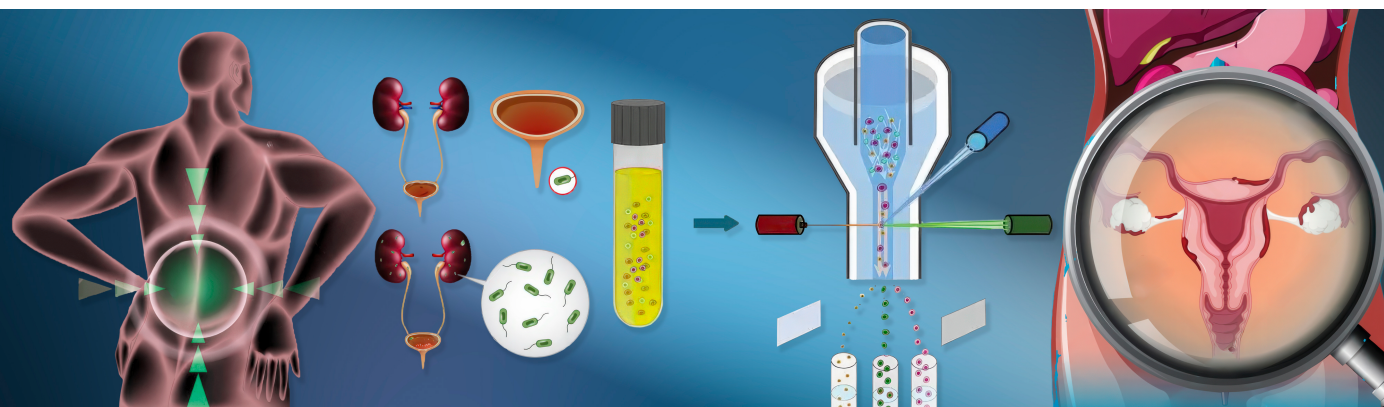


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema: Automatisering en digitalisering in de medische microbiologie

LabSentiNL, een nieuw surveillanceplatform
NVMM-werkgroep AI: de digitale toekomst

Ingezonden

Microbiotadiagnostiek in de klinische praktijk
Het gebruik van flowcytometrie
Opleiding: Professionaliteit vanuit juridisch perspectief
Proefschrift: Stewardship op de NICU
Verschenen: De sluipende pandemie



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. Simone Moorlag, Maarten
Heuvelmans

Redactie
Quinten den Brabander, dr. Jarne M.
van Hattem, Nicolien M.
Hanemaaijer, dr. Jaap J. van
Hellemont, Jan A. Kaan, dr. Bob Meek,
dr. Bert Mulder, dr. Milou Ohm,
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 verveelvoudigd,
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

Automatisering, digitalisering, big data en professionalisering: 139
potpourri binnen één editie
Jean-Luc Murk, gastredacteur

Transmissieroute

Europese vectortransmissie 141
Rens Zonneveld

Thema: Automatisering en digitalisering in de medische microbiologie

LabsentiNL: een nationaal laboratoriumsurveillanceplatform 142
voor infectieziekten
Tom Kraaij, Antoni Hendrickx, Kimberley Benschop, et al.

Op weg naar de digitale toekomst 150
Soeradj Harkisoen, Lucas Bernts, Alex Schuurman en overige leden van de NVMM AI-werkgroep

Ingezonden

Professionaliteit in de opleiding tot arts-microbioloog 155
vanuit juridisch perspectief
Judith Godschalx-Dekker, Robbert Bentvelsen, Walther van Mook, Guy Oudhuis

Microbiotadiagnostiek in de klinische praktijk; zijn we er al? 162
Fons van den Berg, Stefan Boers, Liz Terveer

Kwantificatie van leukocyten en epitheelcellen in urine met 170
flowcytometrie
Karlijn van der Straten, Koos Korsten, Marcel Sterks, et al.

Proefschrift: Rationeel antibioticumgebruik en infectiepreventie 178
op de NICU
Alieke van der Hoeven

Verschenen: De sluipende pandemie 180
Rinke van den Brink

Promoties en oraties

182
Bij de cover: Flowcytometrie.

Dit is de laatste cover, gemaakt door Hans den Boer. Ruim 10 jaar verzorgde hij de kleurrijke coverbeelden voor het NTMM. Hans, namens alle lezers en de redactie: heel veel dank voor jouw inzet en alle bijdragen!

Automatisering, digitalisering, big data en professionalisering: potpourri binnen één editie

Jean-Luc Murk, gastredacteur

Automatisering en digitalisering veranderen het werk in het medisch-microbiologisch laboratorium in hoog tempo. Handmatige bepalingen worden vervangen door geautomatiseerde assays, en aanvragen en uitslagen worden steeds minder vaak handmatig ingevoerd. Kwaliteitsparameters monitoren we digitaal, en surveillancesystemen zien meer en herkennen uitbraken steeds sneller. Automatisering helpt doorlooptijden te verkorten en zorgprocessen efficiënter te organiseren.

Deze thema-editie staat in het teken van automatisering in de medische microbiologie. De bijdragen laten zien dat automatisering niet slechts een technische exercitie is, maar een vakinhoudelijke ontwikkeling die van invloed is op de kwaliteit van zorg, surveillance en samenwerkingen over de grenzen van het laboratorium heen.

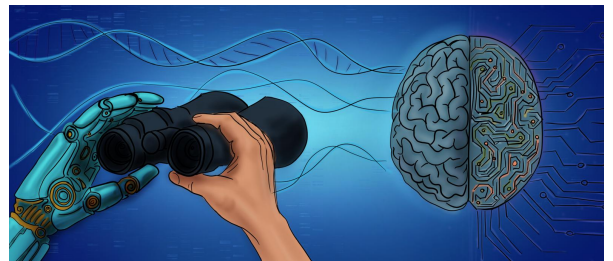
Tom Kraaij en collega's introduceren LabSentiNL, het nieuwe nationale platform voor laboratorium-gebaseerde surveillance. Door gegevens op een gestandaardiseerde en gecontroleerde manier te delen tussen MML's, GGD'en en het RIVM, wordt vroegsignalering van (her)opkomende pathogenen en resistente micro-organismen beter mogelijk. Het artikel illustreert hoe technologische infrastructuur, juridische kaders en samenwerking samen vorm krijgen.

De NVMM AI-werkgroep beschrijft in haar bijdrage op welke manier zij ons vakgebied in Nederland wil ondersteunen en begeleiden bij de introductie van artificiële intelligentie. We maken kennis met de doelstellingen van de werkgroep en leren over hun veelzijdige betrokkenheid bij tal van initiatieven en projecten.

Naast deze twee automatiseringsartikelen - het thema komt terug in maart 2026 - bevat deze uitgave een bijdrage over professionaliteit in de opleiding tot arts-microbioloog. Judith A. Godschalx-Dekker en collega's beschrijven een interessant onderzoek naar (on)professionele gedragingen bij aios en artsen-microbioloog, waarbij zij gebruikmaken van juridische uitspraken en beschrijvingen van geschillen.

Fons van den Berg en coauteurs geven een overzicht van de stand van zaken met betrekking tot microbiotadiagnostiek en -therapie in de klinische praktijk. Verder leest u een proefschrift- en een boek-bespreking, en een onderzoeksartikel over het gebruik van flowcytometrie.

Al met al een mooie verzameling aan bijdragen, die met dank aan alle auteurs en reviewers tot stand is gekomen.



Beeld: Manon Alkema.



Microbial solutions supporting safe vaccine development



MALDI Biotyper® sirius GP System

The original - often imitated, never duplicated

- Rapid in-house microbial identification – minimize production downtime
- Comprehensive microbial coverage with an expansive reference library
- Easy to implement – IQ & OQ-PV documentation and 21 CFR Part 11 supporting software

IR Biotyper®

Fast, easy and cost-effective

- Real-time microbial strain typing, TTR < 3hrs from culture
- Universally applicable to bacteria and yeasts
- Faster & cheaper than whole genome sequencing
- Great in-house hygiene control and source tracking solution

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

Not for use in clinical diagnostic procedures.

Please contact your local representative for availability in your country.



Innovation with Integrity

Europese vectortransmissie

Rens Zonneveld

Het hele jaar door reizen veel Nederlanders naar landen in het zuiden van Europa om te kunnen genieten van zon, zee en strand. Zonder het zelf te weten stellen zij zich hiermee bloot aan een onzichtbaar risico. In deze populaire bestemmingen neemt namelijk de kans op een infectie met de protozoaire parasiet *Leishmania infantum* steeds meer toe. Deze toename wordt voor een deel toegeschreven aan klimaatverandering en expansie van leefgebied en activiteit van *Phlebotomus*, de minuscule zandvlieg die als vector de parasiet van dier op mens kan overdragen. Vooral in Spanje lijkt het aantal gevallen van zowel cutane als viscerale leishmaniasis met *L. infantum* toe te nemen.

Door de relatief lange incubatietijd van leishmaniasis zal een patiënt huidafwijkingen of koorts niet direct aan een zomervakantie of overwintering in Zuid-Europa relateren. Zo'n reis krijgt in de spreekkamer wellicht ook weinig aandacht als risicofactor voor een ernstige infectie. Hierdoor is de kans dat de huisarts of dermatoloog bij een willekeurige huidafwijking direct aan cutane leishmaniasis denkt relatief klein. Ook bij onbegrepen koorts of malaise staat diagnostiek naar viscerale leishmaniasis vaak niet voorop, zelfs niet als er sprake is van splenomegalie. De voorafkans op een hematologische maligniteit wordt dan waarschijnlijk groter geacht. Zonder gerichte diagnostiek kan een infectie met *L. infantum* op deze wijze lang onopgemerkt blijven, om uiteindelijk ernstige ziekte te veroorzaken.

Recent werden iets meer dan honderd patiënten met leishmaniasis die zich tussen 2020 en 2025 in Nederland presenteerden, geanalyseerd. Het aantal patiënten in dit cohort is niet groot genoeg om conclusies statistisch te onderbouwen, maar er kunnen wel belangrijke lessen worden geleerd. Uit de data blijkt namelijk dat het vaak lang duurt tot de diagnose leishmaniasis wordt gesteld. Cutane leishmaniasis werd ontdekt na een mediane duur van zo'n vijf maanden na het ontstaan van de eerste klachten. De wisselende presentatie - van vlek tot bult tot zweer - kan hierbij wellicht een rol hebben gespeeld. De meest gevonden verwekker was *L. infantum*. Voor viscerale leishmaniasis was de mediane duur tot de diagnose

twee maanden, met uitschieters tot negen en zelfs twaalf maanden. Alle gevallen werden veroorzaakt door *L. infantum*. Vaak ging het om oudere patiënten die regelmatig in Spanje verbleven en daarmee een relatief hoog risico op viscerale leishmaniasis lijken te hebben.

Ik ben zeker niet de eerste die waarschuwt voor de gevaren van het beperken van een reisanamnese tot buiten Europa. Op basis van onze ervaringen en bovenstaande data denk ik wel dat de tijd rijp is om er vanuit onze beroepsgroep een schepje bovenop te doen. Informeer bij een patiënt met een onbegrepen of persisterende huidafwijking juist naar een reis binnen Europa en adviseer laagdrempelig gerichte diagnostiek op een biopsie, zelfs als het maar om een simpel bultje of vlekje lijkt te gaan. En net als dat we bij 'koorts uit de tropen' malariadiagnostiek adviseren, is bij een patiënt met koorts, splenomegalie, pancytopenie én verblijf in Zuid-Europa ook gerichte diagnostiek naar viscerale leishmaniasis geïndiceerd. Gelukkig is de eerste stap serologie en kan met een beenmergpunctie vaak nog even worden gewacht. Wat mij betreft een kleine moeite met een belangrijke opbrengst.

Ik geef graag de pen door aan collega Matthijs Welkers, om te horen wat hij te vertellen heeft over vectortransmissie van virussen!

LabSentiNL: een nationaal laboratoriumsurveillanceplatform voor infectieziekten

Tom Kraaij, Antoni Hendrickx, Kimberley Benschop, Lieke van Alphen, Richard Molenkamp, Riny Janssen, Ivo van Walle

Samenvatting

LabSentiNL (uitgesproken als: Lab Sentinel) is een nieuw digitaal platform dat ingericht wordt voor laboratoriumgebaseerde surveillance van infectieziekten in Nederland. Het platform is ontworpen om gegevensuitwisseling tussen medisch-microbiologische laboratoria (MML's), Gemeentelijke Gezondheidsdiensten (GGD'en) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) te verbeteren. Door gedeeld inzicht in microbiologische en epidemiologische kenmerken van casussen en visuele analyse helpt LabSentiNL bij vroegsignalering van infectieziekten en betere samenwerking tussen betrokken partijen wanneer een signaal gedetecteerd is. Dit artikel beschrijft de werking van het platform, de meerwaarde voor de publieke gezondheid en de belangrijkste uitdagingen.

Summary

LabSentiNL (pronounced as: Lab Sentinel) is a new national platform for laboratory-based surveillance of infectious diseases in the Netherlands. It aims to enhance data exchange between medical microbiology laboratories, municipal public health services, and the Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Through shared insight in laboratory results and visual analytics, LabSentiNL supports early detection of signals based on microbiological and epidemiological characterisation of cases, and improved collaboration once a signal is detected. This article describes the platform's functionalities, its added value for public health, and the main challenges for implementation.

Inleiding

Achtergrond

Om infectieziekten beter te kunnen monitoren en sneller opkomende bedreigingen te signaleren, is het nodig dat laboratoria, Gemeentelijke Gezondheidsdiensten (GGD'en) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gegevens van voldoende kwaliteit tijdig met elkaar kunnen delen. Data en monsters gegenereerd door medisch-microbiologische laboratoria (MML's) zijn hiervoor essentieel en de beroepsgroep is zeer gemotiveerd om bij te dragen aan publieke gezondheid, zoals ook omschreven in het beroepsprofiel van de arts-microbioloog en medisch-moleculair microbioloog. Op dit moment werken het RIVM en de MML's voor laboratoriumgebaseerde surveillance van virussen en bacteriën met verschillende systemen. Dit kan het vroegtijdig signaleren van uitbraken en verheffingen bemoeilijken omdat data versnipperd kunnen zijn. Enkele surveillancesystemen zijn ondertussen technisch verouderd en aan vervanging toe. De COVID-19-pandemie heeft bovendien laten zien dat snelle en betrouwbare gegevensuitwisseling mogelijk en belangrijk is [1].

RIVM, Bilthoven, T. Kraaij, informatieanalist, A.P.A. Hendrickx, moleculair microbioloog, K.S.M. Benschop, moleculair viroloog, Maastricht UMC, L. van Alphen, medisch moleculair microbioloog, Erasmus MC, Rotterdam, R. Molenkamp, medisch moleculair microbioloog. RIVM, Bilthoven, R. Janssen, senior wetenschapper, I. van Walle, senior wetenschapper. Correspondentieadres: I. van Walle (ivo.van.walle@rivm.nl).

Daarom ontwikkelt het RIVM nu LabSentiNL (uitgesproken als: Lab Sentinel), waarin laboratoriumgegevens voor alle voor Nederland relevante pathogenen snel en efficiënt inzichtelijk worden. Dit naar analogie met equivalente systemen in bijvoorbeeld Duitsland (DEMIS) en Denemarken (MiBa) [2,3]. Dat helpt bij vroegsignalering van verheffingen in infectieziekten en monitoring van bijzonder resistente micro-organismen. Daarnaast faciliteert het de goede samenwerking tussen MML's, GGD'en en het RIVM. Tot slot wordt de software bewust als open source ontwikkeld. 'Open source' betekent dat de broncode van de webapplicatie (niet de geüploade data in de database van de applicatie) vrij toegankelijk is voor iedereen. Dit met het oog enerzijds op mogelijke bruikbaarheid op internationaal niveau en anderzijds op het verhogen van de kwaliteit doordat betrokkenen inzage krijgen in de code en ook kunnen bijdragen aan de webapplicatie.

Doel van het artikel

In dit artikel introduceren we LabSentiNL en beschrijven we:

- wat LabSentiNL is en hoe het werkt;
- hoe het platform zal bijdragen aan betere infectieziektesurveillance;
- welke voordelen en uitdagingen gebruikers zien;
- hoe het platform zich verhoudt tot bestaande systemen en toekomstige ontwikkelingen.

Wat is LabSentiNL?

Een centraal platform voor laboratoriumgegevens

LabSentiNL wordt ontwikkeld door het RIVM in samenwerking met MML's en GGD'en. Het platform biedt een verzamelplek voor laboratoriumgegevens over casussen van infectieziekten uit heel Nederland. Het heeft een aantal analysemogelijkheden voor trendbewaking en vroegsignalering. Organisaties bepalen zelf welke data ze delen met wie en krijgen binnen de wettelijke grenzen toegang tot de gegevens van anderen, wat de meerwaarde voor elke deelnemer verhoogt. LabSentiNL voldoet dan ook aan Europese en nationale privacywetgeving, de algemene verordening gegevensbescherming (AVG).

Welke casusgegevens verwerkt LabSentiNL?

Laboratoria uploaden casusgegevens in LabSentiNL, waarbij de gegevenselementen voldoende beperkt zijn om te voldoen aan de AVG-richtlijnen. Deze gegevens worden gebruikt om clusters, signalen en trends vroegtijdig te signaleren. De deelnemers stellen per casustype vast en komen overeen welke gegevenselementen verwerkt kunnen worden. In LabSentiNL wordt een casustype gedefinieerd als een ziekte of een pathofoon afhankelijk van de afspraken met de deelnemers. In het systeem worden aan elk casustype variabelen toegekend, ook weer na over-

Figuur 1. Een overzicht van de mogelijkheden voor de eindgebruikers (blauwe blokken) en hoe LabSentiNL deze mogelijkheden invult (rode blok). Bron: RIVM.



stemming met de deelnemers. Elk casustype bevat de volgende variabelen:

- beperkte patiëntgegevens: gepseudonimiseerde identifier van het monster en/of de casus, bemonsteringsdatum, woonplaats, leeftijd in jaren/maanden en geslacht;
- laboratoriumuitslagen:
 - genotypische data: PCR-resultaten, genoom van het pathogeen en van het genoom afgeleide informatie zoals typering, voorspelde resistentie of virulentie, en allel- of SNP-profielen;
 - fenotypische data: antimicrobiële resistentieprofielen en andere kenmerken van de pathogeen;
 - serologische data: aanwezigheid van specifieke antilichamen.
- fylogenetische boom: op basis van de aangeleverde genotypische data kan LabSentiNL automatisch een eenvoudige fylogenetische boom berekenen, waarmee laboratoria inzicht krijgen in de verwantschap tussen isolaten en mogelijke (recente) transmissiepatronen. Deze boom en de onderliggende sequenties zijn ook te downloaden om in rapportages of eigen tools te gebruiken.

Ontwikkeling en betrokkenheid van MML's en GGD'en

LabSentiNL is momenteel in ontwikkeling, waarbij de eerste liveversie begin 2026 verwacht wordt. Dat zal met een eerste set van casustypen (ziektes, pathogenen) gebeuren, waarna gradueel de rest van de relevante casustypen wordt toegevoegd. Tijdens de ontwikkelingsfase wordt intensief samengewerkt met microbiologen en GGD-medewerkers via twee overlegstructuren:

- gebruikersgroep: deze groep bestaat uit +/- 40 deelnemers, evenredig verdeeld over MML's en GGD'en. Zij leveren doorlopende feedback op de functionaliteiten en gebruiksvriendelijkheid van LabSentiNL. Overleg van de gebruikersgroep vindt meerdere keren per jaar plaats.
- klankbordgroep: deze groep bestaat uit drie leden gemandateerd door de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), twee leden gemandateerd door de Vereniging Medisch Microbiologische Laboratoria (VMML), twee vanuit de GGD'en en drie vanuit het RIVM. Zij hebben als taak de eerste conceptversie van de juridische overeenkomst, inclusief gebruiksreglement voor LabSentiNL op te stellen.

De feedback uit deze bijeenkomsten wordt verwerkt in de verdere ontwikkeling van LabSentiNL, zodat het platform optimaal aansluit op de behoeften van de eindgebruikers. Tussentijdse releases van het platform worden aan alle MML's en GGD'en getoond. Zij worden uitgenodigd via de NVMM (voor MML's) en via de GGD-e-mailadressen van de infectieziektebestrijding.

Hoe de MML's, GGD'en en het RIVM laboratoriumdata kunnen delen

Elke deelnemende organisatie (MML, GGD, RIVM) beheert een eigen Privé Data Collectie binnen LabSentiNL. Zij behouden volledige controle over hun gegevens en bepalen zelf welke casussen gedeeld worden in een of meer Gedeelde Data Collecties. Toegangsrechten kunnen per organisatie en per gegevenselement gedifferentieerd worden ingericht, bijvoorbeeld op basis van regio of samenwerkingsverband.

Gedeelde Data Collecties fungeren als toegangspoortjes: organisaties die toegang hebben tot een bepaalde collectie kunnen gegevens van die casussen inzien, met de ingestelde lees- en schrijfrechten. Deze opzet bevordert gecontroleerde datadeling, versterkt regionale en nationale samenwerking en verbetert de datakwaliteit door uniforme invoer.

