

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema: Levensmiddelenmicrobiologie

Voedselveiligheid geanalyseerd door het lab
Ziekte last van voedselgerelateerde infecties

Vaccinologie

Registratie van vaccins
Repliconvaccins en milieurisicio

Digitalisering

Uitwisseling microbiologische data

Ingezonden

Verslag NVAMM-symposium 2026



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 cursusaankondingen.

NVMM-secretariaat
Secretariaat Nederlandse Vereniging
voor Medische Microbiologie (NVMM)
P/a Certe, Medische Microbiologie
Postbus 909, 9700 AX Groningen
tel. 088-2371257
secretariaat@nvmm.nl
www.nvmm.nl

Hoofredactie
Dr. Simone Moorlag, Maarten
Heuvelmans

Redactie
Quinten Debrabander, dr. Jarne M. van
Hattem, Nicolien M. Hanemaaijer,
prof. dr. Jaap J. van Hellemond,
Jan A. Kaan, dr. Bob Meek,
dr. Bert Mulder, dr. Milou Ohm,
Gro L. Vlasplolder

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

Coverbeeld: Manon Alkema

*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 nietgeïsoleerd te gebruiken, maar af te
gaan op hun professionele kennis en ervaring en de
te gebruiken informatie te controleren.*

Inhoud

Pagina

Van de redactie

Voedselveiligheid: van ziektelast naar beheersing 99
Eelco Franz, gastredacteur

Transmissieroute

De waarde van de tijd 100
Dries Budding

Thema: Levensmiddelenmicrobiologie

Bacteriologische voedselveiligheid – wat leeft er op het lab? 101
Menno van der Voort

Ziektelast van voedselgerelateerde infecties in Nederland 108
*Ingrid Friesema, Elisa Benincà, Roan Pijnacker, Maren Lanzl,
Maaïke van den Beld, Lapo Mughini-Gras, Eelco Franz*

Vaccinologie

Registratie van vaccins in Europa: 115
de goedkeuring van Capvaxive®
*Robine Donken, Elly Vereyken, Ingrid Schellens,
Leonoor Wijmans*

Repliconvaccins en milieurisico op de weegschaal 123
Tessy Hick, Gorben Pijlman

Digitalisering

Interoperabiliteit van microbiologische data in 132
Nederland en Europa
*Bram Lestrade, Ruben Smeets, Anne Dirks, Judith Gillis,
Leo Smeets, Pieter Edelman, Feikje Hielkema-Raadsveld,
Roel Streefkerk namens redactieraden Nederlandse Labcodeset*

Ingezonden

NVAMM-symposium 2026 - Lessen uit het verleden, voor het 138
heden en de toekomst
*Lotte van Rietschoten, Maaïke Biewenga, Marianne Hendriks,
Manon Bos, Irene Reijers*

Promoties en oratie

142

Voedselveiligheid: van ziektelast naar beheersing

Eelco Franz, gastredacteur

Iedere dag eten we meerdere keren, meestal zonder erbij stil te staan of ons voedsel veilig is. We kunnen ons dit permitteren omdat ons voedsel in Nederland over het algemeen veilig is. Dit is het resultaat van een keten van bedrijven, laboratoria, surveillancesystemen en toezichthouders, die grotendeels onzichtbaar hun werk doen.

Voordat epidemiologen hun werk kunnen doen, is er reeds een grote hoeveelheid werk verricht in het laboratorium. Het artikel van Van der Voort et al. beschrijft hoe klassieke kweek nog altijd het fundament vormt, aangevuld met PCR-screening, chromogene media, malditof en whole genome sequencing, en waarom een uniforme aanpak niet bestaat. Waar salmonella zich met gestandaardiseerde verrijking en selectieve platen laat isoleren, is STEC een genetisch gedefinieerde groep (aanwezigheid van Shigatoxine) waarbij moleculaire detectie de eerste stap is en het bijbehorende isolaat vervolgens vaak onvindbaar blijft. Het gevolg is dat voor een aanzienlijk deel van de positieve monsters geen isolaat beschikbaar is voor sequencing, wat clusterdetectie en bronopsporing voor STEC bemoeilijkt. Ook bij humane infecties speelt dit. Investeren in isolaatverzameling en typering is dus cruciaal.

Friesema en collega's laten zien dat ook in Nederland toch nog een aanzienlijk aantal voedselgerelateerde infecties plaatsvindt. Voor 2024 wordt geschat dat bijna 2 miljoen mensen in Nederland ziek werden door veertien voedselgerelateerde ziekteverwekkers, waarvan een kleine 560.000 direct via besmet voedsel. De overige infecties met deze ziekteverwekkers zijn te wijten aan direct contact met dieren, mens-op-mensoverdracht, reizen, of zijn reisgerelateerd. Deze infecties hebben een totale ziektelast van 12.000 DALY's (*dissability-adjusted life years*) en brengen 566 miljoen euro aan ziektekosten met zich mee. De ziektelast van deze gecombineerde groep voedseloverdraagbare ziekteverwekkers komt daarmee op de tweede plek na influenza van infectieziekten met de hoogste ziektelast in de Nederlandse bevolking. Norovirus, *campylobacter* en *salmonella* domineren de

ziektelast op populatieniveau terwijl listeriose en toxoplasmose de hoogste ziektelast geven per ziektegeval. Opvallende recente trends zijn de sterke stijging van *Salmonella* Enteritidis sinds 2023, grotendeels via besmette eieren, en de aanhoudende toename van STEC-infecties waarvoor tot nu toe geen verklaring is gevonden. Het eerste laat zien dat een succesvol beheersprogramma geen permanente garantie geeft; het tweede laat zien hoe opkomende risico's nog steeds een realiteit zijn waarmee rekening gehouden moet worden.

Waar en wanneer de voedselketen wordt gecontroleerd en aangesproken, is het onderwerp van een derde bijdrage, die wij in een volgende editie publiceren. Collega's van de NVWA gaan daarin in op wat we wettelijk van levensmiddelenbedrijven mogen verwachten, hoe het Europese kader zich heeft ontwikkeld, en hoe inspecties, audits, monsternamen en uitbraakonderzoek in de praktijk samenkomen. Voedselproductie is geen steriel proces, niet elke ziekmakende partij is het gevolg van een fout, en juist daarom leunt toezicht op beheersing vroeg in de keten, op HACCP en op typeringsgegevens uit het laboratorium.

Deze drie bijdragen beschrijven één systeem: het wettelijk kader van voedselveiligheid, het laboratorium en de epidemiologie zorgen samen voor het onder controle houden van de ziektelast van voedseloverdraagbare infecties. Voor de arts-microbioloog is dat meer dan achtergrond. Elk fecesmonster dat wordt gekweekt en elk isolaat dat wordt ingestuurd, is een cruciale bouwsteen van dat systeem.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; Centrum Infectieziektebestrijding, E. Franz, epidemioloog.
Correspondentieadres: eelco.franz@rivm.nl

De waarde van de tijd

Dries Budding, arts-microbioloog, CEO inbiome

Een beursbericht in de krant van vandaag vertelt heel nauwkeurig wat er gisteren is gebeurd. Net interessant genoeg om een paar euro voor de krant te betalen. Maar datzelfde bericht een dag vóórdat het gebeurt, is van onschatbare waarde. De informatie is precies hetzelfde, alleen het moment waarop die beschikbaar komt, is anders.

Met microbiologische informatie is het precies zo. Een uitslag nadat de belangrijkste behandelbeslissingen zijn genomen is nuttig om beleid bij te sturen. Dezelfde uitslag vóór die beslissingen kan bepalen welk beleid überhaupt wordt ingezet en heeft veel grotere klinische waarde.

Toch beoordelen we diagnostische innovatie vooral op de kwaliteit van de informatie: sensitiviteit, specificiteit, PPV, NPV, concordantie. Allemaal belangrijk. Maar misschien ontbreekt er conceptueel een dimensie:

klinische waarde = kwaliteit van informatie x timing

Klinische waarde ontstaat pas uit de combinatie van informatie en timing. Een dag extra incubatie voor een paar procent extra opbrengst accepteren we graag, maar we vragen veel minder vaak wat een dag eerder rapporteren zou opleveren.

Zelfs de meest nauwkeurige informatie houdt weinig klinische waarde over als die pas komt nadat alle relevante beslissingen zijn genomen. Anderzijds kan hele snelle maar matige informatie veel praktisch nut hebben.

Neem de CRP-bepaling. We vragen CRP niet alsmaar aan omdat het ons zo fantastisch vertelt wat er met de patiënt aan de hand is. Het is snel, breed beschikbaar en geeft op het moment dat beslissingen moeten worden genomen nét dat beetje extra informatie over de waarschijnlijkheid van een infectie. Dit bescheiden beetje informatie kan hierdoor toch veel klinische waarde hebben.

Wat als naast leukocyten en CRP óók de microbiologie binnen een paar uur op het scherm stond? En dan niet één snelle PCR bij één indicatie, maar álle microbiologie. Urine. Bloed. Pus. Gewrichtsvocht. Liquor. Weefsel. Luchtwegmateriaal. Alles. En niet alleen: "pathogeen X aangetoond", maar alle micro-

biologische informatie die nodig is om een beslissing te nemen.

Dit gaat niet over een paar casussen. Vrijwel ieder specialisme gebruikt microbiologische diagnostiek en iedere dag wachten honderden patiënten op uitslagen die hun behandeling kunnen veranderen. Als we al die microbiologische informatie vóór het beslismoment kunnen brengen, zou niet alleen antibioticumgebruik veranderen, maar ook beslissingen over opname, ontslag, isolatie en operatief ingrijpen. De impact zou gigantisch zijn.

Maar wanneer is snel snel genoeg? Ik vroeg ooit de hoofdonderzoeker van een grote huisartsenstudie naar snellere UWI-diagnostiek hoe snel de ideale test voor hen zou moeten zijn. "Zolang de uitslag er is voordat de apotheek dichtgaat is het snel genoeg." En dat is de essentie. Snelheid is geen doel op zichzelf. De uitslag moet er zijn vóór het beslismoment.

Maar alléén een snellere test is niet genoeg. Een test die in twee uur een uitslag geeft, maar vier uur onderweg is naar het laboratorium of pas de volgende ochtend wordt ingezet, is in de praktijk nog steeds langzaam. Technologie, logistiek, protocollen en gedrag zullen dus samen moeten veranderen. Dit is een verandering die het vak zelf zal moeten vormgeven.

De medische microbiologie is voor een belangrijk deel gevormd door wat technisch mogelijk was. We kweken micro-organismen omdat we ze moesten vermenigvuldigen voordat we ze konden zien. Omdat dat dagen kan duren, hebben we vervolgens ons hele zorgproces rond die wachttijd georganiseerd: eerst empirisch behandelen, later bijsturen. Zelfs onze laboratoriumlogistiek, protocollen en klinische routines zijn erop ingericht dat het microbiologische antwoord later komt. Maar langzaam zijn is geen fundamentele eigenschap van de medische microbiologie. Het is een technische beperking waaraan we gewend zijn geraakt.

Als die beperking verdwijnt, verdwijnt niet de medische microbiologie. Dan krijgt de medische microbiologie juist de mogelijkheid om haar volledige klinische potentieel te benutten.

De pen gaat door naar Elske Sieswerda, arts-microbioloog en epidemioloog bij UMC Utrecht en Ecraid.

Bacteriologische voedselveiligheid – wat leeft er op het lab?

Menno van der Voort

Samenvatting

Laboratoriumonderzoek binnen de bacteriologische voedselveiligheid richt zich op het kwantitatief bepalen en kwalitatief aantonen van micro-organismen in de voedselketen. Klassieke kweekmethoden vormen nog altijd de basis van dit onderzoek, maar worden steeds vaker aangevuld met moleculaire en meer geavanceerde technieken, zoals chromogene media en whole genome sequencing. Door steeds verdergaande karakterisering van isolaten ontstaat bovendien meer inzicht in eigenschappen als resistentie en virulentie, wat bijdraagt aan een risicogerichte benadering van voedselveiligheid. Voedselveiligheid wordt steeds breder benaderd. Niet alleen voedselmonsters maar ook andere monster-typen worden onderzocht, zoals omgevings-, proces- en primaire productiemonsters. Besmettingsroutes kunnen zo beter in kaart kunnen worden gebracht en risico's eerder worden beheerst.

Het microbiologisch laboratorium vervult een centrale rol in de monitoring van de voedselketen door complexe monstertypen, analysetechnieken en resultaten samen te brengen tot betrouwbare en interpreteerbare kennis over microbiologische risico's. Dit artikel geeft een overzicht van de huidige en toekomstige laboratoriumanalyses voor bacteriologische voedselveiligheid.

Summary

Laboratory research in the field of bacteriological food safety focuses on the quantitative determination and qualitative detection of microorganisms throughout the food chain. Classical culture-based methods continue to form the foundation of this research but are increasingly complemented by molecular and more advanced techniques, such as chromogenic media and genomics. The progressive characterization of isolates provides deeper insight into properties such as antimicrobial resistance and virulence, thereby supporting a more risk-based approach to food safety. Food safety assessment is increasingly broadened by extending analyses beyond food products to include environmental samples, process samples, and

samples from primary production, enabling better identification of contamination routes and earlier control of potential risks. The microbiological laboratory plays a leading role in monitoring the food chain by integrating complex sample types, analytical techniques, and results in reliable and interpretable knowledge of microbiological hazards. This article provides an overview of current and future laboratory analyses for bacteriological food safety.

Introductie

Bacteriologische voedselveiligheid speelt een essentiële rol bij het waarborgen van veilige en kwalitatief hoogwaardige voeding. Micro-organismen zijn van nature aanwezig in voedsel en de voedselketen. Pathogene bacteriën vormen een risico voor de volksgezondheid doordat zij ziekte kunnen veroorzaken, terwijl niet-pathogene bacteriën vooral kunnen bijdragen aan kwaliteitsverlies en economische schade. Het microbiologisch laboratorium maakt deze onzichtbare wereld zichtbaar en vertaalt dit naar bruikbare informatie voor monitoring, risicobeoordeling en beleid [1]. Zo heeft het microbiologisch laboratorium een centrale rol in het waarborgen van de voedselveiligheid.

Bacteriologisch onderzoek heeft verschillende doelen. Enerzijds richt het onderzoek zich op het kwalitatief aantonen van pathogenen, zoals *Salmonella*, *Listeria monocytogenes* en STEC, waarbij de aanwezigheid zelf bepalend kan zijn voor productacceptatie. Anderzijds wordt het kwantitatief bepalen van micro-organismen uitgevoerd, bijvoorbeeld door tellingen van indicator- en bederforganismen, die inzicht geven in hygiëne, procesbeheersing en houdbaarheid. Daarnaast zijn tellingen van pathogenen ook van grote waarde als input voor risicobeoordelingen [2].

Wageningen Universiteit & Research, Wageningen Food Safety Research, dr. M. van der Voort, onderzoeker microbiologie.

Correspondentieadres: menno.vandervoort@wur.nl.

De methoden die in het laboratorium worden toegepast, zijn de afgelopen decennia sterk geëvolueerd. Klassieke kweekmethoden vormen nog steeds de basis van microbiologisch onderzoek, maar worden steeds vaker aangevuld met moleculaire technieken, snelle screeningmethoden en geavanceerde typeringsinstrumenten. Deze ontwikkelingen maken snellere, maar ook bredere detectie mogelijk, waardoor verschillende soorten en stammen per monster in beeld kunnen worden gebracht [3]. Daarnaast kan bacteriologisch onderzoek ook meer inzicht geven in eigenschappen als virulentie, resistentie en genetische verwantschap.

Het laboratorium vervult een steeds bredere rol: het is niet alleen uitvoerder van analyses maar ook een kenniscentrum dat bijdraagt aan een risicogerichte en toekomstbestendige benadering van bacteriologische voedselveiligheid. In dit artikel worden de ontwikkelingen binnen de laboratoriumwerkzaamheden op het gebied van voedselveiligheid verder toegelicht en wordt aangegeven hoe deze ontwikkelingen bijdragen aan het optimaliseren en borgen van de voedselveiligheid. Allereerst komen de soorten monsters en de verschillen die hierbij worden gezien, aan de orde; daarna de methoden die worden toegepast en welke ontwikkelingen er zijn op dat gebied; ten slotte worden de bevestigings- en typeringsanalyses toegelicht. Dit geeft een overzicht van wat er op dit moment "leeft op het lab".

Monsters

Binnen de voedselketen kunnen zeer uiteenlopende typen monster worden onderzocht om microbiologische risico's in beeld te brengen. Deze variëren van primaire monsters zoals grondstoffen, bodem, water en mest, tot procesmonsters tijdens voedselproductie en eindproducten die bestemd zijn voor de consument. Consumentenproducten zijn daarnaast uitermate divers: vers vlees, vis, zuivel, eieren, groenten en fruit, kant-en-klare maaltijden, bakkerijproducten, dranken en baby- en speciaalvoeding vormen typische eindproducten. Daarnaast spelen omgevingsmonsters, zoals swabs van apparatuur, werkoppervlakken, vloeren en afvoeren, een steeds belangrijkere rol bij het begrijpen van besmettingsroutes [4].

Elk type monster kent zijn eigen microbiologische samenstelling, matrixeigenschappen en analysetechnische uitdagingen. Zo bevatten primaire

monsters vaak een hoge achtergrondflora en organisch materiaal dat detectie kan verstoren, terwijl eindproducten door bewerking gestreste of beschadigde bacteriën kunnen bevatten. Daarnaast kunnen matrices inhiberende factoren bevatten zoals lage of hoge pH, een hoge zoutconcentratie, conserveermiddelen, fenolische verbindingen, organische zuren en antimicrobiële componenten (bijvoorbeeld kruiden of rookbestanddelen), die de groei of detectie van pathogenen kunnen remmen. Omgevingsmonsters hebben doorgaans een lage bacteriële last, maar zijn kritisch omdat zij gebruikt kunnen worden om persistent aanwezige pathogenen te signaleren voordat productbesmetting optreedt. Mest- en diergerelateerde monsters vormen een extra uitdaging door hun extreme complexiteit en hoge microbiologische diversiteit [5].

De grote variatie in monstertypen maakt het onmogelijk om één universele analysemethode toe te passen. Laboratoria moeten daarom balanceren tussen gevoeligheid, selectiviteit, doorlooptijd en praktische uitvoerbaarheid. Het ontwikkelen en onderhouden van methoden die geschikt zijn voor deze brede schakering aan monsters vraagt om voortdurende optimalisatie, kennis van de voedselketen en een risicogestuurde onderzoeksstrategie.

