Jan de Jong en Eric Claas in het laboratorium van Ab Osterhaus de bijzondere ontdekking dat er in Hong Kong een kind was overleden aan een hoogpathogeen aviariair influenza (HPAI)-virus van het H5N1-subtype, ofwel H5N1-vogelgriep [1]. Dat was bijzonder omdat tot dat moment gedacht werd dat vogelgriepvirussen niet in staat waren ernstige ziekte en sterfte bij mensen te veroorzaken. Toen er later dat jaar nog 17 humane besmettingen optraden, waarvan opnieuw vijf met fatale afloop, werd voor een mogelijke pandemie gevreesd [1]. Al snel werd duidelijk dat vogelmarkten waar levend pluimvee werd verkocht, de bron waren van de humane besmettingen, waarop de autoriteiten in Hong Kong besloten om alle pluimvee te ruimen en de vogelmarkten tijdelijk te sluiten [2].

Erasmus MC Rotterdam, afdeling Viroscience,
prof. dr. R.A.M. Fouchier, viroloog.
Correspondentieadres: r.fouchier@erasmusmc.nl

Door die maatregelen werd het H5N1-vogelgriepvirus in Hong Kong uitgeroeid en werden nieuwe humane besmettingen voorkomen. Helaas bleek niet veel later dat het virus afkomstig was van het Chinese vasteland, waar het nog altijd voor problemen zorgt. Een retrospectieve studie toonde aan dat het virus in ieder geval al aanwezig was bij gehouden ganzen in Guangdong in China in 1996 [3]. De 'nakomelingen' van deze virussen staan bekend als de A/Goose/Guangdong/1996-lijn (GsGd) van H5-virussen, die tot de dag van vandaag wereldwijd steeds voor nieuwe problemen zorgt. Ik schets hier in vogelvlucht de historie, en daarna gedetailleerder de veranderde dreiging voor zoogdieren, inclusief mensen. Vanaf 2001 werden GsGd-H5-virussen opnieuw gedetecteerd in Hong Kong, ditmaal bij wilde vogels

[4]. Dat bleek achteraf een voorbode voor een langdurige en nog altijd aanhoudende periode van virusverspreiding over grote afstanden. Door handel in pluimvee producten en vervolgens ook via de trek van wilde vogels verspreidde het virus zich tussen 2004 en 2006 eerst snel in Azië en vervolgens ook naar landen in Afrika en Europa (zie *figuur 1*). In sommige landen in Azië en Afrika is het virus sindsdien nooit meer weggeweest, en werd de ziekte enzoötisch verklaard. Met name in de landen waar pluimvee producten een onmisbare eiwitbron vormen voor mensen werd ervoor gekozen om de impact van vogelgriep niet te beperken door te ruimen, maar door pluimvee te vaccineren en hygiënemaatregelen te treffen bij pluimveebedrijven en op markten.

Figuur 1. Globale verspreiding van A(H5)-vogelgriepvirussen van de GsGd-lijn.



Belangrijke golven van internationale verspreiding van virussen van de A/Goose/Guangdong/1996-lijn van 1996 tot 2024. Van 1996 tot 2004 vond verspreiding hoofdzakelijk plaats in Zuidoost-Azië door handel van pluimvee en pluimvee producten. Daarna speelden trekvogels een steeds belangrijkere rol bij de verspreiding van virus over grote afstanden. Door langdurige circulatie van virus onder wilde vogels in Europa sinds 2016 en Noord-Amerika sinds 2021, worden nieuwe virusvarianten vanuit deze regio's ook via vogeltrek naar andere gebieden verplaatst. Gemaakt met Biorender (2025). (Bron: Bea Bellido-Martin, Erasmus MC).

Deze maatregelen bleken echter onvoldoende om het virus uit te roeien [2]. Het gevolg daarvan is dat sindsdien, vooral vanuit China, nu en dan nieuwe 'golven' van GsGd-H5-virussen met de vogeltrek over het oostelijk halfrond worden verspreid [5]. Dit is deels te wijten aan de manier waarop veel tamme eenden, ganzen en kippen worden gehouden in delen van Azië; buiten scharrelend op het erf of in (rijst)velden, waardoor veelvuldig contact optreedt met wilde soortgenoten die het virus vervolgens over grote afstand kunnen verspreiden. Herhaaldelijk bleken uitbraken onder wilde vogels die gepaard gingen met massale sterfte in de gebieden rond het Qinghai-meer in China en het bekken van Uvs Nuur in Mongolië, een vroege indicator voor virusspreiding via de vogeltrek [6].

Vanaf 2005 werd ook Europa herhaaldelijk getroffen door GsGd-H5-virussen. Er is weliswaar geen rechtstreekse vogeltrekverbinding tussen China en Europa, maar virussen kunnen onze regio toch bereiken doordat de broedgebieden van diverse trekvogels (bijvoorbeeld eenden en ganzen) uit Azië en Europa overlappen in Rusland. In de winters van 2005 tot 2009 werden diverse landen van Zuidoost- tot Centraal-Europa voor het eerst getroffen, waarschijnlijk door vogeltrek vanuit de Zwarte Zeeregio [7]. Nederland bleef in deze periode vrij van GsGd-H5-virusinfecties. Tot 2014 bleef het daarna relatief rustig, met meldingen van virusinfecties beperkt tot Oost-Europa [6].

Vanaf de winter 2014-2015 verspreidden GsGd-H5-virussen zich opnieuw over Europa. Vanaf dat moment betrof het virussen van 'clades' 2.3.4.4a en 2.3.4.4b, waarvan de laatste tot vandaag de dag nagenoeg wereldwijd voor problemen zorgt [6,8]. De indeling van GsGd-H5-virussen in 'clades' op basis van genetische lijnen die zich sinds 1996 hebben afgesplitst in de stamboom van A(H5), wekt echter onterecht de indruk dat we vanaf 2014 steeds te maken hebben met hetzelfde vogelgriepvirus. Het tegendeel is waar, want de virussen die opdoken vanaf 2014 hadden vaak een veranderde genoomsamenstelling doordat ze in wilde vogelpopulaties frequent genen uitwisselden ('reassorteerden') met laagpathogene aviaire influenza (LPAI)-virussen die van nature voorkomen bij wilde vogels. Hierbij werd niet alleen het neuraminidasegen uitgewisseld, wat terug is te zien in de veranderde subtype-aanduiding (H5N1, H5N8, H5N6, H5N5, etc.), maar ook vaak andere genen van het virus [9]. De vele genoom-reassorteringen hebben

er mogelijk aan bijgedragen dat de GsGd-H5-virussen van clade 2.3.4.4b zich langdurig in wilde vogelpopulaties hebben gehandhaafd, hoewel dat lastig te bewijzen is [6].

De uitbraken in Europa met clade 2.3.4.4b-virussen hadden een ongekeerde intensiteit en impact op zowel pluimvee als wilde vogels. In de periode 2014-2021 bleven deze uitbraken voornamelijk beperkt tot het najaar en de winter, de periode waarin eenden en ganzen in ons land overwinteren. Vanaf 2022 bleven de virussen echter jaarrond aanwezig bij broedvogels in Noordwest-Europa, wat bijvoorbeeld leidde tot massale uitbraken onder sterns en kokmeeuwen in Nederland. Tijdens deze periode van enzoötische viruscirculatie in Nederland werden roofvogels en aaseters frequenter blootgesteld dan voorheen, wat vaak dodelijke slachtoffers veroorzaakte, bijvoorbeeld onder buizerds en slechtvalken [10].

Eind 2021 werden ook Canada en de VS opnieuw getroffen door uitbraken van clade 2.3.4.4b-virussen bij wilde vogels en pluimvee. Genetische analyses lieten zien dat het virus de Atlantische Oceaan was overgestoken vanuit Noordwest-Europa, waarschijnlijk via vogeltrek over IJsland en Groenland [11]. Daarna verspreidden de virussen zich in 2022 via wilde vogels naar Zuid-Amerika en eind 2023 werden vervolgens uitbraken gemeld in de zuidelijke punt van Zuid-Amerika waarna het virus in februari 2024 ook voor het eerst Antarctica bereikte (zie *figuur 1*) [12]. De impact op dierpopulaties aldaar is vooralsnog niet goed in kaart gebracht.

Door de massale ziekte en sterfte onder wilde vogels werden niet alleen roofvogels maar ook vleesetende zoogdieren veelvuldig getroffen, zoals marters en vossen in Nederland [13]. Wereldwijd werden zo inmiddels meer dan 80 zoogdiersoorten geïnfecteerd [14]. Bij zeezoogdieren leidde dit in Noord- en Zuid-Amerika tot grote uitbraken, waarbij het virus waarschijnlijk tussen zoogdieren onderling werd overgedragen. De grootse uitbraken waren die onder 30.000 zeeleeuwen in 2022-2023 en in 17.000 zeeolifanten in 2023, beide in Zuid-Amerika [15,16]. In Europa zagen we ook grootschalige verspreiding tussen zoogdieren, maar dan bij gehouden dieren in pelsfokkerijen in Spanje en Finland [17,18]. In Nederland was de pelsfokkerij al tijdens de Covid-19-pandemie gestopt vanwege grootschalige uitbraken van SARS-CoV-2. In Polen werd een groot aantal huiskatten geïnfecteerd doordat gecontamineerd vlees terecht was gekomen in kattenvoer, maar hier was dus

geen sprake van massale virustransmissie tussen zoogdieren onderling [19].

De meest opzienbarende en misschien ook wel meest verontrustende uitbraak vanuit volksgezondheidsperspectief werd gerapporteerd in de VS, bij melkkoeien [20]. Van melkkoeien was niet bekend dat ze bevattelijk zijn voor influenza A-virus. Sinds maart 2024 worden infecties gemeld bij melkkoeien waarbij enorme hoeveelheden infectieus virus in melk en uiers werden gevonden [21]. Het virus verspreidde zich razendsnel over meer dan 1000 melkveebedrijven in 17 staten (11 april 2025) [22], vooral door het verplaatsen van besmette koeien naar eerder virusvrije boerderijen. Bij deze uitbraken gingen ook huiskatten en knaagdieren dood en werd virus overgedragen naar pluimveehouderijen [20,22]. Experimentele infecties bij melkkoeien lieten zien dat het virus kan worden overgedragen tussen uiers via melkmachines [23]. Hoewel hier dus overdracht van virus tussen zoogdieren plaatsvindt, is in dit geval geen sprake van natuurlijke overdracht maar van overdracht door menselijk handelen. Daaruit zouden we kunnen concluderen dat deze uitbraak te stoppen zou moeten zijn door (mogelijk) besmette koeien niet meer te verplaatsen, hygiëne te betrachten bij het melkproces, en de uitbraak lokaal in iedere boerderij te laten uitdoven [24]. De werkelijkheid is echter dat melkmachines lastig te desinfecteren zijn en dat er vooralsnog niet erg rigoureuus werd ingegrepen, mogelijk gedreven door economische belangen en gefaciliteerd door het ontbreken van een nationaal actieplan. Het is echter belangrijk om de GsGd-H5-virussen alsnog zo snel mogelijk uit te roeien in de veestapel in de VS, omdat langdurige enzoötische circulatie van virus onder koeien ook een langdurige bedreiging vormt voor de gezondheid van mens en dier en voor de voedselzekerheid.

Sinds 1997 werden wereldwijd meer dan 1000 gevallen van GsGd-H5-virusinfecties bij mensen aan de WHO gemeld [25]. De meeste mensen hadden direct contact gehad met pluimvee op veehouderijen, op markten met levend pluimvee, bij de slacht, tijdens ruiming en door consumptie van rauwe of onvoldoende verhitte pluimvee producten. Vooral tussen 2004 en 2017 werden veel humane besmettingen gemeld bij uitbraken onder pluimvee in Azië en Afrika. Na 2017 leek de frequentie van meldingen af te nemen maar die trend is inmiddels gekeerd. Tussen maart 2024 en

april 2025 waren er alleen al in de VS 70 besmettingen, waarvan 41 na blootstelling aan besmette koeien en 24 na blootstelling aan kippen (bron bij 5 onbekend) [22]. In Azië en Afrika werden door de jaren heen vaak ernstige ziektebeelden gemeld van mensen die ernstige luchtwegaandoeningen ontwikkelden, vaak met fatale afloop. Neurologische en gastro-intestinale symptomen en meervoudig orgaanfalen werden ook vaak gemeld. In de VS worden daarentegen vooralsnog hoofdzakelijk infecties met een mild ziektebeeld gemeld, bestaande uit conjunctivitis en/of lichte luchtwegklachten [26]. Het is onduidelijk of dit mildere beeld komt door de andere route van blootstelling, een betere monitoring met grotere kans op detectie van asymptomatische en milde infecties, specifieke eigenschappen van de virussen in de VS, of andere oorzaken. Wel is bekend, op basis van seroprevalentiestudies, dat in Azië en Afrika een groot aantal milde infecties wordt gemist en dus niet wordt gemeld aan de WHO [27]. Een recente melding van een kind met een ernstig ziektebeloop na GsGd-H5-virusinfectie in Canada mag hier niet ongenoemd blijven. De bron van deze infectie is vooralsnog onbekend [28]. Op 6 januari 2025 werd bovendien een eerste humane infectie met dodelijke afloop gemeld in de VS na blootstelling aan besmet pluimvee.

De nieuwe, grote zorgen rond de recente toename van GsGd-H5-virusinfecties bij mensen en andere zoogdieren, waaronder bedrijfsmatig gehouden dieren zoals nertsen, koeien en varkens, kunnen natuurlijk niet los worden gezien van de permanente pandemische dreiging door influenzavirussen van dierlijke oorsprong. Influenzapandemieën treden circa elke 30 jaar op wanneer virussen van dieren na een zoönotische infectie efficiënt tussen mensen worden overgedragen. Om een pandemie te veroorzaken moeten de dierlijke influenzavirussen een groot aantal gastheerspecifieke barrières doorbreken, waardoor niet elke zoönose direct leidt tot een pandemische dreiging. Zo moeten dierlijke virussen veranderen om 1) beter te binden aan de cellen in de luchtweg; 2) pH-stabiel te zijn in lucht en luchtwegen van mensen; 3) het genoom beter te vermenigvuldigen in humane cellen, bij relatief lage temperatuur; 4) resistentie op te bouwen tegen mens-specifieke restrictiefactoren (bijvoorbeeld mucus of interferon-gereguleerde MxA-expressie); 5) efficiënt de geïnfecteerde humane cel te verlaten, en vervolgens weer nieuwe cellen te kunnen binnendringen; en 6) ons aangeboren en aangeleerde

immuunsysteem te omzeilen [29,30]. Hoewel ieder van deze stappen adaptaties vergen in het virus die gezamenlijk statistisch onwaarschijnlijk zijn [31], wordt deze kans groter wanneer grote aantallen zoogdieren worden geïnfecteerd, waarbij een langdurig proces van natuurlijke selectie kan optreden van virusvarianten met verbeterde eigenschappen. Daarbij komt dat influenzavirussen van dieren kunnen reassorteren met virussen van mensen, waardoor tegelijkertijd een aantal genotypische en fenotypische veranderingen snel kunnen optreden. Een hogere frequentie van zoönosen en infectie van diverse zoogdieren betekent ook een grotere kans op reassortering. Kortom, de uitbraken onder pluimvee, maar zeker die onder zoogdieren (gehouden en wild) kunnen maar beter zo snel mogelijk worden bestreden in het kader van pandemiepreventie.

Dankbetuiging

Ik dank Bea Bellido-Martin, Erasmus MC Rotterdam, voor input van data en ideeën voor de getoonde figuur.

Referenties

1. de Jong JC, Claas ECJ, Osterhaus ADME, Webster RG, Lim WL. A pandemic warning? *Nature*. 1997;389:554.
2. Sims LD. Lessons learned from Asian H5N1 outbreak control. *Avian Dis*. 2007;51:174-81.
3. Xu X, Subbarao K, Cox NJ, Guo Y. Genetic Characterization of the Pathogenic Influenza A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) Virus: Similarity of Its Hemagglutinin Gene to Those of H5N1 Viruses from the 1997 Outbreaks in Hong Kong. *Virology*. 1991;261:15-9.
4. Ellis TM, Bousfield RB, Bissett LA, et al. Investigation of outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in waterfowl and wild birds in Hong Kong in late 2002. *Avian Pathol*. 2004;33:492-505.
5. Xie R, Edwards KM, Wille M, et al. The episodic resurgence of highly pathogenic avian influenza H5 virus. *Nature*. 2023;622:810-7.
6. Verhagen, J. H., Fouchier, R. A. M. & Lewis, N. Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses at the Wild–Domestic Bird Interface in Europe: Future Directions for Research and Surveillance. *Viruses*. 2021;13:212.
7. Reperant LA, Fucker NS, Osterhaus AD, Dobson AP, Kuiken T. Spatial and temporal association of outbreaks of H5N1 influenza virus infection in wild birds with the 0 degrees C isotherm. *PLoS Pathog*. 2010;6:e1000854.
8. Smith GJD, Donis RO, WHO/OIE/FAO H5 Evolution Working Group. Nomenclature updates resulting from the evolution of avian influenza A(H5) virus clades 2.1.3.2a, 2.2.1, and 2.3.4 during 2013-2014. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9:271-6.
9. Lycett SJ, Pohlmann A, Staubach C, et al. Genesis and spread of multiple reassortants during the 2016/2017 H5 avian influenza epidemic in Eurasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:20814-25.
10. Caliendo V, Kleyheeg E, Beerens N, et al. Effect of 2020-21 and 2021-22 Highly Pathogenic Avian Influenza H5 Epidemics on Wild Birds, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2024;30:50-7.
11. Caliendo V, Lewis NS, Pohlmann A, et al. Transatlantic spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 by wild birds from Europe to North America in 2021. *Sci Rep*. 2022;12:11729.
12. Banyard AC, Bennison A, Byrne AMP, et al. Detection and spread of high pathogenicity avian influenza virus H5N1 in the Antarctic Region. *Nat Commun*. 2024;15:7433.
13. Chestakova IV, van der Linden A, Bellido Martin B, et al. High number of HPAI H5 virus infections and antibodies in wild carnivores in the Netherlands, 2020-2022. *Emerg Microbes Infect*. 2023;12:2270068.
14. <https://www.fao.org/animal-health/situation-updates/global-aiv-with-zoonotic-potential/bird-species-affected-by-h5nx-hpai/en>.
15. Ulloa M, Fernández A, Ariyama N, et al. Mass mortality event in South American sea lions (*Otaria flavescens*) correlated to highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1 outbreak in Chile. *Vet Q*. 2023;43:1-10.
16. Peacock T, Moncla L, Dudas G, et al. The global H5N1 influenza panzootic in mammals. *Nature*. 2024 Online ahead of print.
17. Agüero M, Monne I, Sánchez A, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022. *Euro Surveill*. 2023;28:2300001.
18. Kareinen L, Tammiranta N, Kauppinen A, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infections on fur farms connected to mass mortalities of black-headed gulls, Finland, July to October 2023. *Euro Surveill*. 2024;29:2400063.
19. Rabalski L, Milewska A, Pohlmann A, et al. Emergence and potential transmission route of avian influenza A (H5N1) virus in domestic cats in Poland, June 2023. *Euro Surveill*. 2023 28:2300390.
20. Burrough ER, Magstadt DR, Petersen B, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Clade 2.3.4.4b Virus Infection in Domestic Dairy Cattle and Cats, United States, 2024. *Emerg Infect Dis*. 2024;30:1335-43.
21. Guan L, Eisfeldt AJ, Pattinson D, et al. Cow's Milk Containing Avian Influenza A(H5N1) Virus - Heat Inactivation and Infectivity in Mice. *N Engl J Med*. 2024;391:87-90.
22. <https://www.cdc.gov/bird-flu/situation-summary/index.html>
23. Halwe NJ, Cool K, Breithaupt A, et al. H5N1 clade 2.3.4.4b dynamics in experimentally infected calves and cows. *Nature*. 2024 Online ahead of print.
24. Lewis N, Beer M. Stop H5N1 influenza in US cattle now. *Science*. 2024;385:123.
25. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20241025.pdf
26. Garg S, Reinhart K, Couture A, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus Infections in Humans. *N Engl J Med*. 2025;392:843-54.
27. Chen X, Wang W, Wang Y, et al. Serological evidence of human infections with highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18:377.
28. Jassem AN, Roberts A, Tyson J, et al. Critical Illness in an Adolescent with Influenza A(H5N1) Virus Infection. *N Engl J Med*. 2025;392:927-9.
29. Linster M, van Boheemen S, de Graaf M, et al. Identification, characterization, and natural selection of mutations driving airborne transmission of A/H5N1 virus. *Cell*. 2014;157:329-39.
30. Long JS, Mistry B, Haslam SM, Barclay WS. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:67-81.
31. Russell CA, Fonville JM, Brown AE, et al. The potential for respiratory droplet-transmissible A/H5N1 influenza virus to evolve in a mammalian host. *Science*. 2012;336:1541-7.