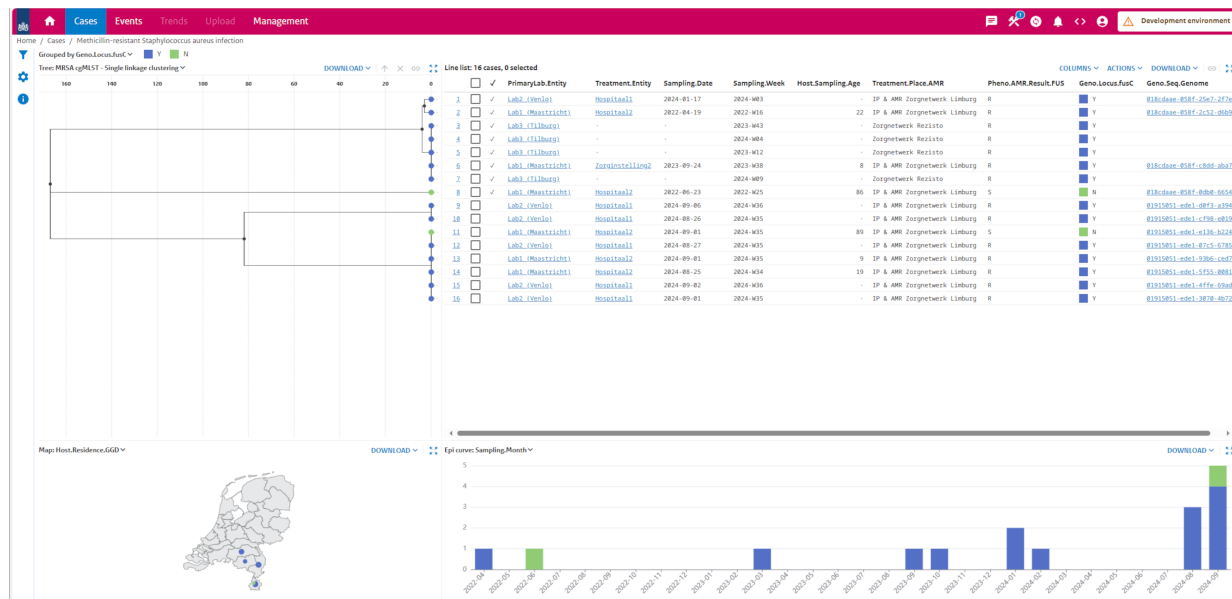
Door gebruik te maken van 'resolutieniveaus' per gegevenstype (bijvoorbeeld volledige datum of alleen weeknummer, postcode of GGD-regio) kan zorgvuldig worden omgegaan met privacy en datatoegang, terwijl analyses op relevante schaal mogelijk blijven. Dit evenwicht tussen toegankelijkheid en controle is essentieel voor effectieve en toekomstbestendige infectieziektesurveillance.

Overzicht van een verzameling casussen in LabSentiNL

Om een beter beeld te krijgen van wat een gebruiker in LabSentiNL ziet, toont *figuur 2* een voorbeeld voor meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-casussen. Op dit moment zijn de labels binnen de applicatie nog in het Engels om de ontwikkeling te vergemakkelijken, maar ondersteuning voor 'internationalisatie', inclusief Nederlandse vertalingen, zal in de productieversie ingebouwd worden.

Deze webpagina (zie *figuur 2*) bestaat uit vier kwadranten:

Figuur 2. Het ‘casusoverzicht’ voor MRSA in LabSentiNL. Voor dit voorbeeld is gebruikgemaakt van fictieve data. Bron: RIVM



- Linksboven: De speciesspecifieke fylogenetische boom, die de genetische verwantschap tussen de casussen laat zien voor wat betreft de verwekker. Hiermee kunnen microbiologen en epidemiologen bijvoorbeeld bepalen of er sprake is van recente transmissie of een gemeenschappelijke bron.
- Rechtsboven: De 'line list', een tabel waarin elke rij overeenkomt met één casus. De kolommen zijn de variabelen die gedefinieerd zijn voor het casustype in kwestie. Bijvoorbeeld: de bemonsteringsdatum, AMR-zorgregio, symptomen en fenotypische antibioticumresistentie.
- Linksonder: De kaartweergave, die de verdeling van infecties per regio toont. Dit helpt bij geografische surveillance en detectie van regio-specifieke trends.
- Rechtsonder: De epicurve, die de verspreiding van casussen in de tijd visualiseert. Dit geeft inzicht in trends of seizoenspatronen.

Door deze vier elementen te combineren, kunnen deelnemers snel en efficiënt inzichten krijgen in de moleculaire epidemiologie van gedetecteerde pathogenen.

Ondersteuning van het Signaleringsoverleg

Een belangrijke rol van LabSentiNL is de ondersteuning van het Signaleringsoverleg infectieziekten, dat wordt gecoördineerd door het RIVM. Daar kan worden besproken welk handelingsperspectief er bestaat om verdere verspreiding van specifieke pathogenen of infecties te voorkomen. Dit overleg resulteert in een wekelijks overzicht van Infectieziektesignalen dat elke donderdag verzonden wordt naar professionals die werkzaam zijn op het gebied van infectieziektebestrijding. LabSentiNL ondersteunt het Signaleringsoverleg door gestandaardiseerde data beschikbaar te maken voor deelnemers. Samen heb je straks potentieel de beschikking over dezelfde data als bron om een signaal te duiden.

Resultaten voor surveillance

LabSentiNL biedt verschillende voordelen aan MML's, GGD'en en het RIVM voor infectieziekt surveillance:

- Door gegevens regionaal en landelijk te bundelen, krijgen we een beter beeld van opkomende infectieziekten en trends.

- Verheffingen, opkomende varianten van bekende pathogenen en andere trends die relevant zijn voor het voorkómen van infectieziekten, kunnen nog eerder worden gesignaleerd.
- Er zijn minder handmatige handelingen nodig. Automatische gegevensverwerking vermindert de kans op fouten en versnelt analyses.
- De samenwerking tussen MML's, GGD'en en het RIVM wordt verder verbeterd, door snellere, laagdrempeligere informatie-uitwisseling en gezamenlijke duiding.

Vergelijking met huidige systemen

LabSentiNL dient in de eerste plaats om de data die MML's met het RIVM hebben gedeeld of die het RIVM zelf als MML genereert, verder te delen met andere MML's en met GGD'en. Het is nieuw om dit type data te delen met GGD'en. Verder vervangt LabSentiNL op termijn diverse systemen en vormt het één centrale databron (met alle pathogenen) voor laboratorium-gebaseerde surveillance. De huidige laboratorium-gebaseerde surveillancesystemen zullen niet zomaar vervangen worden. Dit is een stapsgewijs proces waarbij het RIVM de deelnemers tijdig zal informeren en er gezamenlijk kritisch gekeken wordt welke datastromen (en wanneer) overgaan naar LabSentiNL.

Discussie

Toepassing in microbiologische laboratoria

Het perspectief van de medisch-moleculair microbioloog, bacteriologie (Lieve van Alphen, MUMC):

"LabSentiNL zal een grote bijdrage kunnen leveren aan het inzichtelijk maken van de surveillance van diverse infectieziekten, waaronder ook nosocomiale infecties. De gecombineerde genomische, fenotypische en epidemiologische data zullen meerwaarde hebben bij de surveillance van resistente micro-organismen en de analyse van verspreiding van resistentie in een bredere context. Op dit moment is er geen landelijke surveillance voor veel nosocomiale BRMO's, waardoor regionale verschillen in het voorkomen van bepaalde pathogenen of varianten niet altijd tijdig kunnen worden opgemerkt. Ook analyses van nosocomiale uitbraken tussen zorginstellingen of op regionaal niveau zijn beperkt. In diverse regio's lopen daarom momenteel projecten via de AMR-zorgnetwerken voor moleculaire

epidemiologie van resistente micro-organismen: het regionaal typeren en delen van genomische data van resistente micro-organismen om snel de introductie van nieuwe varianten, clusters of uitbraken te kunnen detecteren. Deze regionale projecten sluiten momenteel niet op elkaar of op nationale data aan, terwijl inzicht uit andere regio's en de epidemiologische context van groot belang is. Deze projecten (en eerdere projecten tijdens de COVID-19 pandemie) laten zien dat lokale en regionale instellingen in staat zijn om snel en lokaal of regionaal de benodigde data te genereren en delen. Deze data bij elkaar brengen in een platform als LabSentiNL zal meerwaarde hebben vanuit landelijk perspectief. Door de data landelijk te combineren zullen ze ook inzichtelijker zijn, wat bijdraagt aan de internationale FAIR-principes voor wetenschappelijke data: Findable (vindbaar), Accessible (toegankelijk), Interoperable (uitwisselbaar) and Reusable (herbruikbaar). Ook zullen de data in internationale context beter te analyseren zijn.

Uiteraard is goede afstemming tussen alle partijen die deelnemen aan dit platform essentieel. Zowel het gebruik van epidemiologische (meta)data waarbij wordt voldaan aan alle AVG-eisen, als de harmonisatie van fenotypische en genomische data zal goed ingeregeld en afgestemd moeten worden, in samenwerking met alle partijen. De betrokkenheid van alle partijen via de klankbordgroepen en gebruikersgroepen en de integratie van feedback die uit deze groepen komt is daarbij belangrijk. Door de diverse en complexe data bijeen te brengen en deze op een overzichtelijke manier inzichtelijk te maken kan LabSentiNL een enorme meerwaarde hebben voor de bestrijding van infectieziekten in Nederland."

Het perspectief van moleculair microbioloog, coördinator CPE/CPPA/CRAb en MRSA-surveillance via Type-Ned (Antoni Hendrickx, RIVM):

"Ik voorzie dat LabSentiNL een keerpunt kan zijn in de genomisch-epidemiologische surveillance van infectieziekten in Nederland. Het delen van lokaal gegenereerde whole-genome sequencingdata en epidemiologische data van virussen en bacteriën in een online nationaal platform voor datasurveillance biedt de mogelijkheid om verheffingen in infectieziekten te detecteren en te duiden. Ook zal de interactie met het European Centre for Disease Prevention and Control voor signalering van internationale verheffingen in de toekomst sneller en

efficiënter verlopen dan in het huidige surveillancelandschap. LabSentiNL biedt echt de mogelijkheid van 'data voor actie'. Dit kan een belangrijke meerwaarde zijn en bijdrage leveren aan het succesvolle huidige Nederlandse 'search and contain'-beleid voor bijzonder resistente micro-organismen. Overlap tussen verschillende landelijke bacteriële surveillancesystemen is nu beperkt en niet altijd efficiënt in beeld, bijvoorbeeld wanneer antimicrobiële resistentie 'overspringt' naar andere pathogenen. De eerste carbapenemaseproducerende *Salmonella enterica* en Shiga-achtig toxine/oxacillinaseproducerende *Escherichia coli* zijn recent geïdentificeerd. Of dit slechts anekdotische cases zijn, zal moeten blijken, maar is in het huidige surveillancelandschap eerder een bevinding van oplettende molecuulair micro-biologen dan snelle geautomatiseerde detectie in een grote landelijke database. Daarnaast is er momenteel geen goed landelijk zicht op verspreiding en/of uitbraken met extended-spectrum bètalactamase (ESBL)-producerende Enterobacterales of vancomycineresistente enterokokken (VRE), terwijl de data er wel zijn. LabSentiNL zal hierin inzicht kunnen geven en helpen voorop te blijven lopen in Nederland wat betreft de vernieuwing van whole-genome sequencingtechnieken, verbetering van bacteriële typeermethoden en fenotypisch onderzoek. Maar het opsturen van isolaten naar het RIVM vanuit MML's zal niet volledig verdwijnen. Het ontvangen van isolaten blijft voorlopig belangrijk voor referentiedoelinden, zoals het aanleggen van representatieve collecties en de validatie van diagnostische testen. Ik verwacht tevens dat volledige harmonisatie van de huidige surveillancesystemen met LabSentiNL een proces is dat tijd vergt. Dit zal nauwkeurig gebeuren in samenwerking met alle belanghebbenden, waaronder MML's en GGD'en. Dit is een belangrijke uitdaging die we met elkaar moeten aangaan."

Gebruik binnen virologie en epidemiologie

Het perspectief van de molecuulair viroloog (Kim Bens Chop, RIVM)

"Moleculaire analyses gekoppeld aan een minimale vereiste dataset van gegevens zijn cruciaal om epidemiologische trends en daarmee verheffingen van typen/varianten/recombinanten te monitoren. Door deze data van verschillende deelnemers te

combineren is er inzicht in zowel lokale als landelijke verheffingen, zeker voor pathogenen die niet-meldingsplichtig zijn. In het laatste geval is er bijvoorbeeld voor enterovirussen het VIRO-TypeNed-platform ingericht waar deelnemende laboratoria, die zelf typeren, en het RIVM, data kunnen delen [4]. Zo kan de circulatie van enterovirussen gemonitord worden en zijn eventuele verheffingen vroeg te signaleren [5,6]. De data worden verder gebruikt om bijzondere cases in landelijk perspectief te plaatsen [7]. Dit systeem is qua visualisatie niet optimaal om verheffingen te signaleren en de deelname hieraan is alleen gebaseerd op laboratoria die zelf typeren. Door VIRO-TypeNed te integreren in LabSentiNL kunnen typeringsgegevens landelijk aangeleverd en gedeeld worden, waardoor de meerwaarde van VIRO-TypeNed voortaan op nationaal niveau benut kan worden. Ook MML's die niet zelf typeren, kunnen op deze manier tijdig data delen. Het RIVM of het laboratorium waar een typering is aangevraagd, kan hierbij moleculaire data van casussen van MML's die niet zelf typeren, delen via LabSentiNL met gedeeld eigenaarschap. Dit biedt MML's de mogelijkheid ook hun eigen data te analyseren op lokaal en op landelijk niveau waar nodig."

Het perspectief van de medisch-moleculair microbioloog, virologie (Richard Molenkamp, Erasmus MC)

"Het verzamelen van sequentiedata van virussen in het kader van surveillance vindt momenteel gefragmenteerd plaats. Er zijn langlopende initiatieven voor enterovirus (Viro-Typed) of norovirussen (Noronet), maar er is momenteel geen algemeen gestandaardiseerd platform. Tijdens de SARS-CoV-2 pandemie werden whole-genome sequencingdata verzameld in het SeqNeth-raamwerk. SeqNeth, een netwerk van laboratoria dat in staat was grote hoeveelheden monsters te sequensen, was opgezet om te voldoen aan de eis voor uitgebreide kiemsurveillance van SARS-CoV-2. Een groot gemis hier was een platform waarmee sequentiedata niet alleen op gestandaardiseerde wijze konden worden verzameld maar ook voor deelnemers beschikbaar kwamen. Met de integratie van de verschillende typeringsnetwerken in het overkoepelende SeqNeth en ontwikkeling van LabSentiNL zou dit nu wel mogelijk zijn. Dit is essentieel voor lokale of regionale duiding van uitbraken en voor het onderzoeken van de dynamiek van nieuwe of herintredende infecties."

Voorbeelden zijn makkelijk te noemen. Toen we in 2022 te maken hadden met een introductie van mpox-virus bij met name de MSM-populatie was er geen mogelijkheid om decentraal gegenereerde sequenties centraal te analyseren. Bilaterale samenwerkingen waren nodig om de dynamiek van introductie te begrijpen en om op lokaal niveau gerichte bestrijdingsmaatregelen te nemen. Hetzelfde geldt voor recente mazelenuitbraken. WGS-sequenties worden gedeeld met het RIVM, maar voor lokale of regionale interventies is het noodzakelijk dat deze sequentie-informatie voorzien is van een set van minimale metadata die voldoen aan privacy-eisen, volledig gedeeld en benaderd kunnen worden door MML's en GGD'en. De verwachting is dat LabSentiNL deze essentiële rol zal gaan vervullen voor moleculaire epidemiologie en surveillance van virale infecties op nationaal, regionaal en lokaal niveau. Daarbij ondersteunt het de internationale FAIR-principes voor wetenschappelijke data. Uiteraard zal de volledige implementatie van LabSentiNL nog behoorlijk wat tijd kosten. Verschillende belanghebbenden zoals referentielaboratoria, MML's, GGD'en en het RIVM zullen betrokken moeten blijven om in gezamenlijkheid de verdere ontwikkeling van LabSentiNL te realiseren."

Uitdagingen en toekomstperspectieven

Ondanks de voordelen van LabSentiNL zijn er enkele uitdagingen:

- Hoewel de data in LabSentiNL gepseudonimiseerd zijn en er een juridische toets heeft plaatsgevonden, blijft privacy een terecht terugkerend thema. De opzet van LabSentiNL is 'privacy-by-design'. We begrijpen dat dit voor veel laboratoria een aandachtspunt is. Het RIVM wil zich ervoor inzetten dat de verschillende partijen in de keten komen tot een uniforme interpretatie van de AVG.
- Door het systeem aan alle MML's beschikbaar te stellen en de mogelijkheid te bieden om een privé Data Collectie aan te leggen, waarin gebruikgemaakt kan worden van de ingebouwde visualisatietools, hopen wij dat MML's net zo breed en enthousiast deelnemen aan LabSentiNL als aan de huidige surveillancestructuren. Het succes van een surveillancesysteem hangt uiteraard af van de deelname van zoveel mogelijk organisaties die bereid zijn data uit te wisselen. Voor MML's betekent deelname het periodiek aanleveren van data, idealiter op termijn geautomatiseerd via een

koppeling met het LIMS. Omdat zo'n koppeling voor veel laboratoria nog niet direct haalbaar is, kunnen zij de gegevens ook direct uploaden via de webapplicatie. Hoewel dit extra inspanning vraagt, zijn de meeste MML's al vertrouwd met regionale surveillance en vergelijkbare processen. De meerwaarde voor hen ligt vooral in het directe inzicht in de eigen situatie ten opzichte van het regionale en landelijke beeld van infectieziekten.

Toekomstige ontwikkelingen van LabSentiNL omvatten:

- optimalisatie van de analysemogelijkheden;
- integratie met aanvullende epidemiologische data;
- automatisering van data-invoer door de overstap van handmatige invoer naar machine-to-machine (M2M)-koppelingen. Dit past ook in een breder kader om laboratoriumgegevens M2M met het RIVM uit te wisselen.

Conclusie

LabSentiNL is een belangrijke stap naar een effectievere en efficiëntere laboratoriumgebaseerde surveillance van infectieziekten in Nederland. Door snellere detectie, verbeterde data-uitwisseling en gestroomlijnde samenwerking te faciliteren helpt het platform bij het versterken van de infectieziektensurveillance en -bestrijding.

Met de ervaringen van MML's en GGD'en krijgen we een beter beeld van de impact en mogelijke verbeteringen. Door gezamenlijke inspanning van MML's, GGD'en en het RIVM blijven wij LabSentiNL verder ontwikkelen als een gebruiksvriendelijk hulpmiddel in regionale en landelijke infectieziektebestrijding.

Referenties

1. Aanpak coronacrisis Deel 1: tot september 2020. Den Haag: Onderzoeksraad voor Veiligheid; 2022 februari. Beschikbaar via www.onderzoeksraad.nl.
2. Robert Koch-Institut. Deutsches Elektronisches Melde- und Informationssystem für den Infektionsschutz (DEMIS). [Internet]. Berlijn: Robert Koch-Institut; [geraadpleegd op 8 april 2025]. Beschikbaar op: <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Meldewesen/DEMIS/demis-node.html>.
3. Statens Serum Institut. MiBa - Digital Infectious Disease Preparedness. [Internet]. Kopenhagen: Statens Serum Institut; [geraadpleegd op 8 april 2025]. Beschikbaar op: <https://mibaen.ssi.dk/miba>

4. Niesters HG, Rossen JW, van der Avoort H, et al. Laboratory-based surveillance in the molecular era: the TYPENED model, a joint data-sharing platform for clinical and public health laboratories. *Euro Surveill.* 2013;18(4):20387.
5. Benschop KSM, Rahamat-Langendoen JC, van der Avoort H, et al. VIRO-TypeNed, systematic molecular surveillance of enteroviruses in the Netherlands between 2010 and 2014. *Euro Surveill.* 2016;21(39):30352.
6. Benschop KS, Geeraedts F, Beuvink B, et al. Increase in ECHOvirus 6 infections associated with neurological symptoms in the Netherlands, June to August 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(39):30351.
7. Storm KK, De Herdt D, Couderé K, et al. Severe neonatal enterovirus infection in twins with different outcomes: A case report. *Front Pediatr.* 2023;11:1181698.

Op weg naar de digitale toekomst

Uitgestippeld pad NVMM AI-werkgroep

Soeradj Harkisoen, Lucas Bernts, Alex Schuurman, Michael Rodgers, Wouter de Steenhuijsen, Ingrid Bakker, Mark Smeets, Wouter Smit, Erik Schaftenaar, Roel Streefkerk, Matthijs Berends, Suzan Pas, Bas Mourik. Namens de NVMM AI-werkgroep.

Samenvatting

Artificiële intelligentie (AI) biedt kansen voor optimalisatie van laboratoriumprocessen, data-analyse en diagnostiek binnen de medische microbiologie. De grootschalige toepassing blijft echter achter door onzekerheden rondom validatie, regelgeving en praktische inzetbaarheid. De in 2024 opgerichte AI-werkgroep van de NVMM heeft als doel om kennisdeling en implementatie van AI binnen de medische microbiologie te stimuleren. In dit artikel worden de vijf kerndoelen en werkwijze van de werkgroep besproken.

Summary

Artificial intelligence (AI) offers many chances in optimizing laboratory processes, data analysis and diagnostics within medical microbiology. However, large-scale application into clinical practice is hampered by uncertainties regarding validation, regulations and practical applicability. In 2024, the NVMM AI working group has been appointed to stimulate knowledge sharing and implementation of AI within the field of medical microbiology. In this article objectives and strategy of the working group are discussed.

Inleiding

Artificiële intelligentie (AI) is de laatste jaren een groeiende en veelbesproken techniek binnen de geneeskunde. Diverse medische specialismen zien voordelen van AI in de dagelijkse klinische praktijk. Veelbelovende voorbeelden zijn spraakgestuurde rapportages van patiëntconsulten in de geestelijke gezondheidszorg en AI-beoordeling van mammo-

grafieën voor de screening van mammacarcinomen [1,2]. De medische microbiologie is een medisch specialisme dat zich bij uitstek leent voor AI vanwege de hoeveelheid gegenereerde data en de interactie met de kliniek. Hoewel veel AI-toepassingen zich nog in de onderzoeks- en validatiefase bevinden, tonen recente internationale studies aan dat AI de potentie heeft om laboratoriumprocessen te optimaliseren, data-analyse te versnellen en diagnostische nauwkeurigheid te verhogen [3-7]. De grootschalige implementatie in de dagelijkse praktijk blijft vooralsnog uit. Dit komt mede door vragen rondom validatie, juridische kaders, ethiek en praktische toepasbaarheid [8]. Binnen de Nederlandse Vereniging voor Medische

Universitair Medisch Centrum Utrecht, dr. S. Harkisoen, aios medische microbiologie, dr. W.L. Smit, arts-microbioloog. Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, dr. L.H.P. Bernts, aios medische microbiologie, dr. M. Rodgers, arts-microbioloog, dr. S.D. Pas, medisch-moleculair microbioloog. Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Amsterdam, dr. A.R. Schuurman, aios medische microbiologie, dr. W.A.A. de Steenhuijsen Pijters, aios medische microbiologie. Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, dr. I.L. Bakker, aios medische microbiologie. Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, dr. M.J.R. Smeets, aios medische microbiologie, dr. B.C. Mourik, arts-microbioloog. Sint Antonius ziekenhuis, Nieuwegein, dr. E. Schaftenaar, arts-microbioloog. Viecuri Medisch Centrum, Venlo, dr. R.H. Streefkerk, arts-microbioloog. Universitair Medisch Centrum Groningen en Stichting Certe Medische diagnostiek & advies, Groningen, dr. M.S. Berends, medisch epidemioloog-microbioloog. Correspondentieadres: dr. S. Harkisoen, (s_harkisoen@hotmail.com).