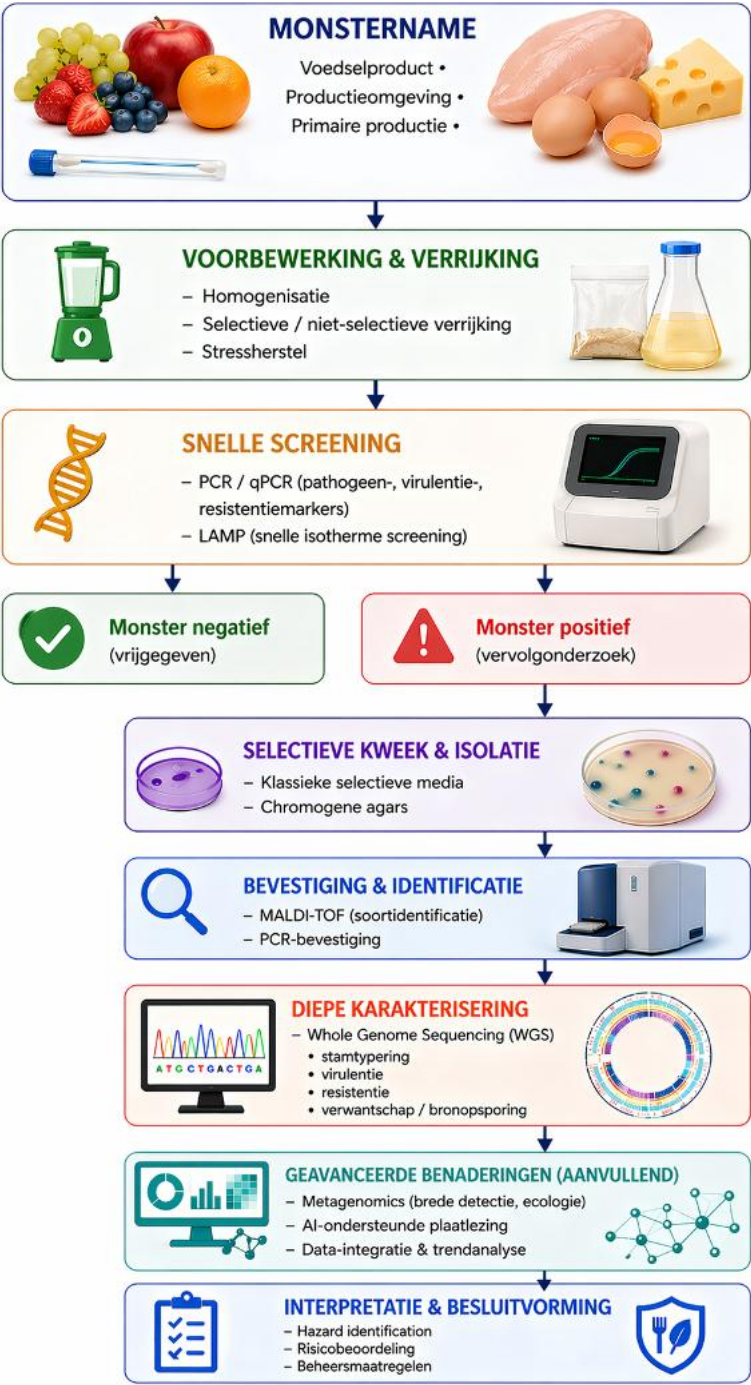
Analysemethoden

Hoewel voedselpathogenen vaak als groep worden genoemd, verschillen zij sterk in hun biologische eigenschappen én in de wijze waarop zij in het laboratorium worden opgespoord. Dit resulteert in uiteenlopende detectiestrategieën, variërend van uitgebreide kweekprocedures tot aanvullende moleculaire methoden.

Verrijking

Salmonella spp. is een klassiek voorbeeld van een goed karakteriseerbare voedselpathogeen waarvoor internationaal gestandaardiseerde detectiemethoden beschikbaar zijn. Eerst vindt een niet-selectieve voorverrijking plaats (bijvoorbeeld in gebufferd peptonwater), waarmee beschadigde cellen de kans krijgen te herstellen. Vervolgens worden één of twee selectieve verrijkingen toegepast, zoals RVS- of MKTTn-bouillon, die de groei van *Salmonella* bevorderen terwijl achtergrondflora wordt onderdrukt. Na verrijking worden monsters uitgeplaat op selectieve en differentiële agarplaten, zoals XLD-, Hektoen- of

Figuur 1. Het analyseproces rond bacteriologische voedselveiligheid.



Brilliance Salmonella agar. Op deze platen vertoont *Salmonella* een karakteristieke koloniemorfologie, dat visuele herkenning mogelijk maakt [6].

Gengebaseerde aanpak

Voor de detectie van Shiga-toxine producerende *Escherichia coli* (STEC) geldt het tegenovergestelde. STEC vormt geen eenduidige, homogene groep en omvat verschillende serotypen, waarvan O157:H7 historisch het bekendst is, maar waarvan niet-O157-STEC steeds belangrijker worden. In tegenstelling tot *Salmonella* beschikt STEC doorgaans niet over unieke metabole eigenschappen die sterke selectieve kweek mogelijk maken. Hierdoor is het aantal werkelijk selectieve agarplaten beperkt, vooral voor niet-O157-STEC. Om die reden is de detectiestrategie bij STEC een gengebaseerde aanpak. Na een (milde) verrijking wordt het monster onderzocht met PCR op de aanwezigheid van *stx*-genen en vaak ook het *eae*-gen, een gen dat geassocieerd is met hechting aan darmcellen [7]. Een positief PCR-resultaat betekent echter niet automatisch dat een levend pathogeen is geïsoleerd. Het daadwerkelijk vinden van een STEC-isolaat uit een complex monster blijft een grote uitdaging en vereist vaak aanvullende stappen, zoals immunomagnetische scheiding of uitgebreide uitplaatstrategieën.

Moleculaire screening

Dit fundamentele verschil met *Salmonella* illustreert de diversiteit van methodes die worden toegepast voor de detectie van voedselpathogenen: terwijl bij veel pathogenen de kweek centraal staat en moleculaire technieken ondersteunend zijn, is bij STEC en steeds meer soorten de moleculaire detectie de eerste en belangrijkste stap. Binnen de bacteriologische voedselveiligheid wordt dan ook steeds vaker moleculaire screening geïntegreerd in routinematige analyses. Hierbij wordt na een (korte) verrijkingstap het monster onderzocht op de aanwezigheid van specifieke genetische markers. PCR is hierbij de meest toegepaste methode. Bij een negatieve screening kunnen monsters snel worden vrijgeven, terwijl positieve resultaten doelgericht vervolgonderzoek initiëren, zoals kweek en isolatie. Deze benadering is standaard voor STEC en ook gangbaar voor *Yersinia enterocolitica*. Voor deze beide pathogenen staat de screening beschreven in ISO standaarden [7, 8]. Daarnaast wordt screening ook steeds breder

toegepast voor *Salmonella* [9]. De toenemende inzet van screeningmethoden draagt bij aan efficiëntere laboratoriumlogistiek, snellere besluitvorming en een meer risicogestuurde inzet van klassieke kweekmethoden, terwijl de voedselveiligheidscontroles betrouwbaar blijven.

Media

Binnen de voedselmicrobiologie worden uiteenlopende selectieve en differentiële media toegepast om doelorganismen te isoleren uit monsters met een complexe achtergrondflora. Complexe achtergrondflora in voedsel- en omgevingsmonsters kan de detectie van specifieke pathogenen bemoeilijken doordat sneller groeiende micro-organismen de specifieke groei van het pathogeen en de herkenning hiervan maskeren. Daarom stellen matrices met complexe achtergrondflora hoge eisen aan verrijkingstappen, selectieve media en interpretatie. Traditionele selectieve media, zoals XLD (*Salmonella*), VRBG (Enterobacteriaceae) of PALCAM (*L. monocytogenes*), remmen de groei van ongewenste micro-organismen en maken onderscheid mogelijk op basis van biochemische reacties. In toenemende mate worden deze media aangevuld of vervangen door chromogene agars, waarin specifieke enzymreacties leiden tot karakteristieke koloniekleuren. Dit vereenvoudigt de visuele herkenning van pathogenen zoals *Salmonella*, *Listeria monocytogenes* en *Bacillus cereus*, wat een zeer waardevolle ondersteuning biedt bij aanwezigheid van achtergrondflora [10,11]. De verdere ontwikkeling van chromogene media draagt bij aan efficiëntere, meer betrouwbare en beter gestandaardiseerde microbiologische analyses. De verwachting is dat niet alleen bekende voedselpathogenen maar ook eventueel nieuwe gevaren, zoals opkomende pathogenen, snel in beeld zullen komen. Opkomende pathogenen in voedsel zijn micro-organismen die of nieuw zijn geïntroduceerd, of in frequentie toenemen, of waarvan het belang voor de volksgezondheid pas recent is onderkend. Voorbeelden zijn bepaalde *Vibrio*-stammen, *Yersinia enterocolitica* en antibioticumresistente varianten van bekende pathogenen. Veranderingen in voedselproductie, consumptiepatronen, globalisering en klimaat dragen bij aan hun opkomst [12]. Detectie van opkomende pathogenen vormt een uitdaging doordat gestandaardiseerde kweekmethoden vaak ontbreken en achtergrondflora de opsporing bemoeilijkt. Het

belang van moleculaire screening, brede detectie-strategieën en continue herziening van analyse-methoden om nieuwe microbiologische risico's tijdig te herkennen en te beheersen wordt hiermee groter.

Dit alles laat zien dat voedselpathogenen geen uniforme detectiebenadering toelaten. De keuze van methoden is sterk afhankelijk van de biologische eigenschappen van het micro-organisme, de matrix en het risico voor de volksgezondheid. Dit is een van de factoren die bacteriologisch voedselveiligheids-onderzoek complex maken.

Bevestiging en typering

Bevestiging

Na detectie en isolatie van verdachte micro-organismen is bevestiging een cruciale stap binnen bacteriologisch voedselveiligheidsonderzoek. Hier-voor worden uiteenlopende technieken ingezet, elk met een eigen rol en informatiewaarde. PCR wordt veel gebruikt voor snelle en gerichte bevestiging op basis van soortspecifieke genen of virulentiemarkers. Deze methode is gevoelig, snel en goed te standaardiseren, maar levert doorgaans beperkte informatie op over verdere stamkenmerken. Malditof-massaspectrometrie wordt breed toegepast voor routinematige identificatie van geïsoleerde kolonies. Op basis van eiwitprofielen kan snel en betrouwbaar tot op soortniveau worden geïdentificeerd, wat deze techniek zeer geschikt maakt voor *high-throughput*-laboratoria. *Whole genome sequencing* (WGS) gaat aanzienlijk verder en maakt bevestiging mogelijk op het hoogste resolutieniveau. Naast soort- en stamidentiteit biedt WGS informatie over virulentie, resistentie en genetische verwantschap. Afhankelijk van het doel worden deze technieken gecombineerd om tot een robuuste en onderbouwde bevestiging te komen [13]. Naast detectie en isolatie van voedselpathogenen speelt typering van bacteriestammen een steeds belangrijkere rol binnen de bacteriologische voedselveiligheid. Waar klassieke typeringsmethoden vaak beperkt waren tot serotypering of fenotypische kenmerken, maken moleculaire technieken het mogelijk om stammen veel nauwkeuriger van elkaar te onderscheiden. Aanvankelijk werd hiervoor voornamelijk PCR-gebaseerde typering toegepast, gericht op de aanwezigheid of afwezigheid van specifieke genen, zoals virulentie- of resistentiemarkers.

De introductie van WGS heeft dit enorm veranderd. Met WGS wordt het volledige genoom van een isolaat

in kaart gebracht, waardoor zeer kleine genetische verschillen tussen stammen zichtbaar worden. Dit heeft bijzonder veel opgeleverd voor bronopsporing en uitbraakonderzoek, zowel op nationaal als Europees niveau. WGS-analyse is bij voedseluitbraken dan ook verplicht gesteld en wordt binnen de Europese Unie toegepast vanaf 23 augustus 2026, conform Uitvoeringsverordening (EU) 2025/179. Door genetische profielen van isolaten uit voedsel, omgeving, dieren en patiënten te vergelijken, kunnen besmettingsroutes nauwkeurig worden gereconstrueerd en internationale verbanden worden gelegd [13]. Dankzij gezamenlijke databanken en gestandaardiseerde analysemethoden is WGS uitgegroeid tot een krachtig instrument voor samenwerking tussen laboratoria en autoriteiten [14]. Door deze meer kennisgedreven benadering wordt voedselveiligheid steeds meer preventief in plaats van reactief aangepakt.

Typering

Naast het in kaart brengen van besmettingsroutes speelt typering van bacteriestammen een steeds belangrijkere rol bij de karakterisering van microbiologische gevaren in de voedselketen [15]. De aanwezigheid van een pathogene bacteriesoort op zichzelf vormt een potentieel risico, en daar wordt handhaving op gebaseerd. Maar niet alle stammen binnen een soort beschikken over dezelfde eigenschappen met betrekking tot virulentie, toxineproductie of antimicrobiële resistentie. Moleculaire typering maakt het mogelijk deze verschillen bloot te leggen. Met PCR-gebaseerde methoden kunnen specifieke virulentiegenen, resistentiegenen of toxinecoderende elementen worden aangetoond, waardoor onderscheid kan worden gemaakt tussen hoog- en laagrisico-isolaten. Ook voor karakterisering van bacteriestammen wordt WGS meer en meer toegepast, aangezien hiermee het volledige genetische potentieel van een stam zichtbaar kan worden gemaakt [16]. De gevaarclassificatie van stammen wordt niet gebruikt bij handhaving, maar deze verdieping is essentieel voor de identificatie van microbiologische gevaren binnen risicobeoordelingen. Door kenmerken zoals invasiviteit, toxineprofiel en adaptatievermogen mee te nemen, kan het gevaar nauwkeuriger worden gedefinieerd. Dit ondersteunt een meer genuanceerde en risicogerichte benadering van voedselveiligheid, met de focus meer gericht op specifieke voedselketens.

Diversiteit

De aanwezigheid van verschillende stammen van één pathogeen binnen één monster vormt een belangrijke, maar vaak onderschatte uitdaging binnen de bacteriologische voedselveiligheid. Traditioneel wordt een monster positief verklaard op basis van de detectie en isolatie van één representatief isolaat. In werkelijkheid kan een monster echter een heterogene populatie bevatten, bestaande uit genetisch en functioneel verschillende stammen van hetzelfde micro-organisme [17,18]. Deze intrasoortelijke diversiteit heeft directe gevolgen voor de wijze waarop microbiologische gevaren worden geïdentificeerd en beoordeeld. Wanneer slechts één isolaat wordt geanalyseerd, bestaat het risico dat een hoog-risicostam onopgemerkt blijft, terwijl een minder virulente stam wordt gekarakteriseerd. Dit kan leiden tot een onderschatting van het werkelijke microbiologische gevaar.

Moderne moleculaire technieken, zoals PCR-screening en vooral WGS, maken steeds duidelijker dat een dergelijke diversiteit vaker voorkomt dan eerder werd aangenomen. Dit geldt met name voor pathogenen zoals STEC, *Salmonella* en *Listeria monocytogenes*. Het herkennen van meerdere stammen binnen één monster benadrukt de noodzaak van meervoudige isolatie en diepere genetische analyse. Hierdoor ontstaat een realistischer beeld van het risico en kunnen beheersmaatregelen beter worden afgestemd op de meest relevante gevaren binnen de voedselketen.

Breed meten

De metagenomica biedt een innovatieve benadering voor de detectie van voedselpathogenen door het analyseren van al het genetisch materiaal dat in een monster aanwezig is. Hierdoor kunnen meerdere pathogenen, indicatororganismen en achtergrondflora gelijktijdig worden gedetecteerd, inclusief micro-organismen die moeilijk of niet kweekbaar zijn. Deze techniek maakt het mogelijk om inzicht te krijgen in diversiteit (ook binnen een soort), relatieve abundanties en potentiële virulentie- en resistentiegenen. Tegelijkertijd kent deze aanpak belangrijke beperkingen: de relatie tussen genetische detectie en levensvatbaarheid blijft onduidelijk, de gevoeligheid voor laag voorkomende pathogenen is matrix-afhankelijk en data-analyse vraagt specialistische

expertise. Hierdoor is de metagenomica momenteel vooral een aanvullende, exploratieve techniek en geen vervanging van routinematige kweek- en PCR-methoden [16].

Onderwerpen voor de toekomst

De toekomst van bacteriologisch voedselveiligheids-onderzoek wordt in toenemende mate bepaald door vraagstukken die verder gaan dan klassieke detectie en isolatie. Een belangrijk thema is het fenomeen van *viable but non culturable* (VBNC) bacteriën. Deze micro-organismen zijn levensvatbaar en potentieel infectieus, maar groeien niet onder standaard kweekcondities. Dit plaatst fundamentele vragen bij de interpretatie van negatieve kweekresultaten en benadrukt de noodzaak van aanvullende detectie-strategieën [19].

Daarnaast krijgt de expressie van genen steeds meer aandacht. Moleculaire technieken tonen de aanwezigheid van virulentie en resistentiegenen aan, maar zeggen weinig over de daadwerkelijke expressie daarvan onder specifieke omgevings of matrix-condities. Toekomstig onderzoek zal zich daarom richten op het beter begrijpen van wanneer en onder welke omstandigheden genetisch potentieel daadwerkelijk leidt tot risico's voor de volksgezondheid [15]. De toepassing van kunstmatige intelligentie (AI) in microbiologische laboratoria biedt nieuwe mogelijkheden voor bijvoorbeeld het automatisch herkennen en tellen van kolonies op agarplaten. Door gebruik te maken van beeldanalyse en machine learning-algoritmen kunnen kolonietellingen worden bepaald. AI-systemen kunnen worden getraind om variatie in koloniegrootte, kleur en morfologie te herkennen, zelfs op platen met hoge dichtheid of onregelmatige groei. Hoewel menselijke controle voorlopig noodzakelijk blijft, kan AI ondersteunde kolonietelling bijdragen aan efficiëntere workflows en een verdere automatisering van bacteriologisch voedselveiligheids-onderzoek [20].

Conclusie

Bacteriologische voedselveiligheid is een dynamisch en veelzijdig vakgebied waarbij het laboratorium een centrale rol speelt. De vraag "wat leeft er op het lab?" blijkt veelomvattend en strekt zich uit over een breed spectrum van micro-organismen, monstertypen en analysemethoden. Van klassieke voedselpathogenen

zoals *Salmonella* en *Listeria monocytogenes* tot opkomende pathogenen (bijvoorbeeld *Vibrio* spp.) en indicatororganismen (bijvoorbeeld *E. coli*): elk micro-organisme vraagt een specifieke benadering, afgestemd op zijn biologische eigenschappen en het bijbehorende risico voor de volksgezondheid.