Nipah onder de loep

Marjolein Knoester

Samenvatting

In dit artikel wordt beschreven waarom het Nipah-virus (NiV) door experts wordt beschouwd als een potentieel pandemisch virus en hoe paraatheid en respons kunnen worden bevorderd.

NiV behoort tot de familie *Paramyxoviridae* en wordt voornamelijk overgedragen door fruitvleermuizen. Het virus werd voor het eerst ontdekt in 1998 in Maleisië en heeft sindsdien uitbraken veroorzaakt in Zuid- en Zuidoost-Azië. NiV kan worden overgedragen via lichaamsvloeistoffen van geïnfecteerde vleermuizen, dieren of mensen. De symptomen bij mensen variëren van koorts en hoofdpijn tot ernstige encefalitis en respiratoire problemen. De mortaliteit varieert tussen 40 en 75 procent, afhankelijk van de clade en de beschikbaarheid van medische zorg.

Er zijn momenteel geen geregistreerde vaccins of behandelingen beschikbaar voor NiV, waardoor de focus ligt op preventie en paraatheid. De WHO heeft NiV aangemerkt als een 'high-risk priority disease' en benadrukt het belang van een One Health-benadering, waarbij mens, dier en milieu in ogenschouw worden genomen. Informatievoorziening, surveillance, snelle diagnostiek, kennis over infectiepreventie en onderzoek naar vaccins en medicatie zijn cruciaal om uitbraken te voorkomen en te beheersen.

Hoewel NiV momenteel geen directe pandemische dreiging vormt, is internationale samenwerking van belang om ervoor te zorgen dat wereldwijd wordt geïnvesteerd in paraatheid en respons.

Abstract

This article describes why Nipah virus (NiV) is considered by experts to be a potential pandemic virus and how preparedness and response can be promoted.

NiV belongs to the *Paramyxoviridae* family and is primarily transmitted by fruit bats. The virus was first

discovered in 1998 in Malaysia and has since caused outbreaks in South and Southeast Asia. NiV can be transmitted through bodily fluids of infected bats, animals, or humans. Symptoms in humans range from fever and headache to severe encephalitis and respiratory distress. Mortality varies between 40 and 75 percent, depending on the viral clade and the availability of medical care. Currently, there are no registered vaccines or treatments available for NiV, which is why the focus is on prevention and preparedness. The WHO has designated NiV as a 'high-risk priority disease' and emphasizes the importance of a One Health approach, considering humans, animals and the environment. Information on dissemination, surveillance, rapid diagnostics, knowledge of infection prevention, and research into vaccines and medications are crucial to prevent and control outbreaks.

Although NiV does not currently pose a direct pandemic threat, international cooperation is essential to ensure that preparedness and response are globally invested in.

Inleiding

Zou het Nipahvirus (NiV) een volgende pandemie kunnen veroorzaken? Toen ik in Washington een museum bezocht, vond ik in een zaaltje ver weg van de dinoskeletten een uitbraaksimulator. Je kon een rol aannemen en samen met andere museumbezoekers een uitbraak proberen in te dammen.

Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groningen, dr. M. Knoester, arts-microbioloog met aandachtsgebied virologie.

Correspondentieadres: m.knoester@umcg.nl.

In deze simulatie bleek het te gaan om een NiV-uitbraak. Ook in interviews met experts over een toekomstige pandemie wordt NiV regelmatig genoemd als kandidaatvirus. Genoeg reden om eens nader te bekijken waarom NiV als risico wordt gezien en welke maatregelen er worden genomen in het kader van preventie en paraatheid.

Nipahvirus

NiV behoort tot de familie *Paramyxoviridae* en het geslacht *Henipavirus*. Het is een RNA-virus met een enkelstrengs, gesegmenteerd genoom. Het natuurlijke reservoir van NiV is de fruitvleermuis uit de *Pteropodidae*-familie, species *Pteropus* [1,2]. Deze vleermuis komt vooral voor in Azië, Oost-Afrika en Australië [3]. Diverse dieren zoals varkens, paarden, geiten en katten kunnen dienen als intermediaire gastheer [3].

NiV werd voor het eerst ontdekt in 1998 in Maleisië,

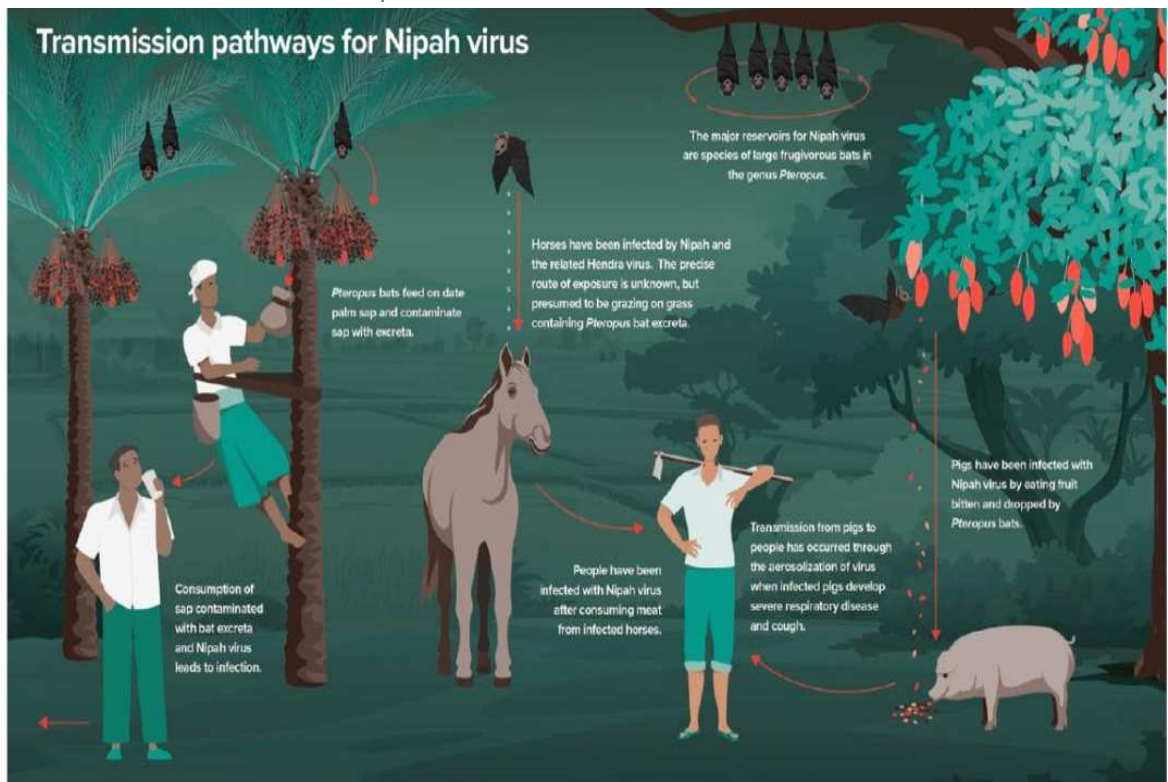
waar het een uitbraak veroorzaakte onder varkens en mensen. Het virus is vernoemd naar het dorp Sungai Nipah, waar een van de eerste uitbraken plaatsvond. Sindsdien zijn er bijna jaarlijks uitbraken gemeld in Zuid- en Zuidoost-Azië, in landen zoals Bangladesh, India, Singapore en de Filipijnen. Deze uitbraken zijn relatief kleinschalig met tientallen tot honderden getroffen [1-4].

Er zijn twee clades beschreven: clade NiV-My, die vooral voorkomt in Maleisië en clade NiV-Bd, die vooral gerelateerd wordt aan uitbraken in Bangladesh en India [1,3,5].

Transmissieroute

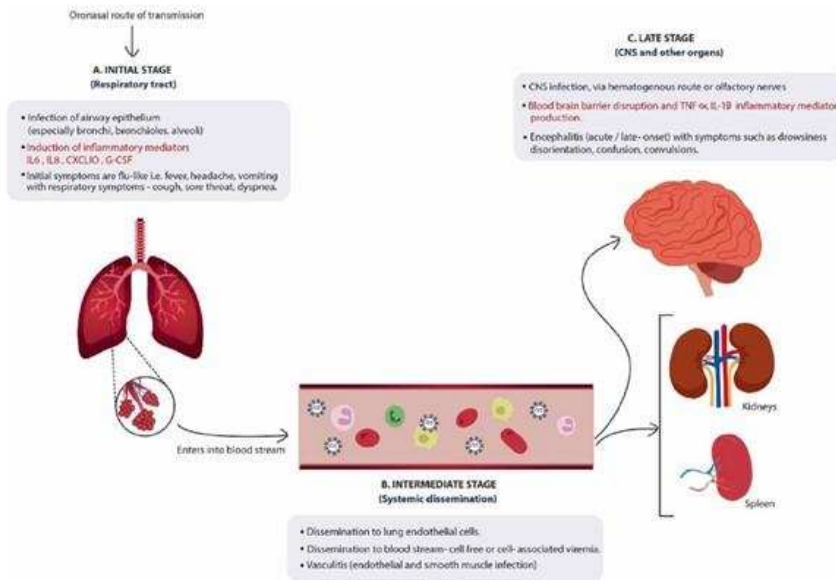
Klassiek vindt overdracht plaats via lichaams-vloeistoffen van de vleermuis, bijvoorbeeld speeksel, urine of ontlasting [1,3]. Zowel mensen als dieren kunnen voedsel besmet met deze uitwerpselen binnenkrijgen (bijvoorbeeld fruit of dadelpalmsap) en

Figuur 1. Transmissieroutes van het Nipahvirus.



Bron: WHO South-East Asia Regional Strategy for the prevention and control of Nipah virus infection 2023-2030 [6].
 Courtesy: EcoHealth Alliance, USA, 2023.

Figuur 2. Pathogenese van het Nipahvirus.



Bron: Salvi et al. Nipah Virus Through a Pandemic Lens [8].

geïnfecteerd raken [6]. Mensen kunnen ook door omgang met geïnfekteerde dieren en het prepareren of eten van hun vlees geïnfecteerd worden met NiV. In de eerste uitbraak betrof dit varkens, maar ook paarden vormen een berucht reservoir. Tot slot is mens-op-menstransmissie mogelijk, door contact met lichaamsvloeistoffen, zoals speeksel, uitgeademde druppels, urine of bloed [1,3].

Vier interessante feiten worden beschreven over mens-op-menstransmissie in de verschillende bronnen: A. Dat transmissie van mens op mens in latere uitbraken een grotere rol speelde dan in de originele uitbraak in Maleisië [3,4]. B. Dat mensen met respiratoire klachten mogelijk besmettelijker zijn dan mensen zonder respiratoire klachten [3,7]. C. Dat deze respiratoire overdracht leidt tot ernstiger klinische verschijnselen [3]. D. Dat de kans op overdracht toeneemt bij ernstigere ziekte [7]. Deze feiten kunnen mogelijk grotendeels worden toegeschreven aan clade NiV-Bd [1,3,5,8].

Klinische verschijnselen

De incubatietijd van NiV-virus varieert van 4 tot 14 dagen [1,7], waarbij incidenteel langere periodes tot 45

dagen zijn beschreven [9]. Ongeveer 10 procent van de geïnfekteerde mensen maakt NiV asymptomatisch door [1,3].

Symptomatische personen hebben eerst vaak aspecifieke symptomen zoals koorts, hoofdpijn, spierpijn, braken, duizeligheid en/of luchtwegklachten. Een klassieke uiting van NiV is encefalitis, wat leidt tot symptomen als verminderd bewustzijn, desoriëntatie, verwardheid, convulsies en uiteindelijk coma [4]. De neurologische achteruitgang gaat vaak snel, in één tot twee dagen [1]. Van degenen die overleven heeft 20 procent neurologische restverschijnselen [1,3] en er is een risico van 10 procent beschreven op een terugval van de encefalitis, weken, maanden of jaren na de eerste episode [1,3]. Dit neurologische ziektebeloop wordt bij beide clades beschreven [8].

Ook kunnen patiënten ernstige respiratoire symptomen ontwikkelen (pneumonie, 'acute respiratory distress-syndroom'). Na een fase van viremie kan multiorgaanfalen plaatsvinden, waarbij vaak de longen, de milt, de nieren en het brein betrokken zijn [1], als gevolg van vasculitis, inflammatie en necrose [3]. Dit respiratoire ziektebeloop wordt vooral gezien bij clade NiV-Bd.

Het ziektebeloop is in het algemeen vrij kort, met een mediane tijd tussen het ontstaan van de symptomen en ziekenhuisopname van vier dagen [7]. De mortaliteit van NiV varieert tussen 40 en 75 procent [1,9], afhankelijk van de clade en de beschikbaarheid van medische zorg. De mediane duur van eerste ziektedag tot overlijden is slechts 6 tot 16 dagen [3,7].

Behandelmogelijkheden en vaccinatie

Er zijn nog geen vaccins of therapeutische middelen beschikbaar tegen NiV. De behandeling is vooral ondersteunend, gericht op het verlichten van symptomen en behouden van de vitale functies [1,4]. Er wordt onderzoek gedaan naar virusremmers, monoklonale antistoffen en vaccinatie [3,8]; dit wordt gestimuleerd door de World Health Organization (WHO) [10].

Pandemische potentie

In 2018 is NiV door de WHO aangemerkt als 'high-risk priority disease' en 'global health concern' [11]. NiV wordt gezien als een risico en mogelijk zelfs in staat tot het veroorzaken van een pandemie vanwege de volgende factoren:

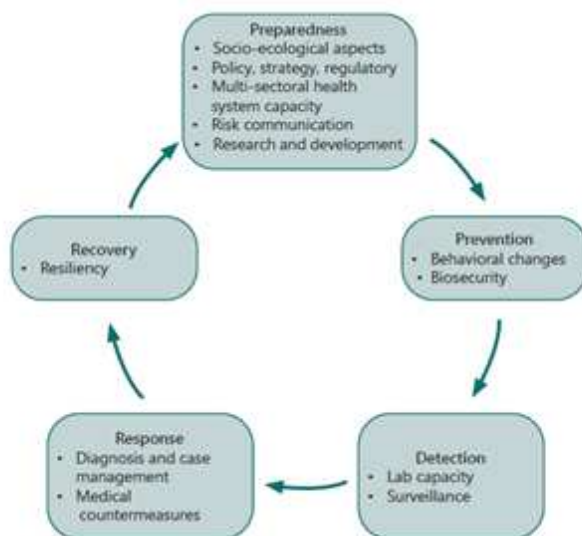
1. Het vóórkomen van zowel het virus als de natuurlijke gastheer in een groot geografisch gebied.
 2. In dat gebied is de populatiedichtheid hoog, waardoor de kans op overdracht van mens op mens toeneemt.
 3. Het betreft veelal lage-inkomenslanden, wat de mogelijkheden voor paraatheid en respons negatief kan beïnvloeden.
 4. Vele dieren kunnen als vector dienen. De kans op overdracht van dier naar mens is aanwezig en wordt vergroot door nauw contact tussen dieren en mensen.
 5. NiV is een RNA-virus. RNA-virussen hebben een hoge mutatiefrequentie en er zouden varianten kunnen ontstaan die zich gemakkelijker verspreiden.
 6. Globalisering en toegenomen reisgedrag.
 7. De hoge mortaliteit.
 8. De afwezigheid van medicijnen en vaccins.
- Hoe meer infecties asymptomatisch verlopen, hoe gemakkelijker het virus zich ongemerkt verspreidt, mits een asymptomatisch individu besmettelijk is. Een studie in Bangladesh liet zien dat er geen asymptomatische infecties hadden plaatsgevonden onder bijna 1900 contacten [7]. In andere bronnen wordt gesuggereerd dat 10 tot 15 procent van de infecties asymptomatisch verloopt [1,3].

Wat tot op heden een remmende factor is in de verspreiding van NiV, is de relatief lage besmettelijkheid: met een geschatte R_0 van 0,33 tot 0,48 besmet elke persoon gemiddeld minder dan 1 ander persoon [7,8]. De R_0 is echter afhankelijk van de omstandigheden en de virusvariant, dus men is er niet gerust op dat deze lager dan 1 blijft [8]. Gezien de snelle achteruitgang, met snelle en hoge mortaliteit, is er een relatief korte periode waarin de patiënt besmettelijk is. Dit is 'ongunstig' voor het virus en de pandemische potentie. Daarnaast, de vleermuissoort die als vector dient voor NiV leeft (nog) niet in Europa. Experimenten die met een Europese fruitvleermuis zijn gedaan lieten zien dat NiV daarin (nog) niet kon repliceren [1].

Pandemische paraatheid

De WHO heeft een visiedocument uitgebracht voor de regio Zuid-Azië, om samen met de lidstaten van die regio een strategie vast te leggen voor de preventie en controle van NiV, voor de periode van 2023 tot 2030 [6]. *Figuur 3* vat de strategie samen, volgens het standaard Emergency Response Framework, met de vaste onderdelen van voorbereiding, preventie,

Figuur 3. Emergency response framework specifiek voor het Nipahvirus.



Bron: WHO South-East Asia Regional Strategy for the prevention and control of Nipah virus infection 2023-2030 [6].

detectie, respons en herstel.

Preventie van NiV vereist een One Health-benadering, waarbij mens, dier en de omgeving in ogenschouw worden genomen [2,8]. Een belangrijke eerste stap is het hebben van een actieplan voor (het voorkomen van) uitbraken. Dit actieplan moet geïmplementeerd en gecommuniceerd worden. Daarvoor zijn communicatielijnen tussen de veterinaire sector en de humane gezondheidszorg belangrijk. Communicatie met de bevolking kan mede via de sociale media plaatsvinden.

Het is van belang dat de bevolking bekend is met NiV en de ziekteverschijnselen. Daarbij is het relevant dat mensen weten hoe ze een besmetting kunnen voorkomen, bijvoorbeeld door beschermende kleding te dragen bij de slacht van varkens en door het gebruik van vers palmsap of fruit van bomen waar fruitvleermuizen leven te vermijden [2,9]. De migratie van vleermuizen over landsgrenzen is niet te voorkomen; wel kan men tegengaan dat vleermuizen een onderkomen zoeken in huizen of schuren waar mensen of dieren leven. Ook kan worden ontraden om varkens te houden in de buurt van plekken waar fruitvleermuizen wonen [2,9].

Surveillance van NiV onder dieren en mensen is een andere belangrijke pilaar van de voorbereiding. Dit zorgt ervoor dat de gebieden waar NiV voorkomt in beeld zijn, uitbraken vroeg kunnen worden gesignaleerd en kunnen worden ingedamd. Door middel van surveillance kan het virus en de evolutie van het virus zowel in dieren als mensen worden bestudeerd en kan meer inzicht worden verkregen in de transmissie dynamica [2]. Surveillance betreft niet alleen het aantonen en bestuderen van het virus. Waardevolle informatie kan ook worden verkregen uit de surveillance op Severe Acute Respiratory Infection en Acute Encephalitis Syndrome [9].

Als een verdenking op NiV zich voordoet, of er zelfs een uitbraak wordt vermoed, is het van groot belang dat snelle en accurate diagnostiek mogelijk is. Dit is niet altijd vanzelfsprekend in de gebieden waar NiV voorkomt. Patiënten die verdacht worden van een NiV-infectie en contacten van patiënten met een NiV-infectie, moeten naar de juiste zorgverleners worden verwezen. De zorgverleners moeten geschoold zijn in het herkennen van NiV-infecties en weten welke persoonlijke beschermingsmiddelen zij dienen te dragen. De zorgverleners moeten getraind zijn in de opvang van een patiënt met NiV, weten bij welke autoriteiten een verdenking of bewezen casus moet

worden gemeld en op de hoogte zijn van de adviezen voor contactonderzoek en quarantaine. Op nationaal niveau wordt geadviseerd om responsteams te trainen, die direct de uitbraak in kaart kunnen brengen en maatregelen kunnen instellen om verspreiding te voorkomen [9].