Microbiologie (NVMM) is in 2024 een AI-werkgroep opgericht. Deze werkgroep heeft als doel de implementatie van AI in het vakgebied te stimuleren, te begeleiden en kritisch te evalueren. In dit artikel lichten we de doelstellingen en werkwijze van de werkgroep toe. Daarnaast schetsen we de uitdagingen en kansen voor de komende jaren.

Doelstellingen en structuur van de werkgroep

De AI-werkgroep van de NVMM bestaat uit (arts-assistenten in opleiding tot) artsen-microbioloog, een medisch moleculair microbioloog en een medisch epidemioloog-microbioloog. De werkgroepleden komen uit verschillende centra in Nederland. De werkgroep heeft vijf hoofddoelen geformuleerd:

1. het vergroten van kennis en vaardigheden rondom AI onder leden van de NVMM;
2. het stimuleren van samenwerking en kennisuitwisseling binnen en buiten de NVMM;
3. het bevorderen van verantwoord, veilig en juridisch correct gebruik van AI;
4. het verkennen en vertalen van AI-innovaties naar bruikbare toepassingen in het laboratorium en de kliniek;
5. het in kaart brengen van lopende AI-projecten binnen de microbiologie in Nederland en het ondersteunen van implementatie in de praktijk.

Deze pijlers zijn verdeeld onder de werkgroepleden met bijpassende taken en verantwoordelijkheden die hieronder worden toegelicht.

Scholing is essentieel

AI zal in de toekomst waarschijnlijk een vaste plaats krijgen in elk microbiologisch laboratorium in Nederland. AI-vaardigheden worden hiermee voor alle NVMM-leden (in opleiding) essentieel. Het is belangrijk om AI-gegenereerde uitkomsten kritisch te kunnen beoordelen, de basisprincipes van algoritmen en dataverwerking te begrijpen en nieuwe AI-tools te kunnen evalueren. Vooral in de huidige fase waarin AI-modellen nog in ontwikkeling zijn, kunnen er onnauwkeurigheden voorkomen. Op dit moment ontbreekt echter een formeel scholingsaanbod. Online is er een verscheidenheid aan cursussen te vinden, maar zonder voorkennis is het moeilijk in te schatten welke relevant zijn. Tijdens congressen beperkt de

informatie over AI zich vaak tot algemeenheden en wordt er nog weinig gerapporteerd over toepassingen die ook juridisch en praktisch haalbaar zijn gebleken. Voor een gedegen onderwijsprogramma moeten we vaststellen welke competenties op het gebied van AI een NVMM-lid nodig heeft. Er is basiskennis en vakspecifieke kennis nodig voor implementatie van AI in de medische praktijk. De basis is bijvoorbeeld het verschil weten tussen een model dat getraind is met behulp van 'unsupervised machine learning' (het model kan zelfstandig patronen en structuren in data ontdekken) en een 'large language model' (een model dat getraind is om tekst te genereren). Voor implementatie is het onder andere nodig om te weten hoe je nieuwe software of algoritmes moet valideren en welke menselijke controles er nodig blijven bij toepassing in de reguliere zorg.

De NVMM AI-werkgroep gaat met de Federatie Medisch Specialisten (FMS) een basiscompetentielijst opstellen. Vervolgens zal worden nagedacht over een structurele inbedding van AI-basiskennis in de opleidingen tot arts-microbioloog en medisch moleculair microbioloog. Voor vakspecifieke kennis zullen al bestaande nascholingen en cursussen worden aangeraden of nascholingen worden georganiseerd voor alle NVMM-leden. Daarnaast willen we een selectie maken van nuttige online cursussen en deze op de NVMM-website verzamelen voor alle NVMM-leden.

Een startpunt voor de leek zijn de 'Nationale AI-cursus' en de cursus 'AI voor de Zorg' van de Nederlandse AI Coalitie, waar het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ook in participeert [9,10]. In deze cursussen leer je hoe bepaalde AI-modellen werken, welke ethische en maatschappelijke uitdagingen het met zich meebrengt en hoe AI in het algemeen kan worden toegepast in de zorg. Daarnaast is het document *Leidraad AI in de zorg* en de daaraan verbonden online cursus een goede informatiebron met praktische handvatten [11]. Verder kunt u zich aanmelden voor de nieuwsbrief van ESGAID (ESCMID Study Group for Artificial Intelligence and Digitalisation), zij organiseren regelmatig interessante webinars over AI en infectieziekten. Door tijdig te investeren in gerichte scholing kunnen NVMM-leden zich ontwikkelen tot volwaardige gesprekspartners én een sturende kracht in de digitale transformatie van de microbiologie.

Samen sterker

AI heeft de aandacht van nagenoeg alle medisch specialisten. De FMS heeft als overkoepelende organisatie in 2023 een AI-commissie opgericht om medisch specialisten hulp en ondersteuning te bieden en kennis te delen. De NVMM-werkgroep heeft inmiddels contact gelegd met de FMS, de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratorium-geneeskunde (NVKC) en de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA). Daarnaast is er op Europees niveau contact met ESGAID, wat het mogelijk maakt om van gedachten te wisselen met Europese AI-groepen. Het idee is dat deze groepen elkaar laagdrempelig vinden en ideeën kunnen uitwisselen. Ook zijn er al in verschillende centra initiatieven met betrekking tot AI in de microbiologie gaande. De werkgroep wil zich inzetten voor het faciliteren van uitwisseling van kennis en vaardigheden tussen verschillende microbiologische laboratoria in het land.

AI en wet- en regelgeving

Veel AI-toepassingen worden gekwalificeerd als medisch hulpmiddel en moeten voldoen aan de strenge eisen van de Europese In Vitro Diagnostic Regulation (IVDR) of Medical Device Regulation (MDR), inclusief CE-markering. De Europese AI Act zal hier nog een laag complexiteit aan toevoegen, met name voor AI-systemen die als 'hoog risico' worden geclassificeerd – een categorie waar vele AI-modellen voor medische toepassingen onder zullen vallen. Dit stelt hoge eisen aan datakwaliteit, transparantie, validatie en post-market surveillance.

De focus van de werkgroep ligt op de praktische implementatie van AI en de wet- en regelgeving hiervoor. Deze implementatie dient te passen binnen bestaande (inter-)nationale kaders, zoals de ISO 15189-norm (als basis voor onze kwaliteitssystemen), algemene NVMM-richtlijnen en aanbevelingen van de FMS en ESCMID (onder meer vanuit de ESGAID study group). Daarbij wordt ook geleerd van andere vakgebieden, zoals de radiologie en pathologie, waar AI-implementatie al verder gevorderd is. Concreet is de werkgroep in de komende tijd betrokken bij de ontwikkeling van overkoepelende documenten zoals de 'Leidraad Klinische Implementatie van Medische Hulpmiddelen gebaseerd op AI', die vanuit de FMS in samenwerking met diverse beroepsgroepen tot stand

komt. Als kennisplatform zal de werkgroep professionals in het veld informeren over de impact van AI wet- en regelgeving en wijst zij op relevante informatiebronnen. Verder zal de werkgroep door actieve participatie in landelijke en internationale discussies (waaronder binnen FMS en ESCMID) als spreekbuis dienen tussen de behoeften van haar leden en de partijen die betrokken zijn bij beleidsvorming en richtlijnontwikkeling. Ook beoogt de werkgroep een laagdrempelig aanspreekpunt te zijn binnen het veld voor vragen rondom AI-regelgeving en implementatie, waardoor integratie van AI in de microbiologische praktijk effectief kan plaatsvinden.

Applicatie in de klinische praktijk

AI-toepassingen kunnen we onderscheiden op verschillende niveaus. Als eerste komt het 'laaghangend fruit', dat op relatief korte termijn implementeerbaar is. Denk hierbij aan het gebruik van al bestaande persoonlijke AI-tools die functioneren binnen de huidige workflow. Ze maken gebruik van bestaande technieken en interfereren niet met patiëntgegevens of medische besluitvorming (wel mogelijk met bedrijfsgevoelige gegevens). Voorbeelden hiervan zijn: Microsoft Co-pilot voor het automatiseren van routinetaken; AI-notuleerfuncties zoals de opname- en transcriptiefunctie in Teams met Intelligent Recap; (commerciële) large language models (LLM's) zoals ChatGPT om enkele steekwoorden te laten herschrijven naar een nette e-mail; of AI-gebaseerde zoekmachines zoals Perplexity AI om digitale werkruimtes te creëren waarin medische bronnen, documenten en notities kunnen worden gebundeld, doorzocht en gedeeld met collega's [12]. Het voordeel is dat dergelijke modellen vaak uitblinken in het verzamelen, samenvoegen, contextualiseren en overzichtelijk presenteren van bronnen. Wel moet men oplettend zijn voor mogelijk optreden van AI-hallucinaties (antwoorden van een AI-tool die gepresenteerd zijn als waarheid maar feitelijk onjuist blijken). Bij vertrouwelijke en/of bedrijfsgevoelige informatie zoals interne ziekenhuis- of laboratorium-protocollen kan men verfijndere modellen gebruiken met lokale hosting zoals LLaMA (Meta), BioMedLM of MedPaLM van Google research [13]. Tot slot zijn er zogeheten Bidirectional Encoder Representations from Transformers (BERT)-taalmodellen voor diep tekstbegrip die bijvoorbeeld inconsistenties of

contradicties binnen en tussen medische protocollen en richtlijnen zouden kunnen identificeren.

Het tweede niveau waarop AI kan worden toegepast, zijn de lokale systemen die directe impact hebben op de (diagnostische) workflow in een medisch-microbiologisch laboratorium. Deze toepassingen kunnen worden geïntegreerd in bestaande LIS/EPD-systemen, en zijn per definitie risicovol omdat patiëntgegevens worden verwerkt of besluitvorming wordt beïnvloed. Voorbeelden zijn de ontwikkeling van AI-modellen met voorspelscores voor negatieve bloedkweken of urinekweken [14-17]. Daarnaast laten studies zien dat AI meer objectieve en tijdige infectiecijfers, en prognoses kan genereren, wat de surveillance en voorspelling van ziekenhuis- en postoperatieve infecties kan transformeren [18,19]. Verder zijn er al commerciële softwaresystemen op de Europese markt die bacteriële kweekplaten automatisch kunnen uitlezen, interpreteren en sorteren zoals PhenoMATRIX®. Binnen de moleculaire microbiologie zijn ook interessante toepassingen: AI-gedreven interpretatieplatforms voor PCR-analyse waaronder automatische interpretatie, validatie en kwaliteitscontrole en rapportage zoals PCR.Ai van Diagnostics.ai [20]. Dergelijke systemen beloven de diagnostische werklust en kosten te verlagen, al zal uit toekomstige studies moeten blijken hoe (kosten)effectief ze daadwerkelijk zijn.

Als derde kan men AI-gedreven netwerken en algoritmen onderscheiden die departement- of laboratoriumoverstijgend werken, zoals in de publieke gezondheidszorg. Een voorbeeld hiervan is recent onderzoek naar een Nederlands BERT-model dat ongestructureerde data (vrije tekst) van huisartsen-dossiers kan analyseren en hiermee in een vroeg

stadium ziekte-uitbraken kan signaleren zoals COVID-19 [21]. Succesvolle implementatie vereist multidisciplinaire inspanning en harmonisatie van systemen en actoren (zie *figuur 1*).

De AI-werkgroep inventariseert welke AI-middelen en mogelijkheden er op dit moment beschikbaar zijn, welke voor de toekomst veelbelovend kunnen zijn en op welke manier deze kunnen worden toegepast binnen de medische microbiologie.

Van pilot naar praktijk

Het ontwikkelen van specifieke AI-modellen is een intensief traject. Daarnaast brengt de implementatie veel uitdagingen met zich mee, van rekencapaciteit en infrastructuur tot het vinden van data scientists en een sluitende businesscase. Een landelijke infrastructuur kan helpen deze problemen aan te pakken. Een voorbeeld hiervan werd eerder besproken tijdens een AI-bijeenkomst van de FMS, waar het Artificial Intelligence For Imaging (AIFI)-project werd gepresenteerd [22]. In dit project is een commercieel AI-model centraal ingekocht en gehost, waarna vijf samenwerkende ziekenhuizen hun beelden kunnen insturen en specifieke AI-rapporten ontvangen. Dit soort samenwerkingen maakt grote modellen toegankelijk voor zowel kleine als grotere ziekenhuizen en benut rekenkracht optimaal.

Digitale transformatie is een continu proces waarbij laboratoria en ziekenhuizen hun middelen, processen en bedrijfsmodellen moeten aanpassen om zich verder te kunnen blijven ontwikkelen. De organisatie moet in staat zijn om haar structuur en cultuur aan te passen aan de nieuwe digitale realiteit. Dit vereist een lerende organisatie, leiderschap dat digitale verandering stimuleert en een cultuur die innovatie ondersteunt.

Figuur 1. Verschillende niveaus van AI-applicatie binnen de medische microbiologie.

 Laag hangend fruit	 AI in intern proces binnen laboratorium	 Regionale en landelijke netwerken
Laag risico tools, persoonlijk gebruik	Hoog risico, vereist soms aanpassing van workflow	Hoog risico, laboratorium of discipline overschrijdend
Relatief snel implementeerbaar	Strikte en continue validatie en verificatie	Harmonisatie van multiplere systemen en actoren
Voorbeeld: Microsoft copilot binnen organisaties	Voorbeeld: automatisch uitlezen en interpreteren van urinekweken	Voorbeeld: vroege opsporing van regionale en landelijke uitbraken

Goed inzetten van verandermanagement en de ontwikkeling van digitale vaardigheden bij medewerkers is hierbij cruciaal [23].

Om een goed beeld te krijgen van de huidige stand van zaken, inventariseert de AI-werkgroep welke AI-projecten en -toepassingen er momenteel lopen binnen Nederlandse microbiologische laboratoria. Dit gebeurt onder andere via een vragenlijst die wordt verspreid onder NVMM-leden. De uitkomsten bieden inzicht in de behoeften, knelpunten en relevante praktijkvoorbeelden uit het veld.

Ook worden voorbeeldcasussen verzameld die laten zien hoe AI in de praktijk kan worden ingezet.

Daarnaast werkt de werkgroep aan het opstellen van een stappenplan voor implementatie van AI in de praktijk, waarin de in dit artikel genoemde onderwerpen aan bod zullen komen: wet- en regelgeving, scholing en verandermanagement, naast infrastructuur en ICT-voorwaarden. Er zal aandacht zijn voor veiligheid, validatie en acceptatie door gebruikers, en praktische handvatten voor het beoordelen, implementeren en evalueren van AI-toepassingen. Ten slotte zal de AI-werkgroep via de NVMM-website een overzicht geven van handige AI-toepassingen voor de NVMM-leden.

Conclusie

De opkomst van AI biedt de medische microbiologie nieuwe kansen, maar vraagt ook om zorgvuldige afwegingen en gezamenlijke inspanning. De AI-werkgroep ziet het als haar taak om deze uitdagingen verder te exploreren en het veld te ondersteunen bij de transitie naar digitaal ondersteunde en innovatieve medische microbiologie. Door samenwerking, kennisdeling en aandacht voor veiligheid en ethiek kan AI uitgroeien tot een waardevol hulpmiddel in het medisch-microbiologisch laboratorium.

Interesse, vragen of ideeën over AI in de medische microbiologie? Neem contact met ons op: commissieict@nvmm.nl.

Referenties

1. van Gaalen JM, ten Hagen A, Vinkers CH, et al. Van AI tot polygene risicoscores: welke innovaties vormen de psychiatrie van morgen? *Tijdschr Psychiatr*. 2025;67(2):100-4.
2. Hernström V, Josefsson V, Sartor H, et al. Screening performance and characteristics of breast cancer detected in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a randomised, controlled, parallel-group, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study. *Lancet Digit Health*. 2025 Mar;7(3):e175-e183.
3. von Bahr J, Diwan V, Mårtensson A, et al. AI-Supported Digital Microscopy Diagnostics in Primary Health Care Laboratories: Protocol for a Scoping Review. *JMIR Res Protoc*. 2024 Nov 1;13:e58149.
4. Mairi A, Hamza L, Touati A. Artificial intelligence and its application in clinical microbiology. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2025 Mar 26;1-22.
5. Alsulimani A, Akhter N, Jameela F, et al. The Impact of Artificial Intelligence on Microbial Diagnosis. *Microorganisms*. 2024 May 23;12(6):1051.
6. Ghouch YE, Schut MC, Sigaloff KCE, et al. Rapid extended-spectrum beta-lactamase-confirmation by using a machine learning model directly on routine automated susceptibility testing results. *Front Microbiol*. 2025 Apr 30;16:1582703.
7. Hamprecht A, Muhsal L, Cimen van Dijk C, et al. CarbaDetector: A Machine Learning Model for Detecting Carbapenemase-Producing Enterobacterales from Disk Diffusion Tests, 2025 May, PREPRINT (Version 1).
8. van Smeden M, Moons KG, Hooft L, et al. Guideline for high-quality diagnostic and prognostic applications of AI in healthcare. 2023 October.
9. De nationale AI cursus [Website]. Accessed on June 6 2025. Available from: <https://www.tech-cursus.nl/app/1-de-nationale-ai-cursus/home>
10. NL Health-Holland. De vernieuwde AI zorg cursus [Website]. Accessed on June 6 2025. Available from: <https://www.tech-cursus.nl/app/6-ai-voor-de-zorg/home>
11. Moons C. Leidraad kwaliteit AI in de zorg [Website]. Accessed on June 6 2025. Available from: <https://guideline-ai-healthcare.com>
12. Alhur A. Redefining Healthcare With Artificial Intelligence (AI): The Contributions of ChatGPT, Gemini, and Co-pilot. *Cureus*. 2024 Apr 7;16(4):e57795.
13. Bisen WH, Agrawal AJ. An Iterative Systematic Analytical Review of Large Language Models for Medical Applications Using GPT-4, BERT Variants, and Vision Transformers.
14. Boerman AW, Schinkel M, Meijerink L, et al. Using machine learning to predict blood culture outcomes in the emergency department: a single-centre, retrospective, observational study. *BMJ Open*. 2022 Jan 4;12(1):e053332.
15. Schinkel M, Boerman AW, Bennis FC, et al. Diagnostic stewardship for blood cultures in the emergency department: A multicenter validation and prospective evaluation of a machine learning prediction tool. *EBioMedicine*. 2022 Aug;82:104176.
16. van der Zaag AY, Bhagirath SC, Boerman AW, et al. Appropriate use of blood cultures in the emergency department through machine learning (ABC): study protocol for a randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ Open*. 2024 May 31;14(5):e084053.
17. Burton RJ, Albur M, Eberl M, et al. Using artificial intelligence to reduce diagnostic workload without compromising detection of urinary tract infections. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019 Aug 23;19(1):171.
18. van der Werff SD, van Rooden SM, Henriksson A, et al. The future of healthcare-associated infection surveillance: Automated surveillance and using the potential of artificial intelligence. *J Intern Med*. 2025 Jun 5.
19. Dos Santos RP, Silva D, Menezes A, et al. Automated healthcare-associated infection surveillance using an artificial intelligence algorithm. *Infect Prev Pract*. 2021 Jul 31;3(3):100167.
20. MacLean AR, Gunson R. Automation and standardisation of clinical molecular testing using PCR.Ai - A comparative performance study. *J Clin Virol*. 2019 Nov;120:51-56.
21. Homburg M, Meijer E, Berends M, et al. A Natural Language Processing Model for COVID-19 Detection Based on Dutch General Practice Electronic Health Records by Using Bidirectional Encoder Representations From Transformers: Development and Validation Study. *J Med Internet Res*. 2023 Oct 4;25:e49944.
22. AIFI project [website]. Accessed on June 6 2025. Available from: <https://www.aiforimaging.nl/>
23. Balasubramanian S, Shukla V, Islam N, et al. Applying artificial intelligence in healthcare: lessons from the COVID-19 pandemic. *Int Jf Prod Research*, 2023;63(2), 594-627.

Professionaliteit in de opleiding tot arts-microbioloog vanuit juridisch perspectief

Judith Godschalx-Dekker, Robbert Bentvelsen, Walther van Mook, Guy Oudhuis

Disclaimer

Voor de beschrijving van de juridische uitspraken in dit onderzoek hebben de auteurs getracht zo zorgvuldig mogelijk de privacy en objectiviteit te waarborgen door te verhinderen dat lezers in staat zijn om de betrokken personen en instellingen te identificeren, en door zo veel mogelijk aan te sluiten bij de bewoordingen beschreven in de uitspraken. De auteurs hebben zich beperkt tot informatiebronnen die eerder door anderen gepseudonimiseerd en publiek toegankelijk zijn gemaakt. Gelet op de beperkte omvang van de beroepsgroep en de specifieke kenmerken van de beschreven situaties kunnen de auteurs echter eventuele herleidbaarheid op basis van voorkennis niet geheel voorkomen. Het belang van publicaties over professionaliteit en juridische kaders binnen de beroepsgroep, om kennis te delen en er met elkaar van te kunnen leren, heeft echter zwaarder gewogen dan een eventueel risico op onbedoelde identificatie van de betrokkenen.

Samenvatting

Professionaliteit kent vele vormen binnen de medische vervolgopleiding. Iedereen gedraagt zich incidenteel weleens onprofessioneel, ook op de werkvloer. Echter, een gedragspatroon met wat structureel onprofessioneel is, komt voor in een continuüm van geneeskundeopleiding naar vervolgopleiding, en leidt tot (tucht)klachten en maatregelen tegen iemand als zelfstandig functionerend specialist. Daarom dienen problemen in professioneel gedrag tijdig te worden gesignaleerd en zo mogelijk geremedieerd. Veel supervisors vinden het uitdagend om een aios in het algemeen een onvoldoende te geven en voor professionaliteit als competentie in het bijzonder, maar soms is dat wel nodig. Het bespreken en oprecht beoordelen van professionaliteit bevordert een professionele samenwerkingscultuur en behoedt patiënten voor schade. In uitzonderlijke gevallen leiden

dergelijke beoordelingen tot geschillen. De RGS Geschillencommissie deed vanaf 2010 vijf uitspraken die betrekking hadden op de opleiding tot arts-microbioloog. Deze uitspraken illustreren onprofessionele gedragingen specifiek binnen de context van het specialisme. De auteurs beschrijven in dit artikel tekortkomingen van aios op het gebied van professionaliteit en vergelijken die met onprofessionele gedragingen van artsen-microbioloog beschreven in elf uitspraken binnen het tucht- en arbeidsrecht. Zij illustreren daarmee impliciete professionele normen en maatschappelijke verwachtingen van artsen-microbioloog.