De diversiteit binnen de voedselketen, met monsters uit grondstoffen, processtappen, eindproducten, omgevingen en zelfs mest, stelt hoge eisen aan laboratoriummethoden en expertise. Een uniforme analysemethode volstaat niet; in plaats daarvan is een combinatie van klassiek microbiologisch onderzoek en moderne moleculaire technieken noodzakelijk voor snelle en efficiënte detectie. De opkomst van moleculaire typering, en met name WGS, heeft het inzicht in voedselpathogenen sterk verdiept. Hiermee kan niet alleen bronopsporing op nationaal en internationaal niveau worden uitgevoerd, maar ook een meer verfijnde identificatie van microbiologische gevaren plaatsvinden. Bovendien maakt toenemend inzicht in stamdiversiteit binnen één monster duidelijk dat microbiologische risico's complexer zijn dan eerder werd aangenomen.

Alles bij elkaar verschuift bacteriologisch voedselveiligheidsonderzoek steeds meer van een reactieve controle naar een integrale, risicogestuurde benadering, waarin detectie, typering en interpretatie samenkomen. Het laboratorium fungeert daarbij niet alleen als analyserend orgaan, maar ook als kenniscentrum dat actief bijdraagt aan het beheersen en voorkomen van microbiologische gevaren in de voedselketen.

Referenties

1. Focker M, van Asselt ED, van der Fels-Klerx HJ. Designing a risk-based monitoring plan for pathogens in food: A review. *Food Control*. 2023;143:109319. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109319>.
2. van der Vossen-Wijmenga WP, Serra-Castelló C, den Besten HMW, Zwietering MH. Analysing quantitative microbiological risk assessments: from modelling approaches to informed decision-making and risk communication. *Current Opinion in Food Science*. 2025;64:101326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2025.101326>.
3. Hadi J, Rapp D, Dhawan S, Gupta SK, Gupta TB, Brightwell G. Molecular detection and characterization of foodborne bacteria: Recent progresses and remaining challenges. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2023;22(3):2433-64. doi: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13153>.
4. Griffith C. Surface Sampling and the Detection of Contamination. *Handbook of Hygiene Control in the Food Industry*. 2016:673-96. Epub 20160715. doi: [10.1016/b978-0-08-100155-4.00044-3](https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100155-4.00044-3). PubMed Central PMCID: PMC7152397.
5. FAO/WHO. Microbiological hazards in fresh fruits and vegetables. Microbiological Risk Assessment Series No. 14. Rome: FAO / WHO. 2007.
6. ISO. ISO 6579-1:2017 Microbiology of the food chain — Horizontal method for the detection, enumeration and serotyping of *Salmonella* Part 1: Detection of *Salmonella* spp. 2017.
7. ISO. ISO/TS 13136:2012 Microbiology of food and animal feed — Real-time polymerase chain reaction (PCR)-based method for the detection of food-borne pathogens — Horizontal method for the detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and the determination of O157, O111, O26, O103 and O145 serogroups. 2012.
8. ISO. ISO/TS 18867:2015 Microbiology of the food chain — Polymerase chain reaction (PCR) for the detection of food-borne pathogens — Detection of pathogenic *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. 2015.
9. Heymans R, Vila A, van Heerwaarden CAM, et al. Rapid detection and differentiation of *Salmonella* species, *Salmonella* Typhimurium and *Salmonella* Enteritidis by multiplex quantitative PCR. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206316. Epub 20181025. doi: [10.1371/journal.pone.0206316](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206316). PubMed PMID: 30359449; PubMed Central PMCID: PMC6201931.
10. Fuchs E, Raab C, Brugger K, Ehling-Schulz M, Wagner M, Stessl B. Performance Testing of *Bacillus cereus* Chromogenic Agar Media for Improved Detection in Milk and Other Food Samples. *Foods*. 2022;11(3). Epub 20220121. doi: [10.3390/foods11030288](https://doi.org/10.3390/foods11030288). PubMed PMID: 35159440; PubMed Central PMCID: PMC8834558.
11. Osek J, Lachtara B, Wiczorek K. *Listeria monocytogenes* in foods—From culture identification to whole-genome characteristics. *Food Science & Nutrition*. 2022;10(9):2825-54. doi: <https://doi.org/10.1002/fsn.3.2910>.
12. Focker M, van Asselt ED, Berendsen BJA, et al. Review of food safety hazards in circular food systems in Europe. *Food Research International*. 2022;158:111505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111505>.
13. Aladhadh M. A Review of Modern Methods for the Detection of Foodborne Pathogens. *Microorganisms*. 2023;11(5). Epub 20230424. doi: [10.3390/microorganisms11051111](https://doi.org/10.3390/microorganisms11051111). PubMed PMID: 37317085; PubMed Central PMCID: PMC10221273.
14. Coipan CE, Friesema IHM, van Hoek A, et al. New insights into the epidemiology of *Listeria monocytogenes* - A cross-sectoral retrospective genomic analysis in the Netherlands (2010-2020). *Front Microbiol*. 2023;14:1147137. Epub 20230406. doi: [10.3389/fmicb.2023.1147137](https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1147137). PubMed PMID: 37089559; PubMed Central PMCID: PMC10118018.
15. Mather AE, Gilmour MW, Reid SWJ, French NP. Foodborne bacterial pathogens: genome-based approaches for enduring and emerging threats in a complex and changing world. *Nat Rev Microbiol*. 2024;22(9):543-55. Epub 20240524. doi: [10.1038/s41579-024-01051-z](https://doi.org/10.1038/s41579-024-01051-z). PubMed PMID: 38789668.
16. EFSA Panel on Biological Hazards, Koutsoumanis K, Allende A, et al. Whole genome sequencing and metagenomics for outbreak investigation, source attribution and risk assessment of food-borne microorganisms. *EFSA Journal*. 2019;17(12):e05898. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5898>.
17. Pettengill JB, Rand H, Wang SS, Kautter D, Pightling A, Wang Y. Transient and resident pathogens: Intra-facility genetic diversity of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella* from food production environments. *PLOS ONE*. 2022;17(9):e0268470. doi: [10.1371/journal.pone.0268470](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268470).
18. Nysten J, Sofras D, Van Dijk P. One species, many faces: The underappreciated importance of strain diversity. *PLoS Pathog*. 2024;20(1):e1011931. Epub 20240125. doi: [10.1371/journal.ppat.1011931](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011931). PubMed PMID: 38271302; PubMed Central PMCID: PMC10810500.
19. Zhang J, Yang H, Li J, et al. Current Perspectives on Viable but Non-Culturable Foodborne Pathogenic Bacteria: A Review. *Foods*. 2023;12(6):1179. PubMed PMID: [10.3390/foods12061179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/412061179/).
20. Korpelaar D, de Kruijf P, Litjens RHGM, van der Velden BHM. Colony Grounded SAM2: Zero-shot detection and segmentation of bacterial colonies using foundation models. *arXiv*. 2026(2603.13393).

Ziektelast van voedselgerelateerde infecties in Nederland

Ingrid Friesema, Elisa Benincà, Roan Pijnacker, Maren Lanzl, Maaïke van den Beld, Lapo Mughini-Gras, Eelco Franz

Samenvatting

Voedselgerelateerde infecties leiden wereldwijd tot een aanzienlijke ziektelast. Voedselgerelateerde ziekteverwekkers kunnen niet alleen via voedsel verspreid worden maar ook via andere transmissieroutes, zoals mens-op-menscontact. Veel van de zieken blijven onopgemerkt. Alleen degenen die naar een arts gaan en getest worden, kunnen door middel van een surveillancesysteem geregistreerd worden. Aan de hand van trendgegevens over ziekteincidentie, nieuwe inzichten uit recent gepubliceerde studies, demografische ontwikkelingen en de consumentenprijsindex is de impact van voedselgerelateerde infecties geschat in termen van ziektelast en ziektekosten. In Nederland werden in 2024 naar schatting 1.891.000 personen ziek door in totaal 14 voedselgerelateerde ziekteverwekkers, van wie 559.000 door besmet voedsel. De totale ziektelast en -kosten komen daarmee uit op 12.000 *Disability Adjusted Life Years* en 566 miljoen euro. Norovirus zorgt veruit voor de meeste ziektegevallen in de algemene bevolking (930.000 ziektegevallen). De coronapandemie leidde in 2020 tot een flinke afname in het voorkomen van voedselgerelateerde infecties, met uitzondering van listeriose. Vanaf 2023 is er een sterke toename in het aantal *Salmonella* Enteritidis-infecties, grotendeels veroorzaakt door besmette eieren. Ook het aantal Shigatoxine-producerende *E. coli* (STEC)-infecties neemt toe, waarvoor nog geen oorzaken gevonden zijn. De recente toename in het aantal hepatitis A-gevallen lijkt vooral veroorzaakt door besmettingen die in het buitenland worden opgelopen.

Summary

Foodborne infections result in a significant burden worldwide. Foodborne pathogens are transmitted via food, but also through other routes, such as person-to-person contact. Many cases remain unreported, as only those seeking medical care and being tested, are captured by surveillance systems. The impact of

foodborne infections is estimated in terms of disease burden and healthcare costs using trend data on incidence, insights from recently published studies, demographic developments, and the consumer price index. In the Netherlands, an estimated 1,891,000 people became ill in 2024 due to a total of 14 foodborne pathogens, of whom 559,000 cases were caused by contaminated food. The disease burden and associated costs amount to 12,000 Disability Adjusted Life Years and 566 million euros. Norovirus accounts by far for the most cases in the general population (930,000 cases). The COVID-19 pandemic led to a sharp decline in the occurrence of foodborne infections in 2020, except for listeriosis. From 2023 onwards, a strong increase is seen in the number of *Salmonella* Enteritidis infections largely caused by contaminated eggs. The number of STEC infections is also rising, but without a clear cause. The increase in hepatitis A cases appears to be mainly due to infections acquired abroad.

Introductie

Voedselgerelateerde infecties leiden wereldwijd tot een aanzienlijke ziektelast [1-3]. Een verscheidenheid aan bacteriële, virale en parasitaire ziekteverwekkers ligt hieraan ten grondslag. Een ziekteverwekker wordt gezien als voedselgerelateerd wanneer voedsel een van de mogelijke transmissieroutes van besmetting is. Levensmiddelen kunnen daarbij op elk moment in de voedselketen, van grondstof tot en met bereiding, besmet raken. Belangrijke oorzaken van besmet voedsel zijn onhygiënische omstandigheden, te hoge bewaartemperaturen, besmette apparatuur,

Centrum voor Infectieziektenbestrijding (CIb), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven, dr. I. Friesema, epidemioloog, dr. E. Benincà, onderzoeker, dr. R. Pijnacker, epidemioloog, dr. M. Lanzl, onderzoeker, dr. M. van den Beld, onderzoeker, prof. dr. L. Mughini-Gras, epidemioloog, E. Franz, epidemioloog. Correspondentieadres: I. Friesema (ingrid.friesema@rivm.nl).

kruisbesmetting en onvoldoende verhitte [4]. De wijze en het moment van besmetting zijn mede afhankelijk van het reservoir van de ziekteverwekker. Voor sommige verwekkers zijn dit (landbouw)-huisdieren, voor andere is de mens de enige gastheer en vindt verspreiding plaats van mens op mens. Andere transmissieroutes voor voedselgerelateerde ziekteverwekkers zijn verspreiding via het milieu (bodem/lucht/oppervlaktewater) of via direct contact met mensen, dieren en/of feces.

Voedselgerelateerde infecties omvatten verschillende ziektebeelden, met variërende duur, ernst en sterfte. Een risicogebaseerd voedselveiligheidsbeleid vereist een consistente en kwantitatieve beoordeling van de volksgezondheidsimpact van deze ziekteverwekkers, evenals van het relatieve belang van de verschillende transmissieroutes. Daarom drukken we de volksgezondheidsimpact van voedselgerelateerde ziekteverwekkers uit in zowel ziektelast als in ziektekosten. In dit artikel geven we een overzicht van de ziektelast in Nederland waarbij het jaar 2024 leidend is.

Surveillance en ziektelast

De impact van door voedsel overgedragen ziekteverwekkers wordt uitgedrukt in termen van ziektelast (*Burden of Disease*, BoD) en ziektekosten (*Cost of Illness*, CoI), waarin trendgegevens over ziekte-incidentie, nieuwe inzichten uit recent gepubliceerde studies, demografische ontwikkelingen en de consumentenprijsindex (als maat voor prijsveranderingen van goederen en diensten) verwerkt zijn. De methode die wordt gebruikt om de ziektelast (uitgedrukt in *Disability Adjusted Life Years*, DALY) en de daarmee gepaard gaande kosten te schatten, is uitgebreid beschreven in eerdere publicaties [5-7]. De volgende veertien ziekteverwekkers worden daarbij meegenomen: *Campylobacter* spp., niet-tyfoïdale *Salmonella* spp., STEC O157, *Listeria monocytogenes*; *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*; norovirus, rotavirus, hepatitis A-virus, hepatitis E-virus; *Cryptosporidium* spp., *Giardia* spp. en *Toxoplasma gondii*.

Er zijn verschillende vormen van surveillance mogelijk. Allereerst bestaat er voor een aantal infectieziekten een meldplicht. Deze is als instrument opgenomen in de Wet publieke gezondheid en schrijft voor dat artsen en medisch-microbiologische laboratoria (MML) deze infectieziekten melden aan de GGD. De GGD meldt dit vervolgens via Osiris (online registratiesysteem) aan

het RIVM. Voor de bovengenoemde ziekteverwekkers bestaat er een meldplicht voor infecties met STEC O157 (meldplicht geldt voor alle STEC), *L. monocytogenes* en hepatitis A-virus. Daarnaast kunnen ziekteverwekkers gemonitord worden via laboratoriosurveillance en/of kiemsurveillance. Belangrijke laboratoriosurveillance-systemen zijn de virologische weekstaten en Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie (ISIS-AR) [8], waarbij respectievelijk geaggregeerde of geanonimiseerde data van een aantal ziekteverwekkers door laboratoria aan het RIVM worden verstrekt. Het gaat hierbij om *Campylobacter* spp., norovirus, rotavirus, hepatitis A-virus en hepatitis E-virus. Bij kiemsurveillance kunnen MML's isolaten ter typering naar het RIVM sturen. Dit wordt gedaan voor *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., STEC, *L. monocytogenes* (via het Nationaal Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, Amsterdam UMC), hepatitis A-virus, hepatitis E-virus en *Cryptosporidium* spp. In het geval van *Campylobacter* en *Cryptosporidium* betreft het een sentinel-surveillance, waarbij respectievelijk zeven en drie laboratoria isolaten insturen.

Voor een paar ziekteverwekkers is er geen surveillance. Voor *Giardia* spp. wordt uitgegaan van een stabiele incidentie sinds 2007 (het laatste jaar waarin RIVM-laboratoriumgegevens beschikbaar waren). Aangezien de incidentie van *Giardia* een vergelijkbaar patroon volgde als die van *Cryptosporidium*, is aangenomen dat de incidentie van *Giardia* tussen 2020 en 2022 (de jaren van de COVID-19-pandemie) dezelfde trend volgde als die van *Cryptosporidium*. Voor de jaren 2023 en 2024 is aangenomen dat de incidentie van *Giardia* gelijk is gebleven aan het niveau van vóór de COVID-19-pandemie. Voor *B. cereus*, *C. perfringens*, *S. aureus* en *T. gondii* zijn geen jaarlijkse trends berekend, vanwege het ontbreken van recente nationale surveillancegegevens. Ze zijn echter nog wel opgenomen in de schattingen (gebaseerd op gegevens uit eerdere studies [5]), om de vergelijkbaarheid met eerdere jaren te behouden.

Naast voedsel zijn er nog zes andere transmissieroutes die van belang kunnen zijn voor verspreiding van de genoemde ziekteverwekkers, met name drinkwater, oppervlaktewater, overige milieupaden, waaronder aarde en lucht, diercontact, mens-op-menscontact en internationale reizen. Het aandeel van ziektegevallen per route per ziekteverwekker wordt

geschat met behulp van gestructureerde expert-beoordeling (expert-elicatie). In de afgelopen jaren werd daarvoor de elicatie uit 2008 gebruikt [9]. In 2023 is een nieuwe elicatie uitgevoerd, waarbij de nieuwe attributieschattingen worden gebruikt voor de data vanaf 2021 [10].

Resultaten

Naar schatting werden in 2024 in Nederland 1.891.000 personen ziek door voedselgerelateerde ziekte-verwekkers, van wie 559.000 door voedsel [6]. Het aantal sterfgevallen wordt geschat op 290, waaronder 91 via voedsel. De totale ziektelast en -kosten komen daarmee op 12.000 DALY's en 566 miljoen euro, en voor voedsel op respectievelijk 4700 DALY's en 192 miljoen euro. In de tien jaar ervoor (2014-2023)

fluctueerden de schattingen tussen 1.486.000 ziektegevallen in 2014 tot 1.772.000 ziektegevallen in 2023, met een dip in 2020 (963.000), wat effectief een lichte stijging is, die zich in 2024 voortzet. De bijbehorende DALY's zijn constanter met 11.000 tot 12.000 in 2014-2019, 7300 in 2020 oplopend naar 10.000 in 2022 en 11.000 in 2023.

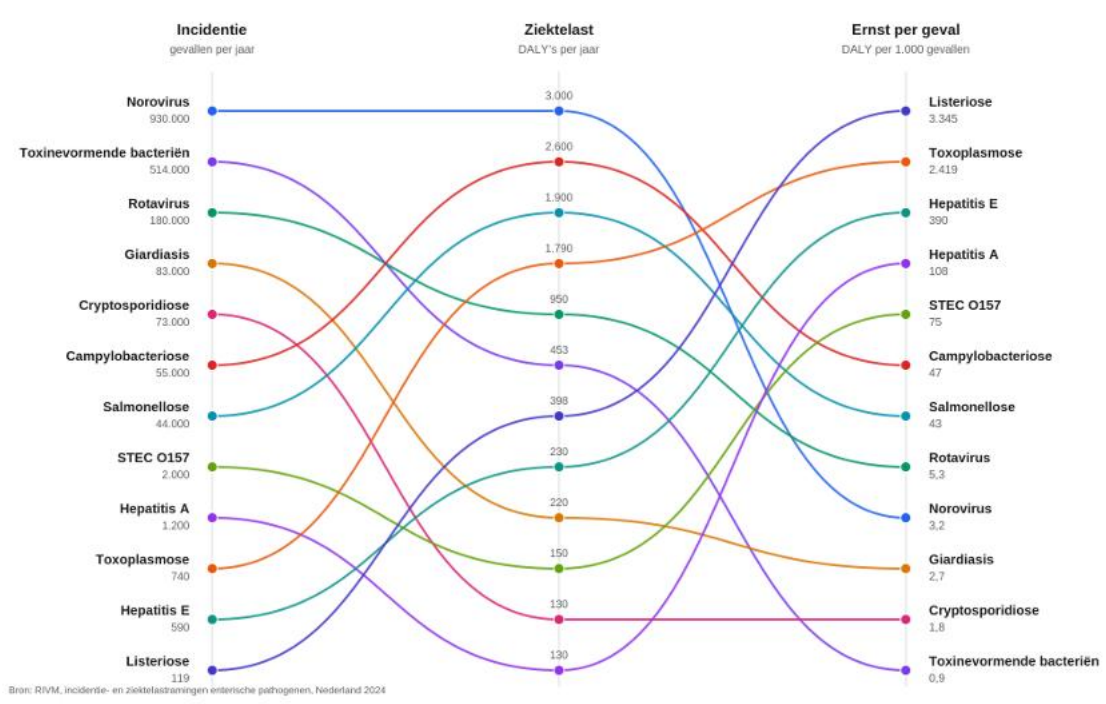
Norovirus zorgt veruit voor de meeste zieken in de algemene bevolking (930.000 ziektegevallen, zie *tabel 1* en *figuur 1*), en de meeste sterfgevallen (110), ziektelast (3000 DALY's) en ziektekosten (200 miljoen euro). *Campylobacter* (55.000 ziektegevallen) en *Salmonella* (44.000 ziektegevallen) komen een stuk minder vaak voor, maar komen wat betreft sterfgevallen (beide 45) en ziektelast (respectievelijk 2600 en 1900 DALY's) op de tweede en derde plek.