In het kader van paraatheid, tot slot, is het van groot belang dat er onderzoek wordt gedaan naar potentiële vaccins en antivirale medicatie. De WHO heeft NiV opgenomen in de Blue Print Research & Development lijst van micro-organismen met hoge prioriteit op dit vlak [10,11].

Concluderend is NiV een virus met pandemische potentie, waarbij de One Health-benadering zich richt op het voorkomen van overdracht van vleermuis naar tussengastheer, van tussengastheer naar mens en op het voorkomen van overdracht van mens op mens. Hoewel er nu geen directe pandemische dreiging is van NiV, is internationale samenwerking van belang om ervoor te zorgen dat niet alleen in Azië, maar ook in de rest van de wereld geïnvesteerd wordt in paraatheid en respons.

Het leuke van de simulatieoefening in het museum was, dat je vooral leerde dat uitbraakmanagement staat of valt met samenwerking en communicatie. Ik heb de fictieve regio in India niet kunnen behoeden voor enkele overlijdens, maar met een meisje van 9 uit Italië als epidemioloog, een man van 51 uit Thailand als laborant en een vrouw van 30 uit Amerika als communicatieadviseur, hebben we de verspreiding wel weten te beperken.

Referenties

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Factheet on Nipah virus disease. <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/nipah-virus-disease/factsheet-nipah-virus-disease>
2. Joshi J, Shah Y, Pandey K, et al. Possible high risk of transmission of the Nipah virus in South and South East Asia: a review. *Trop Med Health*. 2023;51(44).
3. Wang L, Lu D, Yang M, et al. Nipah virus: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Front Med*. 2024;18:969-87.
4. Paliwal S, Shynu S, Saha R. An emerging zoonotic disease to be concerned about - a review of the Nipah virus. *J Health Popul Nutr*. 2024;43:171.
5. Mire CE, Scatterfield BA, Geisbert JB, et al. Pathogenic differences between Nipah virus Bangladesh and Malaysia strains in primates: implications for antibody therapy. *Sci Rep*. 2016;6:30916.
6. SEARO Regional Office for the South East Asia, WHO South-East Asia. WHO South-East Asia Regional Strategy for the prevention and control of Nipah virus infection 2023–2030. <https://www.who.int/publications/i/item/9789290210849>

7. Nikolay B, Salje H, Hossain MJ, et al. Transmission of Nipah Virus – 14 years of investigations in Bangladesh. *N Engl J Med*. 2019;380:1804-14.

8. Salvi P, Martins S, Das S, Bhat M, Pathare A. Nipah Virus: Through a Pandemic Lens. Chapter. In: Bhukya PL, Subbaiyan A (eds). *Emerging Human Viral Diseases*. Volume II. 2024;3-119.

9. SEARO Regional Office for the South East Asia, WHO South-East Asia. Technical Brief: Enhancing readiness for a Nipah virus event in countries not reporting a Nipah virus event. <https://www.who.int/publications/i/item/9789290211273>

10. WHO Nipah research and development (R&D) roadmap. 2019. [https://www.who.int/publications/m/item/nipah-research-and-development-\(r-d\)-roadmap](https://www.who.int/publications/m/item/nipah-research-and-development-(r-d)-roadmap)

11. WHO Research and Development Blueprint: 2017 Annual review of diseases prioritized under the Research and Development Blueprint.

(Aankondiging)



Najaarscongres
18 september 2025

Mens, Microbe & Maatschappij

De Prodentfabriek
Amersfoort

nvic
nederlandse
vereniging voor
intensive care

NVMM



Meer informatie of direct inschrijven met korting?

Scan de qr-code!

(De earlybirdtickets zijn verkrijgbaar tot en met 31 juli).

Ebola onder de loep

Felix Geeraedts

Samenvatting

Het ebolavirus is de verwekker van virale hemorragische koorts met een hoge letaliteit. Een pandemie met dit dodelijke virus zou desastreuze gevolgen hebben en spreekt daarom al snel tot de verbeelding. Maar de pandemische dreiging van een virus dat via contact met besmette lichaamsvloeistoffen wordt overgedragen en zich door isolatiemaatregelen relatief makkelijk laat opsluiten in zijn gastheer, lijkt vooralsnog beperkt te zijn. Factoren zoals mogelijke mutaties van het virus, uitbreiding van het verspreidingsgebied van het natuurlijke reservoir en gebruik van het virus voor bioterrorisme vormen echter onzekerheden in de toekomst en zouden het pandemisch potentieel van ebolavirus kunnen veranderen.

Summary

Ebolavirus is the causative agent of viral hemorrhagic fever with a high mortality rate. A pandemic with this deadly virus would be disastrous and therefore appeals to the imagination. However, the pandemic threat of a virus that is transmitted through direct contact with contaminated bodily fluids and lets itself be incarcerated in its host relatively easily by isolation procedures seems to be low, for now. Factors like possible viral mutations, increasing distribution area of its natural host, and use as bioterrorism agent pose an uncertainty in the future, and may alter the pandemic potential of ebolavirus.

Een internationale noodsituatie

In oktober 2014 werden twee vrouwen in Dallas, Texas, positief getest op het ebolavirus (EBOV), zonder dat ze het buitenland hadden bezocht. Ze verpleegden beiden een gerepatrieerde Amerikaan met bevestigde ebolavirusziekte (EVD), die hen besmette op meer dan 9000 km van de ebolabrandhaard in West-Afrika (Guinee, Liberia, Sierra Leone). Deze EVD-uitbraak duurde van 2014 tot 2016 en was de grootste EVD-uitbraak tot nu toe, met meer dan 28.600 gevallen en 11.325 doden [1]. De WHO had de uitbraak op 8

augustus 2014 al tot een Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) verklaard vanwege de dreigende internationale verspreiding en de noodzaak voor een gecoördineerde internationale respons. Nederland stuurde mobiele ebola-laboratoria naar Sierra Leone en Liberia ter ondersteuning [2]. Transmissie van mens tot mens buiten Afrika, in meerdere landen zoals ook in Italië [1], leek een voorteken voor mogelijke verdere verspreiding, maar een pandemie bleef uit.

EVD-uitbraken veroorzaakt door EBOV komen in de regel uitsluitend voor op het Afrikaanse continent (24 uitbraken sinds de ontdekking van het virus) [3]. Sociologische factoren, zoals begrafeniserituelen, gebrekkige kennis en wantrouwen tegenover hulpverleners, dragen vaak bij aan de verspreiding. Alle uitbraken worden ingedamd door rigoureuze bron- en contactonderzoek en isolatie. Aangezien het virus niet via de lucht wordt overgedragen en contact met besmette lichaamsvloeistoffen doorgaans goed te voorkomen is door afstand houden en gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM), is een EVD-uitbraak in landen met een midden- of hoog inkomen, goed beheersbaar [4]. Zo bleef de transmissie tijdens de eerder beschreven uitbraak in de Verenigde Staten beperkt tot twee patiënten. Dit suggereert dat de pandemische dreiging van het ebolavirus minder groot is dan vaak wordt gedacht. Maar is dat inderdaad zo?

EBOV, symptomen, reservoirs en transmissie

Ebolavirus (EBOV of Zaïre-ebolavirus) is ontdekt in 1976 en een van de meest gevreesde virussen, met een letaliteit die kan oplopen tot 90 procent (gemiddeld 40 tot 50 procent) [4]. Het is de verwekker van EVD,

Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek (Labmicta),
Hengelo, dr. F.C.G. Geeraedts, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: f.geeraedts@labmicta.nl

een virale hemorrhagische koorts (VHK), dat na een incubatieperiode van gemiddeld 6,2 dagen begint met een griepachtig beeld met koorts, malaise, vermoeidheid en myalgie. Binnen enkele dagen ontwikkelen veel patiënten gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree met aanzienlijk vochtverlies en anorexie. Daarnaast komen hoofdpijn, conjunctivitis, dysfagie, buikpijn, artralgie, en een maculopapuleus exantheem vaak voor. Bloedingen, zoals subconjunctivale bloeding, bloedend tandvlees, petechiën, bloed in ontlasting of braaksel, treden op bij minder dan de helft van de patiënten [5]. Transmissie van het virus vindt sporadisch plaats van dier naar mens, waarna overdracht van mens tot mens via contact met besmette lichaamsvloeistoffen plaatsvindt. Het virus komt het lichaam binnen via huid of slijmvlies en infecteert aanvankelijk dendritische cellen en macrofagen, waarin het verder door het lichaam verspreidt, het immuunsysteem ontregelt en waarbij het in bijna alle organen kan repliceren. Deze replicatie leidt tot orgaanfalen, overmatige cytokineproductie, coagulopathie en capillaire lekkage, wat kan leiden tot hypovolemie, multi-orgaanfalen en de dood [4]. Patiënten met minder virusreplicatie, die de cytokinenstorm onder controle krijgen, overleven en bouwen immuniteit op.

EBOV is een filovirus, een langwerpige enkelstrengs negatief sense RNA-virus met een lipide membraan met daarin onder andere het virale glycoproteïne (GP), dat betrokken is bij fusie met de gastheercellen, en waartegen neutraliserende antistoffen opgewekt worden. De orde *Mononegavirales*, familie *Filoviridae*, genus *Ebolavirus* bevat naast EBOV nog vijf andere species; Bundibugyo-ebolavirus (BDBV), Reston-ebolavirus (RESTV), Sudan-ebolavirus (SUDV), Taï Forest-ebolavirus (TAFV), en Bombali-ebolavirus (BOMV). BOMV is tot nu toe alleen bij vleermuizen aangetoond en zou experimenteel een laagpathogeen potentieel hebben voor de mens [6,7]. Met uitzondering van RESTV veroorzaken de andere species ziekteverschijnselen bij mensen, komen ze voor in uitbraken, en is de letaliteit gemiddeld 40 tot 50 procent voor BDBV en SUDV [4]. Het totaal aantal uitbraken veroorzaakt door alle pathogene ebolavirussoorten ligt dan ook hoger, met ongeveer 32 uitbraken sinds 1976 [3]. Het genus *Marburgvirus* omvat de andere variant (MARV) binnen de *Filoviridae* die op vergelijkbare wijze ziekte en uitbraken veroorzaakt in de mens.

Het natuurlijke reservoir voor EBOV is onbekend [4], maar vermoedelijk zijn vleermuizen het reservoir, op basis van genetische sequenties van het virus en anti-EBOV-antistoffen die in deze dieren zijn aangetroffen [8]. Voor MARV is wel aangetoond dat vleermuizen de dierlijke gastheren zijn [9]. Identificatie van het natuurlijke reservoir is essentieel voor het begrijpen van de verspreiding en het ontwikkelen van mogelijke mitigatiestrategieën. Dat dit reservoir bijna 50 jaar na de ontdekking van het virus nog steeds niet geïdentificeerd is, hoeft niet te betekenen dat het virus weinig voorkomt in de natuur, wel dat de zoektocht complex is. Het ontstaan van ebola-uitbraken wordt sterk geassocieerd met spill-over vanuit de natuur en bepaalde gewoonten en activiteiten, zoals de consumptie van 'bushmeat', vleermuizen of secundair geïnficeerde niet-humane primaten.

Analyse van eerdere EBOV-uitbraken wijst erop dat de meeste, maar niet alle, een zoönotische oorsprong hebben [10]. Herintroductie van het virus via individuen die hersteld zijn van een EBOV-infectie en replicatie-actief virus bij zich dragen, komt sporadisch voor. De kans op herintroductie is groter naarmate de uitbraak groter is [10]. EBOV kan persisteren in 'immune privileged sites' in het menselijk lichaam, zoals in semen. Toen er in Liberia al 30 dagen geen nieuwe gevallen gevonden werden, werd in maart 2015 toch een vrouw positief bevonden. Anamnestic kon zij de besmetting alleen van haar van ebola genezen partner hebben opgelopen [11]. Het semen van haar partner testte 199 dagen na het begin van zijn ziekte positief voor EBOV, waarbij de virussequenties overeenkwamen met het virus dat bij de vrouw was gevonden. De langste periode waarna vermeende seksuele transmissie is beschreven is 482 dagen na het begin van symptomen [12]. Het is onduidelijk hoe groot de rol van seksuele transmissie van EBOV bij uitbraken werkelijk is. Geschat wordt dat herintroductie vanuit de mens verantwoordelijk is voor ongeveer een kwart van de uitbraken [10].

EBOV in ontwikkeling

Ondanks dat verspreiding van EBOV met relatief eenvoudige isolatiemaatregelen is tegen te gaan en een pandemie tot nu toe is uitgebleven, lijkt het voorbarig om dit virus af te doen als een pandemische kneus. Misschien is het een 'jong' virus dat nog tijd nodig heeft om zich beter aan de menselijke gastheer

aan te passen en beter te kunnen verspreiden. Historisch gezien worden er tot nu geen eerdere gevallen gelinkt aan dit virus, zoals bijvoorbeeld wel het geval is voor infectie met het pandemisch meer succesvolle pokkenvirus. Hiervoor zouden aanwijzingen gevonden zijn in het gemummificeerde hoofd van Ramses V (overleden 1156 v. Chr.), en gedacht wordt dat het al rond 10.000 voor Christus op het wereldtoneel is verschenen [13]. Hoewel, er is een voorzichtige vergelijking gemaakt tussen de EBOV-uitbraak in West Afrika en de mysterieuze plaag van Athene in 430 voor Christus, waar ook angst en paniek de ontwrichting van de samenleving en schade aan de individuele patiënt in de hand werkten [14]. Maar die plaag zou net zo goed influenza kunnen zijn geweest [15]. Dit betekent overigens niet dat er geen eerdere niet-herkende infecties met het EBOV kunnen zijn geweest. Filovirussen worden gedacht zo'n 10.000 jaar geleden zich te hebben afgesplitst, maar recent onderzoek suggereert dat filovirussen al sinds miljoenen jaren co-evolueren met zoogdier gastheren, op basis van filovirusachtige sequenties die in de genomen van vleermuizen, knaagdieren, insectivoren en buideldieren zijn gevonden [16]. Het is daarbij niet ondenkbaar dat er eerder zoönotische contacten tussen filovirus en de mens zijn geweest in de geschiedenis. Op basis van een fylogenetische analyse van genoomsequenties zouden EBOV en RESTV slechts 50 jaar geleden een gezamenlijke voorouder hebben gehad [17]. Gezien de grote afstand tussen de verschillende geografische verspreidingsgebieden vandaag de dag, Afrika voor EBOV en de Filipijnen voor RESTV, lijkt dit misschien wat krap maar wie weet. Toch doet de geleidelijke toename van de expansiedrift van EBOV sinds 1976 vermoeden dat het virus wel recentelijk begonnen is aan een opmars. Zo lijkt herintroductie vanuit de mens vaker voor te komen bij EBOV-uitbraken sinds de West-Afrika-uitbraak van 2014-2016 [10]. Ook de tijdsspanne waarin het virus persisteert tot de herintroductie lijkt langer te worden, terwijl het aantal uitbraken lijkt toe te nemen in de laatste twee decennia, de periode waarin ook de grootste uitbraken plaatsvonden. Kan het zijn dat het virus zich aanpast aan zijn menselijke gastheer? Uitgebreide sequentie-analyse van de EBOV-stammen uit de 2014-2016 West-Afrika-uitbraak laat zien dat mutaties optreden tijdens overdracht van mens tot mens [4]. Een van de mutaties werd al vroeg in de uitbraak gezien en persisteerde in alle isolaten

tot het einde. Het betreft een A82V-mutatie in het virale GP, die in vitro de opname in humane cellen versnelt. Of deze mutatie ook in vivo de transmissie en/of het ziekteproces beïnvloedt, is (nog) niet aangetoond. Aan de andere kant lijkt het erop dat in de natuur een neutrale genetische drift optreedt in het GP van EBOV-stammen, op basis van analyses van stammen vanaf het begin van de uitbraken in 1976. Dit zou betekenen dat er geen plotselinge, grote genetische veranderingen plaatsvinden, waardoor bepaalde tegenmaatregelen, zoals vaccins of bepaalde behandelstrategieën, plotseling ineffectief zouden kunnen worden [4].

Als het dierlijk reservoir zich verplaatst

Omdat het exacte natuurlijke reservoir onbekend is, zijn de drijvende factoren die van invloed zijn op de verspreiding, zoals migratie, klimaat, handel, en reisgedrag, ook niet goed in kaart te brengen. Sinds 1976 bleven EBOV-uitbraken beperkt tot Centraal Afrika, met name in de Democratische Republiek Congo, totdat eind 2013 vermoedelijk zoönotische transmissie plaatsvond naar de indexpatiënt in Guéckédou, Nzérékoré Regio, Guinea, West-Afrika. Dit leidde tot de grote uitbraak in West-Afrika, die zich verspreidde naar 10 landen, waaronder de Verenigde Staten en drie Europese landen [1]. Dit wijst erop dat het niet waarschijnlijk is dat de potentiële dierlijke reservoirs altijd op één plek verblijven. Vleerhonden van de Pteropodidae-familie, mogelijke dragers van het EBOV [18], verplaatsen zich in grote kolonies over grote afstanden in Afrika, afhankelijk van de regenval en vruchtproductie [19]. Klimaatveranderingen die deze factoren beïnvloeden, kunnen mogelijk ook de epidemiologie van EBOV veranderen. De Nijlroezet (*Rousettus aegyptiacus*), een vleermuissoort uit de familie der vleerhonden (Pteropodidae) en de natuurlijke gastheer van het MARV, kent een groot leefgebied dat zich uitstrekt van Centraal-Afrika en West-Afrika, tot in Europa (Oostelijk Middellandse Zee gebied, Turkije en Cyprus) en delen van Iran en Pakistan [20,21]. Hoewel MARV nog niet is aangetoond in Europese exemplaren, is niet duidelijk of factoren als klimaatverandering in de toekomst de geografische verspreiding van het virus zullen beïnvloeden. Ook dichterbij huis, in Europa, komen filovirussen voor, al hebben deze tot nu geen bewezen impact op de mens gehad. In vleermuizen (*Miniopterus*

schreibersii) in Spanje en Hongarije zijn sequenties gevonden van het Lloviu-virus (LLOV), genus *Cuevavirus* [22]. Het is dan ook niet uitgesloten dat ook pathogene filovirussen zoals EBOV en MARV buiten het Afrikaanse continent in de juiste gastheer zouden kunnen overleven en zich verspreiden.

Oorlog en bioterrorisme

Humane factoren - anders dan die het klimaat en verspreiding van het natuurlijke reservoir, reisgedrag, en culturele gebruiken beïnvloeden - die van invloed kunnen zijn op ebolatransmissie en moeilijk voorspelbaar zijn, omvatten gewapende conflicten, oorlog en bioterrorisme. De op een na grootste uitbraak van EBOV vond recentelijk (2018-2020) plaats in de Democratische Republiek Congo en de bestrijding werd ernstig gehinderd door strijdende partijen en wantrouwen. Een uitbraak die normaliter binnen enkele maanden onder controle zou zijn, duurde hierdoor twee jaar [23]. Uiteindelijk raakten 3470 mensen geïnfecteerd en overleden er 2289 (66 procent) [3]. Het is voorstelbaar dat uitbraken tijdens grotere conflicten leiden tot meer en langer durende transmissie, met meer herintroducties vanuit de mens, meer mutaties van het virus en een grotere kans op aanpassingen die het persisteren in de mens kunnen bevorderen.

De VS beschouwt het EBOV als een bioterroristisch agens (CDC-categorie A) [24]. Het virus is stabiel gebleken in artificiële aerosolen, wat het gevaarlijkste format is voor verspreiding [24,25]. EBOV is, vergeleken met Antraxsporen, minder voorradig in de natuur en ingewikkelder te produceren en zal bij gebruik waarschijnlijk eerder uitdoven dan een aanval met bijvoorbeeld het pokkenvirus, dat van zichzelf al via de lucht verspreidt [25]. Toch wordt aangenomen dat een aanval met EBOV veel sneller zal leiden tot een groot aantal slachtoffers - omdat dit minder gradueel verloopt dan een natuurlijke uitbraak - waardoor de gezondheidszorg snel overbelast zal worden [24]. De schaal van een bioterroristische aanval zal echter in het niet vallen bij wat EBOV kan uitrichten indien het in wapenvorm omgezet is door een vermogende natie en bij een conflict wordt ingezet, in strijd met de Conventie van Geneve. De Conventie van Geneve verbiedt weliswaar het gebruik van biologische wapens, maar niet de ontwikkeling, productie en opslag ervan, en er zijn aanwijzingen dat EBOV in

aerosol-vorm ooit geproduceerd is voor dit doel [26]. Tijdens de uitbraak in West-Afrika, waar veel verschillende buitenlandse hulpdiensten opereerden en EBOV-diagnostiek uitvoerden, uitten medewerkers van de CDC ook de zorg dat er geen goed zicht was op welke partijen replicatieactief virus exporteerden (hoogstwaarschijnlijk wel voor wetenschappelijke doeleinden). In de VS wordt EBOV veiligheidshalve in een zeer beperkt aantal laboratoria gehouden. Het is van groot belang dat de internationale gemeenschap er alles aan doet om een EBOV-uitbraak te bestrijden, maar niemand wil later onverwachts op een andere locatie hetzelfde virus weer tegenkomen.