Summary

The nature of professional behaviors varies within postgraduate medical education. Most commonly unprofessional behaviors in the workplace are incidental lapses. Structural patterns of unprofessional behaviors in undergraduate medical school nevertheless, are associated with complaints and disciplinary sanctions for physicians in postgraduate

Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht; mr. drs. J.A. Godschalx-Dekker, ziekenhuispsychiater, promovendus; prof. dr. W. N.K.A. van Mook, internist-intensivist, directeur academie medische vervolgopleidingen, vicevoorzitter Commissie Professioneel Gedrag, hoogleraar professionele ontwikkeling; dr. G.J.A.P.M. Oudhuis, arts-microbioloog, plv. opleider, voorzitter Privacycommissie, voorzitter Commissie Professioneel Gedrag. Microvida laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie; Amphia Ziekenhuis, Breda: drs. R.G. Bentvelsen, arts-microbioloog, lid van opleidingsgroep ETZ/Amphia, Technical Assessor RvA, SKML-coördinator Mycologie. Correspondentieadres: dr. G.J.A.P.M. Oudhuis (g.oudhuis@mumc.nl).

De auteurs ontvingen geen financiering voor het onderzoek en deze publicatie.

medical education and later independent practice as specialists. Therefore, unprofessional behavior should be assessed and recognized, documented and remediated within medical education. Unfortunately, program directors and clinical supervisors experience barriers to fail residents in general and on professionalism specifically. Constructive assessment of unprofessional behaviors improves professional collaboration and culture and prevents patients from damage and danger. Exceptionally, assessments of professionalism in residency training result in disputes. The national conciliation board decided on five cases in microbiology from 2010. These law cases illustrate specific specialist skills, features and shortcomings regarding the competency professionalism, which is essential for the contemporary and future performance of physicians within the specialty. The authors describe the resident's shortcomings on the competency professionalism and compare them with unprofessional behaviors of microbiologists as described in eleven law cases on torts, disciplinary and employment law. Such law cases illustrate implicit professional norms and societal expectancies of clinical microbiologists.

Inleiding

Het aanleren van professioneel gedrag verloopt meestal impliciet. Dit gedrag is essentieel voor de arts in opleiding tot specialist (aios) om de kwaliteit en veiligheid van zorg voor patiënten te waarborgen en om effectief te functioneren in de gezondheidszorg. Iedereen gedraagt zich wel eens onprofessioneel, meestal incidenteel en voorbijgaand van aard. Structureel onprofessioneel gedrag, als patroon, vormt een continuüm over verschillende fasen van de opleiding heen. Dit bleek uit een internationale studie: onprofessionele gedragingen in de geneeskunde-opleiding zijn geassocieerd met onprofessionele gedragingen in de vervolgopleiding en uiteindelijk met het krijgen van (tucht)klachten en maatregelen als zelfstandig functionerend specialist [1-5]. Het tijdig signaleren en remediëren van problemen in professioneel gedrag van medisch studenten en artsen in opleiding valt daarom aan te bevelen. Toch vinden supervisors en opleiders het meestal uitdagend om een aios een onvoldoende te geven [6-7], bijvoorbeeld voor professionaliteit.

Professionaliteit betreft een overkoepelende competentie en valt als gedragspatroon niet betrouwbaar te toetsen en te beoordelen op een geïsoleerd moment in de tijd [8]. Omdat incidentele tekortkomingen in de professionaliteit van een individu in de opleiding en ook op de werkvloer niet uitzonderlijk zijn, moet professionaliteit frequent en longitudinaal worden getoetst en beoordeeld. Dat is mogelijk, omdat professionaliteit deel uitmaakt van vrijwel iedere afzonderlijke medische handeling, kritische beroeps-situatie en Entrustable Professional Activity (EPA). In het landelijke Medische Microbiologie Opleidings-plan (MeMO) uit 2025 heeft de professionaliteit van de aios een prominente plek [9]. Professionaliteit betreft het "naar buiten toe in evenwicht en met autoriteit uitoefenen van het vak met een [vanzelfsprekend] terugkerende attitude van reflectie en zelfreflectie." Het MeMO verlangt het tijdig, longitudinaal en integraal toetsen van professionaliteit, zo blijkt uit het feedbackformulier over coachbaarheid. Professionaliteit komt expliciet terug in de EPA's antimicrobieel beleid [7] en management [9], onder meer wat betreft het beheersen van systematiek om kritische processen structureel te verbeteren.

In schril contrast met de aandacht voor professionaliteit in het MeMO staat het beroepsprofiel van de arts-microbioloog [10], dat als professionele ontwikkeling slechts noemt: "het op de hoogte blijven binnen het vakgebied, geven van onderwijs en bijdragen aan onderzoek". Ook in de internationale wetenschappelijke literatuur [11] is de aandacht voor professionaliteit beperkt. Onprofessionele gedragingen waren daarin bijvoorbeeld gerelateerd aan antimicrobial stewardship, zorgvuldigheid in laboratoriumprocedures en integriteit in wetenschappelijk onderzoek.

Taal voor onprofessionele gedragingen

Onlangs is in Nederland een model gevalideerd voor beoordeling van onprofessioneel gedrag in de medische vervolgopleidingen van het ziekenhuis [12]. Dit 4I-model beschrijft vier categorieën van inadequate gedragingen die betrekking hebben op de inzet, interactie, integriteit en introspectie van de aios [13]. Het model werd ontwikkeld aan de hand van de literatuur en gevalideerd door dossieronderzoek in de

basisopleiding geneeskunde (in Nederland en Verenigde Staten) en via focusgroepen binnen de huisartsgeneeskunde (in Nederland) [14]. Een aangepaste variant van dit model vond toepassing in arbeidsrechtuitspraken in de context van opleidingen buiten de gezondheidszorg [15].

De categorieën van onprofessionele gedragingen uit het model zijn terug te vinden in het MeMO. Het landelijke opleidingsplan vraagt om zichtbare inzet, motivatie, werkethiek, betrokkenheid en verantwoordelijkheidsgevoel; integriteit wat betreft het leveren van patiëntenzorg conform de gebruikelijke ethische normen van de professie; adequate interactie inclusief collegialiteit, fatsoen en respect in interpersoonlijk gedrag; introspectie bij het omgaan met feedback, handelen naar bekwaam- en bevoegdheid en tonen van vermogens tot zelfreflectie (zie bijlage 1 MeMO).

Het MeMO beschrijft de benodigde professionele attitude van de aios dus uitgebreid en in lijn met de internationale literatuur. Onderzoek naar het identificeren en inschatten van de ernst van onprofessionele gedrag patronen, specifiek gericht op aios of artsen-microbioloog ontbreekt zowel internationaal als in Nederland.

Rechtspraak biedt een toegankelijke en bruikbare bron van beschrijvingen van onprofessionele gedragingen. Daarom is het zinnig om de verwachtingen rondom professionaliteit voor de arts-microbioloog te belichten vanuit dit juridisch perspectief. In dit artikel willen de auteurs de jurisprudentie rondom professionaliteit voor de arts-microbioloog beschrijven met behulp van het 4I-model.

Methode

De auteurs maakten gebruik van Empirical Legal Studies (ELS), waarmee op een methodologisch navolgbare wijze systematisch onderzoek is gedaan in juridische databanken. De methode ELS wordt onder juristen gezien als meer wetenschappelijk dan het meestal gebruikte minder wetenschappelijke alternatief: doctrine gebaseerd op autoriteit. Op zoek naar juridische uitspraken over onprofessionele gedragingen van aios en artsen-microbioloog zocht de eerste auteur (JG) met de term 'microbioloog' in drie databanken (zie *tabel 1, pagina 158*). Van de eerste databank, de RGS-geschillencommissie, zijn

uitspraken geanonimiseerd gepubliceerd in jaarverslagen, met uitzondering van uitspraken vanaf 2021 waarvan slechts samenvattingen publiek toegankelijk zijn. Het traject van de aios voorafgaand aan een besluit van deze commissie volgt uit het Kaderbesluit CGS en werd elders beschreven [16].

JG selecteerde de uitspraken die betrekking hadden op medische microbiologie en bekeek de door de opleider als onvoldoende benoemde CanMEDS-competenties die reden waren om de opleiding van de aios te beëindigen.

Ter aanvulling werd in twee andere databanken (zie *tabel 1*) met (tucht)rechtuitspraken op de term 'microbioloog' gezocht. Tucht recht betreft een systeem van rechtspraak bedoeld om de kwaliteit van een beroep te bewaken en te bevorderen, en haar beoefenaren te houden aan de daarbij geldende regels en normen. De overheid heeft de bevoegdheid om tuchtmaatregelen op te leggen, wanneer artsen tekortschieten in hun professionele verplichtingen.

De gevonden uitspraken werden handmatig beoordeeld aan de hand van de inhoudsindicatietekst boven de uitspraak en vervolgens op relevantie (beschreven onprofessionele gedragingen van aios of artsen-microbioloog relevant in het kader van de uitspraak). Potentieel relevante uitspraken werden ter controle tevens in pdf-vorm doorzocht op termen als 'professionaliteit', 'inzet', 'integriteit', 'interactie', 'introspectie', 'reflectie'. De auteurs bestudeerden afzonderlijk de in deze publicatie beschreven uitspraken, om deze zo correct mogelijk in de resultatensectie weer te geven. Een dergelijke zoekstrategie met een dubbele controle en het door diverse auteurs integraal doornemen van uitspraken komt voort uit de relatief hoge kwaliteitstandaard voor juridisch onderzoek.

Resultaten

Achtereenvolgens beschrijven we hier globaal het soort uitspraken over aios en artsen-microbioloog zoals gevonden in de geraadpleegde databases (zie *tabel 1*). Daarna beschrijven we specifieke (on)professionele gedragingen die werden genoemd in deze uitspraken over opleidingsgeschillen, tucht-, klacht- en arbeidsrecht gecategoriseerd onder het 4I-model.

Tabel 1. Overzicht van zoekresultaten in diverse juridische databanken.

Internetadres databank	Bron waarin gezocht op “microbioloog”	Periode	Aantal zaken	Relevant
Knmg.nl	RGS-geschillencommissie obv Kaderbesluit CGS	> 2010	5	5
Tuchtrecht.overheid.nl	Regionale en centraal tuchtcollege Wet Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (BIG)	> 2010	98	4
Rechtspraak.nl	Rechtbanken, gerechtshoven en de Hoge Raad	> 1999	70	7

In één zaak kunnen meerdere uitspraken worden gedaan, bijvoorbeeld doordat aan meerdere artsen-microbioloog hetzelfde wordt verweten, of omdat er door de tijd verschillende uitspraken worden gedaan over hetzelfde individu, bijvoorbeeld bij nieuwe feiten of omstandigheden, een tussenvonnis, of de start van een nieuwe procedure. Relevante zaken bevatten gedragsbeschrijvingen van het handelen van aios of artsen-microbioloog die procespartij waren in de uitspraak. Tucht(recht)spraak is te vinden via het ECLI-nummer. Uitspraken van de Geschillencommissie zijn openbaar gemaakt via onderstaande website: <https://www.knmg.nl/ik-ben-arts/rgs/mijnrgs/bezwaar-en-geschil/geschillencommissie-1>

Opleidingsgeschillen

De RGS-geschillencommissie deed vijf uitspraken met betrekking tot de opleiding tot arts-microbioloog. Eén ervan betrof een erkenningsgeschil tussen de opleiders en de RGS, waarin de commissie het verzoek van de opleiders tot verlenging van de erkenningsduur afwees [17]. De overige uitspraken betroffen het besluit van de opleider om de opleiding van de aios te beëindigen. In één uitspraak werd tekortschietende professionaliteit niet expliciet als reden genoemd om de opleiding te beëindigen [18]. Er speelden communicatieproblemen en contextblindheid bij die aios, bij wie opleidings-beëindiging overigens door de commissie werd bekrachtigd. Twee uitspraken gingen over één aios die aanvankelijk de opleiding elders mocht vervolgen [19], maar bij wie de tweede opleider tevens tot beëindiging besloot, hetgeen daarna door de commissie werd gerespecteerd [20]. De laatste uitspraak ging over een

aios bij wie de opleiding volgens de RGS-GC terecht werd beëindigd wegens een integriteitskwestie [21].

Klacht- en tuchtrecht

Slechts vier tuchtrechtspraken hadden betrekking op het handelen van een arts-microbioloog. Een van de tuchtrechtspraken betrof een waarschuwing opgelegd aan een arts-microbioloog in zijn rol als ziekenhuisdirecteur vanwege het raadplegen van het medisch dossier van een klager waarmee de microbioloog zelf geen behandelrelatie had [22]. De inspectie initieerde drie tuchtrechtspraken waarin de artsen-microbioloog werden berispt wegens het onvoldoende nemen van verantwoordelijkheid en uitgebleven actie tijdens een uitbraak van een multiresistente bacterie [23]. Er waren geen uitspraken over aios.

Arbeidsrecht

Zeven arbeidsrechtuitspraken hadden betrekking op artsen-microbioloog. In twee daarvan werd hun werkgever in het ongelijk gesteld [24-25]. Vijf uitspraken betroffen dezelfde arts-microbioloog, die zes jaar procedeerde om ontslag wegens disfunctioneren te voorkomen en daar uiteindelijk niet in slaagde [26]. In deze uitspraak kon disfunctioneren worden vastgesteld vanwege tekortkomingen in communicatie, samenwerking en zelfreflectie, ondanks dat het medisch-technisch handelen van de arts uitstekend was. Een excellent ontwikkelde competentie kan immers een gebrek in een andere onvoldoende ontwikkelde competentie niet compenseren.

Uitspraken weergegeven in het 4I-model

De hiervoor benoemde uitspraken over opleidingsgeschillen, tucht-, en arbeidsrecht worden hieronder aangehaald in de context van het 4I-model.

INZET

De inzet van aios en artsen-microbioloog stond op verschillende plaatsen ter discussie in de door ons gevonden uitspraken. Wat betreft inzet verweet een supervisor een aios bijvoorbeeld dat deze een te beperkte taakopvatting had [18]. Een opleidersgroep toonde een gebrek aan inzet en betrokkenheid bij de opleiding door afwezigheid tijdens de ochtendoverdracht en het onvoldoende geven van onderwijs [17]. De inzet van de drie artsen-microbioloog was volgens de inspectie en het tuchtcollege te gering wat betreft de aanpak van een uitbraak op de intensive care van hun ziekenhuis waarbij drie patiënten overleden. De artsen-microbioloog waren als collectief en individu primair verantwoordelijk voor de detectie, het nemen van beheersmaatregelen en het zich ervan vergewissen dat de benodigde maatregelen ook daadwerkelijk werden genomen (art. 47 lid 1 Wet BIG). De artsen lieten bijvoorbeeld na om binnen de medische staf aandacht te vragen voor de uitbraak [23]. De taakverdeling van infectiepreventie binnen de vakgroep ontslaat volgens de tuchtrechter de anderen niet van verantwoordelijkheid hiervoor. De patiëntveiligheid gaat immers iedere zorgverlener aan, zeker zij die deskundig zijn om de ernst van verspreiding van een resistente bacterie te onderkennen. Een ander voorbeeld van een collectief signaal over de omvang van de eindverantwoor-

delijkheid van de arts-microbioloog betrof de vakgroep die hun werkgever succesvol aansprak omdat deze zonder overleg met de vakgroep derden toeliet tot de ruimten of de ICT-omgeving van het laboratorium, waardoor de artsen-microbioloog de kwaliteit van zorg niet langer konden garanderen [25]. Gepaste inzet of betrokkenheid voert overigens niet zo ver dat de specialist te allen tijde onder werktijd voor een bespreking met de werkgever beschikbaar dient te zijn [24].

INTEGRITEIT

Een aios met een moeizaam opleidingsbeloop wat betreft medisch handelen en professionaliteit moest de opleiding beëindigen nadat bleek dat het curriculum vitae (CV) wat zij bij de sollicitatie voor haar opleidingsplek had ingestuurd, onjuiste kwalificaties en onwaarheden bevatte [21]. De opleidersgroep viel aldus over het gebrek aan betrouwbaarheid van de aios en had daarna een verklaring voor de discrepantie tussen het eerder veronderstelde opleidingsniveau en haar daadwerkelijke functioneren als aios.

INTERACTIE

In verschillende uitspraken was sprake van een problematische interactie. Onduidelijke en een gebrek aan tijdige communicatie van de aios bemoeilijkte bijvoorbeeld de samenwerking en de verhouding met medewerkers in het laboratorium in een van de uitspraken over aios [18]. Een arts-microbioloog droeg substantieel bij aan een problematische groepsinteractie. Zij werd vanwege communicatie en samenwerkingsproblemen ontslagen omdat ze ondanks individuele coaching en begeleide vakgroepbijeenkomsten haar manier van communiceren en interacteren met de groep niet wist te verbeteren [26].

INTROSPECTIE

Het als aios zelfstandig (h)erkennen van lacunes in kennis [19] is nodig om te voorkomen dat kennislacunes worden ingevuld met sociaal wenselijke antwoorden of overtuigend klinkende onjuiste adviezen zonder supervisie. Hetgeen de patiëntenzorg, volgens de opleider, in gevaar kan brengen [18]. Ook de arts-microbioloog die terecht vanwege disfunctioneren werd ontslagen vertoonde een gebrek aan zelfkritiek bestaande uit een onvermogen om diens eigen aandeel onder ogen te zien in de ongunstige groepsdynamiek die was ontstaan [27].

Discussie

Rechtspraak biedt een dankbare bron om normen te destilleren die tot uiting komen in juridische uitspraken over gedragingen van professionals (eventueel in opleiding). Deze bijdrage beschrijft beknopt 16 juridische uitspraken [17-28] die betrekking hadden op (on)professionele gedragingen van aios of artsen-microbioloog via de systematiek van het 4I-model [12-14] voor onprofessioneel gedrag.

Het aantal uitspraken waarin artsen-microbioloog of hun aios partij waren, was gering. De professionaliteit van de arts-microbioloog staat gelet op het geringe aantal uitspraken vanuit juridisch perspectief gelukkig nauwelijks ter discussie. De beperkte omvang van het aantal beroepsbeoefenaren (375 totaal bij 20 opleidingsplekken per jaar) [29-30] en de veelal indirecte interactie met patiënten draagt mogelijk bij aan het gering aantal gevonden uitspraken. Toch illustreren de wel beschikbare uitspraken dat de inzet die als individu en collectief van artsen-microbioloog mag worden verwacht, groot is, gelet op de eindverantwoordelijkheid voor de kwaliteit van de microbiologische zorg [17,18,23,25]. Professionaliteit wordt in de uitspraken met name in verband gebracht met management [22,23,25] wat betreft de kwaliteit van zorg, interactie in communicatie en samenwerking en het vermogen tot verbetering (introspectie) blijkend uit zelfreflectie en adaptatie [18,19,23,26-28]. De juridische uitspraken uit verschillende bronnen toonden dat het 4I-model [12-14] een categorisatie biedt voor verschillende typen van (on)professionele gedragingen van aios en artsen-microbioloog. De normen onderliggend aan dit model lijken in lijn met de juridische oordelen over de gedragingen van deze professionals. Er was een continuüm zichtbaar wat betreft de aspecten inzet, interactie en introspectie die te herkennen waren in opvattingen over professionaliteit [1-5] tijdens opleiding en het zelfstandig uitoefenen van het vak, als groep [23,25] en individu [26-28], aangezien het belang van deze aspecten zowel in de medische vervolgopleiding als in tucht- en arbeidsrechtuitspraken aan de orde kwam, op integriteitsproblemen na [21]. Deze laatste waren bij artsen-microbioloog afwezig in de uitspraken gevonden in dit onderzoek.

Naar aanleiding van deze bevindingen kan overwogen worden om tijdens het opleidingstraject tot arts-microbioloog en tijdens de NVMM-kwaliteitsvisitaties

(AVC) meer nadruk te leggen op het ontwikkelen van professionaliteit en het (vroegtijdig) herkennen van gebrek hieraan.

Conclusie

Deze publicatie betreft het enige ons bekende onderzoek naar (on)professionele gedragingen specifiek gericht op aios en artsen-microbioloog. De auteurs vergeleken gedragsomschrijvingen uit uitspraken van de geschillencommissie voor opleidingsgeschillen met gedragingen van artsen-microbioloog die werden beschreven in uitspraken tucht- en arbeidsrecht. Zij illustreren daarmee impliciete professionele normen en maatschappelijke verwachtingen van artsen-microbioloog. Het 4I-model is behulpzaam bij het categoriseren van onprofessionele gedragingen, die ook buiten de medische opleiding worden beschreven in tucht- en arbeidsrecht. Deze uitspraken tonen specifieke juridische oordelen en perspectieven op het verantwoord handelen van artsen-microbioloog en de omvang van hun professionele autonomie als individu en als vakgroep. De uitspraken maken daarnaast duidelijk op welke domeinen en contexten van handelen artsen-microbioloog worden aangesproken op hun professionaliteit, namelijk management, kwaliteit van zorg, communicatie en samenwerking en verbetervermogen als individu en als collectief.

Referenties

1. Papadakis MA, Teherani A, Banach MA, et al. Disciplinary action by medical boards and prior behavior in medical school. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2673-82.
2. Papadakis MA, Arnold GK, Blank LL, et al. Performance during internal medicine residency training and subsequent disciplinary action by state licensing boards. *Ann Intern Med*. 2008;148(11):869-76.
3. Krupat E, Dienstag JL, Padrino SL, et al. Do Professionalism Lapses in Medical School Predict Problems in residency and clinical practice? *Acad Med*. 2020;95(6):888-95.
4. Kopp JP, Ibáñez B, Jones AT, et al. Association between American Board of Surgery initial certification and risk of receiving severe disciplinary actions against medical licenses. *JAMA Surg*. 2020;155(5):e200093.
5. Lipner RS, Young A, Chaudhry HJ, Duhigg LM, Papadakis MA. Specialty certification status, performance ratings, and disciplinary actions of internal medicine residents. *Acad Med*. 2016;91(3):376-81.
6. Dudek N, Marks M, Regehr G. Failure to fail: the perspectives of clinical supervisors. *Acad Med* 2015; 80(10 suppl), 84-7.
7. Gingerich A, Sebok-Syer SS, Lingard L, Watling CJ. The shift from disbelieving underperformance to recognising failure: A tipping point model. *Med Educ*. 2022;56(4):395-406.
8. Van Luijk SJ, Van Mook WNKA, Van Oosterhout WPJ. Het leren en toetsen van de professionele rol. *TMEO* 2009;28:107-18.