Tabel 1. Aantal patiënten via surveillance geregistreerd, gemiddeld geschatte incidentie van ziektegevallen en sterfgevallen (met 95% onzekerheidsinterval), ziektelast en -kosten, per pathogeen in Nederland, 2024.

	Patiënten in surveillance	Zieken in algemene bevolking	Zieken door voedsel	Sterfgevallen	DALY	COI (M€)	COI per geval
<i>Campylobacter</i> spp.	4.735	55.000 (7.000 -150.000)	29.000	45 (30-62)	2.600	59	1.100
<i>Listeria monocytogenes</i>			88				
Perinataal	9	9		3	310	2	256.000
Acquired	110	110		10	88	3	33.000
<i>Salmonella</i> spp.	1.665	44.000 (4.000-140.000)	21.000	45 (39-51)	1.900	32	730
STEC O157	58	2.000 (220-9.000)	1.000	4 (2-7)	150	7	3.200
<i>Bacillus cereus</i>	-	54.000 (18.000-130.000)	40.000	0 (0-0)	33	14	260
<i>Clostridium perfringens</i>	-	170.000 (58.000-380.000)	123.000	5 (0,1-20)	200	37	210
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	290.000 (130.000-560.000)	226.000	7 (0,2-28)	220	76	260
Hepatitis A-virus	238	1.200 (750-1.900)	210	4 (2-6)	130	2	2.000
Hepatitis E-virus	102	590 (350-900)	390	7 (2-14)	230	3	5.800
Norovirus	4.291*	930.000 (620.000-1.300.000)	89.000	110 (45-210)	3.000	200	220
Rotavirus	921	180.000 (86.000-320.000)	4.900	32 (10-72)	950	69	380
<i>Cryptosporidium</i> spp.	94†	73.000 (22.000-180.000)	12.000	4 (0,1-20)	130	23	320
<i>Giardia</i> spp.	-	83.000 (41.000-170.000)	11.000	2 (0,1-9)	220	20	240
<i>Toxoplasma gondii</i>			490				
Congenitaal	-	310 (160-560)		11 (7-18)	1.500	16	52.000
Acquired	-	430 (200-740)		0 (0-0)	290	2	3.500

* In de periode juli 2023-juni 2024; † Sentinel-surveillance op basis van twee laboratoria.

Figuur 1. Incidentie (ziektegevallen per jaar), ziektelast (DALY's per jaar) en ernst per geval (DALY per 1.000 gevallen), per pathogeen in Nederland, 2024.



De kosten per ziektegeval zijn het hoogst voor perinatale listeriose (256.000 euro). Toxineproducerende bacteriën veroorzaken via voedsel naar schatting de meeste zieken in de bevolking. Het aandeel dat voedsel als transmissieroute inneemt, verschilt per ziekteverwekker.

In de afgelopen tien jaar had de coronapandemie het grootste effect op de incidenties. Door de reisrestricties en niet-farmaceutische interventies werd niet alleen de verspreiding van het coronavirus ingeperkt, maar ook dat van veel andere infectieziekten. Binnen de surveillances van bijvoorbeeld rotavirus, norovirus en hepatitis A werd in 2020 een afname van respectievelijk 81, 78 en 75 procent gezien [11]. Een uitzondering hierop vormt listeriose, waar geen afname in ziektegevallen werd gezien.

In de afgelopen jaren waren er nog een paar opvallende trends zichtbaar. In de periode 1984 tot 2020 daalde het aantal gerapporteerde patiënten met laboratoriumbevestigde salmonellose sterk van ongeveer 10.000 naar 700. Deze daling werd grotendeels bewerkstelligd door invoer van EU *Salmonella*-controleprogramma's op pluimveehou-

derijniveau, evenals door verbeteringen in de slachthygiëne, waardoor de besmettingsgraad van varkensvlees, kippenvlees en eieren werd verlaagd.

Sinds 2023 is er echter een sterke stijging zichtbaar van *Salmonella* Enteritidis-infecties. Deze stijging startte met een uitbraak in mei 2023, en het aantal infecties bleef daarna verder stijgen met een verscheidenheid aan *S. Enteritidis*-stammen. In de eerste maanden van 2026 lijkt het aantal patiënten met een *S. Enteritidis*-infectie af te nemen.

Ook bij hepatitis A was lange tijd een afname van het aantal meldingen zichtbaar. In 2004 waren er 432 meldingen, in 2015-2016 werden er nog maar 80-81 patiënten gemeld. In 2017 was er internationaal sprake van een uitbraak onder mannen die seks hebben met mannen (MSM). Ook in Nederland leidde dit tot een sterke toename naar 372 meldingen, waarbij bij 243 patiënten een uitbraakstam kon worden aangetoond. Ongeveer twee derde van deze patiënten identificeerde zich als MSM [12]. Daarna daalde het aantal meldingen opnieuw naar 163 in 2019 en 50 in 2020. Vervolgens steeg dit van 77 meldingen in 2021 naar 153 in 2023. In 2024 en 2025 waren dit er al 238 en 240.

In het laatste kwartaal van 2024 en eerste kwartaal van 2025 kwamen er twee voedselgerelateerde uitbraken voor met voor negen patiënten als mogelijke bron druiven en 24 als bron diepvries blauwe bessen. Het grootste deel van de stijging lijkt echter vooral te worden veroorzaakt door infecties die in het buitenland worden opgelopen.

Het aantal gemelde STEC-infecties is na de dip in 2020 met 323 zieken gestegen naar 642 tot 649 in 2024-2025, terwijl dit aantal tussen 2017 en 2019 lag tussen 392 en 487 zieken. Het vinden van oorzaken voor deze stijging is lastig aangezien er tussen 2021 en 2025 voor slechts 28 tot 33 procent van de gemelde zieken een stam beschikbaar was voor verdere typing.

Discussie

Veel van de zieken blijven onopgemerkt in de algemene bevolking. Alleen degenen die naar een arts gaan en getest worden, kunnen in een surveillancesysteem terecht komen. Op basis van deze meldingen en door gebruik van studies naar het voorkomen van infecties in de algemene bevolking, kan een jaarlijkse schatting gemaakt worden van het daadwerkelijke aantal ziektegevallen. Met ruim een half miljoen ziektegevallen door voedsel per jaar en bijna 1,9 miljoen voor deze ziekteverwekkers inclusief de overige transmissieroutes, geven voedselgerelateerde infecties een aanzienlijke ziektelast in Nederland. Zelfs in het geval van milde verschijnselen waarbij geen gebruikgemaakt wordt van de gezondheidszorg, leidt het nog steeds in de meeste gevallen tot ziekteverzuim van werk of school. In geval van kinderen moet daarnaast vaak een ouder verlof regelen om voor het kind te zorgen. De kosten worden dan ook geschat op zo'n 566 miljoen euro per jaar.

De stijging van *Salmonella* Enteritidis-infecties startte met een uitbraak in mei 2023. *S. Enteritidis* heeft een primair reservoir in pluimvee, vooral leghennen. Uitbraakonderzoek leidde naar kippenvoer waarin eierschalen waren verwerkt [13]. De eierschalen waren onvoldoende behandeld om eventuele aanwezige *Salmonella* af te doden. Gebruik van dit kippenvoer in de leghensector zorgde vervolgens voor besmette tafeleieren in de supermarkt. Tussen mei 2023 en september 2025 behoorden 227 patiënten op basis van *whole genome sequencing* (WGS) tot de uitbraak, waaronder 151 patiënten in 2023. Na interventie door de NVWA bij de voerproducent nam het aantal

patiënten met deze specifieke uitbraakstam af. Het aantal leghenbedrijven dat in een jaar positief was voor *S. Enteritidis* lag tussen 2012 en 2022 altijd onder de door de EU gestelde wettelijke grens van twee procent. In 2023 was dit 3,5 procent, en het aantal steeg verder in 2024 en 2025 naar 4,0 en 4,8 procent. Eind 2025 werden extra bestrijdingsmaatregelen getroffen: bij leghennen jonger dan 65 weken werd de testfrequentie verhoogd van elke 15 weken naar acht weken, en bij leghennen van 65 weken en ouder van acht weken naar vier weken. Daarnaast krijgen koppels tussen 50 en 60 weken een boostervaccinatie tegen *Salmonella*. Tot slot is er een hygiëneprotocol opgesteld met aandacht voor hygiëne op de boerderij en bioveiligheid. In de eerste maanden van 2026 lijkt zowel het aantal besmettingen binnen bedrijven als het aantal patiënten met een *S. Enteritidis*-infectie af te nemen. Niet alleen voor *Salmonella* maar ook voor STEC en *L. monocytogenes* worden WGS-data uitgewisseld. Het gaat hierbij om isolaten verzameld uit niet-humane bronnen (onder andere voedsel) en van patiënten tussen Wageningen Food Safety Research (WFSR), die de laboratoriumtesten namens de NVWA uitvoert, en het RIVM. Binnen de *Listeria*-surveillance leidt dit tot het regelmatig detecteren van links tussen voedselproducten en patiënten [14]. De NVWA kan hier vervolgens op acteren met gericht advies en waar nodig acties bij de betreffende productielocaties. De data hebben inzichtelijk gemaakt dat persistentie van stammen in productielocaties regelmatig voorkomt, maar dat deze stammen alsnog geëlimineerd kunnen worden. Er is eenzelfde database voor STEC. Hier is echter weinig overlap tussen de humane en niet-humane isolaten, waardoor er zelden aanwijzingen zijn voor een verband tussen besmette producten en zieken [15]. Mogelijke verklaringen variëren van nog onbekende bronnen van STEC, invloed van andere transmissieroutes zoals reizen en mens-op-menscontact en kortdurende besmettingen, tot problematiek rondom detectie en isolatie van STEC. Op Europees niveau worden jaarlijks de incidentiecijfers van voedselgerelateerde ziekteverwekkers verzameld. Daartoe zijn per ziekteverwekker gestandaardiseerde criteria opgesteld [16]. De wijze en uitvoering van surveillance worden echter bepaald door de individuele lidstaten, en zijn mede afhankelijk van de diagnostische mogelijkheden en de organisatie van de gezondheidszorg en volksgezondheid. Een vergelijking van het aantal laboratoriumbevestigde

gevallen per 100.000 inwoners in Nederland met die in België, Denemarken, Duitsland en Frankrijk laat hogere incidenties voor campylobacteriose en listeriose zien in de ons omliggende landen in de afgelopen jaren (2022-2024) [17]. Salmonellose komt in Duitsland in ongeveer dezelfde mate voor als in Nederland, terwijl de incidenties in België, Denemarken en Frankrijk opnieuw hoger liggen. Het aantal STEC-infecties lag hoger in België, Denemarken en Duitsland in 2024, maar was lager in België (2023 en 2022) en Duitsland (2022) ten opzichte van de incidenties in Nederland in deze jaren. Dat is opvallend aangezien het aantal STEC-infecties in Nederland in de afgelopen jaren alleen maar gestegen is. In Europa als geheel is ook een stijging in de incidentie van STEC-Infecties te zien in de jaren na de coronapandemie [17].

Een deel van de stijging in STEC-infecties in Europa is te verklaren door de overstap van traditionele kweek naar moleculaire methoden [17]. In Nederland is PCR echter al de standaardmethode bij de diagnostiek voor STEC, en dit kan de recente stijging dus niet verklaren. Door het lage percentage van ongeveer 30 procent van de cases binnen de STEC-surveillance waarvoor een isolaat beschikbaar is voor sequencing, is het extra lastig om clusters te detecteren, bronnen te vinden en trends te zien. Door het dalende aantal MML's dat STEC kweekt na een positieve PCR, is het sinds 2023 ook mogelijk om STEC-positieve feces in te sturen naar het RIVM, waar de kweekstap voor sequencing wordt uitgevoerd.

Niet alle infectieziekten worden gemonitord via surveillancesystemen. Daardoor is er bijvoorbeeld weinig informatie beschikbaar over het voorkomen van de toxine-producerende bacteriën *B. cereus*, *C. perfringens* en *S. aureus*. Bijbehorende ziektebeelden worden gekenmerkt door acute, maar kortdurende symptomen en zijn zelflimiterend. Als gevolg daarvan wordt zelden een arts geraadpleegd en is de kans dat diagnostiek wordt aangevraagd navenant lager. Dergelijke ziekteverwekkers zijn daarmee lastig via surveillance te volgen. Een andere categorie waarvoor weinig tot geen surveillance bestaat, zijn de parasieten waaronder *T. gondii*, *Giardia* spp. en *Cryptosporidium* spp. Lange tijd was er weinig aandacht voor parasitaire voedselgerelateerde ziekteverwekkers. Recent is er een onderzoek gestart om retrospectief te kijken naar de incidentie van een aantal parasieten in Nederland, waaronder de drie bovengenoemde. Voordat een

nieuwe surveillance wordt opgezet, moet echter eerst uitgezocht worden of de baten (onder andere handelingsperspectief, voorkómen van ziekten, detectie van uitbraken, monitoring van ernstige ziekte) opwegen tegen de lasten (tijd, geld, beschikbare middelen en personeel).

Dankbetuiging

De data gepresenteerd in dit artikel worden voornamelijk verkregen door analyse van surveillance-data waaraan vele organisaties, laboratoria en individuen een bijdrage hebben geleverd. De auteurs willen daarom de medisch-microbiologische laboratoria (MML's) die participeren in nationale surveillanceactiviteiten voor entero-intestinale infecties bedanken voor hun medewerking, evenals artsen en GGD'en die informatie verzamelen in het kader van de meldplicht.

Referenties

- Chlebicz A, Slizewska K. Campylobacteriosis, Salmonellosis, Yersiniosis, and Listeriosis as Zoonotic Foodborne Diseases: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5). doi:10.3390/ijerph15050863.
- Kirk MD, Pires SM, Black RE, et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Med*. 2015;12(12):e1001921. doi:10.1371/journal.pmed.1001921.
- Newell DG, Koopmans M, Verhoef L, et al. Food-borne diseases - The challenges of 20 years ago still persist while new ones continue to emerge. *Int J Food Microbiol*. 2010;139(Suppl. 1):S3-S15. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2010.01.021.
- Lund BM. Microbiological Food Safety for Vulnerable People. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(8):10117-32. doi:10.3390/ijerph120810117.
- Havelaar AH, Haagsma JA, Mangen MJ, et al. Disease burden of foodborne pathogens in the Netherlands, 2009. *Int J Food Microbiol*. 2012;156(3):231-8. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2012.03.029.
- Friesema I, Beninca E, Pijnacker R, et al. Voedselgerelateerde en overige enterale infecties in Nederland. Jaarrapportage 2024. Bilthoven: RIVM 2025. Rapportnummer: 2025-0098. doi:10.21945/RIVM-2025-0098.
- Mangen MJ, Bouwknegt M, Friesema IH, et al. Cost-of-illness and disease burden of food-related pathogens in the Netherlands, 2011. *Int J Food Microbiol*. 2015;196:84-93. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2014.11.022.
- Altorf-van der Kuil W, Schoffelen AF, de Greeff SC, et al. National laboratory-based surveillance system for antimicrobial resistance: a successful tool to support the control of antimicrobial resistance in the Netherlands. *Euro Surveill*. 2017;22(46). doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00062.
- Havelaar AH, Galindo AV, Kurowicka D, Cooke RM. Attribution of foodborne pathogens using structured expert elicitation. *Foodborne Pathog Dis*. 2008;5(5):649-59. doi:10.1089/fpd.2008.0115.
- Wijnen LI, Nane GF, Beninca E, et al. Source attribution of foodborne pathogens in the Netherlands using structured expert

elicitation. *Int J Food Microbiol*. 2026;454:111735. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2026.111735.

11. Pijnacker R, Mughini-Gras L, Verhoef L, van den Beld M, Franz E, Friesema I. Impact of non-pharmaceutical interventions during the COVID-19 pandemic on pathogens transmitted via food in the Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2024;152:e130. doi:10.1017/S0950268824000815.

12. Friesema IH, Sonder GJ, Petrignani MW, et al. Spillover of a hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) to the general population, the Netherlands, 2017. *Euro Surveill*. 2018;23(23):pii=1800265. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.23.1800265.

13. Adriaansens DL, van den Berg OE, Lanzl MI, et al. The role of contaminated eggshells used in poultry feed in a diffuse nationwide outbreak of *Salmonella* Enteritidis, the Netherlands, 2023 to 2025. *Euro*

Surveill. 2026;31(9). doi:10.2807/1560-7917.ES.2026.31.9.2500603.

14. Friesema IHM, Verbart CC, van der Voort M, et al. Combining whole genome sequencing data from human and non-human sources: tackling *Listeria monocytogenes* outbreaks. *Microorganisms*. 2023;11(11). doi:10.3390/microorganisms11112617.

15. Friesema IH, van der Voort M, Wit B, et al. Cross-sectoral genomic surveillance reveals a lack of insight in sources of human infections with Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, the Netherlands, 2017 to 2023. *Euro Surveill*. 2024;29(49). doi:10.2807/1560-7917.ES.2024.29.49.2400264.

16. ECDC. EU case definitions 2025 [cited 22 april 2026]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics/eu-case-definitions>.

17. EFSA, ECDC. The European Union One Health 2024 Zoonoses Report. *EFSA Journal*. 2025;23:e9759. doi:10.2903/j.efsa.2025.9759.

Registratie van vaccins in Europa: de goedkeuring van Capvaxive®

Robine Donken, Elly Vereyken, Ingrid Schellens, Leonoor Wijnans

Samenvatting

In dit overzichtsartikel gaan we in op de procedures waarbij handelsvergunningen voor nieuwe vaccins worden beoordeeld in Europa. Dit gaat via een door de European Medicines Agency geregisseeerde samenwerking tussen de verschillende lidstaten, waarbij een multidisciplinaire groep van experts (kwaliteit, non-klinisch, klinisch) een diepgaande beoordeling van het dossier uitvoert. Een hoofdrol in de beoordelingen is hierbij voor teams die werkzaam zijn bij nationale autoriteiten zoals het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

De interactie tussen de farmaceutische bedrijven die nieuwe vaccins ontwikkelen en de regulatoire autoriteiten begint idealiter al ver voor een aanvraagprocedure in de vorm van wetenschappelijk advies. Ook lang na een initiële goedkeuring blijven de autoriteiten betrokken middels geneesmiddelbewaking en het beoordelen van variaties.