Voorbereiden op wat mogelijk komt

De beschreven dreigingen betreffen EBOV maar zijn niet beperkt tot of specifiek voor deze ebolavirussoort. Daarmee is de kans op een nieuwe internationale noodsituatie als gevolg van een filovirusuitbraak in het algemeen groter en wordt de voorbereiding op zo'n gebeurtenis ingewikkelder. Waar aanvankelijk EBOV als een laag pandemisch risico beschouwd werd, heeft de ongekend grote uitbraak in West-Afrika (2014-2016) therapie- en vaccinonderzoek in een stroomversnelling gebracht. Een uitgebreid overzicht van therapie en vaccinatiemogelijkheden voor de Nederlandse professionals is recentelijk gepubliceerd [27]. Eboladiagnostiek wordt in Nederland uitgevoerd door het Erasmus MC (VHK referentie laboratorium) [28] en behelst in de basis een RT-PCR, die bij opschaling ook in andere microbiologische laboratoria met de juiste veiligheidsfaciliteiten en een goed gevalideerde inactivatieprocedure uitgevoerd zou kunnen worden. De WHO hanteert een algemene casusdefinitie die aangepast en geoptimaliseerd wordt aan de specifieke situatie in de loop van een uitbraak [4]. Een robuuste casusdefinitie en snelle accurate diagnostiek zijn namelijk essentieel voor de juiste behandeling van de patiënt en het voorkomen van verdere verspreiding [4]. Het snel indammen van een uitbraak verkleint weer de kans op herintroductie en dus op uitbraken in de toekomst [10]. Vooralsnog lijken de welvarende landen betrekkelijk veilig te zijn ten aanzien van EVD. Echter, een groot deel van de wereld is minder bedeeld en kan makkelijker het speelveld worden van uitgebreide en langdurige EBOV-uitbraken, met de kans op herintroducties en selectie van mutaties die ooit het

virus in staat zullen stellen ook onze voordeuren te bereiken.

Referenties

1. <https://web.archive.org/web/20180601103141/https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/2014-2016-outbreak/index.html> (geraadpleegd 21 januari 2025).
2. Reusken CBEM, Smit P, Pas S, et al. Ebola virus laboratory response: the three Dutch Mobile laboratories in Liberia and Sierra Leone. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 1(4):1-7.
3. CDC. Ebola Outbreak history <https://www.cdc.gov/ebola/outbreaks/index.html> (geraadpleegd 21 januari 2025).
4. Crozier I, Jacob ST, Fischer WA 2nd, et al. Ebola virus disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):13.
5. Feldmann H, Sprecher A, Geisbert TW. Ebola. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1832-42.
6. Goldstein T, Anthony SJ, Gbakima A, et al. The discovery of Bombali virus adds further support for bats as hosts of ebolaviruses. *Nat Microbiol*. 2018 Oct;3(10):1084-9.
7. Bodmer BS, Breithaupt A, Heung M, et al. In vivo characterization of the novel ebolavirus Bombali virus suggests a low pathogenic potential for humans. *Emerg Microbes Infect*. 2023 Dec;12(1):2164216.
8. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature*. 2005;438(7068):575-6.
9. Towner JS, Amman BR, Sealy TK, et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog*. 2009 Jul;5(7):e1000536.
10. Judson SD, Munster VJ. The Multiple Origins of Ebola Disease Outbreaks. *J Infect Dis*. 2023;228(Suppl 7):S465-S473.
11. Christie A, Davies-Wayne GJ, Cordier-Lassalle T, et al. Possible sexual transmission of Ebola virus - Liberia, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(17):479-81.
12. Diallo B, Sissoko D, Loman NJ, et al. Resurgence of Ebola Virus Disease in Guinea Linked to a Survivor With Virus Persistence in Seminal Fluid for More Than 500 Days. *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1353-6.
13. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005;18(1):21-5.
14. Kazanjian P. Ebola in Antiquity? *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):963-8.
15. Berger M. Influenza, not Ebola, More Likely the Cause of 430 BCE Athenian Outbreak. *Clin Infect Dis*. 2015;61(9):1492-3.
16. Taylor DJ, Leach RW, Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evol Biol*. 2010;10:193.
17. Carroll SA, Towner JS, Sealy TK, et al. Molecular evolution of viruses of the family Filoviridae based on 97 whole-genome sequences. *J Virol*. 2013;87(5):2608-16.
18. WHO. Ebola virus disease https://www.who.int/health-topics/ebola#tab=tab_1 (geraadpleegd 12 januari 2025).
19. Hurme E, Fahr J, Eidolon Monitoring Network, et al. Fruit bat migration matches green wave in seasonal landscapes. *Functional Ecology*. 2022;36:2043-55.
20. WHO. Marburg virus disease. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease>.
21. Benda P, Vallo P, Hulva P, Horáček I. The Egyptian fruit bat *Rousettus aegyptiacus* (Chiroptera: Pteropodidae) in the Palaearctic: Geographical variation and taxonomic status. *Biologia Section Zoology*. 2012;67(6): 1233-40.
22. Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, et al. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in europe. *PLoS Pathog*. 2011;7(10):e1002304.
23. Shears P, Garavan C. The 2018/19 Ebola epidemic the Democratic Republic of the Congo (DRC): epidemiology, outbreak control, and conflict. *Infect Prev Pract*. 2020 Jan 24;2(1):100038.
24. Kuhn JH, Dodd LE, Wahl-Jensen V, Radoshitzky SR, Bavari S, Jahrling PB. Evaluation of perceived threat differences posed by filovirus variants. *Biosecur Bioterror*. 2011;9(4):361-71.
25. Peters CJ. Viral hemorrhagic Fevers as Agents of Bioterrorism. In: *Principals and practice of infectious diseases*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Seventh edition 2010;3995-8.
26. Alves DA, Glynn AR, Steele KE, et al. Aerosol exposure to the Angola strain of Marburg virus causes lethal viral hemorrhagic Fever in cynomolgus macaques. *Vet Pathol*. 2010 Sep;47(5):831-51.
27. Vollaard AM, van Kampen JJA, Veldkamp KE, et al. Ebola en andere virale hemorrhagische koortsen: de stand van zaken van behandeling en vaccinatie (Ebola virus disease and other viral hemorrhagic fevers: update on treatment options and vaccines). *Tijdschr Infect*;2024;19(4):137-45.
28. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/virale-hemorragische-koorts-filovirussen> (geraadpleegd 12 januari 2025).

Ervaringen tijdens de marburgvirusuitbraak in Rwanda

Mariska Kreuger

Samenvatting

Het marburgvirus is een zeldzame zoönose die virale hemorrhagische koorts veroorzaakt. Uitbraken worden vooral gemeld uit Afrikaanse landen. In september 2024 begon een relatief grote uitbraak van het marburgvirus, waarvan het epicentrum zich bevond in twee grote ziekenhuizen in Kigali, de hoofdstad van Rwanda. Dit artikel beschrijft de situatie in een van deze ziekenhuizen vanaf de start van de uitbraak, inclusief interventies en experimentele therapieën toegepast tijdens de uitbraak.

Summary

Marburg virus disease (MVD) is a rare zoonotic disease causing viral hemorrhagic fever. Outbreaks are mainly reported from Africa. At the end of September 2024, a relatively large outbreak was declared in Rwanda, with the epicenter located in two tertiary hospitals in the capital city. This article describes a first-hand observation of the situation during the start of the outbreak. Additionally, the interventions and experimental therapies implemented during the outbreak are reviewed.

Situatie

Eind september 2024 werd een aantal patiënten met onverklaarde koorts, verhoogde leverenzymen en nierfalen gezien in een academisch ziekenhuis in Kigali, de hoofdstad van Rwanda. Initieel werden de symptomen van de eerste marburgviruspatiënten geduid als malariagevallen, vanwege de ongebruikelijk hoge mortaliteit die we tijdens de voorafgaande maanden bij sommige malariapatiënten hadden gezien. De eerste patiënt wiens overlijden moeilijk te verklaren was, was een 35-jarige patiënt die begin

september plotseling overleed met een beeld van diffuse intravasculaire stolling (DIS), acuut nierfalen en leverenzymstoornissen. De patiënt was de dag voor het overlijden in goede conditie ontslagen na opname wegens diabetische ketoacidose. Tien dagen hierna overleed een zwangere zorgassistent van de afdeling Interne Geneeskunde, zonder medische voorgeschiedenis, aan onverklaard ernstige 'malaria met fulminante hepatitis'. De week erna overleed plotseling een IC-arts die parttime in ons ziekenhuis werkte, maar elders stierf. Daarna werden er binnen drie dagen vijf patiënten opgenomen met een vergelijkbaar klinisch beeld. Dit betrof jonge mensen (20 tot 35 jaar) met een blanco medische voorgeschiedenis die zich presenteerden met persisterende koorts, afwijkende leverenzymen, inclusief verhoogd LDH, en acute nierinsufficiëntie. Een van deze patiënten werkte als verpleegkundige op de spoedeisende hulp in ons ziekenhuis. Van de vijf patiënten was er één met persisterende diarree; een andere patiënt werd verward en had subconjunctivale bloedingen. Er was geen sprake van actieve tandvlees- of maagdarmbloedingen. Er werd direct alarm geslagen toen twee van de vijf genoemde patiënten verslechterden. Deze twee patiënten werden opgenomen op de Intensive Care, ontwikkelden convulsies, raakten in coma, kregen spontane bloedingen van bovenste luchtwegen en maag (geobserveerd tijdens intubatie),

King Faisal Hospital, Kigali, Rwanda, M.J. Kreuger, arts Internationale Gezondheidszorg & Tropengeneeskunde (AIGT), MSc in Medische Microbiologie.
Correspondentieadres: mariskakreuger@gmail.com.

en overleden. Deze klinische bevindingen versterkten het vermoeden van een 'virale hemorrhagische koorts'. Autoriteiten werden geïnformeerd en dezelfde nacht werd een multiplex RT-PCR (gericht op een panel van vijf virale hemorrhagische koortsvirussen) uitgevoerd op bloedmonsters van de kritieke patiënten, in het Nationale Referentie Laboratorium. De volgende dag werd de uitslag bevestigd en wisten we dat we te maken hadden met een uitbraak van het marburgvirus (MVD). Dit markeerde het begin van een marburgvirusuitbraak met in totaal 66 bevestigde gevallen, waarbij meer dan 75 procent van de patiënten zorgverlener was [1]. Hoewel de uitbraak buiten het ziekenhuis begon en er in de beginfase patiënten uit de algemene bevolking binnenkwamen, verspreidde het virus zich vooral onder het zorgpersoneel, met name onder het personeel van de Intensive Care. Deze uitbraak was groter dan eerder gemelde uitbraken in buurlanden. Het sterftepercentage (CFR) was 22,7 procent, wat relatief laag was vergeleken met vorige uitbraken. Dit kan deels te maken hebben met het uitgebreide testen van iedereen met klachten, waardoor ook enkele milde gevallen werden gedetecteerd. De meeste sterfgevallen deden zich voor tijdens de eerste twee weken van de uitbraak, waarna de mortaliteit aanzienlijk afnam. Er overleden negen zorgverleners die werkzaam waren in ons ziekenhuis. De meesten van hen waren betrokken bij de reanimatie of intubatie van besmette patiënten aan het begin van de uitbraak. Zorgpersoneel dat niet-kritieke marburgviruspatiënten en hun monsters behandelde, leek grotendeels gespaard te blijven van ziekte tijdens deze uitbraak. Er werden specifieke isolatiecentra en een centraal behandelcentrum opgezet, waarbij het zorgpersoneel aldaar werkzaam geïsoleerd werd van hun families. Het behandelcentrum had IC-zorg, getraind personeel, voldoende persoonlijke beschermingsmiddelen en medicatie. De mortaliteit hier was zeer laag, wat te danken was aan verschillende factoren, inclusief agressieve behandeling van dehydratie. Strikte screening en contactopsporing, optimale beschikbaarheid en juist gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen, isolatie van patiënten met verdachte symptomen en isolatie van zorgpersoneel in behandelcentra werden zorgvuldig uitgevoerd tijdens de uitbraak. Binnen zes weken was de uitbraak in het land onder controle, toen de laatste patiënt een tweede negatieve PCR-test had. Op 20 december 2024 werd de uitbraak officieel beëindigd verklaard [1].

Hoewel er geen goedgekeurde therapieën voor het marburgvirus bestaan, werden er in korte tijd verschillende experimentele behandelopties geïmplementeerd. Remdesivir werd toegediend als een driedaagse postexpositie profylaxe aan zorgpersoneel met significante blootstelling aan marburgviruspatiënten. MVD-patiënten werden minimaal tien dagen met remdesivir behandeld, beginnend vanaf het moment van verdenking op MVD. Daarnaast werden enkele patiënten behandeld met neutraliserende monoclonale antilichamen, ontwikkeld door onder andere Mapp Biopharmaceuticals. Het ChAd3-chimpansee-adenovirusvaccin van Sabin werd in een fase II-klinische studie gegeven aan zorgverleners, medewerkers en directe contacten van patiënten. Tijdens deze marburgvirusuitbraak werden meer dan 1600 mensen gevaccineerd [2]. Op dit moment is het niet duidelijk of een van deze therapieën bijgedragen heeft aan het lage sterftepercentage en de snelle beheersing van de uitbraak. Adequate behandeling van complicaties als dehydratie en elektrolytstoornissen was minstens zo belangrijk voor de kritieke patiënten. Collega's die een ernstige vorm van de ziekte overleefden, gaven aan dat ruime vochttoediening voor hen cruciaal is geweest.

Later bleek dat onze eerste patiënt met een ongewone presentatie niet het eerste geval van marburgvirus in het land was. Het eerste geval betrof waarschijnlijk een jonge man met beroepsmatige blootstelling aan vleermuizen in en rond mijnen, die symptomen van MVD had gehad, maar hiervan was hersteld [3]. Zijn familielid werd ziek en overleed in ons ziekenhuis, zonder dat er op dat moment een vermoeden was van virale hemorrhagische koorts. De 35-jarige patiënt die overleed met een ongewone presentatie was mogelijk besmet geraakt met het virus tijdens zijn eerdere opname voor diabetische ketoacidose, al is dit achteraf moeilijk te bevestigen. Serologisch onderzoek bij drie contacten van de mijnwerker toonde marburgvirus-antilichamen aan, wat de epidemiologische traceringsondersteunde [3]. Sequencing liet zien dat RNA-sequenties het dichtst verwant waren aan een sequentie gevonden bij een zorgverlener in Oeganda in 2014, hoewel er enkele verschillen waren. De bron van de infectie in 2014 werd nooit geïdentificeerd en er werden geen secundaire gevallen waargenomen [3,4].

Beschouwing

Marburgvirus

Het marburgvirus is een RNA-virus in de *Filoviridae*-familie, net zoals het ebolavirus. Het marburgvirus wordt primair overgedragen op mensen door direct contact met lichaamsvloeistoffen van geïnfecteerde personen of dieren, waarbij de Egyptische fruitvleermuis (*Rousettus aegyptiacus*) wordt geïdentificeerd als de voornaamste reservoir-gastheer [5]. Mens-op-mensoverdracht vindt plaats via direct contact met bloed, andere lichaamsvloeistoffen of besmette oppervlakken, via contact met slijmvliezen of niet-intacte huid [5-8]. De incubatietijd is 2 tot 21 dagen en, voor zover bekend, kunnen patiënten het virus niet overdragen voordat zij symptomen hebben [7,8]. De ziekte begint doorgaans acuut met aspecifieke symptomen zoals koorts, koude rillingen, hoofdpijn, spierpijn, misselijkheid en (ernstige) diarree. Tevens wordt een niet-jeukende huiduitslag beschreven. Ziekteprogressie wordt gekenmerkt door dehydratie, leukopenie, hypokaliëmie, trombocytopenie en verhoogde leverenzymen. Daarna kunnen maagdarmbloedingen, tandvlees- of neusbloedingen, elektrolytafwijkingen, nierfunctiestoornissen en multi-orgaanfalen optreden. Bloedingen en encefalopathie zijn slechte prognostische factoren en deze patiënten overlijden bijna allemaal. Overlijden treedt meestal op binnen twee weken na de diagnose [5,7].

Eerdere uitbraken

Het virus werd ontdekt in 1967 toen in Duitsland en Servië (destijds Joegoslavië) mensen ziek werden na contact met besmette apen uit Oeganda. Het sterftepercentage varieert van 20 tot 90 procent en lijkt gerelateerd aan de kwaliteit van zorg die kritiek zieke patiënten kunnen krijgen. De grootste uitbraken van MVD vonden plaats in de Democratische Republiek Congo (1998 tot 2000), met 154 gevallen, en in Angola (2004 tot 2005), met 374 gevallen, waarbij de mortaliteit meer dan 80 procent was. Uitbraken van MVD zijn ook recent gerapporteerd uit buurlanden van Rwanda: Oeganda in 2017, Democratische Republiek Congo in 2020 en in de Kageraregio van Tanzania, grenzend aan Rwanda, waar negen gevallen werden gerapporteerd in maart 2023 met 67 procent mortaliteit. In januari 2025 werd opnieuw een uitbraak van het marburgvirus vastgesteld in de Kageraregio in Tanzania [8].

Diagnostiek

Het serum van patiënten die verdacht werden van marburgvirus werd getest op de aanwezigheid van marburgvirus-RNA; later werd ook serologie in beperkte mate beschikbaar. Genoomdetectie en serologie zijn de belangrijkste diagnostische methoden. Analyse wordt vaak, ook in Rwanda, gecentraliseerd in specifieke laboratoria vanwege beperkte aanwezigheid van PCR-kits en serologische tests, evenals de vereisten van analyse op BSL3-niveau [5,7]. Sequenzen van het marburgvirus-genoom heeft inzichten gegeven in variatie tussen uitbraken en genetische diversiteit wereldwijd [3]. In Nederland is de microbiologische diagnostiek van virale hemorragische koorts gecentraliseerd, waarbij PCR, genoomdetectie en serologie worden toegepast. Diagnostiek kan plaatsvinden op keel-, neus-, sputum-, serum-, feces- en urine-monsters, met vooraf overleg over materiaal, afname en transport [7].

Maatregelen en therapie

Omdat het marburgvirus overgedragen wordt via direct contact met lichaamsvloeistoffen van de patiënt, zijn de beschermende maatregelen voor de beoordeling, het vervoer of opname en behandeling van een patiënt met een (vermoeden) van een viraal hemorragische koorts zeer streng en uitgebreid [7]. Patiënten werden vanaf het moment van het vermoeden van MVD tot het einde van de behandeling in strikte isolatie gehouden, totdat twee opeenvolgende serum PCR-testen twee keer negatief waren. Alle medewerkers die betrokken waren bij de zorg voor MVD-patiënten droegen persoonlijke beschermingsmiddelen, waaronder twee paar handschoenen, overalls met hoofdbedekking, gezichtsbescherming, mond-neusmasker, laarzen en een halterschort over de overall. Training en supervisie bij het aan- en uittrekken van de persoonlijke beschermingsmiddelen is essentieel en werd ook tijdens deze uitbraak toegepast.