9. Concilium Medicum Microbiologicum, Het landelijke Medische Microbiologie Opleidingsplan (MEMO), Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2025-11574.html>.
10. Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. Beroepsprofiel arts-microbioloog. November 2019.
11. Bogaty C, Frambach J. The CanMEDS Competency Framework in laboratory medicine: a phenomenographic study exploring how professional roles are applied outside the clinical environment. *Can Med Educ J*. 2024;15(1):26-36.
12. Godschalx-Dekker JA, Pronk SA, Olthuis G, Hoopen R ten, Mook W van. Ethical issues in unprofessional behavior of residents who dispute dismissal: ten-year analysis of case law in hospital-based specialties. *BMC Medical Ethics* 2025;26(25):1-10.
13. Mak-van der Vossen M, Teherani A, Van Mook W, Croiset G, Kusurkar RA. How to identify, address and report students' unprofessional behaviour in medical school. *Med Teach* 2020;42(4):372-9.
14. Barnhoorn PC, Nierkens V, Mak-van der Vossen MC, Numans ME, van Mook WNKA, Kramer AWM. Unprofessional behaviour of GP residents and its remediation: a qualitative study among supervisors and faculty. *BMC Fam Pract* 2021;22(1):249.
15. Godschalx J, Creusen L, Van Mook W. Een onderwijskundig perspectief op arbeidsrechtspraak over terugbetalen van studiekosten. *Nederlands Tijdschrift voor Onderwijsrecht en Onderwijsbeleid*. 2024-22;36(3):26-32.
16. Pronk SA, Godschalx JA, Vergunst CE, Nagtzaam IF, Van Mook WNKA. Opleidingsgeschillen binnen de dermatologie. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 2023;33(1):4-8.
17. RGS-GC 25 oktober 2012, 12-63185.
18. RGS-GC 31 juli 2017, 17-63278.
19. RGS-GC 27 februari 2012, 12-63165.
20. RGS-GC 28 mei 2013, 13-63199.
21. RGS-GC 13 november 2017, 17-63285.
22. RTG Zwolle 14 december 2021, ECLI:NL:TGZRZWO:2021:110.
23. RTG 's-Gravenhage 14 mei 2013, ECLI:NL:TGZRSGR:2013:YG2913-15.
24. Gerecht in eerste aanleg van Curaçao 10 juli 2018, ECLI:NL:OGEAC:2018:210.
25. Rb Oost-Brabant 31 januari 2024, ECLI:NL:RBOBR:2024:380.
26. Hof 's-Hertogenbosch 6 oktober 2022, ECLI:NL:GHSEH:2022:3380.
27. Hof Arnhem-Leeuwarden 29 mei 2017, ECLI:NL:GHARL:2017:4782.
28. HR 29 juni 2018, ECLI:NL:HR:2018:1045.
29. Capaciteitsorgaan. Capaciteitsplan 2024 tot 2027 medische en klinisch technologisch specialismen. Deel II bijlage: Infographics per medisch specialisme, Utrecht, oktober 2022, p.15.
30. <https://www.bigregister.nl/over-het-big-register/cijfers/basisberoep-en-specialisme>.

Microbiotadiagnostiek in de klinische praktijk; zijn we er al?

Fons van den Berg, Stefan Boers, Liz Terveer

Samenvatting

Next-generation sequencing (NGS)-gebaseerde technologieën hebben het microbiomonderzoek ingrijpend veranderd, en klinische toepassingen daarvan winnen geleidelijk aan terrein. Hierbij wordt NGS steeds vaker ingezet voor pathogendetectie in steriele materialen, maar vormt de analyse van complexe, multi-microbiële populaties nog altijd een aanzienlijke uitdaging. Desondanks worden er diverse veelbelovende klinische toepassingen ontwikkeld. Zo worden microbiotaparameters onderzocht om kolonisatie van infectie te onderscheiden. Fecale microbiota-transplantatie (FMT) is een gevestigde therapie geworden voor terugkerende *Clostridioides difficile*-infecties en wordt momenteel onderzocht voor gebruik bij andere indicaties, zoals patiënten die niet reageren op immuuntherapie. Microbiota-gebaseerde testen zouden bovendien een hogere nauwkeurigheid kunnen bieden dan de huidige screeningsmethoden, zoals calprotectinebepalingen bij inflammatoire darmziekten. Ook het vaginale microbiota toont potentieel als voorspeller voor de uitkomst van fertiliteitsbehandelingen en het risico op vroeggeboorte. Binnen het farmacologisch domein laat farmacomicrobioomonderzoek zien dat darmbacteriën een belangrijke rol spelen in de opname, afbraak en effectiviteit van geneesmiddelen, en dat deze interactie wederkerig is.

Ondanks de veelbelovende resultaten uit wetenschappelijk onderzoek zijn de meeste bevindingen nog niet vertaald naar de klinische praktijk. Voor succesvolle implementatie zijn standaardisatie van analysemethoden, multi-disciplinaire samenwerking, prospectieve klinische validatie, referentiedatabases met uniforme metadata en integratie in klinische richtlijnen essentieel. De rol van artsen-microbioloog en medisch-moleculair microbiologen verschuift daarmee van pathogeenidentificatie naar interpretatie van complexe microbiële ecosystemen en advisering over microbiota-

modulerende strategieën, een ontwikkeling die nauw aansluit bij de opkomst van precisiegeneeskunde.

Summary

Next-generation sequencing (NGS)-based technologies have significantly advanced microbiome research and are now finding their way into clinical applications. Although NGS is commonly used for pathogen detection in sterile materials, analyzing complex microbial communities remains challenging. Several promising applications are currently under development. These include the use of microbiome-derived parameters to differentiate colonization from infection, as well as predictive tests for immunotherapy response. Fecal microbiota transplantation (FMT) has become an established therapy for recurrent *Clostridioides difficile* infections and is now under investigation for use in other indications such as non-responders to immunotherapy. Microbiome-based tests may outperform current screening tools, such as calprotectin assays for inflammatory bowel disease. Assessment of the vaginal microbiome also shows potential, for example, in predicting fertility treatment outcomes and the risk of preterm birth. Pharmacomicromics, an emerging field, underscores the bidirectional interactions between drugs and the microbiome. It is estimated that about 25% of medications influence microbial composition.

Amsterdam UMC locatie UMC, Amsterdam, dr. F.F. van den Berg, aios Medische Microbiologie LUMC, Leiden, dr. S.A. Boers, medisch moleculair microbioloog, dr. E.M. Terveer, arts-microbioloog. Correspondierend auteur: dr. F.F. van den Berg, f.f.vandenberg@amsterdamumc.nl

Although promising, most findings have not yet been implemented in routine clinical practice. Critical prerequisites for implementation include standardization of diagnostic methods and reporting, multidisciplinary collaboration, prospective clinical validation, reference databases with uniform metadata, and integration into clinical guidelines. The role of medical and molecular microbiologists is therefore expanding, from pathogen identification to interpreting complex microbial ecosystems and advising on microbiota-modulating strategies. This represents a significant shift toward precision medicine.

NGS-technologieën in de klinische microbiologische diagnostiek

Moleculaire diagnostiek is een essentieel onderdeel van de moderne klinische microbiologie. De meeste laboratoria beschikken over een breed scala aan moleculaire detectiemethoden, van single-target PCR-tests tot uitgebreide multi-target testpanels. Deze technieken zijn snel en sensitief, maar vereisen een schatting van de a-priorikans van de te detecteren pathogenen. De introductie van next-generation sequencing (NGS) biedt hiervoor een krachtig alternatief. NGS maakt het mogelijk om in één enkel experiment de samenstelling en/of functie van microbiële populaties in uiteenlopende materialen te analyseren. Er zijn grofweg twee benaderingen: shotgun metagenomics en targeted sequencing (TS), elk met hun eigen voor- en nadelen. Bij ongerichte (shotgun) sequencing wordt al het DNA in een monster geanalyseerd (metagenomics). In theorie kunnen hiermee alle aanwezige micro-organismen worden geïdentificeerd en kunnen resistentiegenen of andere functionele eigenschappen worden voorspeld. In de praktijk is de klinische toepasbaarheid echter (nog) beperkt, vooral bij monsters met veel humaan DNA, zoals weefselbiopten, waarin dit meer dan 99,99 procent van de sequence reads kan uitmaken. Voorbehandelingsmethoden kunnen dit aandeel reduceren, maar zelfs dan is vaak ultradiepe sequencing nodig, wat doorgaans slechts gedeeltelijke microbiële genomen oplevert. Daarnaast zijn er technische en praktische obstakels, zoals complexe data-analyse, gebrek aan gestandaardiseerde workflows, ethische bezwaren rondom het (onbedoeld) sequencen van humaan DNA, en lange

doorlooptijden van soms meerdere weken. Ook de hoge kosten beperken vooralsnog de inzet in de dagelijkse routine. Deze methode kan van meerwaarde zijn wanneer deze gericht wordt ingezet bij specifieke, complexe of moeilijke casuïstiek.

Targeted sequencing (TS)-methoden kunnen veel van deze obstakels ondervangen. Hierbij worden specifieke, taxonomisch informatieve marker-genen geamplificeerd en gesequenced. Voor bacteriën is dit doorgaans het 16S ribosomaal RNA (rRNA)-gen, terwijl voor schimmels en gisten vaak het 18S rRNA-gen en/of de interne getranscribeerde spacer (ITS) regio's worden gebruikt. Deze PCR-gebaseerde TS-methoden zijn gevoeliger, eenvoudiger en goedkoper dan shotgun sequencing, maar leveren geen genetische informatie buiten de geamplificeerde regio's zoals over genen die coderen voor virulentie, resistentie of andere functionele eigenschappen. Bovendien bestaat er geen universele genetische marker voor virussen. Hiervoor zijn 'capture-based' TS-methoden ontwikkeld, waarbij virale sequenties worden verrijkt met behulp van miljoenen verschillende capture probes. Dit verhoogt de detectiegevoeligheid, maar brengt hogere kosten met zich mee.

Hoewel NGS waardevol is voor taxonomische identificatie, kan functionele karakterisering van het microbiom, zoals resistentieprofielen, metaboliëten en immuuninteracties, aanvullende inzichten bieden die verder gaan dan enkel de samenstelling van het microbiom. De keuze voor een van beide benaderingen vereist daarom een zorgvuldige afweging van praktische haalbaarheid, kosten, doorlooptijd en klinische relevantie per casus.

Infectie versus kolonisatie

Het beoordelen of een aangetoond micro-organisme in een niet-steriel materiaal daadwerkelijk verantwoordelijk is voor infectie bij een symptomatische patiënt, is een dagelijkse, maar doorgaans uitdagende taak van de arts-microbioloog. Het onderscheid tussen infectie en kolonisatie is van cruciaal belang, omdat een verkeerde interpretatie kan leiden tot zowel onder- als overbehandeling. Pathogenen zoals *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* en gramnegatieve staven kunnen zowel asymptomatisch aanwezig zijn in de luchtwegen (kolonisatie of dragerschap), als een ernstige pneumonie of longabces veroorzaken.

NGS-analyse op sputa van patiënten met ernstig astma toont aan dat *Haemophilus influenzae*, indien aanwezig als relatief dominante soort, geassocieerd is met neutrofielenactivatie, wat duidt op een bacteriële infectie [1]. Bij *Clostridioides difficile*-infecties (CDI) maakt de huidige, veelgebruikte PCR-diagnostiek op het toxisogen het lastig om CDI te onderscheiden van andere oorzaken van diarree bij dragers van toxineproducerende *C. difficile*. Dit leidt tot foutieve diagnoses en onnodige antibiotische behandeling. Microbiotaparameters bieden, zij het in beperkte mate, de mogelijkheid om kolonisatie te onderscheiden van een infectie [2], zoals het voorspellen van CDI bij ziekenhuispopulaties [3]. In tegenstelling tot klassieke diagnostiek, kan microbiota-analyse additionele informatie geven over kolonisatieresistentie, en dus de balans tussen pathogenen en commensalen binnen het totale ecosysteem. Uit een multi-omicsanalyse blijkt dat asymptomatische *C. difficile*-dragers meer verwante species uit de Clostridia-klasse bij zich dragen die sucrose afbreken dan patiënten met een CDI [4]. Dergelijke studies kunnen in de toekomst bijdragen aan gerichte diagnostiek en betere behandelkeuzes. Er zijn echter nog verschillende hordes te nemen voordat implementatie mogelijk is, waaronder de noodzaak van uniforme interpretatie en rapportage van resultaten. In China is een vergelijkende studie opgezet onder 122 microbiologische laboratoria waarbij een matrix bestaande uit negatieve bronchoalveolaire lavagemonsters werd gespiked met drie verschillende mock communities bestaande uit luchtwegpathogenen en commensalen. Hoewel het pathogeen meestal wel werd gedetecteerd, werd in slechts 73,8 tot 88,5 procent van de gevallen het juiste pathogeen gerapporteerd zonder dat ook de aanwezige commensalen werden gerapporteerd [5]. De variabiliteit in gebruikte methoden, onder andere op het gebied van cellysis, DNA/RNA-extractie, library preparation, sequencing platform en bio-informatica tools, was groot en deze technische keuzes beïnvloeden de resultaten aanzienlijk [6]. Dit onderstreept dat zelfs bij gestandaardiseerd materiaal, technische bias, subjectieve interpretatie en gebrek aan richtlijnen tot foutieve klinische beslissingen kunnen leiden. Dit benadrukt de noodzaak van standaardisatie en optimalisatie van microbiële NGS-diagnostiek.

Predictie van immunotherapie

De toepassing van diagnostische microbiota-analyses binnen de oncologie, met name in relatie tot immuuncheckpoint inhibitors (ICI's), heeft de afgelopen jaren een sterke ontwikkeling doorgemaakt en wordt gezien als een veelbelovend onderzoeksgebied. Deze vorm van immunotherapie werkt door remming van de PD-(L)1-signaalroute, die door tumorcellen wordt gebruikt om de aangeboren immuunrespons tegen maligne cellen te onderdrukken. Sommige commensalen, zoals bacteriën uit het *Enterocloster*-genus, blijken geassocieerd met resistentie tegen PD-1-blokkade, terwijl andere commensalen juist de effectiviteit van immunotherapie lijken te versterken. Deze inzichten hebben geleid tot de ontwikkeling van diagnostische testen zoals de BiomeOne®, die inmiddels IVDR-gecertificeerd is. Deze commerciële test is ontworpen om op basis van fecale microbiota-profielen onderscheid te maken tussen responders en non-responders, met een gerapporteerde sensitiviteit van 81 procent en een specificiteit van 50 procent. Hoewel het (niet-gepubliceerde) machine-learning algoritme zou zijn gebaseerd op gegevens van 10.000 patiënten, vond validatie plaats in een cohort van slechts 63 patiënten met een melanoom, niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) of niercelcarcinoom [7]. Nadelen van deze test zijn het ontbreken van details over de gebruikte methode en classifiers, en de hoge kosten (€ 1000,00) die vooralsnog niet worden vergoed door zorgverzekeraars.

Recent is de TOPOSCORE-score gevalideerd op fecesmonsters van diverse patiëntcohorten [7,8]. Deze test is doorontwikkeld tot een qPCR-panel met 21 probes, en genereert binnen 48 uur een eenvoudig te interpreteren resultaat. Deze probes zijn gericht tegen species geassocieerd met non-respons (*Enterocloster bolteae*, *Erysipelatoclostridium ramosum*, *Clostridium symbiosum*, *Hungatella hathewayi* en *Veillonella atypica*) en respons (15 species waaronder butyraatproducerende bacteriën zoals *Roseburia*, *Eubacterium* en *Faecalibacterium prausnitzii*), en aanwezigheid van *Akkermansia muciniphila*. Voor NSCLC-patiënten bedroegen de sensitiviteit, specificiteit, positief- en negatiefvoorspellende waarde voor langetermijnoverleving respectievelijk 74,1, 56,8, 69,8 en 61,9 procent, met een area under the curve (AUC) van 0,66. De auteurs stellen dat, ondanks de beperkte voorspellende waarde, de test mogelijk

bruikbaar is voor indicatiestelling van microbiotagerichte interventies zoals fecale microbiotatransplantatie (FMT). Uit twee kleine proof-of-conceptstudies is al gebleken dat FMT bij non-responders op PD-(L)1-therapie een hernieuwde therapierespons op hetzelfde middel gaf in 30 tot 40 procent van de gevallen [9,10]. De klinische meerwaarde van microbioomdiagnostiek en FMT bij immunotherapie zal echter moeten blijken uit grotere, goed opgezette trials.

Samenvattend beginnen de eerste voorspellende microbioomtesten voor therapierespons op ICI's hun intrede te doen. BiomeOne® is reeds beschikbaar, maar deze test is duur en de methoden zijn niet transparant. De academisch ontwikkelde TOPOSCORE is transparant en uitgebreid gevalideerd, maar implementatie is technisch complex. Beide testen hebben een beperkte voorspellende waarde, waardoor het voorlopig lastig blijft om dergelijke testen te gebruiken voor klinische besluitvorming voor behandeling. Daarnaast varieert de microbiële samenstelling sterk per individu en is nog onvoldoende duidelijk welke specifieke micro-organismen of functies essentieel zijn voor een positieve ICI-respons. Dit resulteert in inconsistente bevindingen tussen cohorten [11].

Inflammatoire darmziekten

Inflammatoire darmziekten (IBD), waaronder de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, worden gekenmerkt door een chronische, ontregelde immuunrespons tegen darmantigenen resulterend in mucosale ontsteking. Deze verstoorde immuunreactie wordt waarschijnlijk gemedieerd door een complexe interactie tussen genetische predispositie, omgevingsfactoren en de intestinale microbiota [12]. IBD wordt gekarakteriseerd door een pro-inflammatoir cytokinemilieu, waarin de balans tussen regulatoire T-cellen (Tregs) en pro-inflammatoire T-helper-17-cellen verstoord is [13]. Normaal gesproken onderdrukken Tregs pro-inflammatoire T-helpercellen en dragen zo bij aan de mucosale tolerantie.

Microbiële verstoring wordt steeds vaker geassocieerd met de pathogenese van IBD. Patiënten met actieve colitis ulcerosa vertonen een minder diverse microbiële samenstelling in vergelijking met gezonde individuen [14], met name een afname van beschermende bacteriën, zoals *Faecalibacterium prausnitzii*, en

soorten uit *Clostridium*-cluster IV en XIVa, die behoren tot de families Ruminococcaceae en Lachnospiraceae binnen het phylum Firmicutes, en *Akkermansia muciniphila* binnen het phylum Verrucomicrobia. Tegelijkertijd wordt een overgroei waargenomen van facultatief anaerobe Enterobacteriaceae, waaronder *Escherichia coli* en *Klebsiella*-soorten. Bovendien is de productie van korteketenvezuren (SCFA) gereduceerd bij actieve IBD. SCFA's zoals butyraat vervullen verschillende functies, waaronder het in stand houden van een anaeroob milieu, het versterken van de intestinale barrière en modulatie van het immuunsysteem, wat mogelijk bijdraagt aan bescherming tegen mucosale ontsteking bij IBD. Op basis van fecale metagenomics is een multiplex droplet digital PCR-test ontwikkeld die acht bacteriële species detecteert en IBD (in een onderzoeksetting) nauwkeuriger onderscheidt van gezonde controles dan de huidige calprotectinetest dat doet [15]. De eerstgenoemde test bevindt zich echter nog in een experimenteel stadium en is nog niet breed beschikbaar in de diagnostische praktijk.

FMT wordt ook onderzocht als therapie voor patiënten met colitis ulcerosa. Een meta-analyse van acht randomised controlled trials (RCT's) rapporteerde een klinische remissie van 51,8 procent bij FMT-behandelde patiënten versus 16,1 procent in de controlegroep, zonder significante toename van bijwerkingen [16]. De effectiviteit lijkt echter soms sterk donorafankelijk, waarbij specifieke donoren tot wel 80 procent respons induceren, vergeleken met gemiddelde van 42 procent bij andere donoren [17,18]. Dit biedt perspectief voor verdere ontwikkeling van gepersonaliseerde therapieën met bacteriële consortia, de zogeheten live biotherapeutic products (LBP's). Opmerkelijk was dat de 'superdonor', die geselecteerd was op basis van metagenomics, in vitro assays en muismodellen, minder effectief was dan de controledonor met een 'ongunstiger' profiel. Dit onderstreept dat het vooralsnog moeilijk te voorspellen is welke donor daadwerkelijk effectief zal zijn, hoewel een gezond microbioom op populatieniveau algemeen beschreven kan worden [20]. Verdere studies moeten laten zien wat de optimale toedieningsroute, dosering, behandelduur en preconditionering is, om de klinische toepasbaarheid van microbiotamoderende therapie te verbeteren.

Vaginale microbiota

De vaginale microbiota is, in vergelijking met de gastro-intestinale microbiota, minder complex en wordt voornamelijk gedomineerd door *Lactobacillus*-species. Een complexe NGS-benadering is daarom meestal niet nodig. Een belangrijke studie uit 2012 onderscheidde vijf zogeheten community state types (CST), die worden gedomineerd door *Lactobacillus iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, of *L. jensenii*, of een meer gevarieerd microbiota bestaande uit voornamelijk (facultatief) anaerobe bacteriën [19]. Met name de anaerobe CST wordt beschouwd als een dysbiotische staat en is geassocieerd met vroeggeboorte en falen van fertiliteitsbehandeling. De lokale immuunrespons, specifiek de vaginale β -defensin-2-concentratie, is in combinatie met de CST sterk voorspellend voor het risico op vroeggeboorte [20].