Aan de hand van een recent goedgekeurd pneumokokkenvaccin, Capvaxive®, wordt de lezer meegenomen langs de aspecten van een centrale registratieprocedure voor nieuwe vaccins.

Summary

This article discusses the procedures by which new vaccines are assessed during marketing authorization applications in Europe. The in-depth evaluation of the dossier occurs through a European Medicines Agency coordinated collaboration between the various Member States with input from a multidisciplinary group of experts (quality, non-clinical, and clinical). A key role in these evaluations is played by assessor teams working at national authorities such as the Medicines Evaluation Board (in Dutch: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen).

The interaction between pharmaceutical companies developing new vaccines and regulatory authorities ideally begins well before a marketing authorization application is submitted in the form of scientific advice. Even long after initial approval, the authorities remain

involved through pharmacovigilance activities and the assessment of variations.

In this publication, the reader will be guided through the key aspects of a centralised marketing authorization procedure for new vaccines, using the recently approved pneumococcal vaccine Capvaxive® as an example.

Introductie

Voor artsen en onderzoekers klinkt “Europa heeft het vaccin goedgekeurd” misschien alsof één enkele instantie ergens in Brussel een stempel heeft gezet. In werkelijkheid is de vergunningverlening voor vaccins in Europa een zorgvuldig gechoreografeerde samenwerking tussen verschillende Europese nationale autoriteiten en een centrale coördinator, het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA). In dit overzichtsartikel willen wij inzicht geven in hoe het proces verloopt, welke stappen er doorgaans genomen worden, en wie welke rol vervult. Dit doen we aan de hand van de recente goedkeuring van het 21-valent geconjugeerde pneumokokkenvaccin Capvaxive®.

Het Europees Geneesmiddelenbureau: dirigent, geen solist

Het epicentrum van de Europese geneesmiddelregulering is sinds 2019 gehuisvest in Amsterdam. Het EMA heeft een rol in de coördinatie van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen die via de gecentraliseerde procedure worden toegelaten - een route die verplicht is voor veel vaccins (zie *tabel 1, pagina 116*).

Dutch Medicines Evaluation Board, Utrecht, dr. R. Donken, dr. E. Vereyken, dr. I. Schellens, dr. L. Wijnans; allen zijn klinisch beoordelaar. Correspondentieadres: R. Donken (r.donken@cgb-meb.nl).

Disclaimer: The views expressed in this article are the personal views of the author(s) and may not be understood nor quoted as being made on behalf of, or reflecting the position of their organizations.

Tabel 1. Verschillende routes voor de aanvraag van een handelsvergunning voor een vaccin in Europa [1].

Type procedure	Goedkeuring voor welke landen	Aanvraag beoordeeld door	Afgifte handelsvergunning door
Nationale procedure	Één specifieke lidstaat	NRA	NRA
Gedecentraliseerde procedure (Geneesmiddel is nog niet in EU is toegelaten)	Meerdere lidstaten tegelijk	De NRA van één lidstaat (referentielidstaat) leidt de beoordeling, de anderen volgen.	NRA van deelnemende lidstaten
Procedure van wederzijdse erkenning (Geneesmiddel is in al toegelaten in ten minste één EU-lidstaat)	Meerdere lidstaten	Beoordeling heeft reeds plaatsgevonden door NRA van één lidstaat. Andere lidstaten stemmen ermee in de vergunning te erkennen.	NRA van deelnemende lidstaten
Centrale procedure ¹	Alle Europese lidstaten	EMA coördineert de aanvraag, beoordeling vindt plaats door NRA. CHMP met vertegenwoordigers uit alle lidstaten velt een oordeel.	Europese Commissie, geldig voor de hele EU

CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use, EMA = European Medicines Agency, NRA = nationale registratieautoriteit. ¹ Een aantal typen geneesmiddelen mag in Europa enkel centraal beoordeeld worden, waaronder geneesmiddelen geproduceerd met specifieke biotechnologische technologieën, zoals recombinante technologie [2]. Veel vaccins worden daarom geregistreerd via de centrale route.

Belangrijk is dat het EMA de gegevens in het dossier zelf niet beoordeelt. Het EMA biedt het kader, tijdslijnen en organisatie die de nationale experts in staat stellen hun beoordeling op een gecoördineerde en transparante manier te doen.

Nationale autoriteiten: waar de wetenschap wordt beoordeeld

Iedere lidstaat in Europa heeft een nationale geneesmiddelenautoriteit. In Nederland vervult het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) samen met het bijbehorende agentschap (aCBG) deze rol [1,3].

Instanties zoals het CBG hebben een dubbele rol. Nationaal reguleren zij geneesmiddelen binnen hun eigen land. Voor Nederland ligt de nationale besluitvorming bij het College. Op Europees niveau leveren de nationale autoriteiten de expertise en nemen zij de sleutelverantwoordelijkheid voor de beoordeling van producten waarvoor in meerdere landen tegelijkertijd goedkeuring wordt aangevraagd via de centrale route bij het EMA.

De CHMP: waar de besluiten worden genomen

Bij het EMA vindt het inhoudelijke proces plaats binnen het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). Het comité adviseert de Europese Commissie over de toelating, kwaliteitscontrole en veiligheid van medicijnen, waarbij continu de voordelen van in dit geval een vaccin worden afgewogen tegen de mogelijke risico's [4].

De CHMP bestaat uit experts die door elke EU-lidstaat worden voorgedragen. Ook Nederland wordt hierin vertegenwoordigd. De CHMP komt één keer per maand bijeen, op locatie of online. Tijdens een vier dagen durende vergadering worden diverse lopende aanvragen voor nieuwe geneesmiddelen en andere procedures besproken.

Voor elke nieuwe gecentraliseerde aanvraag wijst de CHMP een rapporteur en een co-rapporteur aan, afkomstig van twee verschillende nationale autoriteiten. Deze rapporteurs zijn de primaire wetenschappelijke beoordelaars. De rapporteurs-teams:

- voeren de diepgaande beoordeling van het dossier uit;
- stellen de eerste beoordelingsrapporten op;
- signaleren belangrijke bezwaren en vragen;
- en sturen de wetenschappelijke discussie binnen de CHMP.

De landen die niet optreden als rapporteur dan wel co-rapporteur kijken mee in de beoordeling en leveren commentaar op de beoordelingen van de rapporteurs. Ze kunnen bijvoorbeeld aanvullende vragen stellen, maar ook kunnen ze aangeven dat ze het wel of niet eens zijn met de conclusies van de rapporteurs. Dit wordt vervolgens in de vergaderingen van de CHMP bediscussieerd. Eerst wordt geprobeerd consensus te

bereiken. In de uitzonderlijke gevallen wanneer dit niet lukt en er een (of meerdere) land(en) is (zijn) dat het echt niet eens is met de meerderheidsstem, kan dit land divergent gaan. Dit afwijkende standpunt wordt vermeld in de opinie die op de EMA-website gepubliceerd wordt.

Bij centrale procedures voor vaccins in Europa is dus een scala aan experts uit verschillende landen betrokken bij de beoordeling van de kwaliteit, preklinische en klinische gegevens. De hoofdrol van het beoordelingswerk ligt bij de teams van beoordelaars die werkzaam zijn bij nationale autoriteiten zoals het CBG.

Capvaxive: een bijzonder geconjugiseerd pneumokokkenvaccin

Streptococcus pneumoniae veroorzaakt luchtweg- en invasieve infecties en kent meer dan 90 serotypen, waarvan een kwart verantwoordelijk is voor de meeste ziektelast. De infectie leidt met name tot ziekte bij jonge kinderen, ouderen en mensen met een verzwakt immuunsysteem. Alle vaccins tegen pneumokokken werken door het opwekken van antistoffen die zorgen voor opsonisatie, fagocytose en vernietiging van pneumokokken. Toepassing van geconjugeerde pneumokokkenvaccins heeft de ziekte sterk teruggedrongen, maar leidt ook tot een relatieve toename van ziektelast door niet-vaccinaserotypen (de zogeheten 'serotype replacement') [5,6]. De afgelopen jaren zijn diverse nieuwe geconjugeerde vaccins geregistreerd die bescherming bieden tegen een steeds breder spectrum aan serotypen (zie *tabel 2, pagina 121*).

De 13-, 15- en 20-valente vaccins, Prevenar13, Vaxneuvance en Prevenar20, zijn bedoeld voor zowel vaccinatie van kinderen als volwassenen, onder wie ouderen [7-9]. Capvaxive, PCV21, is een 21-valent geconjugerd vaccin dat specifiek is gericht op de serotypen die verantwoordelijk zijn voor de grootste ziektelast bij oudere volwassenen [10,11]. De ziektelast van invasieve pneumokokkenziekte is het hoogst bij 60- tot 79-jarigen (circa 1.400 gevallen per jaar) [12], vooral door serotypen die niet door de 13-, 15-, en 20-valente geconjugeerde vaccins worden gedekt [13,14]. De gekozen serotypen in Capvaxive zijn gebaseerd op de epidemiologie bij oudere volwassenen. Dit maakt het een uniek vaccin, maar

brengt ook specifieke uitdagingen met zich mee voor de evaluatie van de werkzaamheid. Om te bepalen of een nieuw pneumokokkenvaccin werkt, kun je geen gerandomiseerde studies doen met klinische eindpunten. Gezien de beschikbaarheid van werkzame vaccins is het onethisch om de controlegroep geen pneumokokkenvaccin aan te bieden. Vanwege het succes van de bestaande vaccins op de incidentie van pneumokokkenziekte is het niet mogelijk om een vergelijkende studie te doen met een geregistreerd vaccin, waarin je kijkt of het nieuwe vaccin net zo effectief is tegen infecties die zijn veroorzaakt door deze serotypen.

Wat wel kan is iets dat we 'immunobridging' noemen: je slaat een brug naar de werkzaamheid van een geregistreerd vaccin door het aantonen dat het nieuwe vaccin een vergelijkbare immuunrespons opwekt als het geregistreerde vaccin in een vergelijkbare populatie [15,16]. Omdat het statistisch gezien onmogelijk is om aan te tonen dat twee responsen exact hetzelfde zijn, moet worden aangetoond dat de respons tegen het nieuwe vaccin niet slechter is dan het geregistreerde vaccin met een vooraf vastgestelde marge: een non-inferioriteitstudie [17]. Dit kan natuurlijk alleen voor die serotypen die overlappen tussen de twee vaccins. Voor serotypen die alleen in het nieuwe vaccin zitten, moet een afdoende immuunrespons worden aangetoond, waarbij het kan variëren wat gezien wordt als afdoende.

Voorwaarde voor de immunobridging is dat de immuunrespons bepaald wordt aan de hand van een marker die correleert met bescherming. Voor pneumokokkenvaccins is de *in vitro* opsonophagocytic killing assay (OPA) geaccepteerd als een betrouwbaar primair, functioneel relevant eindpunt voor immunogeniciteitsstudies bij volwassenen [18]. Met de OPA-assay wordt de hoeveelheid antistoffen gemeten die in staat is een pneumokokserotype te opsoniseren ('binden aan het kapsel') en uiteindelijk te lyseren ('killing'), na Fc-receptorgemedieerde fagocytose door granulocyten. We weten echter niet welke OPA-antistofconcentratie of titer er nodig is voor bescherming. Het is dan ook niet zeker of en hoe een statistisch superieure immuunrespons voor bijvoorbeeld de unieke serotypen in Capvaxive zich vertaalt in effectiviteit van het vaccin.

De rol van wetenschappelijk advies

Even een stap terug. Tegen de tijd dat de aanvraag bij EMA voor Capvaxive werd ingediend, en de

rapporteurs werden aangesteld, waren er al belangrijke stappen gezet.

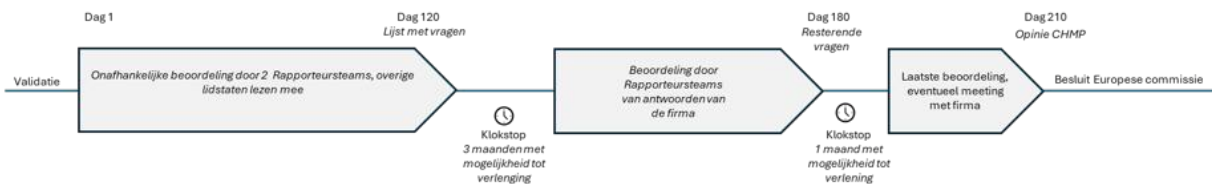
Aangezien de klinische studies ten tijde van een vergunningsaanvraag doorgaans zijn afgerond en het dossier daarmee grotendeels definitief is, kunnen problemen in de studieopzet die op dat moment worden geconstateerd, niet meer adequaat worden opgelost. Daarom worden farmaceutische bedrijven aangemoedigd om reeds in een vroeg stadium van de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel wetenschappelijk advies in te winnen, idealiter op een moment dat de plannen nog flexibel zijn. Tijdens zo'n wetenschappelijk advies kunnen ontwikkelaars hun plannen met de regulatoire autoriteiten bespreken, en kan getoetst worden of de voorgestelde studies de juiste informatie zullen opleveren waarmee de uiteindelijke baten/risico-afweging kan worden gemaakt. Wetenschappelijk advies is niet bindend voor de firma's, maar het zorgvuldig opvolgen kan de uiteindelijke beoordeling soepeler en sneller laten verlopen, er is minder risico op vertraging en afwijzing in een aanvraagprocedure [22,23].

Op Europees niveau wordt wetenschappelijk advies aangeboden door het EMA via de Werkgroep Wetenschappelijk Advies (Scientific Advice Working Party, SAWP). Doorgaans zijn de beoordelaars van nationale autoriteiten hierbij betrokken, waaronder het beoordelingsteam van het CBG. Daarnaast kan bij de diverse nationale regulatoire autoriteiten ook nationaal wetenschappelijk advies worden aangevraagd.

Belangrijk is dat wetenschappelijk advies geen voorafgaande goedkeuring is en geen garantie op succes. Toezichhouders keuren geen protocollen goed en beloven geen positieve uitkomst. In plaats daarvan delen zij hun actuele wetenschappelijke en regelgevende inzichten over verschillende aspecten van het registratiedossier.

Tijdens wetenschappelijk adviesprocedures voor Capvaxive is onder andere advies gevraagd over het kwaliteitsdossier, het non-klinische datapakket en het ontwerp van klinische studies. Zo is bijvoorbeeld gesproken over de geschiktheid van het fase III-klinisch programma, waarbij met name input is gegeven op de voorgestelde dosering, de vaccins waarmee Capvaxive in de verschillende studies werd vergeleken, de eindpunten en de studiepopulaties [24]. Voor Capvaxive betekende de afstemming van bovengenoemde onderwerpen tijdens wetenschappelijke adviesprocedures dat het totale ontwikkelingsprogramma goed aansloot bij de

Figuur 1. Reguliere tijdslijn voor beoordeling van nieuwe geneesmiddelen door CHMP.



verwachtingen van de autoriteiten en de relevante gegevens bevatte die noodzakelijk waren voor de beoordeling van de baten en risico's van dit nieuwe geconjugerd pneumokokkenvaccin.

De aanvraag: beoordeling van de data

Nadat een aanvraag is ingediend en rapporteurs zijn aangewezen door het EMA, kan de beoordeling van start. De aanvrager dient een dossier in om te onderbouwen dat hun geneesmiddel van goede kwaliteit is, voldoende werkzaam is en een acceptabel veiligheidsprofiel heeft gezien die werkzaamheid. Deze dossiers zijn vaak omvangrijk, zo omvatte het dossier van Capvaxive meer dan 10.000 pagina's.

De door de firma aangeleverde dossiers bevatten vaak meerdere klinische studies. In het geval van Capvaxive bestond het klinische deel van het dossier uit zeven verschillende studies. Een dosisbepalingsstudie en zes fase III-immunogeniciteitsstudies [24].

Centraal in de beoordeling van de CHMP staat de 'benefit-risk' ofwel de baten-risicoafweging. In deze afweging worden de positieve effecten van een geneesmiddel in kaart gebracht evenals eventuele onzekerheden of beperkingen rondom die positieve effecten. Hetzelfde gebeurt voor de risico's - de geziene bijwerkingen - evenals eventuele onzekerheden rondom de veiligheidsgegevens. De epidemiologie van pneumokokken wordt beperkt meegenomen in het beoordelingsproces, omdat dit dynamisch is en zowel over de tijd als per land verschilt. De reguliere totale beoordelingstijd, vanaf validatie tot het komen van een opinie, beslaat in principe 210 dagen verdeeld over drie beoordelingsrondes (zie figuur 1).

Op dag 210 moet de CHMP tot een besluit komen, de zogeheten opinie. Een samenvatting van de beoordelingsrapporten, het European Public Assessment Report (EPAR), wordt na goedkeuring openbaar gepubliceerd op de EMA-website om inzicht te verschaffen in het beoordelingsproces en de

gemaakte afwegingen. Gedurende de beoordeling wordt door de CHMP ook de Summary of Product Characteristics (SmPC) vastgesteld. Hierin staan voor de voorschrijver en apotheker de belangrijkste productkenmerken en wetenschappelijke gegevens genoemd.

De twee belangrijkste fase III-studies in het Capvaxive-dossier, V116-003 en V116-010, includeerden in totaal meer dan 4000 volwassenen, voornamelijk ouderen, en werden uitgevoerd op verschillende geografische locaties wereldwijd. Mede hierdoor worden deze studies als klinisch relevant beschouwd voor de beoogde doelpopulatie.

30 dagen na vaccinatie lieten de studies zien dat Capvaxive effectief is in het stimuleren van de aanmaak van antistoffen tegen de 21 verschillende serotypen in het vaccin die zorgen voor destructie van deze pneumokokken, de OPA-respons. De door Capvaxive opgewekte OPA-responsen werden ook vergeleken met die van twee goedgekeurde pneumokokkenvaccins: Prevenar20 en Pneumovax23, die respectievelijk 10 en 12 serotypen delen met Capvaxive. In beide studies werd aangetoond dat Capvaxive een non-inferieure immuunrespons opwekt voor de gedeelde serotypen ten opzichte van Prevenar20 en Pneumovax23.

Superieure immuunresponsen werden gezien voor bijna alle serotypen die uniek zijn voor Capvaxive, behalve serotype 15C. Dit zou mogelijk veroorzaakt kunnen worden door kruisreactiviteit tussen serotypen 15C en 15B, die erg op elkaar lijken. Voor de niet gedeelde serotypen kan het niveau van effectiviteit echter niet worden afgeleid uit het meten van de immuunrespons.