Momenteel zijn er geen goedgekeurde vaccins of specifieke behandelingen beschikbaar voor het marburgvirus. Behandeling bestaat vooral uit behandeling en preventie van complicaties zoals bloedingen, elektrolytstoornissen en dehydratie. Experimentele therapieën, zoals monoklonale antilichamen en antivirale middelen zoals remdesivir, hebben echter veelbelovende resultaten laten zien in proeven met niet-menselijke primaten [5,9]. Remdesivir is een adenosinenucleotide-prodrug dat

antivirale activiteit heeft aangetoond tegen filovirussen en andere RNA-virussen [10]. Preklinische studies suggereerden therapeutisch potentieel voor ebola- en marburgvirus [11]; later bleek uit een gerandomiseerde studie dat remdesivir geen significant voordeel bood ten opzichte van andere experimentele therapieën voor ebola [12]. Desondanks blijft remdesivir een onderzoekstherapie van belangstelling voor het ebola- en marburgvirus en werd het ook toegepast tijdens de ebola-uitbraak van 2014 tot 2016 in West-Afrika [5, 13]. De monoklonale antilichamen die aan enkele patiënten werden toegediend zijn van het IgG1 lambda-isotype, binden aan het glycoproteïne van het marburgvirus en neutraliseren het virus door het innemen van de geconserveerde receptor-bindingsplaats [14]. Hoewel er geen vaccin beschikbaar is voor MVD, zijn er verschillende vaccins in ontwikkeling. Het cAd3-marburgvaccin werd ontwikkeld door het National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) en getest in een fase I-onderzoek in de Verenigde Staten, waarbij het veilig en immunogeen werd bevonden. Dit gemodificeerde chimpansee-adenovirus wekte een glycoproteïnespecifieke antilichaamrespons op bij 95 procent van de deelnemers vier weken na een eenmalige dosis [15].

Conclusie

De eerste marburgvirusuitbraak in Rwanda was een van de grotere in de geschiedenis. De uitbraak was uniek, omdat deze plaatsvond in de hoofdstad en de mortaliteit relatief laag was vergeleken met eerdere uitbraken. Desondanks had de uitbraak grote gevolgen, vooral voor zorgverleners, waarbij vooral het personeel betrokken bij reanimaties en intubaties bovenmatig getroffen werd. De emotionele impact van het verlies van patiënten en zorgverleners, gecombineerd met isolatiemaatregelen en angst voor de ziekte, was ingrijpend en de gevolgen zijn nog steeds merkbaar. Strikte isolatie, screening, contactopsporing, goed gebruik van beschermingsmiddelen, beschikbaarheid van testen en een snelle overheidsrespons waren cruciaal voor succesvolle bestrijding van de uitbraak. Deze korte, maar heftige marburgvirusuitbraak heeft ons geleerd om continu alert en paraat te zijn in een regio waar virale hemorrhagische koorts toch regelmatig voorkomt. Dit betekent alertheid op zowel ziekenhuisniveau, door laagdrempelig gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen en testen bij patiënten met verdachte

symptomen, als op landelijk niveau, met voldoende testcapaciteit, goede isolatie en behandel-mogelijkheden.

Referenties

1. HO. Marburg outbreak in Rwanda declared over. 20 December 2024. Accessed February 1, 2025. <https://www.afro.who.int/countries/rwanda/news/marburg-outbreak-rwanda-declared-over>
2. GAVI. How Rwanda stopped a Marburg outbreak. 13 January 2025. Accessed February 1, 2025. <https://www.gavi.org/vaccineswork/how-rwanda-stopped-marburg-outbreak>
3. Butera Y, Mutesa L, Parker E, et al. Genomic and transmission dynamics of the 2024 Marburg virus outbreak in Rwanda. *Nat Med*. 2024.
4. Nyakarahuka L, Ojwang J, Tumusiime A, et al. Isolated case of Marburg Virus Disease, Kampala, Uganda, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(6):1001-4.
5. Kortepeter MG, Dierberg K, Shenoy ES, Cieslak TJ; Medical Countermeasures Working Group of the National Ebola Training and Education Center's (NETEC) Special Pathogens Research Network (SPRN). Marburg virus disease: A summary for clinicians. *Int J Infect Dis*. 2020;99:233-42.
6. Alla D, Paruchuri SSH, Tiwari A, et al. The mortality, modes of infection, diagnostic tests, and treatments of Marburg virus disease: A systematic review. *Health Sci Rep*. 2023;31;6(9):e1545.
7. LCI-richtlijn. Virale hemorrhagische koorts – filovirussen. Accessed January 31, 2025. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/virale-hemorragische-koorts-filovirussen>
8. WHO. Marburg Virus Disease. 20 January 2025. Accessed February 1, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease>
9. Cross RW, Bornholdt ZA, Prasad AN, et al. Combination therapy protects macaques against advanced Marburg virus disease. *Nat Commun*. 2021;12:1891.
10. Lo MK, Jordan R, Arvey A, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Sci Rep*. 2017;7:43395.
11. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016;531(7594):381-5.
12. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola Virus Disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293-303.
13. Dörnemann J, Burzio C, Ronsse A, et al. First newborn baby to receive experimental therapies survives Ebola Virus Disease. *J Infect Dis*. 2017;215(2):171-4.
14. WHO. MBP091 Update. 10 March 2023. Accessed November 21, 2024. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/taranyhuis_session-4_mappbio_marvac-consultation_10-march-2023.pdf?sfvrsn=c987d645_3
15. Hamer MJ, Houser KV, Hofstetter AR, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of the chimpanzee adenovirus type 3-vectored Marburg virus (cAd3-Marburg) vaccine in healthy adults in the USA: a first-in-human, phase 1, open-label, dose-escalation trial. *Lancet*. 2023;28;401(10373):294-302.

Komt er een nieuwe coronaviruspandemie?

Tim Breugem, Marion Koopmans, Bas Oude Munnink*, Bart Haagmans*

Samenvatting

De coronavirusfamilie is een diverse familie van virussen die voornamelijk in zoogdieren voorkomen. Coronavirussen zijn zeer soortspecifiek, maar kunnen in zeldzame gevallen tussen gastheren overspringen. Deze coronaviruszoonose heeft in drie nieuwe ziekmakende menselijke coronavirussen geresulteerd in de laatste twee decennia, met SARS-CoV in 2003, MERS-CoV in 2012 en SARS-CoV-2 in 2019, resulterend in de COVID-19-pandemie. De COVID-19-pandemie heeft desastreuze gevolgen gehad voor de volksgezondheid, de wereldeconomie en de maatschappij. Daarom rest de vraag: zijn er coronavirussen die mogelijk een nieuwe pandemie kunnen veroorzaken en zo ja, welk coronavirus? De afgelopen jaren zijn in het dierenrijk diverse nieuwe coronavirussen ontdekt waarvoor mogelijk ook mensen vatbaar zijn. Enkele voorbeelden hiervan zijn de BANAL-CoVs (subgenus *Sarbecovirus*) en de HKU5(r)-CoVs (subgenus *Merbecovirus*). Deze virussen komen voor bij vleermuizen maar de genetische samenstelling en in vitro-experimenten hebben laten zien dat ze ook in staat zijn om humane cellen te infecteren. Hoewel dat niet betekent dat humane infecties ook mogelijk zijn, en al helemaal niet dat ze zich kunnen verspreiden tussen mensen, zijn het vermoedelijk deze virussen die, als de juiste omstandigheden zich voordoen, in de toekomst kunnen leiden tot een volgende pandemie.

Summary

Coronaviruses are a diverse virus family which are able to mainly infect mammals. These viruses are species-specific but some can cause rare spillover events to humans. These zoonotic coronavirus infections have resulted in three separate introductions of pathogenic human coronaviruses in the last two decades with SARS-CoV in 2003, MERS-CoV in 2012 and SARS-

CoV-2 in 2019, which caused the COVID-19 pandemic. While SARS-CoV-2 is now becoming more endemic, the pandemic has shown the potential impact of zoonotic coronaviruses for public health, the economy and the general society. Therefore the question remains, are there other coronaviruses which can possibly cause pandemics, and if so, which coronaviruses? In recent years several novel coronaviruses have been discovered in animals that show spillover potential. For example, the BANAL-CoVs (subgenus *Sarbecovirus*) and the HKU5(r)-CoVs (subgenus *Merbecovirus*), are genetically related to SARS-CoV-2 and MERS-CoV respectively and can infect human cells. This does not mean that they can cause human respiratory infections, let alone spread efficiently among humans. However, these, or related coronaviruses may lead to future pandemics under the right circumstances.

Introductie: recente coronavirusuitbraken bij mensen

Eind 2019 werd de wereld opgeschrikt door de uitbraak van een nieuw coronavirus in China: 'severe acute respiratory virus 2' (SARS-CoV-2). Dit virus verspreidde zich snel wereldwijd en initieerde de COVID-19-pandemie met grote gevolgen voor de zorg, economie en maatschappij in het algemeen. Hoewel de COVID-19-pandemie onverwacht kwam voor velen, is dit niet het eerste coronavirus dat mensen infecteert.

Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Viroscience, T.I. Breugem, PhD-student, prof. dr. M. Koopmans, afdelingshoofd Viroscience, dr. B.B. Oude Munnink, universitair docent, dr. B.L. Haagmans, universitair hoofddocent. Correspondentieadres: dr. B.B. Oude Munnink (b.oudemunnink@erasmusmc.nl) en dr. B.L. Haagmans (b.haagmans@erasmusmc.nl).

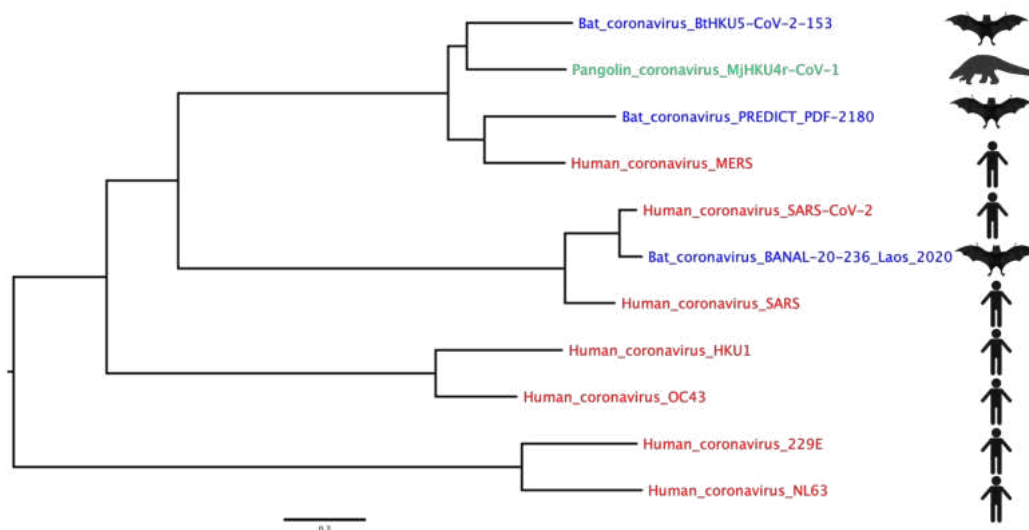
* Deze auteurs zijn beiden co-laatste auteurs.

Tot op heden zijn er zeven coronavirussen bij mensen gedetecteerd. Deze kunnen worden onderverdeeld in vier seizoensgebonden coronavirussen en drie meer recent gedetecteerde nieuw opkomende coronavirussen (zie *figuur 1*). De seizoensgebonden coronavirussen (hCoV-NL63, hCoV-OC43, hCoV-229E en hCoV-HKU1) zijn endemisch in de menselijke populatie en terwijl deze mogelijk ooit als pandemie zijn begonnen, komen ze nu voornamelijk voor in de koudere wintermaanden. De seizoensgebonden coronavirussen infecteren voornamelijk de bovenste luchtwegen en resulteren zelden in ernstige ziekte. Mede hierdoor werden coronavirussen niet beschouwd als een serieuze bedreiging voor de volksgezondheid, totdat in 2003 in China het nieuwe 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' (SARS-CoV) bij mensen werd ontdekt, dat veel ernstiger ziekte veroorzaakte. De SARS-CoV-uitbraak met ongeveer 8000 gevallen bleef nog relatief beperkt in vergelijking met de latere COVID-19-pandemie, maar was wel een stuk ziekmakender met ongeveer 10 procent mortaliteit [1]. Enkele jaren na de SARS-CoV-uitbraak werd in het Midden-Oosten in 2012 een ander nieuw coronavirus bij mensen gevonden, het 'Middel East respiratory syndrome coronavirus' (MERS-CoV) [2]. Dit virus circuleert voornamelijk onder dromedarissen maar veroorzaakt periodieke

kleine uitbraken bij mensen. Ook MERS-CoV is zeer ziekmakend, wat resulteert in een hoog percentage lagere luchtweginfecties en circa 35 procent mortaliteit [3]. Zowel het SARS-CoV- als MERS-CoV-virus heeft als opvallende eigenschap dat het met name cellen in de lagere luchtwegen infecteert, en dat virusuitscheiding pas toeneemt als mensen al klachten hebben, waardoor de kans op overdracht tussen mensen minder hoog is.

De coronavirusfamilie is een diverse familie van RNA-virussen die infecties in de luchtwegen en darmen van mensen en dieren veroorzaken. Het genoom van coronavirussen bevat tussen de 26 en 34 kilobasen (een van de grootste onder RNA-virussen) en op basis van dit genoom kan er onderscheid gemaakt worden tussen vier verschillende genera: *alfacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus* en *delta-coronavirus*. Hoewel de seizoensgebonden coronavirussen zowel alfa- als betacoronavirussen zijn, zijn de meest recente nieuwe introducties allemaal betacoronavirussen uit de subgenera *merbecovirus* (MERS-CoV) of *sarbecovirus* (SARS-CoV en SARS-CoV-2). Dit duidt er mogelijk op dat de betacoronavirussen een grotere kans hebben om op mensen over te springen en uitbraken te veroorzaken.

Figuur 1. *Fylogenetische analyse van het spike-eiwit van een selectie van coronavirussequenties vanuit het NCBI.*



Voor de analyse is IQ-TREE 2 gebruikt, gebruikmakend van de ultrafast bootstrapping-optie en met WAG+F+R7-substitutie als best voorspelde model. Alle humane coronavirussen zijn weergegeven in rood, de vleermuis coronavirussen in blauw en het pangolin-coronavirus is weergegeven in groen.

De COVID-19-pandemie heeft een grote impact gehad en daarom rest nu de vraag of andere menselijke coronavirussen, zoals het MERS-CoV, mogelijk de bron kunnen zijn van een nieuwe pandemie. Anderzijds weten we dat er nog veel meer merbeco- en sarbecovirussen in wilde dieren rondgaan, die mogelijk ook een bedreiging kunnen vormen in de toekomst.

Wordt de volgende pandemie veroorzaakt door SARS-CoV-3?

Van alle menselijke coronavirussen hebben SARS-CoV en SARS-CoV-2 de grootste impact op de samenleving gehad tot nu toe. Dit zijn beide sarbecovirussen die vermoedelijk uit vleermuizen zijn overgesprongen op de mens, via een tussengastheer. De bron van de SARS-CoV-uitbraak in 2003 werd snel ontdekt bij civetkatten van dierenmarkten in Guandong, China [4]. De bron van de SARS-CoV-2-pandemie is nog steeds onduidelijk, hoewel blijkt dat SARS-CoV-2 vele diersoorten kan infecteren. Enkele van deze diersoorten, zoals wasberen en nertsen, waren aanwezig op de dierenmarkten van Wuhan, China, en hebben mogelijk als tussengastheer gediend [5]. Hoewel de bron van SARS-CoV-2 nog steeds een van de grootste onbeantwoorde vragen over de COVID-19-pandemie is, zijn de ogen al meer gericht op de toekomst. Men vraagt zich af of er mogelijk soortgelijke sarbecovirussen circuleren in het dierenrijk die nieuwe uitbraken kunnen veroorzaken, zoals een 'SARS-CoV-3'.

Om in te schatten of een ander coronavirus een pandemie kan veroorzaken in de toekomst, moeten we eerst begrijpen hoe de COVID-19-pandemie heeft kunnen ontstaan. Een van de voornaamste redenen waarom SARS-CoV-2 in staat bleek een pandemie te veroorzaken was zijn uiterst efficiënte verspreiding tussen mensen (zie *figuur 2*). Transmissie van luchtwegvirussen is een zeer complex fenomeen en wordt gereguleerd door eigenschappen van zowel het virus als de gastheer. Enerzijds moet het virus in staat zijn om gastheercellen te infecteren zonder gedetecteerd te worden (wat coronavirussen in het algemeen erg goed kunnen), maar anderzijds moeten gastheercellen de juiste factoren tot expressie brengen om virussen te laten binden. Coronavirussen hebben het spike-eiwit op hun oppervlakte en hiermee binden zij aan gastheercellen. Deze binding zet een biochemische cascade in gang waardoor uiteindelijk viruspartikels fuseren met de gastheercellen en de

virusreplicatiecyclus geïnitieerd wordt. SARS-CoV-2 bindt aan de angiotensineconvertease 2 (ACE2) -receptor, net als SARS-CoV. ACE2 komt voornamelijk hoog tot expressie in de bovenste luchtwegen van mensen, waardoor SARS-CoV-2 effectief aan deze cellen kan binden en infecteren (zie *figuur 2*). Virusreplicatie in de bovenste luchtwegen wordt daarom ook gezien als een van de belangrijkste factoren voor transmissie van luchtwegvirussen: respiratoire druppels kunnen de bovenste luchtwegen gemakkelijk bereiken en nieuwe virussen worden hier gemakkelijk opgenomen in nieuwe respiratoire druppels.

Het gebruik van ACE2 door SARS-CoV en SARS-CoV-2 is niet uniek, veel andere sarbecovirussen die gevonden worden in het dierenrijk (vooral bij hoefijzerneusvleermuizen en andere wilde dieren in Zuidoost Azië) gebruiken ACE2 om cellen te infecteren en zouden potentieel dus ook mensen kunnen infecteren (zie *figuur 2*). Veel van deze sarbecovirussen zijn echter uiterst soortspecifiek, wat inhoudt dat deze virussen zo zijn aangepast aan hun gastheer dat ze alleen de ACE2 kunnen gebruiken van die specifieke soort. Slechts enkele sarbecovirussen zijn in staat de menselijke ACE2 (hACE2) te gebruiken en die vormen dus een meer reële bedreiging. Twee voorbeelden van deze sarbecovirussen zijn de recentelijk ontdekte BANAL-CoVs bij vleermuizen in Laos [6] en de Pangolin-CoVs uit schubdieren in China (zie *figuur 1*) (5,7,8). Deze sarbecovirussen zijn nauw verwant aan SARS-CoV-2 en in staat om hACE2 te gebruiken en effectief menselijke cellen te infecteren (zie *figuur 2*). De BANAL-CoVs en Pangolin-CoVs zijn zelfs getest in complexe in vitro-modellen van menselijke luchtwegcellen en repliceren daarin net zo effectief als SARS-CoV-2.

In tegenstelling tot SARS-CoV-2 [9], laten deze virussen beperkte transmissie zien bij hamsters [7, 10]. Mogelijk komt dit door een uniek verschil tussen SARS-CoV-2 en andere sarbecovirussen: de zogeheten 'multibasic cleavage site' (MBCS) in het spike-eiwit. De MBCS zorgt ervoor dat het spike-eiwit, na binding aan ACE2, efficiënt 'geknijpt' wordt door proteasen (enzymen die de afbraak van eiwitten katalyseren) op de oppervlakte van gastheercellen.

Een 'geknijpt' spike-eiwit is instabieler en zal sneller met gastheercellen fuseren. Hoewel er nog veel onderzoek

Figuur 2. Overzicht van het receptorgebruik van de recentelijk ontdekte coronavirussen.

Subgenus	Virus	Receptor	Infectie van humane cellen	Verspreiding tussen mensen	Vaccins beschikbaar
Sarbecovirus	SARS-CoV 	→ ACE2	✓ Ja, zeer efficiënt	✓ Ja, efficiënt	✗ Nee, maar mogelijk kruisimmunitet
Sarbecovirus	SARS-CoV-2 	→ ACE2	✓ Ja, zeer efficiënt	✓ Ja, zeer efficiënt	✓ Ja
Sarbecovirus	BANAL-CoVs 	→ ACE2	✓ Ja, efficiënt	Onbekend	✗ Nee, maar mogelijk kruisimmunitet
Merbecovirus	MERS-CoV 	→ DPP4	✓ Ja, zeer efficiënt	✓ Ja, maar inefficiënt	✗ Nee, maar in ontwikkeling
Merbecovirus	HKU4(r)-CoVs 	→ DPP4	✓ Ja, efficiënt	Onbekend	✗ Nee
Merbecovirus	NeoCoV / PDF2180 	→ ACE2	✓ Ja, maar inefficiënt	Onbekend	✗ Nee
Merbecovirus	HKU5(r)-CoVs 	→ ACE2	✓ Ja, efficiënt	Onbekend	✗ Nee

Op basis van in vitro-data is een inschatting gemaakt van de efficiëntie om humane cellen te infecteren en de efficiëntie om zich via mensen te verspreiden. Daarnaast staat weergegeven of er vaccins beschikbaar zijn en of mogelijk sprake is van kruisimmunitet.

nodig is om de exacte functie van de MBCS te bepalen, laten spike-eiwitten met een MBCS productievere infecties zien in menselijke luchtwegcellen [8,11,12]. Studies laten zien dat de spike-eiwitten van sarbecovirussen die geen MBCS bezitten veel minder efficiënt cellen infecteren en mogelijk hierdoor minder efficiënte transmissie bewerkstelligen [7,8,10].