Recent ontwikkelde predictiemodellen hebben een AUC tot 0,87 bereikt [21,23], wat de potentie van de microbiota als voorspellende factor onderstreept. Een voorbeeld van een klinische toepassing is de Nederlandse receptIVFity-test. Deze test is gebaseerd op de in het Amsterdam UMC (destijds VUmc) ontwikkelde IS-promethode, een PCR-gebaseerde techniek die gebruikmaakt van de variabele lengte van de ITS-regio's van het bacteriële ribosomale operon om bacteriën te differentiëren [22]. Er is echter kritiek op de beperkte transparantie van de gebruikte methodologie, deels om octrooitechnische redenen, en de resultaten zijn tot op heden niet onafhankelijk gereproduceerd. Daarnaast worden de kosten (€ 400,00 per test) momenteel niet vergoed door zorgverzekeraars. Een RCT naar het effect van vaginale probiotica (combinatie van *L. gasseri* en *L. rhamnosus*) toonde geen verbetering van de testscore met de therapie, maar liet wel zien dat de testscore (spontaan) verbeterde in beide groepen [23]. De test wordt al gebruikt in sommige ziekenhuis voor de optimale timing van fertiliteitsbehandelingen, hoewel er nog geen studies zijn die de effectiviteit van deze benadering aantoont.

Ondertussen hebben veel laboratoria multiplex PCR-assays geïntegreerd voor de diagnose van bacteriële vaginose. Deze assays, waarvan meerdere commerciële varianten bestaan, detecteren en kwantificeren sleutelbacteriën zoals *Gardnerella vaginalis*, *Fannyhessea* (voorheen *Atopobium*) *vaginae*, *Megasphaera*- en diverse *Lactobacillus*-species [24]. Dit maakt een objectieve en

reproduceerbare beoordeling van het vaginale microbiota mogelijk, en vormt daarmee een goed voorbeeld van een praktische vereenvoudiging van microbiomdiagnostiek.

Pharmacomicrobiomics: de interactie tussen het microbiom en geneesmiddelen

Behalve dat microbiota-analyse nuttig kan zijn voor diagnose en behandeling, komt er steeds meer aandacht voor de rol van het microbiom bij reguliere geneesmiddelen. In het vakgebied pharmacomicrobiomics wordt onderzocht hoe darmbacteriën invloed hebben op de manier waarop medicatie wordt opgenomen, afgebroken en werkzaam zijn, en vice versa. Bepaalde bacteriële enzymen kunnen geneesmiddelen metaboliseren tot actieve of juist inactieve vormen. Zo kan *Eggerthella lenta* digoxine deactiveren, en wordt het pro-drug sulfasalazine pas in de dikke darm door bacteriële azoreductasen omgezet in de werkzame stoffen sulfapyridine en 5-aminosalicylzuur. Een ander sprekend voorbeeld is levodopa, een veelgebruikte therapie bij de ziekte van Parkinson. Darmbacteriën, zoals *Enterococcus faecalis*, kunnen levodopa met behulp van tyrosine decarboxylase omzetten in dopamine nog voordat het de bloed-hersenbarrière bereikt, waardoor de werkzaamheid van de therapie vermindert [25]. Tegelijkertijd kunnen geneesmiddelen het microbiom zelf beïnvloeden. Antibiotica zijn hierin de bekendste boosdoeners, maar ook veelgebruikte middelen als metformine en protonpompremmers kunnen de microbiële diversiteit verlagen, of het aandeel potentieel pathogene soorten vergroten. Uit recent onderzoek blijkt dat ongeveer 25 procent van de humane geneesmiddelen de microbiota in meer of mindere mate beïnvloedt, soms zelfs als onderdeel van hun werkingsmechanisme, zoals verondersteld bij antipsychotica en selectieve serotonineheropname-remmers [26,27]. De klinische relevantie van deze interacties wordt steeds duidelijker. Ook in andere vakgebieden worden verbanden gelegd tussen microbiotasamenstelling, therapierespons en bijwerkingen. Toekomstige farmacotherapie zal hier waarschijnlijk rekening mee houden, en pharmacomicrobiomic profiling zou kunnen helpen bij het selecteren van werkzame geneesmiddelen of het voorspellen van toxiciteit. Vooralsnog blijft brede klinische toepassing beperkt, mede vanwege de complexiteit van de interacties en het gebrek aan

gestandaardiseerde analysemethoden. Desondanks ontstaan er al initiatieven voor probiotische co-therapieën om bijwerkingen van geneesmiddelen te verminderen. Zo verminderde een multi-stam probioticum gastro-intestinale klachten bij metforminegebruikers in een placebogecontroleerde studie [28]. Ook zijn er aanwijzingen dat probiotica diarree kunnen verminderen bij patiënten met colorectale kanker die het chemotherapeutikum irinotecan gebruiken, met name bij patiënten met een colostoma [29]. Hoewel het vakgebied nog in de kinderschoenen staat, tonen deze voorbeelden aan dat farmacotherapie steeds vaker rekening houdt met microbiominteracties.

Microbiotatransplantatie als microbiotamodulerende therapie

FMT is een effectieve en richtlijngebaseerde behandeling voor recidiverende *Clostridioides difficile*-infecties (rCDI) [30]. De werkzaamheid berust op het herstel van de darmmicrobiota, die essentieel is voor kolonisatieresistentie tegen *C. difficile*. Dit proces omvat niet alleen bacteriën, maar ook virussen, eukaryoten en hun metabolieten, die gezamenlijk de darmhomeostase beïnvloeden. Patiënten met rCDI vertonen een sterk gereduceerde microbiële diversiteit en een relatieve overgroei van facultatief anaeroben. Dit resulteert onder andere in een verstoorde omzetting van primaire naar secundaire galzouten en een verminderde competitie om nutriënten en ecologische niches, waardoor *C. difficile* kan uitgroeien en toxines kan produceren [31,32]. FMT herstelt een functioneel microbiel ecosysteem, wat leidt tot een verbeterde kolonisatieresistentie, immuunmodulatie en reductie van inflammatoire processen. Meta-analyses tonen een klinische resolutie van 81 tot 94 procent na FMT, significant hoger dan de 31 procent bij behandeling met vancomycine [33,34].

Naast rCDI wordt FMT steeds vaker onderzocht als mogelijke therapie voor andere aandoeningen waarbij verstoring van de microbiota een rol speelt. Voorbeelden zijn eerder besproken aandoeningen, zoals inflammatoire darmziekten, metabole en neurologische aandoeningen, en respons op immuun-checkpoint inhibitors. Hoewel de werkzaamheid hierbij minder goed is vastgesteld, suggereren studies dat FMT een effect kan hebben op immuunregulatie en inflammatie, maar deze studies zijn zeer heterogeen in studieopzet en uitkomsten. Dit onderstreept de

noodzaak van verdere standaardisatie en klinische studies om de optimale donorselectie, fecespreparatie en toedieningsstrategieën te bepalen.

Vaginale microbiotatransplantatie werd toegepast bij vijf vrouwen met refractaire bacteriële vaginose waarna vier vrouwen langdurige in remissie waren, maar er zijn tot heden nog geen trials gepubliceerd [35]. FMT wordt momenteel geclassificeerd als een 'substance of human origin' (SoHo), wat strikte regelgeving en kwaliteitsbewaking vereist. De oprichting van fecesbanken, zoals de Nederlandse Donor Feces Bank (NDFB), speelt hierin een essentiële rol door veilige en gestandaardiseerde fecespreparaten beschikbaar te stellen. Parallel hieraan worden databases opgezet om de langetermijnveiligheid en effectiviteit te monitoren. De inzichten uit FMT-onderzoek vormen de basis voor de ontwikkeling van meer gestandaardiseerde en gerichte microbiotamodulerende therapieën, zoals live biotherapeutic products (LBP's). De eerste gerandomiseerde klinische studies naar deze volgende generatie probiotica laten voorzichtig positieve resultaten zien [36]. Hoewel FMT momenteel de gouden standaard is voor rCDI, zal de toekomst waarschijnlijk een verschuiving laten zien naar precisiegerichte microbiota-interventies, waarbij specifiek samengestelde bacteriële consortia therapeutisch worden ingezet. Tot op heden is er echter geen overtuigend bewijs dat microbiële profiling van de donor leidt tot betere klinische uitkomsten bij rCDI. Het is doorgaans voldoende om donoren te selecteren op basis van uitgebreide anamnese en uitsluiting van factoren die het microbiom negatief kunnen beïnvloeden (zoals bijna alle chronische ziekten en medicatiegebruik). Bij andere indicaties dan rCDI, zoals inflammatoire darmziekten of immuuntherapie hebben donorprofielen mogelijk wel invloed op de effectiviteit, maar hiervoor zijn nog geen robuuste en reproduceerbare predictiemodellen beschikbaar [37].

Toekomst

De klinische implementatie van microbiotadiagnostiek en -modulatie bevindt zich in een stroomversnelling. Diagnostische testen zoals BiomeOne®, TOPOSCORE en ReceptIVFity markeren de eerste stappen richting microbiotagebaseerde voorspellende testen. De beperkte transparantie van de commerciële testen, het ontbreken van validatiestudies en het uitblijven van vergoeding door zorgverzekeraars zijn

barrières voor implementatie. Therapieën zoals FMT en LBP's, eventueel gestuurd door microbiotamarkers, bieden perspectief op gepersonaliseerde behandelingen. Voor een betrouwbare en brede toepassing in de klinische praktijk is echter een gestructureerde aanpak vereist. Belangrijke randvoorwaarden voor succesvolle implementatie zijn onder andere:

1. Standaardisatie van analysemethoden, inclusief interpretatie en rapportage van resultaten en de onderliggende bioinformatica- pijplijnen.
2. Effectieve multidisciplinaire samenwerking tussen artsen-microbioloog, medisch-moleculair microbiologen, klinisch farmacologen, bioinformatici en behandelend specialisten.
3. Klinische validatie van testen in grootschalige, bij voorkeur prospectieve, gecontroleerde studies.
4. De opbouw van goed gekarakteriseerde microbiota-databanken (en referentiecohorten) met uniforme metadata.
5. Integratie van bewezen toepassingen in klinische richtlijnen.
6. Waarborging van de kwaliteit door middel van certificering en externe kwaliteitscontroles of rondzendingen.

Bij verdere ontwikkeling van microbiotagebaseerde toepassingen is het van belang dat de nadruk niet uitsluitend ligt op de taxonomische samenstelling, maar vooral op de functionele eigenschappen van het microbioom. Mechanistisch inzicht in microbiële metaboliën, enzymatische routes en interacties met het immuunsysteem is essentieel om translationele relevantie te waarborgen en de stap naar klinische toepasbaarheid te vergemakkelijken. De opkomst van microbiotagebaseerde diagnostiek en therapie verbreedt het takenpakket van artsen-microbioloog en medisch moleculair microbiologen, die een steeds belangrijker rol spelen in de vertaling van microbiotadata naar de kliniek. Naast hun bestaande rol in onder meer pathoëenidentificatie, infectiepreventie, diagnostisch en antibiotisch advies, wordt ook de interpretatie van complexe microbiotaprofielen en het adviseren over microbiotamodulerende strategieën steeds relevanter. Daarmee vormen zij een cruciale schakel

tussen sequencingdata, klinische besluitvorming en de verdere ontwikkeling van precisiegeneeskunde. De integratie van microbiotagebaseerde toepassingen vraagt dus om zorgvuldige validatie, maar biedt duidelijke perspectieven op meer gepersonaliseerde en effectieve patiëntenzorg. We zijn er nog niet, maar de contouren van klinische bruikbare microbiotadiagnostiek worden steeds duidelijker.

Referenties

1. Versi A, Azim A, Ivan FX, et al. U BIOPRED study group. A severe asthma phenotype of excessive airway Haemophilus influenzae relative abundance associated with sputum neutrophilia. *Clin Transl Med.* 2024;14(9):e70007.
2. Robinson JI, Weir WH, Crowley JR, et al. Metabolomic networks connect host-microbiome processes to human Clostridioides difficile infections. *J Clin Invest.* 2019;129(9):3792-806.
3. Berkell M, Mysara M, Xavier BB, et al. ANTICIPATE study group. Microbiota-based markers predictive of development of Clostridioides difficile infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2241.
4. Fishbein SR, Robinson JI, Hink T, et al. Multi-omics investigation of Clostridioides difficile-colonized patients reveals pathogen and commensal correlates of C. difficile pathogenesis. *Elife.* 2022;11:e72801.
5. Diao Z, Zhang Y, Chen Y, et al. Assessing the Quality of Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection in Lower Respiratory Infections. *Clin Chem.* 2023;69(9):1038-49.
6. Tourlousse DM, Narita K, Miura T, et al. Validation and standardization of DNA extraction and library construction methods for metagenomics-based human fecal microbiome measurements. *Microbiome.* 2021;9(1):95.
7. Robinson I, Hochmair MJ, Schmidinger M, et al. Assessing the Performance of a Novel Stool-Based Microbiome Test That Predicts Response to First Line Immune Checkpoint Inhibitors in Multiple Cancer Types. *Cancers (Basel).* 2023;15(13):3268.
8. Derosa L, Iebba V, Silva CAC, et al. Custom scoring based on ecological topology of gut microbiota associated with cancer immunotherapy outcome. *Cell.* 2024;187(13):3373-89.e16.
9. Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science.* 2021;371(6529):595-602.
10. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science.* 2021;371(6529):602-9.
11. Simpson RC, Shanahan ER, Scolyer RA, Long GV. Towards modulating the gut microbiota to enhance the efficacy of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(10):697-715.
12. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2652-664.
13. Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, Cummins A, Barry S. Foxp3+ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):80-9.
14. Alam MT, Amos GCA, Murphy ARJ, Murch S, Wellington EMH, Arasardnam RP. Microbial imbalance in inflammatory bowel disease patients at different taxonomic levels. *Gut Pathog.* 2020;12:1.

15. Zheng J, Sun Q, Zhang M, et al. Noninvasive, microbiome-based diagnosis of inflammatory bowel disease. *Nat Med.* 2024;30:3555-67.
16. Liu H, Li J, Yuan J, Huang J, Xu Y. Fecal microbiota transplantation as a therapy for treating ulcerative colitis: an overview of systematic reviews. *BMC Microbiol.* 2023;23(1):371.
17. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2015;149(1):110-18.e4.
18. van Lingen E, Nooij S, Terveer EM, et al. Faecal Microbiota Transplantation Engraftment After Budesonide or Placebo in Patients With Active Ulcerative Colitis Using Pre-selected Donors: A Randomized Pilot Study. *J Crohns Colitis.* 2024;18(9):1381-93.
19. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7.
20. Elovitz MA, Gajer P, Riis V, et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nat Commun.* 2019;10(1):1305.
21. Golob JL, Oskotsky TT, Tang AS, et al. Microbiome preterm birth DREAM challenge: Crowdsourcing machine learning approaches to advance preterm birth research. *Cell Rep Med.* 2024;16;5(1):101350.
22. Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, et al. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Hum Reprod.* 2019;34(6):1042-54.
23. Jepsen IE, Saxtorph MH, Englund ALM, et al. Probiotic treatment with specific lactobacilli does not improve an unfavorable vaginal microbiota prior to fertility treatment-A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1057022.
24. Muzny CA, Cerca N, Elnaggar JH, Taylor CM, Sobel JD, Van Der Pol B. State of the Art for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2023;61(8):e0083722.
25. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science.* 2019;364(6445):eaau6323.
26. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature.* 2018;555(7698):623-8.
27. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun.* 2020;11(1):362.
28. Nabrdalik K, Drożdż K, Kwiendacz H, et al. Clinical Trial: Probiotics in Metformin Intolerant Patients with Type 2 Diabetes (ProGasMet). *Biomed Pharmacother.* 2023;168:115650.
29. Mego M, Kasperova B, Chovanec J, et al. The beneficial effect of probiotics in the prevention of irinotecan-induced diarrhea in colorectal cancer patients with colostomy: a pooled analysis of two probiotic trials (Probio-SK-003 and Probio-SK-005) led by Slovak Cooperative Oncology Group. *Front Oncol.* 2024;14:1438657.
30. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27 Suppl 2:S1-S21.
31. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to Clostridium difficile. *Nature.* 2015;517(7533):205-8.
32. Weingarden AR, Chen C, Bobr A, et al. Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent Clostridium difficile infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;306(4):G310-9.
33. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(5):479-93.
34. Moayyedi P, Yuan Y, Baharith H, Ford AC. Faecal microbiota transplantation for Clostridium difficile-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. *Med J Aust.* 2017;207(4):166-72.
35. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med.* 2019;25(10):1500-4.
36. Louie T, Golan Y, Khanna S, et al. VE303, a Defined Bacterial Consortium, for Prevention of Recurrent Clostridioides difficile Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(16):1356-66.
37. Podlesny D, Durdevic M, Paramsothy S, et al. Identification of clinical and ecological determinants of strain engraftment after fecal microbiota transplantation using metagenomics. *Cell Rep Med.* 2022;3(8):100711.

Kwantificatie van leukocyten en epitheelcellen in urine met flowcytometrie

Karlijn van der Straten, Koos Korsten, Marcel Sterks, Astrid de Gier, Ray van Gaal, Eva Kolwijck, Ditmer Talsma

Samenvatting

Urineweginfecties behoren tot de meest voorkomende infecties. Het stellen van een definitieve diagnose is vaak complex en vereist een combinatie van klinische symptomen en een positieve urinekweek. In de in 2024 herziene module *Technische uitwerking urinekweken* van de FMS-richtlijn *Urineweginfecties (UWI) bij volwassenen* wordt geadviseerd om bij groei van twee soorten primaire of secundaire uropathogenen met een kiemgetal van 10^4 kve/ml ook de aanwezigheid van leukocyten en de afwezigheid van epitheelcellen mee te wegen in de interpretatie van de kweek. De gouden standaard voor het detecteren en kwantificeren van beide celtypen is het gram-preparaat. Het maken van een grampreparaat is echter in sommige laboratoria te arbeidsintensief om routinematig toe te passen. Een mogelijk alternatief om deze gegevens te verkrijgen is een flowcytometer, zoals de Sysmex UF-4000.

In een studie laten de auteurs zien dat de Sysmex UF-4000 een betrouwbare alternatieve methode is om epitheelcellen en leukocyten te detecteren en kwantificeren in urine. Deze studie staat in dit artikel centraal. Daarnaast bespreken de auteurs de mogelijke implicaties van het gebruik van beide celtypen voor de dagelijkse praktijk bij de interpretatie van lastig te beoordelen urinekweken.

Summary

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common infections. Establishing a definitive diagnosis is often complex and relies on a combination of clinical symptoms and a positive urine culture. The updated module *Technische uitwerking urinekweken* of the FMS-guideline *Urineweginfecties (UWI) bij volwassenen* (2024) recommends that in cases of

growth of two primary or secondary uropathogens with a colony forming unit (CFU) count of 10^4 CFU/mL, the presence of leukocytes and the absence of epithelial cells should be considered in the interpretation of the culture. The gold standard for detecting and quantifying both cell types is the Gram-stained slide. However, in some laboratories, performing Gram stains routinely is considered too labor-intensive. A potential alternative is the use of a flow cytometer, such as the Sysmex UF-4000.

In a study, the authors demonstrated that the Sysmex UF-4000 is a reliable alternative method for detecting and quantifying epithelial cells and leukocytes in urine. In addition, they discuss the implications of using both cell types in routine clinical practice, particularly in the interpretation of challenging urine cultures.

Inleiding

Urineweginfecties (UWI) komen veelvuldig voor [1]. In 2021 betrof de incidentie van urineweginfecties in de Nederlandse huisartsenpraktijk circa 116 per 1000 vrouwen en circa 20 per 1000 mannen [2]. De diagnose van een urineweginfectie wordt gesteld op basis van een combinatie van klinische symptomen en eventueel

Amsterdam UMC, Amsterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie: dr. K. van der Straten, dr. K. Korsten, beiden aios medische microbiologie; Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch, afdeling Medische Microbiologie: M.H.M. Sterks, A.S.P. de Gier, R.N. van Gaal, analisten medische microbiologie; dr. E. Kolwijck, dr. D.T. Talsma, beiden arts-microbioloog. Correspondentieadres: K. van der Straten (k.vanderstraten@amsterdamumc.nl).

een voor urineweginfectie verdachte urinekweek. In de huisartsenpraktijk wordt een urinekweek met resistentiebepaling ingezet bij het tweemaal falen van de empirische antibiotische behandeling, en eerder bij risicogroepen of bij tekenen van weefselinvasie [3]. In de tweede en derdelijns zorg wordt een urinekweek laagdrempeliger ingezet bij klachten van de urinewegen of in het kader van het diagnostische traject bij onbegrepen koorts. De interpretatie van het resultaat van een urinekweek kan echter gecompliceerd zijn.

Sinds juli 2024 is de FMS-richtlijn *Urineweginfecties (UWI) bij volwassenen* herzien. Deze biedt een handleiding voor het uitwerken van urinekweeken en draagt daarmee bij aan de definitie van een urineweginfectie [4]. Zo dient voor het uitwerken van de urinekweek rekening gehouden te worden met het aantal verschillende soorten uropathogenen en het kiemgetal, de aan- of afwezigheid van leukocyten en epitheelcellen, antibioticumgebruik ten tijde van afname van de kweek, de afnamewijze en zwangerschap. Behalve dat klinische gegevens vaak ontbreken bij de interpretatie van een urinekweek, wordt de interpretatie bemoeilijkt door eventuele asymptomatische bacteriurie, diverse gekweekte uropathogenen en mogelijke contaminatie tijdens de afname. Het meten van leukocyten en epitheelcellen in de urine kan helpen een inschatting te maken van de mate van respectievelijk de ontsteking en contaminatie. De kwantificering van beide celtypen wordt conventioneel gedaan via microscopie. Vanwege de hoge werklast wordt een grampreparaat van urine niet meer in elk klinisch laboratorium uitgevoerd. Een alternatieve methode voor het kwantificeren van leukocyten en epitheelcellen in urine is flowcytometrie, waarbij een partikel (bijvoorbeeld een cel of bacterie) wordt geïdentificeerd op basis van het reflectiepatroon dat ontstaat wanneer deze met een laser wordt bestraald. Een aantal Nederlandse studies heeft laten zien dat flowcytometrie een hoge sensitiviteit (90 procent of hoger) en een negatief voorspellende waarde (tussen 95 en 100 procent) heeft om op basis van de aanwezigheid van bacteriën een positieve urinekweek te voorspellen [5-7]. De herziene FMS-richtlijn adviseert mede hierom een voorscreening van urinemonsters op de aanwezigheid van bacteriën via flowcytometrie, om een urineweginfectie uit te sluiten [8].