Daarnaast werd voor een aantal gedeelde serotypen met Prevenar20 een numeriek lagere (maar non-inferieure) immuunrespons waargenomen. Ook hiervan is onbekend wat dit betekent voor de effectiviteit.

Wat de beoordeling complexer maakte, is dat er voor Prevenar20 nog geen werkzaamheidsdata zijn. Prevenar20 is zelf ook geregistreerd op immunobridging – ditmaal in vergelijking met Prevenar13.

Doordat in elke non-inferioriteitsvergelijking in theorie een halvering van de immunogeniciteit kan worden geaccepteerd en er daadwerkelijk numeriek lagere immuunresponsen zijn waargenomen, was er, ondanks het aantonen van non-inferioriteit in de studie, onzekerheid over het niveau van de werkzaamheid. Dit is de voornaamste discussie rondom deze registratie geweest.

Hoewel de mate van beschermend effect dus onzeker was, achtte de CHMP het op basis van de kennis rondom geconjugeerde pneumokokkenvaccins redelijk om aan te nemen dat de door Capvaxive opgewekte immuunrespons bescherming zal bieden tegen pneumokokkenziekte. Wel heeft de CHMP de fabrikant gevraagd om de werkzaamheid na registratie te volgen.

Het veiligheidsprofiel dat werd gezien in de studies was vergelijkbaar aan dat van reeds goedgekeurde pneumokokkenvaccins. Veelvoorkomende bijwerkingen waren mild tot matig, zoals pijn op de injectieplaats, vermoeidheid, hoofdpijn en spierpijn.

Gezien de hierboven beschreven immuunrespons en de te verwachten klinische bescherming tegen een breed scala aan serotypen die relevant zijn voor de doelpopulatie, en gezien het relatief milde bijwerkingenprofiel dat was vastgesteld bij een grote hoeveelheid deelnemers aan de studies is de CHMP dan ook tot de conclusie gekomen dat de positieve effecten opwegen tegen de mogelijke nadelige effecten en onzekerheden. Een positieve opinie voor Capvaxive werd afgegeven op 30 januari 2025 [24], de handelsvergunning werd vervolgens verleend door de EC op 24 maart 2025 [10].

Na goedkeuring: rol van EMA en CBG gaat door

Ook na goedkeuring blijft er sprake van betrokkenheid door de regulatoire autoriteiten, zoals het CBG en het EMA.

Een belangrijk onderdeel is de zogeheten ‘farmacovigilantie’ met als doel bijwerkingen te identificeren. Sommige bijwerkingen worden pas duidelijk wanneer vaccins op grote schaal worden toegediend en zijn te zeldzaam om te detecteren in

klinische studies. Soms worden tijdens de aanvraag tot een handelsvergunning afspraken gemaakt om na goedkeuring verder onderzoek te doen naar specifieke potentiële bijwerkingen. Er kunnen echter ook spontaan meldingen worden gedaan door voorschrijvers en gebruikers van geneesmiddelen. In Nederland worden deze meldingen verzameld door het LAREB. Signalen van mogelijke bijwerkingen worden besproken door het Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) van het EMA, waarna verschillende maatregelen kunnen volgen.

Ook kan de firma na de initiële goedkeuring vragen om bijvoorbeeld de indicatie uit te breiden of om de tekst in de SmPC aan te passen. Dit gebeurt via zogeheten ‘variëaties’. Ondanks de recente registratie van Capvaxive hebben er al verschillende variëaties plaatsgevonden, onder meer om tekst in de SmPC op te nemen over een studie uitgevoerd bij mensen met een verhoogd risico voor pneumokokkenziekte en om de houdbaarheidstermijn te verlengen [25].

Eveneens kunnen bij goedkeuring bepaalde aanbevelingen worden opgelegd aan de firma, zoals de vraag om werkzaamheid na registratie te volgen. Deze vraag wordt bij het goedkeuren van vaccins op basis van immunobridging regelmatig gesteld. Op dit moment is er nog geen informatie over werkzaamheid in de praktijk [24].

Tot slot

We hopen dat we in dit artikel hebben verduidelijkt hoe de registratie van vaccins in Europa verloopt en dat dit geen beslissing is van één enkele instantie, maar het resultaat van intensieve samenwerking van experts uit verschillende landen, waaronder experts vanuit het CBG. Dit proces wordt gefaciliteerd door het EMA, wiens wetenschappelijk comité, de CHMP, de uiteindelijke opinie over een handelsvergunning afgeeft. Door al vroeg in de ontwikkeling betrokken te zijn via wetenschappelijk advies wordt er niet alleen voor gezorgd dat de beoordeling van aanvragen relatief soepel verloopt. Het zorgt er ook voor dat de juiste gegevens in het dossier aanwezig zijn om te waarborgen dat elk vaccin dat op de markt komt voldoet aan de hoogste normen van kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Ook na goedkeuring blijven de autoriteiten de veiligheid en werkzaamheid van de vaccins volgen.

Tabel 2. Overzicht van serotypen in geregistreerde pneumokokkenvaccins in Europa.

Pneumo- kokken- vaccins		Pprevnar7 ^a PCV7 [19]	Synflorix PCV10 [20]	Prevenar13 PCV13 [9]	Vaxneuvance PCV15 [8]	Prevenar20 ^b PCV20 [7]	Pneumovax23 ^c [21] PPV23	Capvaxime PCV21 [10]
Indicatie ^d		K	K	K & V	K & V	K & V	K & V	K ^e & V
Serotype	1		•	•	•	•	•	
	2						•	
	3			•	•	•	•	•
	4	•	•	•	•	•	•	
	5		•	•	•	•	•	
	6A			•	•	•		•
	6B	•	•	•	•	•	•	
	7F		•	•	•	•	•	•
	8					•	•	•
	9V	•	•	•	•	•	•	
	9N						•	•
	10A					•	•	•
	11A					•	•	•
	12F					•	•	•
	14	•	•	•	•	•	•	
	15A							•
	15B					•	•	
	15C							•
	16F							•
	17F						•	•
	18C	•	•	•	•	•	•	
	19A			•	•	•	•	•
	19F	•	•	•	•	•	•	
	20						•	
	20A							•
	22F				•	•	•	•
	23A							•
	23B							•
	23F	•	•	•	•	•	•	
	24F							•
	31							•
	33F				•	•	•	•
	35B							•

a De registratie van Prevnar7 is inmiddels op verzoek van de firma doorgehaald.

b Voorheen Apexxnar.

c Pneumovax23 is een ongeconjugueerd pneumokokkenvaccin dat niet centraal is geregistreerd in Europa.

d Afkortingen indicatie: k = kinderen, v = volwassenen.

e Enkel geïndiceerd voor kinderen tussen 2 tot 18 jaar die eerder een primair pediatrisch pneumo-kokkenschema hebben voltooid.

Referenties

1. Visser BJ, Korevaar DA, Mokhles MM, Vermeer-Pragt W, de Boer A, Giezen TJ. Hoe bereikt een nieuw geneesmiddel de patient. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2020;164.
2. European Medicines Agency - Authorisation of Medicines. 2026; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>.
3. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen - Handelsvergunning geneesmiddelen voor mensen. 2026 17-2-2026; Available from: <https://www.cbg-meb.nl/onderdelen/handelsvergunning-geneesmiddelen-voor-mensen>.
4. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2026 26-2-2026; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>.
5. Wulfraat MT, van de Weijer NG, Wijmenga-Monsuur AJ, et al. Evolving pneumococcal epidemiology and vaccine impact in the Netherlands, 2004-2024: Carriage and invasive disease. *J Infect*. 2025;91(6):106658.
6. Sgrulletti M, Mastrototaro MF, Beni A, et al. Toward Universal Protection: A Comprehensive Review of Pneumococcal Disease, Emerging Vaccination Challenges and Future Perspectives. *Vaccines (Basel)*. 2025;13(12).
7. European Medicines Agency EPAR Product Information Prevenar20. 2022; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-20-epar-product-information_nl.pdf.
8. European Medicines Agency EPAR Product Information Vaxneuvance. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_nl.pdf.
9. European Medicines Agency EPAR Product Information Prevenar13. 2026; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_en.pdf.
10. European Medicines Agency EPAR Product Information Capvaxive. 2025; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capvaxive-epar-product-information_nl.pdf.
11. Platt HL, Bruno C, Buntinx E, Pelayo E, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, V116 (STRIDE-3): a randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(10):1141-50.
12. RIVM, LCI Richtlijn - Pneumokokkenziekte 2019.
13. Gezondheidsraad, Vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken. 2023.
14. Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis (AmsterdamUMC/RIVM) Bacterial meningitis in the Netherlands; annual report 2024, Amsterdam 2025. Chapter 6. Page 36-44.
15. Cruz P, Lam JM, Abdalla J, et al. Immunobridging Trials: An Important Tool to Protect Vulnerable and Immunocompromised Patients Against Evolving Pathogens. *Vaccines (Basel)*. 2024;13(1).
16. European Medicines Agency Vaccines Working Party - Guideline on Clinical Evaluation of Vaccines Revision 1. 2023.
17. Donken R, de Melker HE, Rots NY, Berbers G, Knol MJ. Comparing vaccines: a systematic review of the use of the non-inferiority margin in vaccine trials. *Vaccine*. 2015;33(12):1426-32.
18. Ganaie FA, Nahm MH. Approaches to assess new pneumococcal vaccines for immunogenicity, development and licensure. *Hum Vaccin Immunother*. 2025;21(1):2545032.
19. European Medicines Agency EPAR Product Information Prevnar7. 2009; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-epar-product-information_en.pdf.
20. European Medicines Agency EPAR Product Information Synflorix. 2023; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synflorix-epar-product-information_en.pdf.
21. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen Product Informatie Pneumovax 23. 2022; Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h25853_smpc.pdf.
22. Hofer MP, Jakobsson C, Zafiroopoulos N, et al. Regulatory watch: Impact of scientific advice from the European Medicines Agency. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(5):302-3.
23. Gravanis I, Berntgen M, Vamvakas S, Demolis P, Foggi P. Challenges and ongoing initiatives towards better integrated EU scientific advice. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1473346.
24. European Medicines Agency EPAR Public Assessment Report Capvaxive. 2025; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/capvaxive-epar-public-assessment-report_en.pdf.
25. European Medicines Agency - EPAR Procedural steps taken after authorisation Capvaxive.

Repliconvaccins en milieurisico op de weegschaal

Tessy Hick, Gorben Pijlman

Samenvatting

Een nieuwe klasse van mRNA-vaccins gebaseerd op 'zelfvermeerderend mRNA' (replicon) kan snel worden ingezet bij ziekte-uitbraken en is inmiddels op de markt. Het zelfvermeerderende vermogen van deze mRNA-vaccins is vaak afgeleid van alfavirussen. Er bestaat een theoretisch risico van recombinatie tussen deze alfavirusafgeleide replicons en circulerende alfavirussen, hoewel het optreden hiervan nauwelijks is onderzocht. In dit onderzoek voeren we uitgebreide in vitro en in vivo experimenten uit om recombinatie tussen een repliconvaccin en een breed scala aan alfavirussen te onderzoeken. Allereerst bleken repliconvaccins effectief alfavirus-coreplicatie te beperken via het fenomeen 'superinfection exclusion', hoewel enige coreplicatie van het replicon en virale RNA nog steeds mogelijk was. Via een gevoelige, chimeerselectieve detectiemethode konden replicatie-competente alfaviruschimeren in gekweekte cellen aangetoond worden. De chimereen vertoonden echter geen verhoogde replicatiesnelheid ten opzichte van de beide oudervirussen. Chimereen werden daarnaast niet in vivo aangetroffen bij C57BL/6J, *Rag1*^{-/-} en *Ifnar*^{-/-} muizen, ondanks hoge RNA-niveaus van het repliconvaccin en het coreplicerende alfavirus in hetzelfde weefsel. Samenvattend stellen we dat hoewel het vermogen van repliconvaccins om te recombineren met alfavirussen als een milieurisico kan worden gezien, meerdere factoren ervoor zorgen dat chimere alfavirussen in vivo niet gemakkelijk zullen ontstaan. Ten slotte geven we richting aan de discussie of een replicon wel/of niet gezien zou moeten worden als een genetisch gemodificeerd organisme en wat eventuele consequenties daarvan kunnen zijn.

Summary

A next-generation of licensed mRNA vaccines based on alphavirus-based self-amplifying mRNA (replicon) can be rapidly deployed in the event of disease outbreaks. A theoretical safety concern is the potential

for recombination between replicons and circulating alphaviruses, but this has never been studied in detail. In this research, we undertake extensive in vitro and in vivo assessments to explore recombination between a replicon vaccine and a wide selection of alphaviruses. Replicon vaccines were found to effectively limit alphavirus co-infection through superinfection exclusion, although some co-replication was still possible. Using sensitive cell-based assays, replication-competent alphavirus chimeras were generated in vitro as a result of rare, but reproducible, RNA recombination events. The chimeras displayed no increased fitness in cell culture. Viable alphavirus chimeras were not detected in vivo in C57BL/6J, *Rag1*^{-/-} and *Ifnar*^{-/-} mice, in which high levels of replicon vaccine and alphavirus co-replicated in the same tissue. In conclusion we state that although the ability of replicon vaccines to recombine with alphaviruses might be viewed as an environmental safety concern, several key factors substantially mitigate against in vivo emergence of chimeric viruses. Finally, we give direction to the discussion whether or not replicons are genetically modified organisms, and possible implications thereof.

Introductie

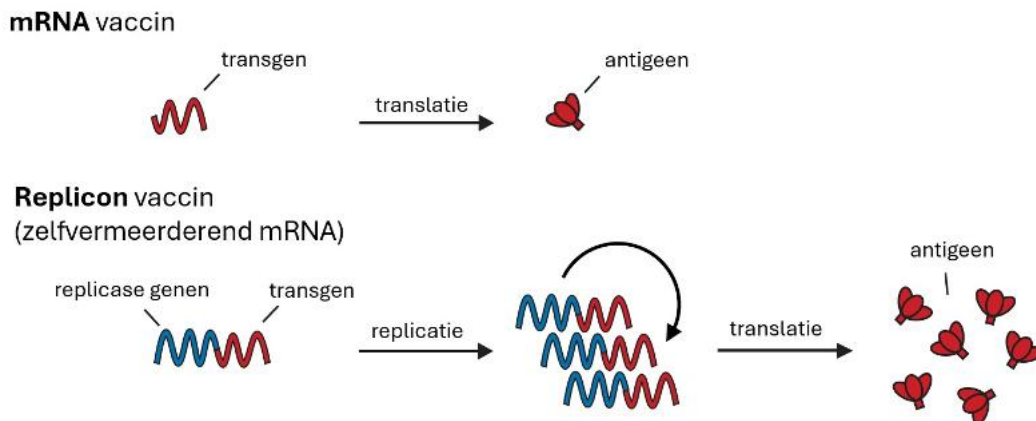
Dé grote wetenschappelijke doorbraak tijdens de coronapandemie was ongetwijfeld de ontwikkeling en toepassing van mRNA-vaccins tegen het bèta-coronavirus SARS-CoV-2. Wereldwijd hebben honderden miljoenen mensen een of meer COVID-19 mRNA-vaccinaties ontvangen (bijvoorbeeld Pfizer-

Umeå University, Umeå, Sweden, Department of Medical and Translational Biology, dr. ir. T.A.H. Hick, postdoc.
Wageningen University and Research, Wageningen, the Netherlands, Laboratory of Virology,
prof. dr. ir. G.P. Pijlman, professor.
Correspondentieadres: G.P. Pijlman
(gorben.pijlman@wur.nl).

BioNTech, Comirnaty/BNT162b2; Moderna, Spikevax/mRNA-1273). Dit heeft het onderzoeksveld van de vaccinologie voorgoed veranderd. Het is dan ook zeer terecht dat in 2023 de Nobelprijs voor Geneeskunde is toegekend aan de wetenschappers die aan de basis van de mRNA-vaccintechnologie stonden [1]. De combinatie van RNA-modificatie en formulering van het mRNA in lipide nanodeeltjes (LNP's) bleek cruciaal voor de werkzaamheid. Vaccins gebaseerd op mRNA zijn veilig, effectief en snel aanpasbaar, wat zeer van belang is om een pandemisch virus het hoofd te bieden. Zoals verwacht werden ook bijwerkingen gemeld. Deze hadden deels te maken met de hoge initieel toegepaste mRNA dosering (Spikevax; 100 microgram), die onder meer een kortdurende interferonrespons opwekt. Het mRNA-boostervaccin dat momenteel in Nederland wordt gebruikt heeft een lagere dosis (Comirnaty; 30, 10 of 3 microgram, afhankelijk van de leeftijd). Om mRNA nog effectiever te maken en/of de dosering omlaag te brengen [2], is er de laatste jaren steeds meer aandacht gekomen voor doorontwikkeling van dit type vaccins in de vorm van zogeheten 'zelfvermeerderend mRNA' (ook wel: replicon) (zie *figuur 1*). Sommige repliconvaccins zijn al op de markt en andere bevinden zich in de klinisch testfase [2-6].

Replicons bestaan in het wetenschappelijke onderzoek al vele tientallen jaren en maken (meestal) gebruik van de replicatiemachinerie van een alfavirus [7,8]. Een belangrijke eigenschap van een replicon is dat deze zich niet kan verspreiden naar naburige cellen terwijl een alfavirus dat wel kan. Het van alfavirus-afgeleide replicon dat tegenwoordig het meest wordt toegepast, is gebaseerd op een levend-verzwakte stam van het Venezolaanse equine-encefalitisvirus (VEEV-TC83) [9]. Door de genen coderend voor de structurele eiwitten (capside, envelop) te verwijderen uit het VEEV-TC83-genoom, ontstaat een replicon dat in cellen het eigen RNA kan vermeerderen, maar de cel niet meer kan verlaten omdat de capside- en envelopeiwitten ontbreken. De vermeerdering van het replicon-RNA in cellen komt tot stand door de enzymatische activiteit van vier zogeheten niet-structurele alfaviruseiwitten, nsP1-4 [10]. Tezamen vormen deze eiwitten het alfavirusreplicase, een eiwitcomplex dat zowel nieuw replicon-RNA als een korter 'subgenomisch' (sg)RNA-molecuul maakt. Normaliter codeert het sgRNA voor structurele genen, maar in een replicon is dit vervangen voor een gen naar keuze door middel van genetische modificatie. Op die manier zorgt een replicon ervoor dat in cellen een specifiek antigeen (bijvoorbeeld een spike-eiwit van SARS-CoV-2) wordt aangemaakt, dat

Figuur 1. De huidige mRNA-vaccinplatformen. Het traditionele mRNA-vaccin bevat een transgen dat codeert voor een antigeen, terwijl het repliconvaccin tevens 'replicase'-genen bevat die zorgen voor vermeerdering van het replicon-RNA. Met een replicon kan bij dezelfde initiële mRNA-dosis een grotere hoeveelheid antigeen worden geproduceerd, danwel een lagere dosis worden gebruikt om dezelfde hoeveelheid antigeen aan te maken.