Het grootste gevaar van een ‘SARS-CoV-3’ voor mensen zijn dus sarbecovirussen die het humane ACE2 kunnen gebruiken en een MBCS hebben in hun spike-eiwit, maar deze zijn tot op heden nog niet gevonden, op SARS-CoV-2 na. Mogelijk kan deze MBCS ontstaan door adaptatie aan een tussengastheer, en zullen we dit bij vleermuisvirussen niet vinden, maar dat moet nog verder onderzocht worden. Toch blijft het de vraag of we een pandemie door een ‘SARS-CoV-3’ gaan zien. De COVID-19-pandemie heeft er namelijk voor gezorgd dat er een heel scala aan vaccins beschikbaar is om mensen te beschermen tegen soortgelijke virussen. Deze vaccins zijn cruciaal gebleken tijdens de COVID-19-pandemie en kunnen relatief snel aangepast worden aan nieuwe coronavirussen, zoals nu wordt gedaan met SARS-CoV-2-varianten. Daarnaast bestaat er een hoge mate

van natuurlijke immuniteit door de miljoenen SARS-CoV-2-infecties globaal, wat mogelijk de introductie van een soortgelijk sarbecovirus kan remmen. Toch hebben we de afgelopen jaren de opkomst van verschillende varianten van het SARS-CoV-2-virus gezien bij mensen, zoals de omikronvarianten, en bleek deze immuniteit geen garantie voor het stoppen van viruscirculatie. Tegelijkertijd is gebleken dat eerdere vaccinaties veelal beschermden tegen ernstige ziekte. Verder onderzoek moet uitwijzen of immuniteit tegen SARS-CoV-2 ook helpt tegen natuurlijke infectie en ernstige ziekte door nieuwe sarbecovirussen uit het dierenrijk. Recent gepubliceerde data laten zien dat de antilichamen van personen die gevaccineerd zijn tegen COVID-19 effectief infecties van de BANAL-CoVs remmen in vitro [10], wat mogelijk perspectief biedt voor een zekere mate van natuurlijke bescherming tegen soortgelijke virussen (zie *figuur 2*). Als de COVID-19-vaccins inderdaad beschermen tegen ernstige ziekte van andere sarbecovirussen, betekent dit dat de grootste bedreiging van een nieuw pandemisch sarbecovirus, namelijk het vastlopen van het zorgstelsel, kan worden voorkomen. Het is dus mogelijk dat er in de toekomst een ‘SARS-CoV-3’ overspringt naar de mens, maar de

kans dat het een pandemie veroorzaakt van dezelfde orde als COVID-19 is minder waarschijnlijk.

Krijgen we nog een MERS-CoV-pandemie?

Naast SARS-CoV-2, is het MERS-CoV het enige recent overgesprongen coronavirus dat nog steeds een bedreiging vormt. MERS-CoV werd voor het eerst ontdekt in 2012 bij een man met ernstige longontsteking in Saudi-Arabië [2]. Na de eerste identificatie volgde er een reeks aan kleine uitbraken van het virus in verschillende landen in het Midden Oosten, voornamelijk in ziekenhuizen. Onderzoek liet vervolgens zien dat het virus voornamelijk circuleert onder dromedarissen en dat elke uitbraak waarschijnlijk begint met een primaire zoönotische infectie van iemand die in nauw contact met een dromedaris is geweest.

MERS-CoV komt waarschijnlijk oorspronkelijk ook uit vleermuizen, net als SARS-CoV en SARS-CoV-2, en veroorzaakt via dromedarissen zoönotische infecties bij mensen. Het virus heeft tot nu toe echter nooit tot zulke grootschalige uitbraken geleid zoals dat voor SARS-CoV en SARS-CoV-2 het geval was. Dit heeft ermee te maken dat MERS-CoV de dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-receptor gebruikt om cellen te infecteren [13]. Deze DPP-4-receptor bevindt zich in de lagere luchtwegen en niet in de bovenste luchtwegen, waardoor het virus zich niet erg efficiënt verspreidt (zie *figuur 2*). Dit zorgt er echter ook voor dat MERS-CoV-patiënten een grote kans hebben om longinfecties te krijgen die ernstige ziekte kunnen veroorzaken. MERS-CoV is daarom ook het meest pathogene coronavirus met een mortaliteit van ongeveer 35 procent.

Dit is echter niet het volledige verhaal van MERS-CoV. Er zijn aanwijzingen dat er ook milde en asymptomatische gevallen van MERS-CoV-infecties zijn [14]. Daarnaast laten recente studies zien dat DPP-4 ook in de bovenste luchtwegen gevonden kan worden bij een subpopulatie van mensen [15]. Hoewel deze populatie waarschijnlijk te klein is om transmissie te onderhouden, kan een deel van de MERS-CoV-patiënten over het hoofd worden gezien omdat replicatie in de bovenste luchtwegen waarschijnlijk niet tot ernstige klachten leidt. Daarom blijft de inefficiënte transmissie van MERS-CoV de grootste bottleneck

voor het virus. Mede om deze reden is de kans dat MERS-CoV de volgende pandemie veroorzaakt klein, tenzij het virus aanpassingen ondergaat waardoor het beter repliceert in de bovenste luchtwegen van mensen. Desondanks is het van het uiterste belang dat de surveillance van MERS-CoV op orde blijft zodat eventuele nieuwe varianten met andere eigenschappen snel kunnen worden ontdekt. Dit is belangrijk omdat er tot op heden geen vaccins of goede middelen beschikbaar zijn om MERS-CoV-infecties te behandelen bij patiënten (zie *figuur 2*), mocht het in de toekomst een grote uitbraak veroorzaken. Er zijn wel verschillende vaccins in ontwikkeling, maar deze zijn nog niet op de markt [16-18].

Veel andere merbecovirussen die verwant zijn aan MERS-CoV gebruiken dezelfde DPP-4-receptor om cellen te infecteren. De meeste van deze virussen kunnen alleen de soortspecifieke receptor gebruiken, zoals de sarbecovirussen die ACE2 gebruiken. Slechts een kleine groep virussen, zoals het HKU4r-CoV bij vleermuizen en schubdieren in Zuidoost-Azië (zie *figuur 1*), kunnen de menselijke DPP-4 gebruiken om cellen te infecteren en vormen een potentiële dreiging voor nieuwe uitbraken (zie *figuur 2*). Voor deze virussen gelden waarschijnlijk dezelfde bottlenecks als het MERS-CoV afkomstig van dromedarissen: doordat DPP-4 voornamelijk in de lagere luchtwegen tot expressie komt bij mensen, zullen deze virussen zich niet efficiënt kunnen verspreiden en is de kans op een pandemie van een DPP-4-afhankelijk virus klein.

Merbecovirussen die ACE2 kunnen gebruiken voor infectie

Ondanks dat het niet waarschijnlijk is dat een volgende pandemie wordt veroorzaakt door een MERS-CoV wil dat niet zeggen dat een ander merbecovirus niet de volgende pandemie kan veroorzaken. Uit nieuwe studies van de laatste twee jaar blijkt namelijk dat niet alle merbecovirussen afhankelijk zijn van DPP-4 voor infectie, maar dat er ook een groep merbecovirussen circuleert bij vleermuizen die ACE2 kunnen gebruiken [19] (zie *figuur 1* en *2*), tot grote verrassing van virologen. Tot op heden zijn er drie clusters van deze merbecovirussen gevonden in Azië (HKU5-CoV-1 en HKU5-CoV-2), Afrika (NeoCoV en PDF2180) en ook in Europa (PnNL2018B en MOW15-22) [20-22]. Deze virussen zijn over het algemeen typische

merbecovirussen maar zijn zeer verschillend in het spike-eiwit, dat infectie via ACE2 bewerkstelligt in plaats van DPP-4. Een interessante bevinding is ook dat de clusters uit Azië, Afrika en Europa alle drie een andere manier gebruiken om ACE2 te binden [20,21]. Bovendien zijn alle drie de manieren weer anders dan de wijze van binden die eerder gezien werd bij ACE2-afhankelijke sarbecovirussen. Dit duidt erop dat deze clusters onafhankelijk van elkaar deze manier van infecteren hebben ontwikkeld en dat er misschien een evolutionair voordeel samenhangt met het gebruik van ACE2.

Van deze ACE2-afhankelijke merbecovirussen kunnen de clusters uit Europa (PnNL2018B en MOW15-22) alleen de soortspecifieke ACE2 gebruiken van de vleermuissoort waarbij ze gevonden zijn [20], en deze vormen om die reden tot op heden geen grote bedreiging voor mensen (zie *figuur 2*). Er bestaat echter altijd de mogelijkheid dat deze virussen zich aanpassen naar een mogelijke tussengastheer of mensen wanneer ze daarmee in contact komen. Onderzoek en surveillance van deze virussen blijft dus essentieel. De clusters uit Azië (HKU5-CoV-1 en HKU5-CoV-2) en Afrika (NeoCoV en PDF2180) vormen een meer directe bedreiging omdat merbecovirussen uit deze clusters de ACE2 van andere diersoorten kunnen gebruiken voor infectie, zoals de ACE2 van andere vleermuizen, runderen, schapen, knaagdieren [20,22,23]. Verder kunnen NeoCoV/PDF2180 en HKU5-CoV-2 redelijk efficiënt menselijke cellen infecteren (zie *figuur 2*) (19,20,23). Ondanks dat virussen in het HKU5-CoV-2-cluster een MBCS bevatten, hebben deze virussen wel exogene protease-activiteit nodig om een hoge mate van replicatie te bewerkstelligen in menselijke cellen. Dit duidt erop dat ze humane proteasen niet efficiënt kunnen gebruiken voor infectie, wat mogelijk transmissie belemmert, net zoals bij de BANAL-sarbecovirussen wordt gezien. Omdat er nog weinig bekend is van deze virussen, en omdat het gebruik van ACE2 slechts zeer recent ontdekt is, valt er nog veel te onderzoeken. Zo is nog niet bekend of deze merbecovirussen transmissie tussen mensen kunnen bewerkstelligen, en of dit vergelijkbaar is met andere ACE2-afhankelijke coronavirussen zoals SARS-CoV-2. Verder is er surveillance en verder ecologisch onderzoek nodig om te bepalen of deze virussen al in andere soorten worden gevonden die mogelijk als

tussengastheer kunnen dienen, zoals nertsen [24]. Het feit dat er nu merbecovirussen zijn ontdekt die mogelijk zeer pathogeen zijn en via ACE2 hoge transmissiecapaciteit vertonen, is zorgwekkend. Voor deze ACE2-afhankelijke merbecovirussen zijn er namelijk momenteel geen vaccins of medicijnen beschikbaar die ingezet kunnen worden bij een nieuwe uitbraak van een van deze virussen, net als voor MERS-CoV (zie *figuur 2*). Hoewel deze virussen ACE2 gebruiken voor infectie is het spike-eiwit heel anders dan voor SARS-CoV en SARS-CoV-2, waardoor de kans op veel kruisbescherming van de vaccins die zijn ingezet tegen de COVID-19-pandemie, relatief klein is.

Conclusies

Een nieuw coronavirus kan de oorzaak zijn van een toekomstige pandemie, maar het is moeilijk te voorspellen welk coronavirus dit zal zijn, omdat we maar beperkte kennis hebben van alle circulerende coronavirussen in het dierenrijk. Onderzoek naar de huidige humane coronavirussen heeft enkele belangrijke factoren laten zien waaraan coronavirussen moeten voldoen om een grote uitbraak of pandemie te kunnen veroorzaken. Het blijkt dat coronavirussen afkomstig van dieren voornamelijk in staat moeten zijn om een menselijk eiwit te gebruiken om cellen te infecteren en efficiënt moeten kunnen repliceren in de bovenste luchtwegen om van mens tot mens overdraagbaar te zijn. Sommige sarbecovirussen die ACE2 gebruiken voldoen hier aan, zoals de SARS-CoV-uitbraak en de SARS-CoV-2-pandemie hebben laten zien. Door vaccinontwikkeling en hoge mate van natuurlijke bescherming is echter de kans dat een nieuw sarbecovirus overspringt naar de mens en een grote uitbraak veroorzaakt, mogelijk verkleind. MERS-CoV en een aantal verwante merbecovirussen kunnen menselijke cellen infecteren, maar gebruiken overwegend de DPP-4-receptor die slechts beperkt aanwezig is in de bovenste luchtwegen. Recent onderzoek heeft aangetoond dat een kleine groep merbecovirussen bij vleermuizen dezelfde receptor gebruiken voor infectie als SARS-CoV-2, namelijk ACE2. De merbecovirussen die hechten aan ACE2 vormen vermoedelijk een grotere bedreiging voor mens dan de DPP-4-afhankelijke, omdat ACE2 zich bij mensen in de bovenste luchtwegen bevindt, en zich dus gemakkelijker verspreidt. Daarnaast bestaat er tegen merbecovirussen nauwelijks natuurlijke immuniteit en zijn er geen vaccins beschikbaar. Daarom is

er tegen merbecovirussen nauwelijks natuurlijke immuniteit en zijn er geen vaccins beschikbaar. Het is daarom van groot belang dat deze merbecovirussen, maar ook andere coronavirussen uit het dierenrijk, verder worden bestudeerd om zo nieuwe introducties vroeg te kunnen signaleren en mogelijk te voorkomen

Referenties

1. Peiris JSM, Poon LLM. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Encyclopedia of Virology*. 2008;1-5:552.
2. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-20.
3. Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):891-905.
4. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science*. 2003;302(5643):276-8.
5. Crits-Christoph A, Levy JI, Pekar JE, et al. Genetic tracing of market wildlife and viruses at the epicenter of the COVID-19 pandemic. *Cell*. 2024;187(19):5468-82.e11.
6. Temmam S, Vongphayloth K, Baquero E, et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature*. 2022;604(7905):330-6.
7. Hou YJ, Chiba S, Leist SR, et al. Host range, transmissibility and antigenicity of a pangolin coronavirus. *Nature Microbiology*. 2023;8(10):1820-33.
8. Mykytyn AZ, Breugem TI, Riesebosch S, et al. Sars-cov-2 entry into human airway organoids is serine protease-mediated and facilitated by the multibasic cleavage site. *Elife*. 2021;10:1-23.
9. Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature*. 2021;592(7852):122-7.
10. Peña-Hernández MA, Alfajaro MM, Filler RB, et al. SARS-CoV-2-related bat viruses evade human intrinsic immunity but lack efficient transmission capacity. *Nature Microbiology*. 2024;9(8):2038-50.
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell*. 2020;78(4):779-84.e5.
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
13. Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251-4.
14. Grant R, Malik MR, Elkholy A, Van Kerkhove MD. A Review of Asymptomatic and Subclinical Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. *Epidemiol Rev*. 2019;41(1):69.
15. Breugem TI, Riesebosch S, Zhang J, et al. Variable DPP-4 expression in multiciliated cells of the human nasal epithelium as a determinant for MERS-CoV tropism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2025;122(11):e2410630122.
16. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(9):1013-22.
17. Raadsen MP, Dahlke C, Fathi A, et al. Safety, immunogenicity, and optimal dosing of a modified vaccinia Ankara-based vaccine against MERS-CoV in healthy adults: a phase 1b, double-blind, randomised placebo-controlled clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2024;25(2):231-42.
18. Bosaeed M, Balkhy HH, Almaziad S, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 MERS vaccine candidate in healthy Middle Eastern adults (MERS002): an open-label, non-randomised, dose-escalation, phase 1b trial. *Lancet Microbe*. 2022;3(1):e11-20.
19. Xiong Q, Cao L, Ma C, et al. Close relatives of MERS-CoV in bats use ACE2 as their functional receptors. *Nature*. 2022;612:7941.
20. Chen J, Zhang W, Li Y, et al. Bat-infecting merbecovirus HKU5-CoV lineage 2 can use human ACE2 as a cell entry receptor. *Cell*. 2025;188(6):1729-42.e16.
21. Cheng-Bao Ma A, Liu C, Park YJ, et al. Multiple independent acquisitions of ACE2 usage in MERS-related coronaviruses. *Cell*. 2025;188(6):1693-710.e18.
22. Park YJ, Liu C, Lee J, et al. Molecular basis of convergent evolution of ACE2 receptor utilization among HKU5 coronaviruses. *Cell*. 2025;188(6):1711-28.e21.
23. Ma C, Liu C, Xiong Q, et al. Broad host tropism of ACE2-using MERS-related coronaviruses and determinants restricting viral recognition. *Cell Discovery*. 2023;9(1):1-16.
24. Zhao J, Wan W, Yu K, et al. Farmed fur animals harbour viruses with zoonotic spillover potential. *Nature*. 2024;634(8032):228-33.

Candida auris Nationale Stakeholder Meeting onderdeel van het CAUTION-project

Chiara de Groot, Auke de Jong, Maaïke van den Beld, Paul Bijkerk, Monica Wong, Peter Molenaar, Juliëtte Severin, Andreas Voss, Paul Verweij, Eelco Meijer; CAUTION-consortium

Samenvatting

Op 17 januari 2025 vond de eerste *Candida auris* Nationale Stakeholder Meeting plaats bij het RIVM in Bilthoven, geïnitieerd door het CAUTION-consortium. Het doel was om zowel professionals van binnen als buiten het ziekenhuis die betrokken zijn bij het beleid rondom *C. auris* bijeen te brengen, om actuele inzichten te bespreken en kennis te delen en obstakels te identificeren die betrekking hebben op patiënten en cliënten die met *C. auris* zijn gekoloniseerd of geïnfecteerd. De besproken onderwerpen waren surveillance, meldingsplicht en infectiepreventie buiten het ziekenhuis. In dit artikel vindt u het verslag van de meeting, met daarvoor een korte introductie van het CAUTION-project.

Summary

On January 17th, 2025, the first National *Candida auris* Stakeholder Meeting took place at the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands. Initiated by the CAUTION-consortium, the goal was to bring together national stakeholders relevant to management of *C. auris*, including those working in and outside the hospital on *C. auris* policymaking. The purpose of the meeting was to discuss current insights and identify knowledge gaps and barriers pertaining to patients and Long-Term Care Facility residents colonized or infected with *C. auris*. The topics for discussion were surveillance, mandatory notification, and infection prevention outside the hospital. Here, we present the meeting reports, preceded by a short summary of what the CAUTION-project entails.

Introductie

Er is overweldigend bewijs uit de medische literatuur dat de epidemiologie van gisten aan het verschuiven is, met wereldwijde toename van antifungale resistentie [1-5]. Ook in Europa is met name *Candida auris* (*C. auris*; ook bekend als *Candidozyma auris*) bezig aan een snelle opmars, met invasieve infecties en ziekenhuisuitbraken [1,2]. In Nederland wordt *C. auris* aangetroffen sinds 2018 [6]. *C. auris* is vaak resis-

National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Centre for Infectious Disease Control, Bilthoven, C.C. de Groot, promovendus; dr. A. de Jong, coördinator mycologie; dr. M. van den Beld, afdelingshoofd bacteriologische en parasitologische diagnostiek; P. Bijkerk, afdelingshoofd richtlijnontwikkeling en infectiepreventie; dr. M.T.Y. Wong, arts maatschappij en gezondheid; P. Molenaar, deskundige infectiepreventie; prof. dr. P.E. Verweij, arts-microbioloog. Radboud University Medical Center, Department of Medical Microbiology, Nijmegen, C.C. de Groot, promovendus, prof. dr. P.E. Verweij, arts-microbioloog. Erasmus MC, Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Rotterdam, dr. J. Severin, arts-microbioloog. University Medical Center Groningen, Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Groningen, prof. dr. A. Voss, arts-microbioloog. Radboudumc-CWZ Center of Expertise for Mycology, Nijmegen, prof. dr. P.E. Verweij, arts-microbioloog; dr. E.F.J. Meijer, arts-microbioloog. Canisius-Wilhelmina Hospital (CWZ)/Dicoon, Department of Medical Microbiology and Immunology, Nijmegen, dr. E.F.J. Meijer, arts-microbioloog. ZonMw CAUTION-consortium, leden vermeld in de dankbetuiging. Correspondentieadres: Eelco.meijer@cwz.nl

tent tegen fluconazol en kan ook resistent worden tegen andere middelen zoals de echinocandinen en amfotericine B [1,2]. Daarnaast kan *C. auris* grote en hardnekkige uitbraken veroorzaken in gezondheidszorginstellingen, doordat de gist de huid kan koloniseren en langdurig kan overleven in de omgeving [1]. De WHO heeft onlangs meerdere gisten op de *Fungal priority pathogens list* en *Global research agenda for antimicrobial resistance in human health* geplaatst, waaronder *C. auris* [7,8].