In deze studie is onderzocht hoe adequaat een flowcytometer, de Sysmex UF-4000, epitheelcellen en leukocyten kan kwantificeren ten opzichte van de gouden standaard, het grampreparaat. Daarnaast is uiteengezet hoeveel urinekweeken er niet meer uitgewerkt hoeven te worden wanneer er rekening gehouden wordt met de aanwezigheid van leukocyten én afwezigheid van epitheelcellen in de urine, zoals aanbevolen in de herziene FMS-richtlijn.

Methode

Urinemonsters

In het Regionaal Laboratorium Medische Microbiologie en Infectiepreventie (RLMMI) van het Jeroen Bosch Ziekenhuis in 's-Hertogenbosch ondergaan de meeste urinemonsters een voorscreening met de Sysmex UF-4000 (Sysmex corporation, Kobe, Japan). Op basis van eerder validatieonderzoek is een positieve voorscreening met de Sysmex UF-4000 gedefinieerd als 100 bacteriën per µl ongecentrifugeerde urine [6]. Urines met een positieve voorscreening worden op kweek gezet, urines met een negatieve voorscreening worden direct als negatief uitgeslagen. Urines van de volgende patiëntpopulaties worden niet gescreend en worden direct op kweek gezet, en zijn daarom niet meegenomen in dit onderzoek: vrouwen tussen 14 tot 30 jaar, zwangere vrouwen, intensivacarepatiënten, klinische oncologie- en hematologiepatiënten, kinderen jonger dan 1 jaar. Ook urines met bloed, pyurie (pus in urine) of veel slijm, en urines verkregen middels blaaspunctie, suprapubische katheter, eenmalige katheterisatie of nefrostomiekatheter zijn niet meegenomen in het onderzoek. Alle urines werden binnen 24 uur na ontvangst in het RLMMI geanalyseerd.

Kwantificatie van leukocyten en epitheelcellen via het grampreparaat versus flowcytometrie

Voor dit onderzoek zijn willekeurig 50 urines geselecteerd met een positieve, en 20 urines met een negatieve voorscreening, ontvangen in week 36 van 2024 door het RLMMI van het Jeroen Bosch Ziekenhuis. De urines met een negatieve voorscreening zijn meegenomen in deze studie om een betere spreiding te krijgen van het aantal leukocyten en epitheelcellen in de urines. Eén urine met een

positieve voorscreening kon om technische redenen niet verder worden geanalyseerd, waardoor 69 urines zijn gebruikt om de testprestatie van de Sysmex UF-4000 voor de detectie en kwantificatie van epitheelcellen en leukocyten in urine te onderzoeken. De Sysmex UF-4000 analyseert 450 µl urine en rapporteert het aantal leukocyten en plaveiselcel-epitheelcellen (kortweg: epitheelcellen) als het aantal cellen per µl urine. De door de Sysmex UF-4000 gemeten niet-squameuze, tubulaire en overgangsepitheelcellen zijn niet meegenomen in de analyse. Voor het grampreparaat is 10 µl gehomogeniseerde urine aangebracht op een Immuno-cell objectglaasje en microscopisch beoordeeld met een Low-power field (LPF, 10x10) vergroting, gebaseerd op het *Clinical Microbiology Procedures Handbook* [9]. Bij twijfel werd het preparaat door een tweede beoordelaar geteld en werd de uiteindelijke telling bepaald door overleg tussen beide beoordelaars. Het aantal leukocyten is uitgedrukt als het gemiddeld aantal leukocyten per LPF (zie tabel 1). Het aantal epitheelcellen is uitgedrukt per µl urine door het geteld

aantal epitheelcellen te delen door 10. Voor het aantal leukocyten kon geen absolute telling worden gegeven omdat deze in een deel van de urinemonsters in te grote getalen aanwezig waren.

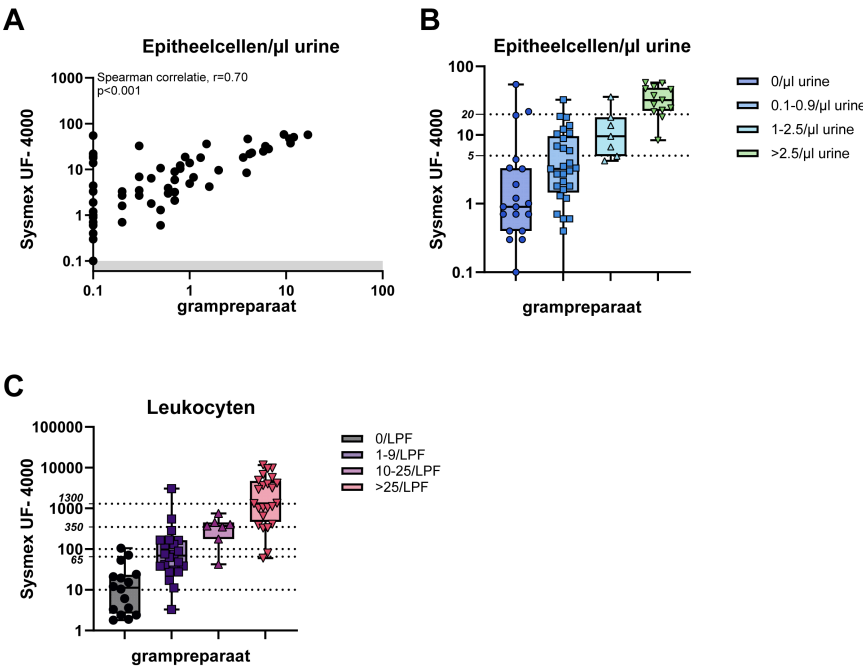
Implementatie afkapwaarden Sysmex UF-4000 voor leukocyten en epitheelcellen

De eerdergenoemde richtlijn geeft vier concrete handvatten om spontaan geloosde urine al dan niet verder uit te werken [4]. In deze studie hebben wij gekeken naar de volgende aanbeveling:

“Bij groei van twee soorten primaire/secundaire uropathogenen en aanwezigheid van leukocyten én afwezigheid van plaveisel-epitheelcellen, werk beide soorten uit bij een kiemgetal hoger dan 10⁴ kve/ml van beide”.

De volgende micro-organismen worden in het RLMMI beschouwd als potentieel uropathogeen: alle gramnegatieve staven, *S. aureus*, *S. argenteus*, *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus*, β -hemolytische streptokokken, *Streptococcus urinalis*, *Bifido-*

Figuur 1. A) Het aantal epitheelcellen bepaald met de Sysmex UF-4000 en microscopische beoordeling van het grampreparaat, is weergegeven als het aantal epitheelcellen per µl urine. In B) en C) is het celgetal geteld in het grampreparaat voor epitheelcellen (B) en leukocyten (C) gecategoriseerd op basis van tabel 1; de gestippelde lijnen geven de arbitraire afkapwaarden aan die gebruikt zijn in de retrospectieve implementatieanalyse.



*bacterium scardovii**, enterokokken, *Gardnerella*, *Actinobaculum schaalii*, *Actinotignum* species, *Aerococcus urinae*, *Aerococcus sanguincola*, *Alloscardovia omnicoles*, *Corynebacterium coyleae*, *C. urealyticum**, *C. glucuronolyticum**, *Streptococcus bovis*-groep en gisten. Micro-organismen aangegeven met een * worden alleen uitgewerkt indien ze bij een herhalingsweek opnieuw werden gevonden.

In de retrospectieve implementatie-analyse hebben wij gebruikgemaakt van 3512 urinemonsters waarbij de aanvrager specifiek had vermeld dat het ging om spontaan geloosde urine. De urinemonsters waren ontvangen in week 30 tot en met 39 van 2024 en hadden alle een positieve voorscreening. Vervolgens beperkten we ons tot urines met twee soorten primaire/ secundaire uropathogenen met een kiemgetal van hoger dan 10⁴ kve/ml van beide. Van deze kweken is bepaald wat de invloed is op het aantal resistentiebepalingen indien het leukocyten- en epitheelcel aantal, zoals gemeten met de Sysmex UF-4000, worden meegenomen in de interpretatie van deze kweek. De herziene FMS-richtlijn benoemt diverse afkapwaarden (10 en 65 cellen/ μ l) voor de aanwezigheid van leukocyten in de urine; een afkapwaarde voor epitheelcellen ontbreekt [4].

Vanwege de afwezigheid van één concreet afkappunt is bij de implementatie-analyse gekozen voor diverse scenario's waarin verschillende afkapwaarden voor beide celtypen zijn gebruikt. De afkapwaarden voor epitheelcellen (5 en 20 epitheelcellen/ μ l) zijn gebaseerd op recente literatuur [10].

Resultaten

Kwantificatie van epitheelcellen en leukocyten door de Sysmex UF-4000

Tabel 2 toont het aantal epitheelcellen en leukocyten in de 69 urinemonsters, geteld in het grampreparaat en gemeten met de Sysmex UF-4000. Voor de epitheelcellen werd er een significante correlatie gevonden tussen het aantal cellen gemeten met beide methoden (Spearman correlatie, $r = 0.70$, $p < 0,001$) (zie figuur 1A). De Sysmex UF-4000 detecteerde vaker en meer epitheelcellen dan gezien werden in het grampreparaat. De grampreparaten van een deel van de urines, waaronder de uitschieters in figuur 1A, zijn opnieuw bekeken, waarbij geen substantiële verschillen in het aantal getelde cellen werd gevonden. In figuur 1B is de telling van het aantal epitheelcellen in het grampreparaat gecategoriseerd op basis van tabel 1. Hierbij wordt een duidelijk stijgende trend

Epitheelcellen		Leukocyten	
Telling	Score	Telling	Score
0	0 / geen	0	0 / geen
0,1-0,9/ μ l	+1 / enkele	1-9 / LPF	+1 / enkele
1,0-2,5/ μ l	+2 / meerdere	10-25 / LPF	+2 / meerdere
> 2,5/ μ l	+3 / veel	> 25 / LPF	+3 / veel

Tabel 1. Telling van het aantal epitheelcellen per μ L urine en leukocyten per low-power field (LPF, 10x10) in het gram-preparaat. De score is gebaseerd op het "Clinical Microbiology Procedures Handbook" [9].

Score gram-preparaat	Epitheelcellen			Leukocyten	
	Aantal urine-monsters	Gram-preparaat, mediaan (IQR)	Sysmex UF-4000, mediaan (IQR)	Aantal urine-monsters	Sysmex UF-4000, mediaan (IQR)
		Cellen/ μ l	Cellen/ μ l		Cellen/ μ l
0	20 (29%)	0 (0-0)	0,9 (0,4-3,3)	16 (23%)	11 (2,6-23,3)
1+	29 (42%)	0,4 (0,2-0,65)	3,2 (1,5-9,7)	22 (32%)	69 (29,9-165)
2+	7 (10%)	1,3 (1-1,6)	9,2 (4,9-18,1)	7 (10%)	370 (177-453)
3+	13 (19%)	6,1 (4,1-11)	32 (22,4-48,9)	24 (35%)	1327 (467-4718)
Totaal	69 (100%)			69 (100%)	

Tabel 2. Het aantal aanwezig epitheelcellen en leukocyten geteld in een grampreparaat en gemeten met de Sysmex UF-4000 als aantal cellen per μ L urine. Urinemonsters werden gecategoriseerd op basis van tabel 1. Interkwartielrange: IQR.

zichtbaar van de mediane hoeveelheid epitheelcellen gemeten met de Sysmex UF-4000 per categorie. Voor het aantal leukocyten in de urine zagen we een vergelijkbaar oplopende trend van het aantal cellen gemeten met de Sysmex UF-4000 versus het grampreparaat (zie *figuur 1C*).

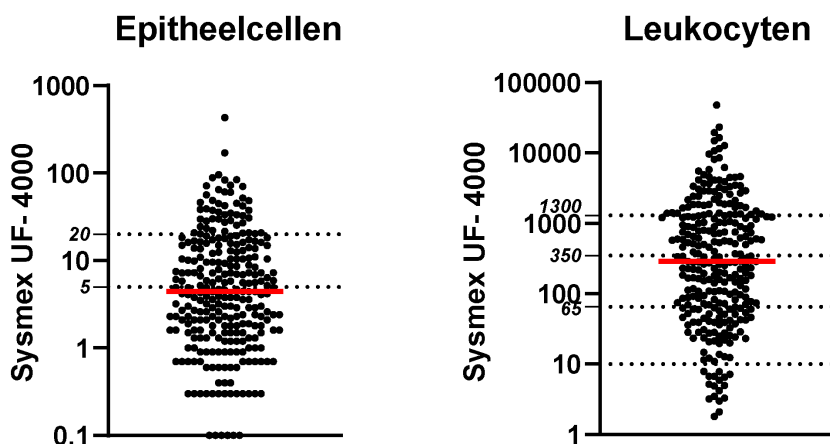
Implicaties van het gebruik van epitheelcel- en leukocyten telling bij interpretatie van de urinekweek

Deze retrospectieve implementatie-analyse beperkt zich tot spontaan geloosde urine waarbij sprake was van groei van twee uropathogenen met een kiemgetal hoger dan 10^4 kve/ml. Dit betrof 276/3512 urines, 7,9 procent van alle spontaan geloosde urines. Eventuele aanwezigheid van minder dan 10^3 tot 10^4 kve/ml huidflora in de urinekweek is daarbij als niet-relevante groei beschouwd. In de herziene FMS-richtlijn wordt aanbevolen om deze urinekweek alleen uit te werken bij aanwezigheid van leukocyten en bij afwezigheid van epitheelcellen. Het mediane aantal cellen betrof 4,4 epitheelcellen/ μ l urine (range 0-432) en 228 leukocyten/ μ l urine (range 1,8-48136) (zie *figuur 2*). Vervolgens hebben we uiteengezet wat de invloed is van verschillende afkapwaarden voor leukocyturie en epitheelcellen in de urine op het aantal resistentiebepalingen dat achterwege gelaten kan worden volgens de aanbeveling in de herziene FMS-richtlijn. Deze adviseert zowel een afkapwaarde van 10

leukocyten/ μ l urine als 65 leukocyten/ μ l urine, wat grofweg overeenkomt met leukocytenscore van 0 en 1+ in het grampreparaat (zie *tabel 2*). Bij deze drempelwaarden zouden bij respectievelijk 17 van de 276 (6,2 procent) en 72 van de 276 (26 procent) kweken te weinig aanwijzingen zijn voor een ontstekingsreactie om deze als positief te rapporteren (zie *tabel 3*). Van deze urines hoeft dan geen resistentiebepaling verricht te worden en ze zouden kunnen worden uitgeslagen als mengflora. Wanneer men op zoek is naar sterkere aanwijzingen voor een urineweginfectie op basis van leukocyturie, dan zou bijvoorbeeld een afkapwaarde van 350 of 1300 leukocyten/ μ l urine gekozen kunnen worden, wat overeenkomt met 2+ en 3+ leukocytenscore in het grampreparaat (zie *tabel 2*). Bij deze afkapwaarden zouden bij respectievelijk 147 van de 276 (53 procent) en 208 van de 276 (75 procent) kweken te weinig aanwijzingen zijn voor een ontstekingsreactie om deze als positief te rapporteren (zie *tabel 3*). Ter visualisatie zijn deze afkapwaarden ook weergegeven in *figuur 1 en 2*.

In de hierboven beschreven scenario's is bij de interpretatie van de kweek de eventuele aanwezigheid van epitheelcellen nog niet meegenomen. In de literatuur worden verschillende afkapwaarden gesuggereerd, waaronder circa 5 en 20 epitheelcellen/ μ l urine [10]. *Tabel 3* laat zien dat de gekozen

Figuur 2. Het aantal leukocyten en epitheelcellen per μ l urine gemeten met de Sysmex UF-4000. Het gaat om 276 spontaan geloosde urinemonsters met een positieve voorscreening en twee uropathogenen met een kiemgetal van ten minste 10^4 kve/ml. De afkapwaarden gebruikt in de retrospectieve implementatie-analyse zijn weergegeven met een gestippelde lijn.



Tabel 3. Aantal urinekweken dat wordt uitgeslagen als mengflora zonder antibiogram door gebrek aan leukocyturie en/of de aanwezigheid van te veel epitheelcellen. Beide celtypen zijn gemeten door de Sysmex UF-4000. NA = non-applicable: het aantal urinekweken dat niet verdacht is voor een urineweginfectie op basis van de aanwezigheid van leukocyten in de urine, zonder daarbij het aantal epitheelcellen mee te nemen in de overweging.

Leukocyten/ μ l	Epitheelcellen/ μ l			
		NA	≥ 20	≥ 5
	≤ 10	17/276 (6,2%)	66/276 (24%)	143/276 (52%)
	≤ 65	72/276 (26%)	103/276 (37%)	167/276 (61%)
	≤ 350	147/276 (53%)	163/276 (59%)	209/276 (76%)
	≤ 1300	208/276 (75%)	219/276 (79%)	243/276 (88%)

afkapwaarden ook hier van grote invloed zijn op het aantal kweken dat uiteindelijk niet uitwerkt hoeft te worden op basis van mogelijke contaminatie. Ter illustratie, bij een afkapwaarde van 20 of meer epitheelcellen/ μ l hoeven van de 204 urinekweken met meer dan 65 leukocyten/ μ l urine, 31 (11 procent) additionele urines niet uitgewerkt te worden op basis van mogelijke contaminatie bij afname. Dit resulteert erin dat van alle spontaan geloosde urines met in de urinekweek groei van twee uropathogenen met een kiemgetal van 10^4 kve/ml of hoger, bij gebruik van de hierboven genoemde afkapwaarden, 37 procent van deze urinekweken uitgeslagen kan worden als mengflora zonder te worden voorzien van een antibiogram (zie tabel 3). Bij een strengere afkapwaarde van 5 epitheelcellen/ μ l of hoger, in combinatie met de afkapwaarde van meer dan 65 leukocyten/ μ l urine, hoeven 95 (34 procent) additionele urinekweken niet uitgewerkt te worden door tekenen van contaminatie. Met deze afkapwaarden zal 61 procent van de urinekweken met groei van twee uropathogenen met een kiemgetal van 10^4 kve/ml of hoger, worden uitgeslagen als mengflora. Dat is 4,8 procent (167/3512) van het totaal aantal spontaan geloosde urinekweken met een positieve voorscreening in het RLMMI van het Jeroen Bosch Ziekenhuis. Zie tabel 3 voor de resultaten van alle combinaties van leukocyten- en epitheelcelafkapwaarden.

Discussie

In deze studie zijn de testprestaties van de Sysmex UF-4000 geëvalueerd waar het gaat om de detectie van leukocyten en epitheelcellen in urine, in vergelijking met een conventioneel grampreparaat als

gouden standaard. Voor beide celtypen werd een duidelijke positieve correlatie gevonden tussen beide detectiemethoden, wat in overeenstemming is met eerdere studies die de hoge nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid van de Sysmex UF-1000i [11-14] en Sysmex UF-5000 [14,15] lieten zien voor het meten van deze celtypen in urine. Er is beperkte literatuur beschikbaar over de testprestatie van een flowcytometer in vergelijking met het grampreparaat voor de detectie en kwantificering van leukocyten en epitheelcellen in urine. In de enige gevonden studie die dit onderwerp behandelt, wordt de urine-monsterkwaliteit uitgedrukt in een Q-score [5]. De Q-score drukt de verhouding uit tussen epitheelcellen en leukocyten, en werd bepaald met een flowcytometer (iQ-score) en een grampreparaat (Q-score). In slechts 46 procent van de urines werd dezelfde Q-score gevonden met behulp van een flowcytometer als met een grampreparaat. Deze bevinding contrasteert met de duidelijk positieve correlatie tussen beide meetmethoden in onze studie. Een betere overeenkomst tussen de Q-scores van beide meetmethoden (72 procent) werd gevonden toen niet de absolute waarden maar de interpretatie (positief/negatief/neutraal) van de Q-scores met elkaar werden vergeleken [5]. Verder inzoomend op de vergelijking tussen beide meetmethoden constateerden wij dat de Sysmex UF-4000 vaker en meer epitheelcellen en leukocyten detecteert dan er werd geteld in het grampreparaat. Een mogelijke verklaring voor het meten van epitheelcellen, terwijl er geen epitheelcellen in het grampreparaat werden gezien, is het grotere volume (450 μ l) urine dat door de Sysmex UF-4000 wordt gemeten ten opzichte van het grampreparaat (10 μ l). Dit verlaagt mogelijk

ook de sensitiviteit van het grampreparaat ten opzichte van de flowcytometer. Daarnaast kan inter-observervariabiliteit bij de beoordeling van grampreparaten een rol spelen [5]. Toekomstige studies zullen moeten uitwijzen of flowcytometrie mogelijk superieur is aan het grampreparaat voor de beoordeling van urines op de aanwezigheid van deze celtypen.

Ook toetsten wij de impact van de aanbeveling van de recent herziene FMS-richtlijn voor het gebruik van het leukocyten- en epitheelcelgetal in spontaan geloosde urine op de interpretatie van kweken met groei van twee uropathogenen met een kiemgetal van 10^4 kve/ml of hoger. In *tabel 3* is te zien dat de gekozen afkapwaarden van beide celtypen van grote invloed zijn op het aantal kweken dat volgens de richtlijn verdacht is voor een urineweginfectie en waar dus een antibiogram van gemaakt moet worden. Afhankelijk van de gekozen afkapwaarden is 6,2 tot 88 procent van de kweken niet meer verdacht voor een urineweginfectie en hoeft er geen antibiogram gemaakt te worden. Voor leukocyten wordt traditioneel een afkapwaarde van 10 leukocyten per μ l urine aangehouden, maar recentere literatuur adviseert een hogere afkapwaarde bij hogere leeftijd en vrouwen [16,17]. Ook voor epitheelcellen worden er verschillende afkapwaarden geadviseerd op basis van geslacht [10]. De afkapwaarde van 5 epitheelcellen/ μ l urine lijkt strikt gezien de mediaan van 4 epitheelcellen/ μ l in deze studie (zie *figuur 2*). Een strikte afkapwaarde heeft het risico dat er te veel gewicht wordt toegekend aan een mogelijk slechtere urinemonsterkwaliteit. Voor de keuze van een afkapwaarde dient daarnaast rekening gehouden te worden met de klinische setting, de omvang van het aantal ingezonden urinekweken en de daarmee samenhangende gewenste testprestatie. Zo zal in academische zorginstellingen de tolerantie voor foutnegatieve uitslagen verschillen van die in de eerstelijnszorg, waar argumenten rondom efficiëntie en kostenbesparing zwaarder kunnen meewegen. Een alternatief voor een exacte afkapwaarde zou het gebruik van de eerder genoemde Q-score kunnen zijn [5].