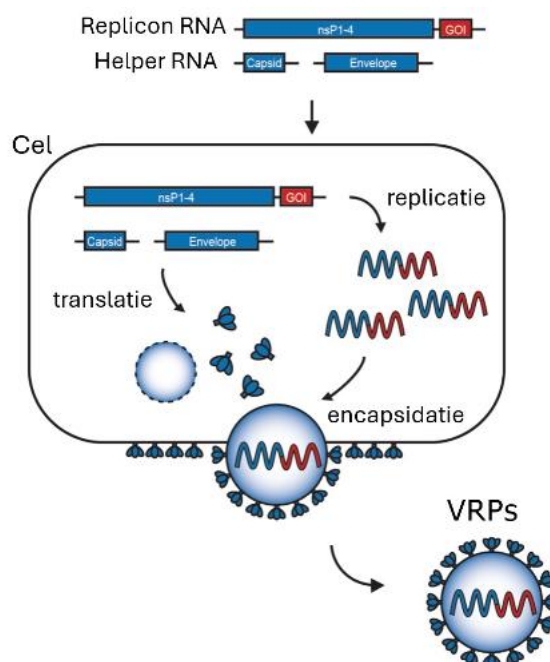
vervolgens herkend wordt door immuuncellen die antistoffen gaan produceren en immunologisch geheugen aanleggen (vaccinatie) [6].

Een repliconvaccin tegen het porcine epidemische diarreevirus (iPED+, Harrisvaccines Inc.) kreeg in 2012 in de Verenigde Staten een vergunning voor markttoelating, waarna meer dan 2 miljoen doses voorgeschreven werden door dierenartsen voor gebruik bij varkens [11]. De technologie werd in 2015 overgenomen door MSD Animal Health en staat nu bekend als het Sequivity-vaccinplatform, dat gebaseerd is op VEEV-TC83 replicon-RNA verpakt in virusachtige replicondeeltjes (VRP's) [12]. Recentelijk hebben de USDA en het EMA een nieuw vaccin tegen kattenleukemie (feline leukemievirus) toegelaten dat VRP's bevat, Nobivac NXT FeLV (MSD Animal Health). Het humane COVID-19-repliconvaccin Kostaive/ARCT-154 (CSL/Arcturus Therapeutics) verkreeg in 2023 goedkeuring in Japan [13] en in 2024 in Europa. In tegenstelling tot de Sequivity-replicons die als VRP's zijn verpakt, is ARCT-154 geformuleerd in LNP's.

Om VRP's te maken, is het nodig om naast het replicon-RNA ook een zogeheten 'helper-RNA' mee te transfecteren in de productiecel. Het helper-RNA wordt daarbij niet ingepakt in de VRP's maar zorgt wel voor de tijdelijke productie van capside- en enveloppeiwitten. Het is bekend dat er bij productiesystemen met een enkel helper-RNA, soms recombinatie kan optreden, waardoor de capside- en enveloppegenen geherintroduceerd worden in het replicon. Dat krijgt dan de mogelijkheid terug om zich als virus te verspreiden. Dit is ongewenst, en daarom worden tegenwoordig bij VRP-productie altijd twee afzonderlijke helper-RNA's gebruikt (één coderend voor capside, de ander voor enveloppeiwitten) om zo de productie van een infectieus virus door middel van recombinatie te voorkomen [14,15] (zie *figuur 2*).

Replicontechnologie is veelbelovend; het is innovatief, effectief en ook veilig, mede doordat replicons zich niet kunnen verspreiden in het milieu. Dit is dan ook de reden dat er gepleit wordt voor versoepeling van de regels voor het gebruik van deze technologie, bijvoorbeeld via een generieke omlaagschaling van replicons die aan bepaalde voorwaarden voldoen (COGEM-adviezen CGM/221223-01 en CGM/250430-01). Een voorwaarde is bijvoorbeeld dat het transgen (= een gen afkomstig uit een ander organisme/virus) er niet voor mag zorgen dat het replicon zich weer kan gaan verspreiden.

Figuur 2. Productie van virus-like replicon particles (VRP's). Een productiecel wordt getransfecteerd of geëlectroporeerd met replicon-RNA en twee afzonderlijke helper-RNA's die coderen voor de capside- en enveloppeiwitten. De helper-RNA's worden niet ingepakt in de VRP's vanwege het ontbreken van een 'packaging signal' dat alleen aanwezig is op het replicon-RNA. De VRP's worden geoogst en geformuleerd als vaccin. VRP's kunnen replicon-RNA afgeven aan cellen van de gevaccineerde, maar daarna spreidt het replicon niet verder naar andere cellen. GOI: gene-of-interest = transgen



Het vermogen van het alfavirus-RNA-genoom om te recombineren in cellen vormt een ander, voornamelijk theoretisch, risico voor repliconvaccins [6,16], waarover niet veel bekend is vanuit de literatuur. Wildtype (WT)-circulerende alfavirussen kunnen in theorie een recente ontvanger van een repliconvaccin infecteren, waardoor de mogelijkheid ontstaat voor recombinatie leidend tot het genereren van een nieuw chimeer alfavirus. Zo'n chimeer zou dan kunnen bestaan uit de structurele genen van het WT-alfavirus en enkele (of alle) replicasegenen van het repliconvaccin. Omdat alfavirussen zich via muggen verder verspreiden en ernstige ziekteklachten kunnen veroorzaken, variërend van encefalitis tot artritis, zou

een chimeer alfavirus een ernstig gezondheidsrisico en/of milieurisico kunnen vormen [17]. In ons onderzoek hebben we daarom de mogelijkheid tot recombinatie tussen een repliconvaccin en een brede selectie van WT-alfavirussen onderzocht, zowel in cellijnen (in vitro) als in muizen (in vivo). Het doel van ons onderzoek was om inzicht te verkrijgen in de waarschijnlijkheid en gevolgen van een eventuele recombinatie, om zo een betere risicoschatting te maken.

Resultaten

Gelijktijdige RNA-replicatie van een repliconvaccin en een wildtype-alfavirus in vitro

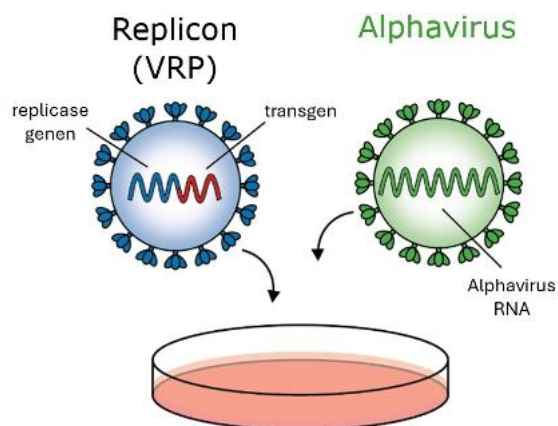
Voor recombinatie tussen een repliconvaccin en een WT-alfavirus is het vereist dat beide RNA-moleculen zich in dezelfde cel vermeerderen. Een virologisch fenomeen dat bekendstaat als 'superinfection exclusion', waarbij een eerdere virusinfectie de daaropvolgende infectie met een vergelijkbaar virus blokkeert, treedt echter ook op bij alfavirussen [18,19]. Toch waren wij in staat om co-expressie van replicon- en WT-alfaviruseiwitten waar te nemen in een klein percentage Verocellen (circa 7 procent) met behulp van fluorescentiemicroscopie (zie *figuur 3*). We

concludeerden daaruit dat 'superinfection exclusion' slechts ten dele optreedt [20] en niet geheel kan voorkomen dat replicon- en WT-alfavirus-RNA samen in een cel repliceren.

Recombinatie tussen een repliconvaccin en een wildtype-alfavirus in vitro

Het ontstaan van chimere alfavirussen werd vervolgens onderzocht door supernatanten van ge-coïnfekteerde/getransduceerde Verocellen, waarin mogelijk recombinatie had opgetreden, naar selectieve HelaΔG3BP-cellen (of naar gewone Helacellen als controle) over te brengen. HelaΔG3BP-cellen zijn humane Helacellen waarin de genen coderend voor G3BP (Ras GTPase-activating protein-binding protein) zijn verwijderd door middel van CRISPR-Cas. Replicatie van de meeste alfavirussen wordt niet ondersteund in HelaΔG3BP-cellen omdat G3BP nodig is voor virale RNA-replicatie. Maar VEEV-TC83 behoort tot een andere fylogenetische groep alfavirussen en kan zich in HelaΔG3BP wel vermenigvuldigen. Een levensvatbaar chimeer alfavirus (bestaande uit het replicase van VEEV-TC83 en de structurele genen van een WT-alfavirus) kan zich daarom vermeerderen en gedetecteerd worden in HelaΔG3BP-cellen (zie *figuur 4A*). In het laboratorium kunnen we op die manier onderscheid maken tussen

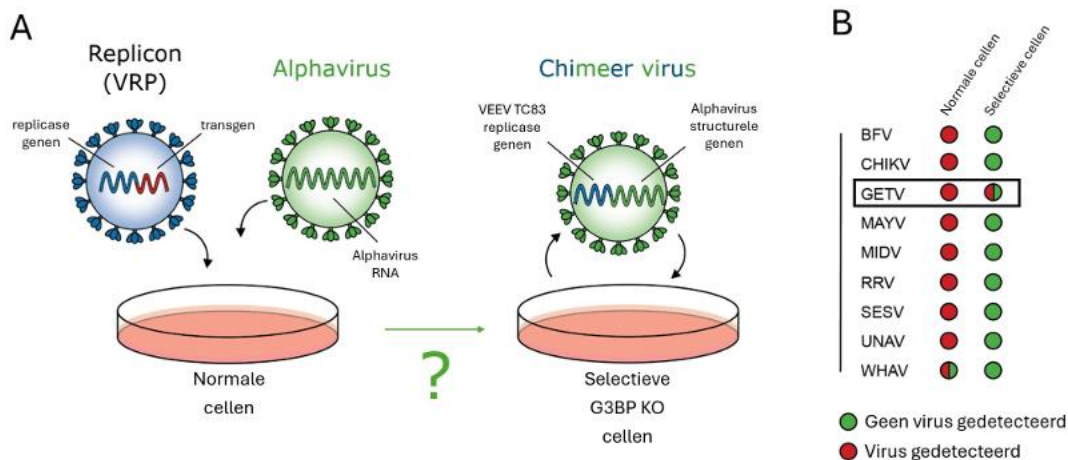
Figuur 3. Co-replicatie van replicon- en alfavirus-RNA. Experimentele aanpak waarbij Vero- (*Cercopithecus aethiops*) cellen werden getransduceerd met VRP's (VEEV TC83-replicon dat mCherry produceert) en geïnfecteerd met een wildtype-alfavirus (chikungunyavirus). Fluorescentiemicroscopie van ge-cotransduceerde/geïnfecteerde Verocellen. Celkernen gekleurd met Hoechst (blauw), replicon (rood) en chikungunyavirus aangekleurd met E2-antiserum (groen).



Figuur 4. In vitro-recombinatie tussen een repliconvaccin en wildtype-alfavirussen.

A. Experimentele aanpak waarbij Verocellen werden geïnfecteerd met wildtype-alfavirussen en getransduceerd met replicon in de vorm van VRP's. Na 72 uur werden supernatanten in totaal vier keer (elke drie tot vier dagen) gepasseerd op normale Hela- (*Homo sapiens*) en selectieve HelaΔG3BP-cellen, waarbij cytopatisch effect (CPE) werd gescoord met lichtmicroscopie.

B. Alfavirussen induceerden CPE in normale Helacellen, maar niet in HelaΔG3BP-cellen. Barmah Forestvirus (BFV), chikungunyavirus (CHIKV), getahvirus (GETV), Mayaravirus (MAYV), Middelburgvirus (MIDV), Ross Rivervirus (RRV), southern elephant sealvirus (SESV), Unavirus (UNAV), Whatarovirus (WHAV). CPE in selectieve HelaΔG3BP-cellen wijst op de aanwezigheid van een chimeer alfavirus, dat alleen werd waargenomen in de combinatie met GETV (gekaderd).



een WT-alfavirus en een chimeer alfavirus. Infecties met negen verschillende, G3BP-afhankelijke, alphavirussen, te weten Barmah Forest (BFV), chikungunya (CHIKV), Una (UNAV), getah (GETV), Mayaro (MAYV), Middelburg (MIDV), Ross River (RRV), southern elephant seal (SESV) en Whataroa (WHAV), werden gevolgd door transductie met VRP's die een VEEV-TC83-replicon met een mCherry reporter gen bevatten (VEEVrep-mCherry). Het optreden van recombinitie (leidend tot chimere virussen) werd onderzocht door het supernatant meerdere malen te passeren op selectieve HelaΔG3BP-cellen (zie *figuur 4B*).

Geen enkele combinatie, op één na, slaagde er in een chimeer alfavirus te genereren dat een cytopatisch effect (CPE; celdood als gevolg van virusinfectie) in HelaΔG3BP-cellen liet zien. Echter, CPE werd waargenomen in 1 van de welletjes van een 24-wellsplaat met HelaΔG3BP-cellen. Dit welletje had het supernatant ontvangen van Verocellen die geïnfecteerd waren met GETV en tevens getransduceerd waren met VEEVrep-mCherry. Het experiment werd

vervolgens herhaald met GETV, ditmaal in 96-wellsplaten, in combinatie met VEEVrep-mCherry en met een additioneel replicon dat een nanoluciferase reporter gen bevat (VEEVrep-nLuc). In dit experiment werd er in geen van de 96 welletjes met de combinatie GETV en VEEVrep-mCherry CPE gezien, terwijl 1 van de 96 welletjes met de combinatie GETV en VEEVrep-nLuc CPE liet zien. Dit betekent dat recombinitie zeldzaam is en tevens niet afhankelijk is van het reporter gen dat aanwezig is in het replicon.

Fitness van de VEEV-GETV chimeer in vitro

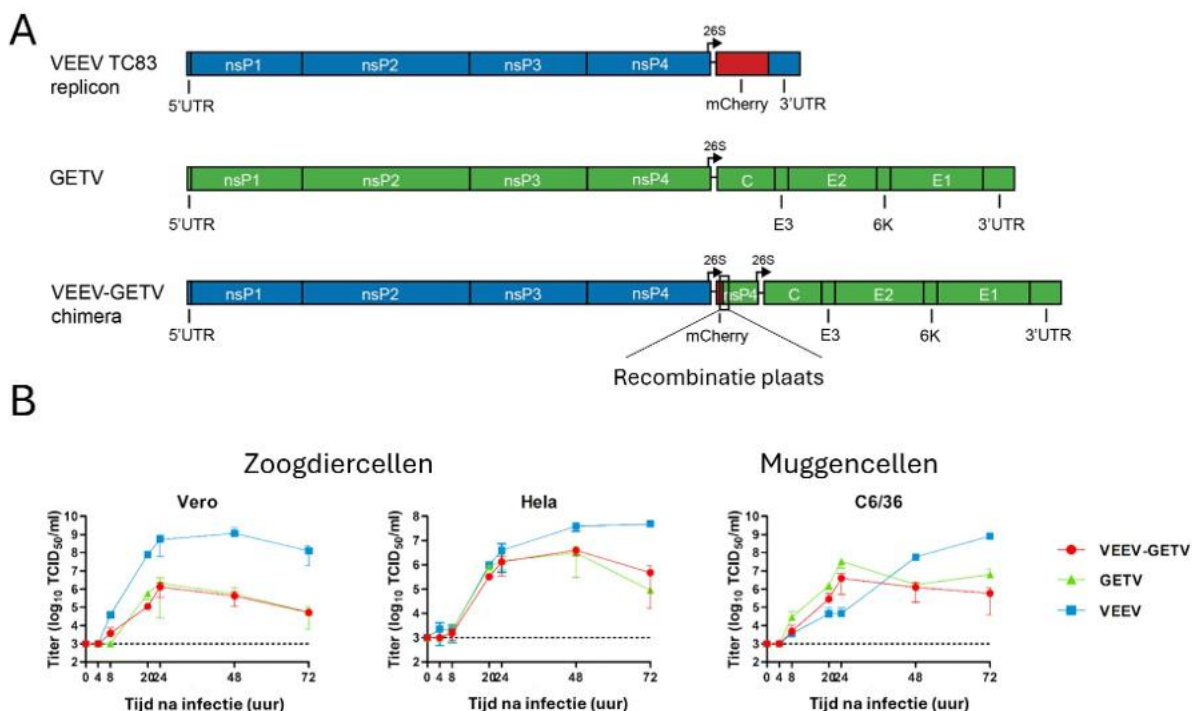
Het ontstaan van twee soortgelijke VEEV-GETV-chimeren in twee onafhankelijke experimenten werd bevestigd met RT-PCR en RNA-sequencing. De analyse liet zien dat beide chimeren recombinitieplaatsen bevatten binnen het reporter gen (mCherry of nLuc) van het replicon en binnen het nsP4-gen van GETV (zie *figuur 5A*).

Om de fitness van de VEEV-GETV-chimeer te beoordelen, werd de groei vergeleken met de oudervirussen VEEV-TC83 en GETV in zoogdiercellen

Figuur 5. A. Karakterisering van de VEEV-GETV-chimeer. Genoomorganisatie van de VEEV-GETV-chimeer. UTR: untranslated region, 26S: subgenomische promotor. De recombinatieplaats tussen VEEV-TC83-replicon en GETV is aangegeven.

B. Karakterisering van de alfavirus-chimeer. Replicatiekinetiek van VEEV-GETV-chimeer vergeleken met VEEV-TC83 en GETV in Vero- (*Cercopithecus aethiops*), Hela- (*Homo sapiens*) en C6/36- (*Aedes albopictus*) cellen.

Virustiters werden bepaald door seriële verdunningsassays (detectielimiet aangegeven met stippellijn).



(Vero, Hela) en in muggencellen (C6/36, *Aedes albopictus*). In alle zoogdiercellen en de muggencellen was de titer van de chimeer 48 tot 72 uur na infectie meer dan 1 log lager dan VEEV-TC83 (zie *figuur 5B*). De chimeer groeide ook nooit tot significant hogere titers dan GETV. Deze experimenten laten zien dat een VEEV-GETV-chimeer weliswaar gemaakt kan worden in vitro onder optimale condities en met een selectieve cellijn gedetecteerd kan worden, maar dat de fitness van deze chimeer niet verhoogd was ten opzichte van de oudervirussen.