Vanwege het ontbreken van een structurele screening en surveillance van gistinfecties in Nederland is het onbekend in hoeverre gisten zich verspreiden in Nederlandse zorginstellingen en of deze uitbraken veroorzaken. Gezien de huidige verspreiding en dreiging van *C. auris* wereldwijd, is het belangrijk beter voorbereid te zijn als het gaat om screening, surveillance en infectiepreventie. Een recente enquête uitgevoerd begin 2024 onder artsen-microbioloog en deskundigen infectiepreventie laat zien dat de screening, diagnostiek en infectiepreventie in Nederlandse ziekenhuizen vaak niet toereikend is als het gaat om *C. auris* [9]. Inmiddels is *C. auris* opgenomen in de bijzonder resistente micro-organismen (BRMO)-richtlijn die is opgesteld door het Samenwerkingsverband Richtlijnen Infectiepreventie (SRI), waarin aanbevelingen zijn opgenomen ten aanzien van screening in ziekenhuizen en infectiepreventiemaatregelen [10].

Per 1 mei 2024 is het project *CAUTION: Candida auris screening, surveillance en infectiepreventie* van start gegaan als onderdeel van het ZonMw-programma Infectieziektebestrijding 2019-2023, toegekend aan het RIVM als penvoerder van een multidisciplinair consortium. Het doel van het *CAUTION*-project is om Nederland voor te bereiden op mogelijke uitbraken van *C. auris* en andere (multiresistente) gisten. Het richt zich op de ontwikkeling, optimalisatie en evaluatie van surveillance-instrumenten, zoals het Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie (ISIS-AR), *whole genome sequencing* (WGS) en rioolwater-surveillance. Daarnaast zal er gewerkt worden aan ontwikkeling van een optimale screeningsmethode voor *C. auris*-kolonisatie bij patiënten. Een belangrijk doel is het delen van kennis met nationale en internationale belanghebbenden om activiteiten te coördineren en protocollen te harmoniseren. Het creëren van een nationaal en internationaal consortium is wenselijk om adequaat in te kunnen spelen op de

dreiging van *C. auris* en andere gisten.

Op 17 januari 2025 vond de eerste nationale *C. auris* stakeholdermeeting plaats bij het RIVM in Bilthoven, georganiseerd door het *CAUTION*-consortium. Aanwezige belanghebbenden waren onder andere het Radboudumc-CWZ Expertisecentrum voor schimmel-infecties, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), Vereniging Medisch Microbiologische Laboratoria (VMML), Samenwerkingsverband Richtlijnen Infectiepreventie (SRI), Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG), GGD (Gemeentelijke Gezondheidsdienst), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu/Centrum Infectieziektebestrijding (RIVM/Cib), Nederlandse Vereniging van Internist-Infectiologen (NVII), Stichting Kwaliteitsimpuls Langdurige Zorg (SKILZ), Westerdijk Fungal Biodiversity Institute (WI-KNAW) en ZonMw. Het doel was: 1) om nationale belanghebbenden betrokken bij het beleid van *C. auris* bijeen te brengen, 2) te informeren over de huidige stand van zaken in binnen- en buitenland (België en Griekenland), en 3) in de vorm van een interactieve workshop actuele inzichten te bespreken en kennishiaten en obstakels te identificeren die betrekking hebben op patiënten en cliënten die met *C. auris* zijn gekoloniseerd. De besproken onderwerpen waren surveillance, meldingsplicht conform de Wet Publieke Gezondheid, en infectiepreventie buiten het ziekenhuis. Infectiepreventie binnen het ziekenhuis was geen onderwerp van discussie, aangezien de infectiepreventiemaatregelen voor *C. auris* opgenomen zijn in de laatste herziening van de BRMO-richtlijn, die in oktober 2024 werd gepubliceerd door het SRI [10]. Hieronder vindt u puntsgewijs de belangrijkste conclusies van de eerste nationale *C. auris* stakeholdermeeting.

Workshop Surveillance

In deze workshop zijn het nut, de doelgroepen, de wenselijke informatieopbrengst en het handelingsperspectief van drie vormen van surveillance besproken.

ISIS-AR

ISIS-AR, een initiatief van NVMM en RIVM sinds 2008, verzamelt data van positieve (bacteriële) kweken met resultaten van gevoeligheidstesten uit routine-diagnostiek door medisch-microbiologische laboratoria (MML) in Nederland [11]. Gistkweken met

gevoeligheidsbepaling worden reeds verzameld in ISIS-AR, maar niet geanalyseerd. De bruikbaarheid van ISIS-AR voor surveillance van *C. auris* of andere gisten zal tijdens het CAUTION-project onderzocht worden. De discussieleden zagen unaniem ISIS-AR als een relatief eenvoudige manier om *C. auris* te monitoren, aangezien bijna alle Nederlandse laboratoria al aangesloten zijn bij ISIS-AR. Een kanttekening hierbij is dat casus met enkel een positieve PCR en geen positieve kweek, niet in ISIS-AR geregistreerd worden op dit moment. Omdat gegevens van kweken afgenomen buiten het ziekenhuis ook in ISIS-AR terecht komen, kan dit platform ook helpen bij het identificeren van reservoirs buiten ziekenhuizen zoals zorginstellingen. Aandachtspunt hierbij is dat in kweken afgenomen buiten het ziekenhuis er momenteel niet protocollair gescreeend wordt op *C. auris* en gisten vaak niet tot speciesniveau geïdentificeerd worden. De discussieleden zien een handelingsperspectief voortkomen uit surveillance met ISIS-AR. Zo kunnen intramurale professionals geattendeerd worden op multi-institutionele of regionale verheffingen, op basis waarvan zij passendere maatregelen kunnen treffen, zoals het heroverwegen van infectiepreventie-maatregelen en diagnostiek.

Kiemsurveillance

Voor kiemsurveillance sturen Nederlandse laboratoria vrijwillig hun isolaten in naar referentielaboratoria. Klinische isolaten van *C. auris* kunnen worden gestuurd naar het Referentielaboratorium Invasieve Mycosen (RIVM/Radboudumc-CWZ) voor aanvullende bevestiging van de identificatie, gevoeligheid, en genotypering. Deze resultaten ondersteunen landelijke surveillance en laboratoria ontvangen individuele uitslagen terug. Kiemsurveillance werd unaniem als nuttig beschouwd voor de nationale monitoring van *C. auris*. Het analyseren van isolaten zowel binnen als buiten het ziekenhuis kan een goed beeld geven van circulerende stammen in Nederland. Context zoals gerelateerde gevallen, naast de genetische achtergrond en resistentieprofiel van de ingestuurde stammen, biedt artsen-microbioloog en behandelaren de mogelijkheid een adequate behandeling te geven en de mogelijkheid tot gedegen analyse van de epidemiologie. Zorgprofessionals kunnen op basis van de teruggekoppelde data de juiste maatregelen invoeren en de noodzaak daarvan

verdedigen. Voor laboratoria zou kiemsurveillance interessant zijn om specialistische bepalingen uit te kunnen besteden, of de terugkoppeling te gebruiken ter verificatie van eigen methoden. Het verzamelen van *C. auris*-isolaten met bijbehorende epidemiologische data biedt ook verschillende onderzoeksmogelijkheden, zoals het verbeteren van detectiemethoden en het identificeren van risicogroepen.

Rioolwatersurveillance

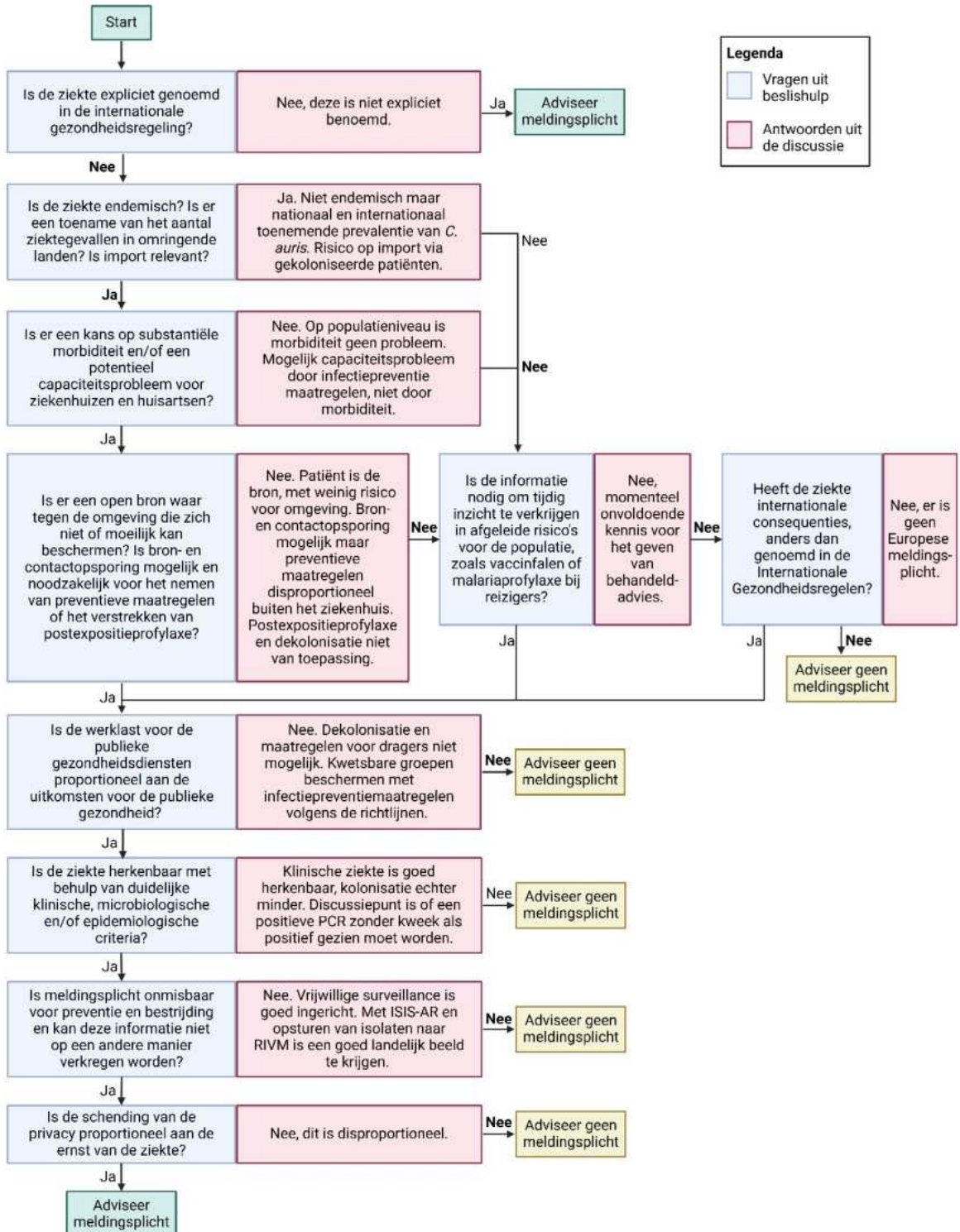
Voor ziekenhuizen en zorginstellingen zijn de discussieleden van mening dat rioolwatersurveillance waarschijnlijk wel toegevoegde waarde zou kunnen hebben, mits genoeg sensitief. Hiermee kunnen bijvoorbeeld onopgemerkte gevallen van *C. auris* binnen een ziekenhuis(deel) worden opgespoord. In eerdere studies werd voornamelijk gebruikgemaakt van qPCR voor de detectie van *C. auris*, hoewel kweekmethoden eveneens tot de mogelijkheden behoren [12]. Aangezien de methode momenteel nog niet geïmplementeerd is in Nederland, zijn er nog veel kennishiaten, waaronder de sensitiviteit, de hoeveelheid *C. auris* die door patiënten uitgescheiden wordt, en de duur van de periode waarin dit aantoonbaar blijft.

In tegenstelling tot ISIS-AR en kiemsurveillance werd het nut van rioolwatersurveillance voor het landelijk monitoren van *C. auris* als onzeker beschouwd door de aanwezige discussieleden. Het handelingsperspectief van rioolwatersurveillance is onduidelijk, met name op nationaal niveau. Bronopsporing na detectie van *C. auris* in rioolwater zal complex, zo niet onmogelijk zijn op landelijk niveau. Instelling-specifieke surveillance van rioolwater kan wel hulp bieden bij de detectie van onopgemerkte kolonisaties en mogelijke verspreiding.

Workshop Meldingsplicht

In Nederland zijn verschillende infectieziekten meldingsplichtig conform de Wet Publieke Gezondheid. Na een melding kan de Gemeentelijke gezondheidsdienst (GGD) bron- en contactonderzoek uitvoeren en maatregelen treffen om verdere verspreiding te voorkomen. Bij het instellen van een meldingsplicht dienen proportionaliteit (werklast en privacyschending) en subsidiariteit (alternatieven) zorgvuldig te worden afgewogen. In verschillende Europese landen is *C. auris* meldingsplichtig om verspreiding van dit pathogeen te monitoren. In 2016

Figuur 1. Beslischulp voor het bepalen van noodzakelijkheid meldingsplicht ingevuld voor *Candida auris*. De vragen uit de beslischulp staan in de blauwe vakken, de antwoorden uit de discussie staan in de rode vakken.



is in Nederland een beslishulp ontwikkeld in de vorm van een stroomschema om te bepalen of een infectieziekte meldingsplichtig moet worden gemaakt [13]. Op basis van de beslishulp hebben de discussieleden geconcludeerd dat een meldingsplicht voor *C. auris* met de huidige epidemiologische situatie en kennis niet proportioneel is. In *figuur 1* is de beslishulp met rationale terug te lezen. Ondanks dat halverwege het stroomschema al duidelijk was dat een meldingsplicht voor *C. auris* niet passend werd geacht, is toch het volledige stroomschema doorlopen om de overige aspecten met elkaar te bespreken.

Tijdens de discussie kwamen diverse kennishiaten en onderzoekssuggesties naar voren. Zo bleek er behoefte aan een onderzoekssetting om het beloop van infectie en de effectiviteit van de huidige behandelopties te bestuderen. Een ander belangrijk discussiepunt blijft of patiënten met een positieve PCR en negatieve kweek, als even besmettelijk moeten worden beschouwd als patiënten met een positieve kweek. De discussieleden vonden een meldingsplicht, waarbij de GGD bron- en contactopsporing uitvoert en persoonsgegevens moeten worden doorgegeven aan de GGD, een te zwaar middel voor *C. auris*. Anderzijds is het de vraag of we met vrijwillig rapporteren door MML's wel voldoende zicht krijgen op de verspreiding van *C. auris* in Nederland. Als in de toekomst blijkt dat vrijwillige surveillance gedragen en ondersteund door professionals vanuit de MML's niet toereikend is, zou er naar andere oplossingen gezocht kunnen worden.

Workshop Infectiepreventie buiten het ziekenhuis

Noodzaak voor maatregelen

Momenteel is de prevalentie van *C. auris* in Nederland laag, met enkele tientallen bekende casus sinds 2018 (deels ongepubliceerd, eigen data) [6,14]. De discussieleden vinden maatregelen buiten het ziekenhuis, zoals zorginstellingen in de langdurige zorg, van groot belang om de prevalentie laag te houden en de toestroom naar ziekenhuizen te beperken. Het eventueel loslaten van infectiepreventiemaatregelen, gezien het gebrek aan dekolonisatiemogelijkheden, zouden *C. auris*-reservoirs in zorginstellingen buiten het ziekenhuis in de hand kunnen werken. Cliënten in een zorginstelling kunnen daar langdurig verblijven en hebben vaak een lager risico op het krijgen van een invasieve infectie

dan patiënten in het ziekenhuis. Het hanteren van dezelfde strikte maatregelen als binnen het ziekenhuis wordt daarom door de discussieleden als disproportioneel gezien. Er dient een afweging gemaakt te worden over welke effectieve maatregelen er getroffen kunnen worden met zo min mogelijk last voor het welzijn van de *C. auris*-positieve cliënten. Een voorbeeld is het gewoon mogen deelnemen aan (sociale) activiteiten, maar bij zorghandelingen wel extra infectiepreventiemaatregelen toepassen zoals het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen. Een van de discussiepunten was of het bij kolonisatie buiten het ziekenhuis ook nodig is om dezelfde maatregelen te hanteren, of dat dit alleen bij (invasieve) infecties noodzakelijk is. Data uit Griekenland laten zien dat het aantal invasieve infecties stijgt wanneer het kolonisatieniveau hoog is [15]. Gezien de langdurige overleving van de gist in de omgeving was de consensus om dezelfde maatregelen te hanteren bij zowel kolonisatie als een eventuele infectie [1,15]. De discussieleden onderschreven dat infectiepreventiemaatregelen belangrijk zijn om het landelijke kolonisatieniveau laag te houden.

Maatwerk noodzakelijk

Patiënten in de langdurige zorg ontmoeten elkaar op veel verschillende plekken maar het risico op verspreiding van *C. auris* verschilt waarschijnlijk sterk per setting. Ook het risico op invasieve infecties en de mogelijkheid tot het invoeren en naleven van maatregelen verschilt tussen zorginstellingen. De discussieleden vinden daarom een enkele richtlijn voor de gehele langdurige zorg onrealistisch. Maatwerk is nodig om te bepalen welke maatregelen er in een situatie nodig zijn. Hierbij is het onder andere van belang om te identificeren waar het risico op verspreiding het grootst is. Zorghandeling bij een met *C. auris* gekoloniseerde patiënt werd bijvoorbeeld gezien als een hoogrisicosituatie waarbij extra infectiepreventiemaatregelen nodig zijn. Ook moet de kans worden meegenomen dat een positieve cliënt, of directe contacten daarvan, in de toekomst worden opgenomen in het ziekenhuis. Een moreel beraad kan hierbij een instrument zijn om de discussie te kunnen voeren in hoeverre de infectiepreventiemaatregelen proportioneel zijn.

Tijdens de discussie kwamen ook verschillende kennishiaten naar voren die relevant zijn voor de risico-

inschatting. Zo is het momenteel onduidelijk hoelang iemand besmettelijk blijft en of er een verschil is tussen besmettelijkheid bij verschillend positief geteste lichaamslocaties, wetende dat kweek ook intermitterend (fout) negatief kan zijn [16-18]. Velen blijven maanden tot jaren gekoloniseerd [1]. Daarbij zijn de implicaties van positieve PCR bij negatieve kweek onduidelijk wat betreft de besmettelijkheid en verspreiding. Een objectieve inschatting hoelang maatregelen vastgehouden moeten worden, wordt hierdoor bemoeilijkt.

Overplaatsing naar langdurige zorg

Tijdens de discussie kwam naar voren dat ziekenhuizen momenteel moeite ervaren bij het vinden van plekken voor *C. auris*-gekoloniseerde cliënten in de langdurige zorg. Doordat zorginstellingen dergelijke cliënten afwijzen verblijven zij onnodig lang in het ziekenhuis. Dit is voor zowel patiënt als ziekenhuis onwenselijk. De oorzaak hiervan lijkt vooral het ontbreken van landelijke richtlijnen en daarmee gepaard gaande onwennig- en onwetendheid op de werkvloer. Het is belangrijk om deze knelpunten aan te pakken om onwenselijke situaties in de toekomst, waarin de prevalentie van *C. auris* mogelijk toeneemt, te voorkomen. Er werd benoemd dat de SRI-Richtlijn 'BRMO in de langdurige zorg' in ontwikkeling is, met een apart hoofdstuk voor infectiepreventie-maatregelen bij *C. auris*-kolonisatie. Het gezamenlijk creëren van landelijke richtlijnen werd unaniem onderschreven als zeer belangrijk, om zorginstellingen duidelijkheid te geven.