Naast het gebruik van leukocyten en epitheelcellen voor de interpretatie van kweekresultaten, is in de literatuur ook de voorspellende waarde van deze celtypen voor een positieve urinekweek onderzocht.

De toegevoegde waarde van leukocyten in de voorscreening boven op het aantal bacteriën in de urine lijkt echter beperkt [5-7], waarbij epitheelcellen vooral gezien worden als marker voor contaminatie [10,18]. Dit suggereert vooral een ondersteunende rol voor deze celtypen bij de interpretatie van de reeds gekweekte uropathogenen, zoals ook wordt aanbevolen in de herziene FMS-richtlijn.

Conclusie

De interpretatie van urinekweken blijkt vaak een complexe opgave. De herziene FMS-richtlijn *Urineweginfecties bij volwassenen* adviseert in bepaalde gevallen het aantal leukocyten en epitheelcellen te betrekken bij de beoordeling van de kweek. Indien geen grampreparaat wordt vervaardigd, kunnen deze parameters worden verkregen met de Sysmex UF-4000 flowcytometer. De afkapwaarden van beide celtypen zullen verschillen per klinische setting en dienen bepaald te worden met een validatiestudie.

Referenties

1. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219832172.
2. van Horrik TMZXK, Platteel TN, Colliers A. Bevorderende en belemmerende factoren voor het gepast inzetten van urinekweken in de huisartsenpraktijk: een kwalitatief onderzoek. 2023.
3. Bouma M, Geerlings SE, Klinkhamer S, et al. NHG-Richtlijn: Urineweginfecties. 2020.
4. Federatie Medische Specialisten. Urineweginfecties (UWI) bij volwassenen.
5. Russcher A, Kusters E, Wolterbeek R, Kuijper EJ, Cobbaert CM, van der Beek MT. Interlaboratory Collaboration for Optimized Screening for Urinary Tract Infection. *J Clin Microbiol*. 2016;54(1):93-8.
6. Korsten K, de Gier A, Leenders A, Wever PC, Kolwijck E. Using the Sysmex UF-4000 urine flow cytometer for rapid diagnosis of urinary tract infection in the clinical microbiological laboratory. *J Clin Lab Anal*. 2024;38(5):e25004.
7. Boonen KJ, Koldewijn EL, Arents NL, Raaymakers PA, Scharnhorst V. Urine flow cytometry as a primary screening method to exclude urinary tract infections. *World J Urol*. 2013;31(3):547-51.
8. Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Conceptrichtlijn technische uitwerking urinekweken. In: NVKC N, NVU, editor. 2023.
9. Amy L. Leber (ed.). *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 2016, ASM Press.
10. Walber GB, Poloni JAT, Rotta LN. Quality indicators for urine sample contamination: can squamous epithelial cells and bacteria count be used to identify properly collected samples? *Clin Chem Lab Med*. 2025;63(5):979-86.
11. Xiang D, Cong Y, Wang C, et al. Development of microscopic review criteria by comparison urine flow cytometer, strip and manual

microscopic examination. Clin Lab. 2012;58(9-10):979-85.

12. Jiang T, Chen P, Ouyang J, Zhang S, Cai D. Urine particles analysis: performance evaluation of Sysmex UF-1000i and comparison among urine flow cytometer, dipstick, and visual microscopic examination. Scand J Clin Lab Invest. 2011;71(1):30-7.

13. Manoni F, Tinello A, Fornasiero L, et al. Urine particle evaluation: a comparison between the UF-1000i and quantitative microscopy. Clin Chem Lab Med. 2010;48(8):1107-11.

14. Chen Y, Zhang Z, Lin Z, et al. Sysmex UF-5000 Automatic Urine Sediment Analyzer Can Improve the Accuracy of Epithelial Cell Detection. Ann Clin Lab Sci. 2021;51(4):562-9.

15. Enko D, Stelzer I, Böckl M, et al. Comparison of the diagnostic performance of two automated urine sediment analyzers with manual phase-contrast microscopy. Clin Chem Lab Med. 2020;58(2):268-73.

16. Bilsen MP, Aantjes MJ, van Andel E, et al. Current Pyuria Cutoffs Promote Inappropriate Urinary Tract Infection Diagnosis in Older Women. Clin Infect Dis. 2023;76(12):2070-6.

17. Corgie L, Huiban N, Janvier F, et al. Prevalence of leukocyturia in a cohort of French asymptomatic aircrews. Clinical Microbiology and Infection. 2022;28(1):141.e1–.e4.

18. Maher PJ, Jablonowski KD, Richardson LD. Squamous epithelial cell presence reduces accuracy of urinalysis for prediction of positive urine cultures. Am J Emerg Med. 2020;38(7):1384-8.

Rationeel antibioticumgebruik en infectiepreventie op de NICU

Alieke van der Hoeven

Op 17 oktober 2024 promoveerde Alieke van der Hoeven aan de Universiteit Leiden op haar proefschrift getiteld *Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention in the Neonatal Intensive Care Unit*. Het onderzoek werd verricht onder supervisie van promotor prof. dr. A.C.M. Kroes en copromotoren dr. M.T. van der Beek en dr. V. Bekker. Tijdens de NVMM Spring Meeting 2025 in Papendal ontving arts-microbioloog Alieke van der Hoeven de Westerdijk-award in de categorie 'medische microbiologie'. Dit artikel is een samenvatting van haar proefschrift [1].

Samenvatting

In het proefschrift worden verschillende aspecten van neonatale infecties belicht: het verkorten van de duur van behandeling met antibiotica, het verbeteren van de diagnostiek bij neonatale meningitis en de invloed van het ontwerp van een afdeling op kolonisatie met en transmissie van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO).

Verkorting van behandelduur met antibiotica

In Nederland wordt jaarlijks bij ruim 4000 neonaten antibiotica gestart vanwege verdenking op een early of een late onset neonatale sepsis. Hoewel richtlijnen en sepsiscalculators helpen bij de besluitvorming, leiden deze onvermijdelijk tot overbehandeling: slechts 1 op de 50 tot 100 met antibiotica behandelde neonaten heeft daadwerkelijk een bewezen (bloedkweek positieve) early onset sepsis.

In het proefschrift wordt beschreven dat het veilig is om al na 24 uur de behandeling met antibiotica te heroverwegen, op basis van klinische symptomen, CRP en de bloedkweekresultaten van dat moment. Dit evaluatiemoment, of het nu op 24 of 36 uur ligt, zou consequent moeten worden toegepast bij elke verdenking op een infectie. Een succesvolle imple-

mentatie van evaluatiemomenten en voortdurende beoordeling van de noodzaak tot behandeling met antibiotica zullen niet alleen leiden tot een kortere antibiotische behandelduur, maar kunnen ook leiden tot een korter ziekenhuisverblijf en een minder verstoord microbioom, met daaraan gerelateerde gezondheidswinst op de langere termijn. Daarnaast kan minder gebruik van antibiotica op de afdeling neonatologie ook het ontstaan van resistentie en uitbraken met BRMO beperken.

Verbetering diagnostiek bij neonatale meningitis

De diagnostiek heeft grote stappen gezet met de introductie van metagenomische next-generation sequencing (mNGS) in het moderne microbiologische laboratorium. Een van de beschreven studies laat de succesvolle toepassing zien van een 16S rRNA-gebaseerde sequencingsmethode (micelle-PCR) bij neonaten met een verdenking op bacteriële meningitis. Met deze techniek konden bacteriën die soms niet werden aangetoond met klassieke kweekmethoden, in liquor gedetecteerd en geïdentificeerd worden. Ook bij vervolgmoments van neonaten, die al antibiotische behandeling kregen voor meningitis, was met deze techniek de verwekkende bacterie identificeerbaar. Dit is van meerwaarde bij neonaten bij wie de lumbaalpunctie voor aanvang van de antibiotische therapie niet uitgevoerd kon worden of niet gelukt was, om zo toch een verwekker aan te tonen. Daarnaast

Dr. A. van der Hoeven, arts-microbioloog, Unilabs.
Correspondentieadres:
Alieke.vanderHoeven@unilabs.com

was het mogelijk om de afwezigheid van bacterieel DNA aan te tonen, waarmee de diagnose meningitis minder waarschijnlijk werd.

Preventie van transmissie

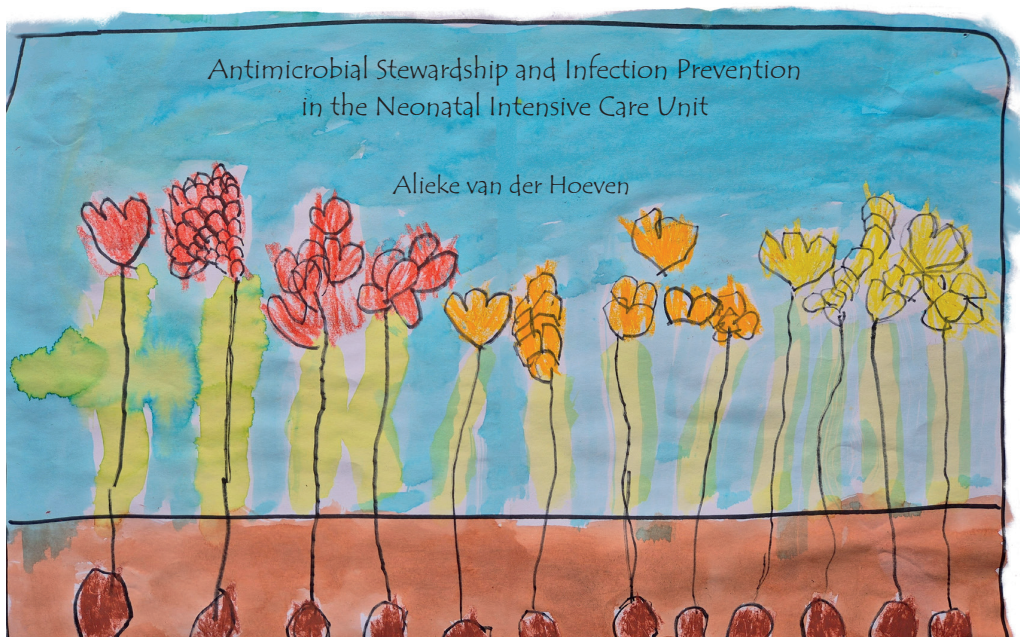
Bijna twintig procent van de prematuur geboren neonaten op de NICU maakt tijdens de ziekenhuisopname een of meer episoden van nosocomiale sepsis door. Benchmarking kan helpen om interventies te evalueren, met name bij lijngerelateerde infecties. Van de neonaten op de NICU waar het onderzoek werd uitgevoerd is 3,2 procent gekoloniseerd met BRMO. De overgang van een afdeling bestaande uit drie grote zalen naar een afdeling bestaande uit éénpersoons- en tweelingkamers, leidde niet tot een afname van de prevalentie van kolonisatie. Daarnaast nam ook het aantal cgMLST-bewezen clusters van BRMO met een epidemiologische link niet af, wat suggereert dat het verzorgen van neonaten in een éénpersoonskamer hen niet beschermt tegen het oplopen van BRMO-dragerschap.

Conclusie

Op dit moment krijgen te veel neonaten langdurig antibiotica. Verbetering is noodzakelijk én mogelijk. Dit kan door vroege evaluatiemomenten in te bouwen en waar mogelijk de toediening te stoppen. Nieuwe diagnostische mogelijkheden zoals mNGS kunnen hierbij ondersteuning bieden. Ook moet het aantal infecties met BRMO verder worden teruggedrongen door voortdurende optimalisatie van infectiepreventiemaatregelen. Dit proefschrift heeft bijgedragen aan het verkorten van de behandelduur met antibiotica bij neonaten met verdenking op neonatale sepsis. Het heeft ook duidelijk gemaakt dat fysieke barrières alleen onvoldoende bescherming bieden tegen BRMO-kolonisatie.

Referentie

1. Hoeven, A. van der. (2024). Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention in the Neonatal Intensive Care Unit. <https://hdl.handle.net/1887/4098098>.



De sluipende pandemie

Rinke van den Brink

Sinds *Het einde van de antibiotica* [1] in 2013 verscheen, krijgt antimicrobiële resistentie (AMR) wereldwijd meer aandacht van beleidsmakers en media. Maar alle sindsdien verschenen, ronkende slotverklaringen van topontmoetingen van de G7, G20 en VN hebben vooralsnog maar bitter weinig effect.

In september 2024 publiceerde *The Lancet* de nieuwste schattingen over sterfte mét of dóór infecties door antibioticumresistente bacteriën [2]. Die speelden in 2021 een rol bij 4,71 miljoen overlijdensgevallen, waarvan 1,14 miljoen door AMR. HIV/AIDS en malaria veroorzaakten wereldwijd respectievelijk 718.000 en 619.000 stergevallen [3].

Even daalde begin jaren twintig het antibioticumgebruik en dus de antibioticumresistentie op veel plekken in de wereld. Dankzij corona, – elk nadeel heeft zijn voordeel –, maar dat bleek van korte duur. In Europa was het antibioticumgebruik in 2023 alweer iets hoger dan in 2019, het laatste precoronajaar, tevens referentiejaar voor een aantal doelstellingen voor terugdringing van antibioticumgebruik en AMR in 2030 [4].

Voor die AMR-doelen is het beeld gevarieerd. Met MRSA-bloedbaaninfecties ging het in 2023 de goede kant op; dat gold al minder voor bloedbaaninfecties door tegen derdegeneratiecefalosporinen resistente *E. coli*. Het aantal bloedbaaninfecties door carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* verdubbelde ruim in 2023 vergeleken met 2019 en lag bijna 70 procent boven het 2030-doel [5].

De rol van milieuvervuiling en klimaatverandering bij verspreiding van infectieziekten wordt tegenwoordig meer erkend. En het besef dat bacteriën, virussen, parasieten en schimmels zich niets aantrekken van landsgrenzen is ook wel doorgedrongen. Ze razen door de wereld. Of ze resistent zijn of niet maakt daarbij geen verschil. Elke aanpak van AMR vereist daarom internationale samenwerking om juist gebruik van antimicrobiële middelen door mens en dier en in land- en tuinbouw te bevorderen. Evenals goede infectiepreventie.

Beide zijn des te crucialer, omdat er zelden antimicrobiële middelen met een nieuw werkingsmechanisme bijkomen. Veel farmaceuten hebben zich

intussen teruggetrokken uit R&D daarnaar vanwege het gebrekkige businessmodel. Een paar rijke landen – het Verenigd Koninkrijk, Zweden, Italië, Japan – proberen dat te veranderen door farmaceuten vaste inkomsten te garanderen voor het op de markt brengen en houden van nieuwe en soms ook oude antibiotica. Enkele internationale fondsen gevoed door grote donoren en soms ook bedrijven financieren de (eerste) ontwikkelingskosten van nieuwe antimicrobiële middelen.

Maar minstens zo belangrijk als juist gebruik en ontwikkeling van nieuwe middelen is de toegankelijkheid ervan in de hele wereld. Want juist arme landen tellen de meeste slachtoffers door ernstige infecties, vaak uitmondend in sepsis. Ook hierbij zijn er enkele gunstige ontwikkelingen. Het Global Antibiotic Research and Development Partnership, een non-profit publiek-private samenwerking, heeft van de Japanse farmaceut Shinogi gratis een licentie gekregen om het antibioticum cefiderocol in 135 arme landen te vermarkten [6].

AMR is in Nederland een relatief bescheiden probleem dankzij jarenlang succesvol beleid. Dat wordt nu bedreigd, vooral door zorgverzekeraars die concentratie van het fijnmazige medisch-microbiologische laboratoriumnetwerk eisen. Ook de paar honderd miljoen euro bezuinigingen van het kabinet-Schoof op de openbare gezondheidszorg bedreigen de kwaliteit van de infectieziektezorg en pandemische paraatheid, aldus de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd [7]. Daarbij kwamen in 2025 nog bezuinigingen op hoger onderwijs en wetenschap. Ervoor investeerde Nederland 2,2 procent van het bnp in onderwijs en wetenschap, erna is de Europese norm van 3 procent nog verder weg [8].

Rinke van den Brink is journalist en schrijver van boeken over antibioticumresistentie, onder meer de NVMM-uitgave *De kliniek in. Betrokkenen over het ontstaan van het succesvolle Nederlandse antibioticumbeleid* (2021).

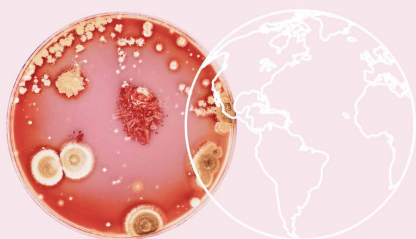
Maar dat verbleekt allemaal bij de kaalslag in de Verenigde Staten. Trump heeft een verwoestende aanval ingezet op wetenschap, gezondheidszorg en humanitaire hulp. Met wereldwijde gevolgen: doden en (ernstig) zieken door het stopzetten van medische noodhulp en voedselhulp, uitbraken van infectieziekten, stopgezet wetenschappelijk onderzoek en obstructie van internationale wetenschappelijke samenwerking.

Referenties

1. [https://www.singeluitgeverijen.nl/de-geus/boek/het-einde-van-de-antibiotica/..](https://www.singeluitgeverijen.nl/de-geus/boek/het-einde-van-de-antibiotica/)
2. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01867-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01867-1/fulltext).

3. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352301824002121> en <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>.
4. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-eueea-esac-net-annual-epidemiological-report-2023>.
5. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-ears-net-annual-epidemiological-report-2023>.
6. <https://gardp.org/about-gardp/>.
7. <https://www.igj.nl/actueel/nieuws/2025/05/28/toezicht-igj-in-2024-bevestigt-behoud-van-krachtige-publieke-gezondheid-onder-druk-en-voorbereiding-op-een-nieuwe-pandemie-kan-beter>.
8. <https://www.rathenau.nl/nl/wetenschap-cijfers/geld/rd-investeringen-internationaal-vergeleken/rd-investeringen-internationaal-perspectief>.

RINKE VAN DEN BRINK



DE SLUIPENDE PANDEMIE

OVER TOENEMENDE ANTIBIOTICARESISTENTIE,
FALENDE ZORGSYSTEMEN EN DE NOODZAAK
VAN WERELDWIJDE SAMENWERKING

DE GEUS

Winactie

Het NTMM mag een exemplaar van *De sluipende pandemie* weggeven aan de eerste drie inzenders die het correcte antwoord geven op de vraag:

Wanneer kreeg GARDP van Shinogi de licentie om cefiderocol te vermarkten in arme landen?

Mail uw antwoord en adresgegevens aan rinke160855@gmail.com. NTMM-redactieleden zijn uitgesloten van deelname.

Rinke van den Brink, *De sluipende pandemie*. Over toenemende antibioticaresistentie, falende zorgsystemen en de noodzaak van wereldwijde samenwerking.

Uitgeverij De Geus, Amsterdam 2025. ISBN: 9789044551112. Prijs: € 34,99.

<https://libris.nl/singeluitgeverijen/a/rinke-van-den-brink/de-sluipende-pandemie/501631989#paperback-9789044551112>.

PROMOTIES

27 oktober 2025 - S. Wang

Advancements in wound healing and infection control; a comprehensive study on wound infection treatment and prevention

Promotor: prof. dr. J.M. van Dijk

Copromotor: dr. ing. G. Buist

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

3 november 2025 - J.F. Valdes Lopez

Towards harnessing inflammation during chikungunya virus infection

Promotoren: dr. I.A. Rodenhuis-Zybert, prof. dr. J.M. Smit, en prof. dr. S. Urcuqui Inchimana
UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie. Universidad de Antioquia, Colombia

11 november 2025 - I. Putera

Oculaire tuberculose: immunologische inzichten, klinische behandeling en toekomstperspectieven

Promotor: prof. dr. J.R. Vingerling

Copromotoren: dr. S.M. Rombach, dr. R. La Distina en dr. W.A. Dik

Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie, Interne Geneeskunde en Oogheelkunde

1 december 2025 - Y. Guo

Blueprints of Blue: From evolutionary origins to biosynthetic pathway engineering: exploring the sustainable production of the fungal cyan pigment xylindein

Promotor: prof. dr. A.J.M. Driessen

Copromotor: dr. J. Collemare

Rijksuniversiteit Groningen, faculteit Science and Engineering

2 december 2025 - C.J. Stavast

The dysregulation of Micrornas in Leukemia

Promotor: prof. dr. P.D. Katsikis

Copromotor: dr. S.J. Erkeland

Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

2 december 2025 - M. van der Laan

Guiding in, Chaperoning out: Defining Virus-Host Interactions for Functional Insights into Chikungunya Virus Infection

Promotoren: prof. dr. J.M. Smit en

prof. dr. H.H. Kampinga

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

5 december 2025 - H. Li

Cyclic di-AMP in bacterial homeostasis: from membrane-bound synthesis and stress sensing to transport

Promotoren: prof. dr. B. Poolman en

prof. dr. J.M. van Dijk

Rijksuniversiteit Groningen, faculteit Science and Engineering

9 december 2025 - M.J. Smit

Blocking the cycle: Antimalarial and immunisation strategies to target Plasmodium falciparum transmission

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

prof. dr. B.G. Mordmüller

Copromotor: dr. M.B.B. McCall

Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

9 december 2025 - Z. Aguirre Sourrouille

Strategies to escape viral infection in archaea:
Exploration of the host range of haloarchaeal viruses
Promotoren: prof. dr. T.E.F. Quax en
prof. dr. A.J.M. Driessen
Copromotor: T. Hackl
Rijksuniversiteit Groningen, faculteit Science and
Engineering

10 december 2025 - N. Plomp

Bacterial strain differences associated with
inflammatory bowel disease
Promotoren: dr. ir. H.J.M. Harmsen en
prof. dr. K.N. Faber
UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en
Infectiepreventie

ORATIE

30 januari 2026 - prof. dr. J.J. van Hellemond

Hoogleraar met leeropdracht "Klinische parasitologie
en de opkomende bedreigingen door globalisering
en klimaatverandering"

Rede: "Toekomstige ontwikkelingen bij de bestrijding
van parasieten"

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische
Microbiologie & Infectieziekten



Te beluisteren via de reguliere podcastkanalen

Nu online: een interview met dr. Jeroen Schouten, intensivist,
over antimicrobial stewardship en antibioticumgebruik

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