Conclusie

De nationale *C. auris*-stakeholdersmeeting gaf ruimte om vanuit verschillende disciplines te discussiëren over surveillance, meldingsplicht en infectiepreventie buiten het ziekenhuis voor *C. auris*. De belangrijkste resultaten uit de discussie zijn weergegeven in *figuur 2*. ISIS-AR en kiemsurveillance werden als geschikte surveillancemethoden gezien met een duidelijk handelingsperspectief. Voordat het nut van rioolwatersurveillance kan worden bepaald moeten nog veel kennishiaten worden opgelost. Ook is het handelingsperspectief van deze manier van surveillance onduidelijk, met name op nationaal niveau. Instellingsspecifieke surveillance van rioolwater kan wel hulp bieden bij de detectie van

onopgemerkte kolonisaties en mogelijke verspreiding. Een meldingsplicht werd als een te zwaar middel gezien door de discussieleden. Het is echter wel van belang om goede surveillance uit te voeren, hierbij zal ervaren moeten worden of de huidige surveillance toereikend is. In de discussiegroep over infectiepreventie buiten het ziekenhuis was consensus dat het belangrijk is om de prevalentie van *C. auris* buiten het ziekenhuis laag te houden, om hiermee verspreiding naar het ziekenhuis te voorkomen. Vanwege de complexiteit binnen de langdurige zorg is het wel van belang om maatwerk in infectiepreventiemaatregelen te hebben. De vormgeving hiervan vraagt verdere verdieping en discussie.

Dankbetuiging

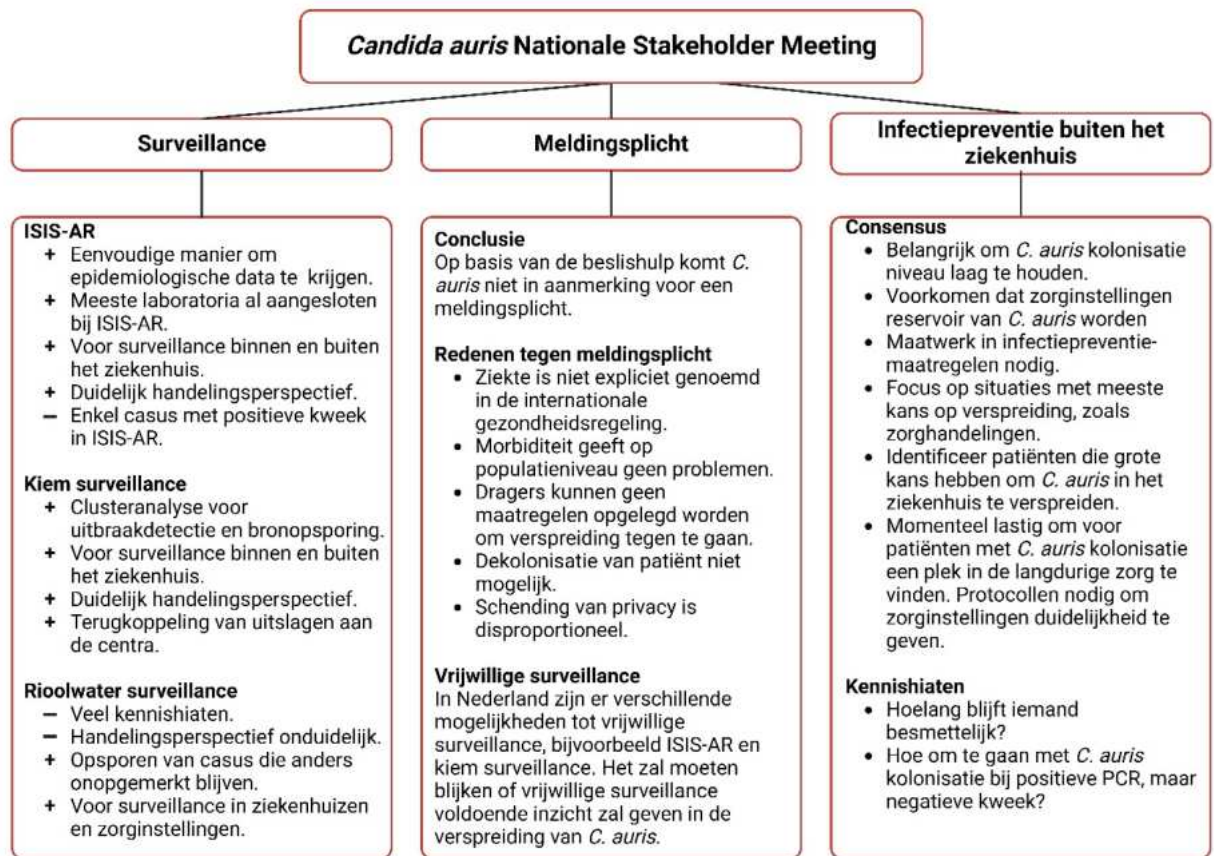
We willen alle aanwezigen bedanken voor hun deelname aan de Candida auris Nationale Stakeholder Meeting.

De *surveillanceworkshop* werd geleid door Maaïke van den Beld (afdelingshoofd Bacteriologische en Parasitologische Diagnostiek, RIVM), overige deelnemers waren Alma Tostmann (epidemioloog, plv hoofd Unit Infectiepreventie, Radboudumc), Annelot Schoffelen (internist-infectioloog, project-coördinator ISIS-AR, RIVM), Ferry Hagen (Group Leader Medical Mycology, Westerdijk Fungal Biodiversity Institute), Karin Ellen Veldkamp (arts-microbioloog, LUMC), Karin van Dijk (arts-microbioloog, AmsterdamUMC), Rob Klont (arts-microbioloog, LabMicTA), Roel Nijhuis (medisch moleculair microbioloog, Meander Medisch Centrum), Sabine de Greeff (afdelingshoofd Zorggerelateerde Infecties en Antimicrobiële resistentie, RIVM), en Veronica Weterings (deskundige infectiepreventie, Amphia).

De *meldingsplichtworkshop* werd geleid door Paul Bijkerk (afdelingshoofd Richtlijnontwikkeling en Infectiepreventie, RIVM) en Monica Wong (arts Maatschappij en Gezondheid, RIVM), overige deelnemers waren Anouk Warmerdam (programma-manager, ZonMw), Auke de Jong (coördinator Mycologie, RIVM), Barbara Bolhuis (aios Medische Microbiologie), Douwe Postma (internist-infectioloog, UMCG, NVII), Jan Sinnige (arts-microbioloog, Streeklab Haarlem, NVMM), Juliëtte Severin (arts-microbioloog, Erasmus MC, SRI), en Paul Verweij (arts-microbioloog, Radboudumc, RIVM).

De *infectiepreventieworkshop* werd geleid door Peter

Figuur 2. Belangrijkste conclusies uit de discussiesessies over surveillance, meldingsplicht en infectiepreventie buiten het ziekenhuis voor *Candida auris*.



Molenaar (deskundige infectiepreventie, RIVM), overige deelnemers waren Andreas Voss (arts-microbioloog, UMCG, SRI), Chiara de Groot (promovendus, RIVM, Radboudumc), Eelco Meijer (arts-microbioloog, Radboudumc-CWZ), Ina Willemsen (deskundige infectiepreventie, Contrain, VHIG), Julia Morber (procesbegeleider, SKILZ, SRI), Klaartje Weijdemans (deskundige infectiepreventie, RIVM, SRI), Maarten van Mourik (deskundige infectiepreventie, GGD Gelderland-Zuid) en Sanne Kwakkelstein (programmamanager, ZonMw). Tot slot willen we alle sprekers bedanken voor hun presentatie voorafgaand aan de workshops. Dit waren op chronologische volgorde Chiara de Groot

(promovendus, RIVM, Radboudumc) met een introductie van het CAUTION-project, Karin van Dijk (arts-microbioloog, AmsterdamUMC) met de stand van zaken ten aanzien van *C. auris*-diagnostiek in Nederland, Katrien Lagrou (afdelingshoofd, UZ Leuven, KU Leuven) met de stand van zaken in België, Joseph Meletiadis (microbioloog, Attikon University General Hospital) met de stand van zaken in Griekenland, en Juliëtte Severin (arts-microbioloog, Erasmus MC, SRI) met de stand van zaken in het Erasmus MC. Leden van het ZonMw consortium CAUTION: *Candida auris* screening, surveillance en infectiepreventie. Project No:10150022310025. Projectleider: Eelco F.J.

Meijer (Radboudumc-CWZ); hoofdaanvrager: Maaïke van den Beld (RIVM); medeleiders: Paul E. Verweij (Radboudumc, RIVM), Andreas Voss (UMCG), Karin van Dijk (AmsterdamUMC); mede-aanvragers: Joseph Meletiadis (Attikon University General Hospital), Juliëtte Severin (Erasmus MC), Annelot Schoffelen (RIVM), Ga-Lai M. Chong (Erasmus MC), Erik Schaftenaar (St. Antonius Hospital), Rob Klont (LabMicTA), Mariette Lokate (UMCG), Douwe F. Postma (UMCG), Johanna Rhodes (Radboudumc), Auke de Jong (RIVM).

Referenties

- Meijer EFJ, Voss A, Meis JF. *Candida auris*: huidige inzichten. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2022; 30: nr 2, Available from: <https://www.nvmm.nl/media/4649/19962-061.pdf>
- Meijer EFJ, Voss A. Should all hospitalised patients colonised with *Candida auris* be considered for isolation? *Euro Surveill*. 2024;29(45):2400729.
- Daneshnia F, de Almeida Júnior JN, Ilkit M, et al. Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap. *Lancet Microbe*. 2023;4(6):e470-e480. Erratum in: *Lancet Microbe*. 2023;4(8):e576.
- Arendrup MC, Arikan-Akdaglı S, Jørgensen KM, et al. European candidaemia is characterised by notable differential epidemiology and susceptibility pattern: Results from the ECMM *Candida* III study. *J Infect*. 2023;87(5):428-37.
- Spruijtenburg B, Baqueiro CCSZ, Colombo AL, et al. Short tandem repeat genotyping and antifungal susceptibility testing of Latin American *Candida tropicalis* isolates. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(2):207.
- Vogelzang EH, Weersink AJL, van Mansfeld R, et al. The first two cases of *Candida auris* in the Netherlands. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(4):91.
- World Health Organization (WHO). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: WHO. 25 Oct 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
- World Health Organization (WHO). Global research agenda for antimicrobial resistance in human health. Geneva: WHO. 22 Jun 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/global-research-agenda-for-antimicrobial-resistance-in-human-health>
- Dix LML, Notermans DW, Schneeberger C, van Dijk K. *Candida auris* in Dutch hospitals: are we ready for it? *J Hosp Infect*. 2024;156:106-12.
- Samenwerkingsverband Richtlijnen Infectiepreventie (SRI). Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO). Bilthoven: SRI; 11 Oct 2024. Available from: <https://www.sri-richtlijnen.nl/brmo>
- Altorf-van der Kuil W, Schoffelen AF, de Greeff SC, et al.; National AMR Surveillance Study Group. National laboratory-based surveillance system for antimicrobial resistance: a successful tool to support the control of antimicrobial resistance in the Netherlands. *Euro Surveill*. 2017;22(46):17-00062.
- Chavez J, Crank K, Barber C, et al. Early Introductions of *Candida auris* Detected by Wastewater Surveillance, Utah, USA, 2022–2023. *Emerg Infect Dis*. 2024;30(10):2107-17.
- Bijkerk P, Fanoy EB, van der Sande MAB. Wanneer meldingsplicht voor een infectieziekte? *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016;160:A9768.
- Leonhard SE, Chong GM, Foudraine DE, et al. Proposal for a screening protocol for *Candida auris* colonization. *J Hosp Infect*. 2024;146:31-6.
- Meletiadis J, Siopi M, Spruijtenburg B, et al. *Candida auris* fungaemia outbreak in a tertiary care academic hospital and emergence of a pan-echinocandin resistant isolate, Greece, 2021 to 2023. *Euro Surveill*. 2024;29(45):pii=2400128.
- Arenas SP, Persad PJ, Patel S, et al. Persistent colonization of *Candida auris* among inpatients rescreened as part of a weekly surveillance program. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 2023;volume:1-4.
- Pacilli M, Kerins JL, Clegg WJ, et al. Regional emergence of *Candida auris* in Chicago and lessons learned from intensive follow-up at 1 ventilator-capable skilled nursing facility. *Clin Infect Dis*. 2020;71(11):e718-e25.
- Yadav A, Singh A, Wang Y, et al. Colonisation and transmission dynamics of *Candida auris* among chronic respiratory diseases patients hospitalised in a chest hospital, Delhi, India: A comparative analysis of whole genome sequencing and microsatellite typing. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(2):26.

www.nvmm.nl is vernieuwd

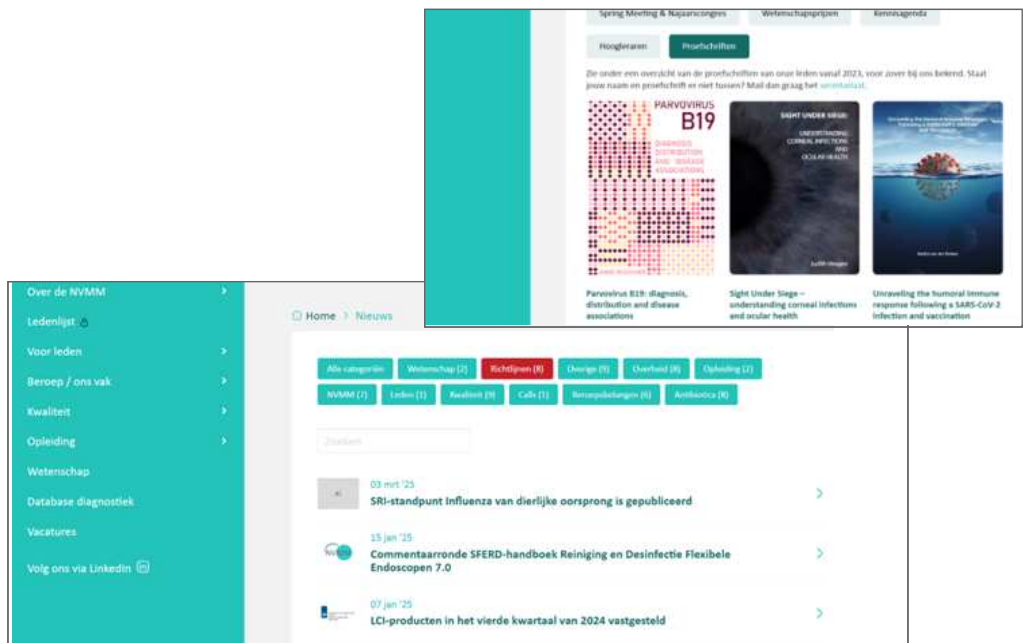
Selina van der Vliet, Marina Kapteyn

Met de lancering van de vernieuwe website wil de NVMM weer een fris visitekaartje afgeven.

Samen met partner Medonline hebben Selina van der Vliet (bureau NVMM) en de redactieraad website er hard aan gewerkt om dit resultaat binnen enkele maanden neer te zetten.

Hieronder staan enkele screenshots. Neem gerust eens een kijkje op de website en ontdek welke informatie voor waardevol en interessant kan zijn in uw dagelijks werk.

We horen graag uw opmerkingen en ervaringen op secretariaat@nvmm.nl.



PROMOTIES

9 april 2025 - L. Li

Targeting T Cell Exhaustion to Improve Cancer Immunotherapy

Promotor: prof. dr. P.D. Katsikis

Copromotor: dr. Y.M. Müller

Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

16 april 2025 - M. Verbeek

Molecular and cellular insights into B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

Promotor: prof. dr. A.W. Langerak

Copromotoren: dr. ir. V.H.J. van der Velden en

dr. ing. S.J. Erkeland

Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

29 april 2025 - A.L. Groenendijk

Immunologische kenmerken en klinische behandeling van hiv controllers

Promotoren: prof. dr. A. Verbon en

prof. dr. A. van der Ven (em.)

Copromotoren: dr. C. Rokx en dr. J. Dos Santos

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten. Radboud UMC Nijmegen

30 april 2025 - A.E. Abourashed

Volksgesondheid openbaar maken. De rol van enquêtes en burgerwetenschap bij het voorkomen van door muggen overgedragen virussen

Promotoren: prof. dr. E.C.M. van Gorp en

prof. dr. F. Bartumeus

Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience.

Centre for Advanced Studies of Blanes

(Advertentie)



DISCOVER THE RIGHT IVD SOLUTION FOR YOUR LAB

AltoStar[®] Molecular Diagnostic Workflow Automated and flexible – from sample to PCR result

- Broad assay portfolio for infectious diseases
- Various sample types
- Automated whole blood nucleic acid purification
- One-for-all purification chemistry
- LDT implementation possible
- All components (instruments and reagents)
CE-IVD marked



VISIT OUR
WEBSITE!



Coming soon:
AI-based
automated result
interpretation

8 mei 2025 - D.N. Tran

Modeling herpes simplex virus brain infections: Insights into human diseases

Promotor: prof. dr. M.P.G. Koopmans

Copromotor: dr. G.M.G.M. Verjans

Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience

9 mei 2025 - D. Geers

Profiling COVID-19 Vaccination-induced Immune Responses

Promotor: prof. dr. M.P.G. Koopmans

Copromotoren: dr. R.D. de Vries en dr. R.L. de Swart

Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience

14 mei 2025 - P.A. de Best

Knowledge to Practice: Translation of scientific outputs to preparedness and response for mosquito-borne viruses

Promotor: prof. dr. M.P.G. Koopmans

Copromotoren: dr. R.S. Sikkema

Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience

15 mei 2025 - C.C.E. Jordans

Enhancing HIV Testing: A Provider-Centered Approach. A roadmap to raising awareness and driving action to end HIV

Promotor: prof. dr. A. Verbon

Copromotor: dr. C. Rokx

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

19 juni 2025 - J. Fröberg

Decoding mucosal immunity, impact of SARS-CoV-2 and Bordetella pertussis vaccination and infection

Promotoren: prof. dr. M.I. de Jonge en

prof. dr. M.A. Huijnen

Copromotor: dr. ir. D.A. Diavatopoulos

Radboud UMC Nijmegen, afd. Laboratorium

Geneeskunde, Laboratorium Medische Immunologie

20 juni 2025 - E. van Woudenberg

Mucosal immunity and the role of epithelial cells in orchestrating respiratory pathogen defence

Promotor: prof. dr. M.I. de Jonge

Copromotor: dr. G. den Hartog

Radboud UMC Nijmegen, afd. Laboratorium

Geneeskunde, Laboratorium Medische Immunologie

20 juni 2025 - D. Guerra

Decoding B Cell Responses to SARS-CoV-2: From Antibody Generation and Immune Dynamics to Therapeutic Implications

Promotoren: prof. dr. R.W. Sanders en

prof. dr. M. J. van Gils

Copromotor: dr. T. Beaumont

Amsterdam UMC, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

27 juni 2025 - J. Capella Pujol

Stronger together: stabilizing the interactions between HCV E1 and E2 for vaccines

Promotor: prof. dr. R.W. Sanders

Copromotoren: dr. K.H.E.W.J. Sliepen en

dr. C.J. Schinkel

Amsterdam UMC, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

30 juni 2025 - H.H. Stoorvogel

Quality of outpatient parenteral antimicrobial therapy: from antimicrobial choice to patient follow-up

Promotoren: prof. dr. M.E.J.L. Hulscher en

prof. dr. H.F.L. Wertheim

Copromotoren: dr. J. ten Oever en dr. J.A. Schouten

Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

8 juli 2025 - F.E. Evers

Inside the Maze: Navigating Organellar Complexity in Plasmodium falciparum Gametocytes

Promotoren: prof. dr. J.T. Bousema en

prof. dr. M.A. Huijnen

Copromotor: dr. T.W.A. Kooij

Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

AFSCHEIDSREDES

19 juni 2025 - Prof. dr. B. Berkhout

Hoogleraar met leeropdracht virologie

"Reflections on a 40 year career in Virology"

UMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

15 augustus 2025 - Prof. dr. A. Voss

Hoogleraar met leeropdracht Infectiepreventie

"Medische Microbiologie en Infectiepreventie en de Maatschappij"

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie



Te beluisteren via de reguliere podcastkanalen

Het thema van de laatste editie:
Tekenoverdraagbare aandoeningen

Dit blad is uitgegeven door
de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
juni 2025
www.nvmm.nl