Geen bewijs voor het ontstaan van chimere alfavirussen in vivo

Om te onderzoeken of recombinatie tussen een repliconvaccin en een WT-alfavirus mogelijk zou zijn

in vivo, werden VEEVrep-mCherry VRP's gemengd met GETV en samen subcutaan geïnjecteerd in de achterpoten van volwassen wildtype-C57BL/6J-muizen, recombinatie-activerend gen 1 deficiënte (*Rag1*^{-/-}) muizen, en type I interferon (IFN) receptordeficiënte (*Ifnar*^{-/-}) muizen. C57BL/6J-muizen vormen een standaardmodel voor alfavirusartritis [21,22] met korte viremie. *Rag1*^{-/-} muizen, die geen functionele B- en T-cellen hebben, laten aanhoudende viremie zien [22,23] terwijl *Ifnar*^{-/-} muizen hoge viremie laten zien [24,25].

Serum- en weefselmonsters werden verzameld op de aangegeven dagen na injectie (zie *figuur 6A*). De viremie ontwikkelde zich zoals verwacht (zie *figuur 6B*). Het ontstaan van chimere alfavirussen in muizen werd allereerst onderzocht door RNA te sequencen, wat de gelijktijdige aanwezigheid van replicon en GETV in

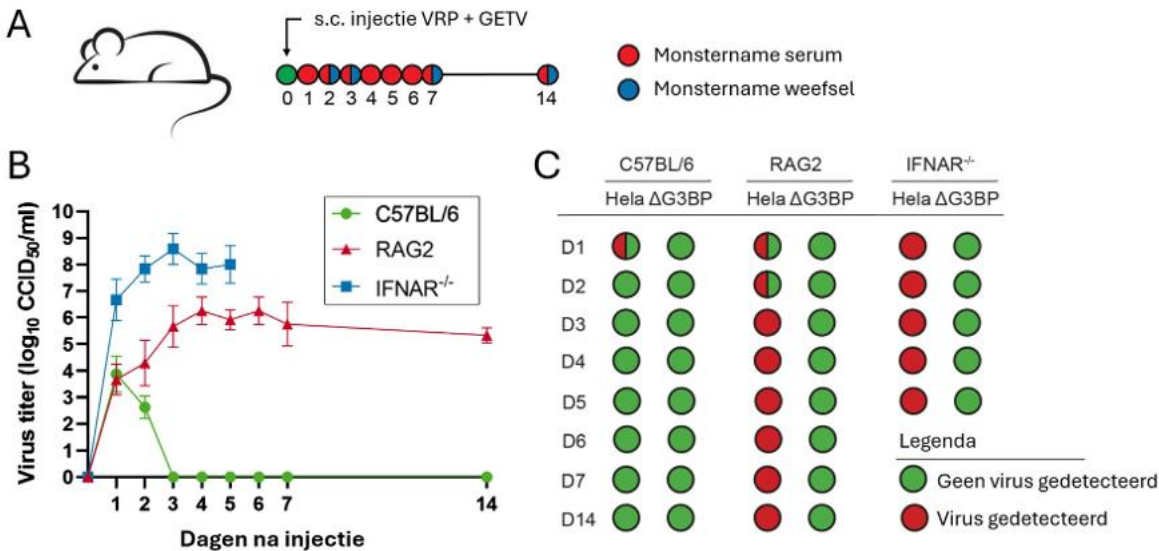
voetweefsels bevestigde. Er werd echter in geen enkel weefselmonster bewijs voor recombinatie gevonden. Serummonsters werden onderzocht op de aanwezigheid van chimere door passage op HelaΔG3BP-cellen zoals eerder beschreven. Er werd echter voor geen enkel serummonster CPE waargenomen in HelaΔG3BP-cellen, wat betekent dat er geen recombinatie heeft plaatsgevonden die resulteerde in een infectieuze VEEV-GETV-chimeer (zie figuur 6C).

Discussie

In dit onderzoek, dat elders meer uitvoerig beschreven is [26], vonden we het eerste bewijs voor het optreden van recombinatie tussen een repliconvaccin en GETV, resulterend in een VEEV-GETV-chimeer. We zagen echter dat dit verschijnsel zeldzaam is en alleen optrad in vitro onder sterk geoptimaliseerde omstandigheden en alleen in combinatie met een GETV-infectie. Recombinatie werd niet waargenomen bij de andere acht alfavirussen onder identieke omstandigheden, wat suggereert dat levensvatbare chimere niet gemakkelijk kunnen worden gegenereerd met VEEVrep in combinatie met BFV, CHIKV, MAYV, MIDV,

RRV, SESV of WHAV. Ondanks optimalisatie van de in vivo omstandigheden waaronder recombinatie zou kunnen optreden, waren we niet in staat om replicatiecompetente chimere te detecteren in drie verschillende muismodellen, zelfs niet in *Ifnar*^{-/-} muizen, waarbij hoge niveaus van replicon en GETV samen tot expressie kwamen in hetzelfde weefsel. Hoewel het vermogen van repliconvaccins om te recombineren met een wildtype-alfavirus als een milieurisico kan worden gezien, voorkomt een reeks factoren het ontstaan van dergelijke chimere. Ten eerste vermindert 'superinfection exclusion' de kans op replicatie van replicon en alfavirus in dezelfde cel [20]. Daarnaast zorgt een replicon voor CPE in zoogdiercellen [27], dus het aantal getransduceerde cellen neemt gestaag af na vaccinatie. Vaccinatie met replicon gevolgd door een natuurlijke alfavirusinfectie zou dus binnen een kort tijdbestek moeten plaatsvinden om co-replicatie in hetzelfde weefsel en in dezelfde cel mogelijk te maken. Bovendien veroorzaakt infectie met een alfavirus in vivo doorgaans een snelle inductie van beschermende neutraliserende antilichamen [23,28]. Zodra een chimeer alfavirus zou verschijnen in een tegelijk geïnfecteerd en gevaccineerd individu, zou de chimeer

Figuur 6. In vivo repliconvaccin en GETV-co-injectie. **A.** Muizen werden subcutaan geïnjecteerd met replicon en GETV in de achterpoten. Serum- en weefselmonsters werden verzameld op de aangegeven dagen na de injectie. **B.** GETV-viremie in muizen (n = 12 of 9 op dag 1 en dalend tot n = 3 op dag 5 voor *Ifnar*^{-/-} muizen, en n = 3 op dag 14 voor C57BL/6J en *Rag1*^{-/-} muizen). **C.** Serummonsters werden in totaal vier keer gepasseerd op Hela- en selectieve HelaΔG3BP-cellen. CPE werd gescoord met lichtmicroscopie.



dezelfde structurele eiwitten bevatten als het wildtype-alfavirus en zou het daardoor worden geneutraliseerd door dezelfde antilichamen. Tot slot zijn alfavirusuitbraken veelal sporadisch, meestal van korte duur of beperkt tot specifieke geografische regio's [17,29], waardoor de kans op infectie bij ontvangers van een repliconvaccin wordt beperkt.

Nu we hebben laten zien dat het risico op recombinatie tussen replicon en alfavirus in vivo heel erg klein is, blijft de vraag of replicontechnologie in brede zin haar beloftes ook waar kan maken. In ieder geval gaat het replicononderzoek onverminderd door, gesteund door de eerste markttoelatingen die de weg geplaveid hebben voor toekomstige replicontoepassingen. Toch zijn er nog wel enkele hobbels te nemen. Enerzijds vraagt het veld om minder (omslachtige) regelgeving om replicononderzoek sneller naar de kliniek te kunnen brengen, anderzijds blijven er zorgen over de technologie, met name in toepassingen waarbij de eigenschap van een replicon om zich niet te verspreiden (gedeeltelijk) teniet wordt gedaan. Voorbeelden zijn replicons waarin het transgen bestaat uit een viraal envelopeiwit dat kan fuseren met andere cellen. Ook al bevat zo'n replicon meestal geen alfavirus-capsidegen, toch wordt soms verspreiding van het replicon in vitro en in vivo waargenomen, wat verklaard wordt door het ontstaan van zogeheten virus-like vesicles (VLV's), die waarschijnlijk bestaan uit afsnoeringen van replicon-positieve cellen waarin een actief alfavirusreplicase aanwezig is [30]. VLV's staan in de belangstelling omdat ze een hogere efficiëntie kunnen bereiken dan een zich niet-verspreidend replicon. Hoe VLV's precies geclassificeerd moeten worden is niet geheel duidelijk: VLV's zijn geen virussen in klassieke zin (immers, een gen voor capside-eiwit ontbreekt); toch is het niet vol te houden dat het hier strikt zich niet-verspreidende mRNA-moleculen betreft.

In dit kader is het interessant om te vermelden dat de Europese Commissie recentelijk heeft gecommuniceerd dat replicons niet langer aangemerkt worden als GGO, aangezien een replicon zich niet kan verspreiden van cel naar cel en daarom niet onder de definitie van een organisme valt. Deze redenering lag aan de basis van het niet uitvoeren van een milieuriscobeoordeling bij de recente markttoelating van het repliconvaccin Kostaive in Europa (open brief COGEM en ZKBS aan de EC, CGM/250514-01). Deze vaststelling staat haaks op de huidige regelgeving in

Nederland (besluit/regeling GGO, <https://www.ggo-vergunningverlening.nl/algemeen>), waarin replicons worden gezien als viraal systeem (als het ware een uitgekleed virus) en waarvoor een GGO-vergunning nodig is. Deze discrepantie heeft geleid tot een verdere briefwisseling over waarborging van de veiligheid voor mens en milieu bij markttoelating van geneesmiddelen die replicons bevatten (CGM/260122-01).

De uitkomst van deze discussie is onzeker omdat de zienswijzen en wetenschappelijke opinies verdeeld zijn. Maar er zijn wel belangrijke vragen te beantwoorden, zoals: "Is een replicon een organisme of niet? Zo niet, is replicontechnologie daarmee vrijgesteld van GGO-regelgeving en/of een milieuriscobeoordeling bij markttoelating? Is in dat geval de veiligheid voor mens en milieu nog steeds gewaarborgd? Hoe gaat replicontechnologie zich verder ontwikkelen en is de huidige regelgeving nog wel passend?". Hoe deze discussie ook zal verlopen, het feit dat Kostaive zonder milieuriscobeoordeling is toegelaten door het EMA tot de Europese markt, kan een precedent scheppen voor toekomstige replicontoepassingen.

Een laatste ontwikkeling die aandacht verdient is het 'opvoeren' van replicons met immuunonderdrukkende genen, vaak afkomstig van andere virussen [31]. Deze strategie is enerzijds aantrekkelijk omdat het de transgenexpressie in het replicon kan verhogen en/or verlengen, wat uiteindelijk het klinisch effect van een behandeling met replicons kan verbeteren. Anderzijds, een potentieel risico van deze ontwikkeling is dat het ook de deur openzet naar onverstandig gebruik van replicons. Immers, een partij kan het zinvol achten om 'opgevoerde' replicons te gebruiken om virale envelopeiwitten (vaak met fusogene eigenschappen) te produceren, bijvoorbeeld om een effectiever vaccin te ontwikkelen. Afhankelijk van het specifieke transgen kan het replicon zich hiermee (eventueel onbedoeld) gaan verspreiden. Omdat er nu extra immuunonderdrukkende eigenschappen aanwezig zijn in het replicon kan het eindresultaat een zichzelf verspreidende VLV of zelfs een virus zijn met een *gain of function*. De kans dat dit een keer misgaat zal een stuk groter zijn als replicons buiten de GGO-regelgeving komen te vallen en/of als er geen milieuriscobeoordeling meer wordt uitgevoerd bij een aanvraag voor markttoelating.

Dankbetuigingen

Het project RepliSAFE (TTW 15791) werd gefinancierd door het onderzoeksprogramma 'Towards Modernization of Biotechnology and Safety' van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (Domein Toegepaste en Technische Wetenschappen), in opdracht van het Nederlandse Ministerie van Infrastructuur en Waterbeheer (I&W).

Referenties

1. Offord C, Cohen J. Award honors pair for mRNA work key to COVID-19 vaccines. *Science*. 2023;382:22.
2. Rappaport AR, Hong SJ, Scallan CD, et al. Low-dose self-amplifying mRNA COVID-19 vaccine drives strong protective immunity in non-human primates against SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2022;13:3289.
3. Szubert AJ, Pollock KM, Cheeseman HM, et al. COVAC1 phase 2a expanded safety and immunogenicity study of a self-amplifying RNA vaccine against SARS-CoV-2. *EClinicalMedicine*. 2023;56:101823.
4. Bloom K, van den Berg F, Arbuthnot P. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene Ther*. 2021;28:117-29.
5. Schmidt C, Schnierle BS. Self-amplifying RNA vaccine candidates: alternative platforms for mRNA vaccine development. *Pathogens*. 2023;12.
6. Comes JDG, Pijlman GP, Hick TAH. Rise of the RNA machines – self-amplification in mRNA vaccine design. *Trends in Biotechnology*. 2023;41:11. doi:10.1016/j.tibtech.2023.05.007.
7. Bredenbeek PJ, Frolov I, Rice CM, Schlesinger S. Sindbis virus expression vectors: packaging of RNA replicons by using defective helper RNAs. *J Virol*. 1993;67:6439-46.
8. Liljestrom P, Garoff H. A new generation of animal cell expression vectors based on the Semliki Forest virus replicon. *Biotechnology (N Y)* 1991;9:1356-61.
9. Pittman PR, Makuch RS, Mangiafico JA, Cannon TL, Gibbs PH, Peters CJ. Long-term duration of detectable neutralizing antibodies after administration of live-attenuated VEE vaccine and following booster vaccination with inactivated VEE vaccine. *Vaccine*. 1996;14:337-43.
10. Strauss JH, Strauss EG. The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. *Microbiol Rev*. 1994;58:491-562.
11. Sawattrakool K, Stott CJ, Bandalaria-Marca RD, Srijangwad A, Palabrica DJ, Nilubol D. Field trials evaluating the efficacy of porcine epidemic diarrhea vaccine, RNA (Harrisvaccine) in the Philippines. *Trop Anim Health Prod*. 2020;52:2743-7.
12. United States Department of Agriculture. Veterinary biologics. 2021;165A-9PP000.
<https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/veterinary-biologics/product-summaries/vet-label-data/98af0915-c6c9-481c-9e03-e11a6d52daff>. Accessed ###.
13. Ho NT, Smolenov I, Thi Le Tran L, et al. Safety profile of self-amplifying mRNA SARS-CoV-2 vaccine ARCT-154 in adults: a pooled phase 1/2/3 randomized clinical study. *Expert Rev Vaccines*. 2025;24:299-312.
14. Smerdou C, Liljestrom P. Two-helper RNA system for production of recombinant Semliki forest virus particles. *J Virol*. 1999;73:1092-8.
15. Hick TAH, Geertsema C, Nijland R, Pijlman GP. Packaging of alphavirus-based self-amplifying mRNA yields replication-competent virus through a mechanism of aberrant homologous RNA recombination. *mBio*. 2024;15:e0249424.
16. Condit RC, Williamson AL, Sheets R, et al. Unique safety issues associated with virus-vectored vaccines: Potential for and theoretical consequences of recombination with wild type virus strains. *Vaccine*. 2016;34:6610-6.
17. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses -an overview. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:420-9.
18. Singer ZS, Ambrose PM, Danino T, Rice CM. Quantitative measurements of early alphaviral replication dynamics in single cells reveals the basis for superinfection exclusion. *Cell Syst*. 2021;12:210-9 e3.
19. Boussier J, Levi L, Weger-Lucarelli J, Poirier EZ, Vignuzzi M, Albert ML. Chikungunya virus superinfection exclusion is mediated by a block in viral replication and does not rely on non-structural protein 2. *PLoS One*. 2020;15:e0241592.
20. Hick TAH, Zotter T, Bosveld D, Geertsema C, van Oers MM, Pijlman GP. Venezuelan equine encephalitis virus non-structural protein 3 dictates superinfection exclusion in mammalian cells. *Npj Viruses*. 2024;2:43.
21. Bishop CR, Caten FT, Nakaya HI, Suhrbier A. Chikungunya patient transcriptional signatures faithfully recapitulated in a C57BL/6J mouse model. *Front Immunol*. 2022;13:1092370.
22. Nguyen W, Nakayama E, Yan K, et al. Arthritogenic alphavirus vaccines: Serogrouping versus cross-protection in mouse models. *Vaccines (Basel)*. 2020;8:209.
23. Poo YS, Rudd PA, Gardner J, et al. Multiple immune factors are involved in controlling acute and chronic chikungunya virus infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3354.
24. Rudd PA, Wilson J, Gardner J, et al. Interferon response factors 3 and 7 protect against Chikungunya virus hemorrhagic fever and shock. *J Virol*. 2012;86:9888-98.
25. Gardner J, Rudd PA, Prow NA, et al. Infectious chikungunya virus in the saliva of mice, monkeys and humans. *PLoS One*. 2015;10:e0139481.
26. Hick TAH, Geertsema C, Nguyen W, et al. Safety concern of recombination between self-amplifying mRNA vaccines and viruses is mitigated in vivo. *Mol Ther*. 2024;32:2519-34.
27. Pijlman GP, Suhrbier A, Khromykh AA. Kunjin virus replicons: an RNA-based, non-cytopathic viral vector system for protein production, vaccine and gene therapy applications. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6:135-45.
28. Kumar R, Shrivastava T, Samal S, Ahmed S, Parray HA. Antibody-based therapeutic interventions: possible strategy to counter chikungunya viral infection. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020. 104:3209-28.
29. Suhrbier A. Rheumatic manifestations of chikungunya: emerging concepts and interventions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:597-611.
30. Rolls MM, Webster P, Balba NH, Rose JK. Novel infectious particles generated by expression of the vesicular stomatitis virus glycoprotein from a self-replicating RNA. *Cell*. 1994;79:497-506.
31. Lim TKY, Ritoux A, Paine LW, et al. Cap-independent co-expression of dsRNA-sensing and NF-kappaB pathway inhibitors enables controllable self-amplifying RNA expression with reduced immunotoxicity. *Elife*. 2025;14.

Interoperabiliteit van microbiologische data in Nederland en Europa

Bram Lestrade, Ruben Smeets, Anne Dirks, Judith Gillis, Leo Smeets, Pieter Edelman, Feikje Hielkema-Raadsveld, Roel Streefkerk namens de redactieraden Nederlandse Labcodeset

Samenvatting

Dit artikel beschrijft de stand van zaken en uitdagingen rondom de interoperabiliteit van microbiologische laboratoriumdata in Nederland en Europa. Hoewel de beschikbaarheid van gestandaardiseerde diagnostische gegevens essentieel is voor goede patiëntenzorg, blijft gegevensuitwisseling in de praktijk achter door gebrek aan uniforme semantiek en techniek. In Nederland wordt gewerkt aan harmonisatie via onder meer de Nederlandse Labcodeset, kernsets binnen het LabTaal-project en de invoering van FHIR-profielen (FHIR: *Fast Healthcare Interoperability Resources*) gebaseerd op zorginformatiebouwstenen. Op Europees niveau vormt de *European Health Data Space* (EHDS) het kader voor grensoverschrijdende uitwisseling, met een gedeelde technische standaard maar variatie in semantische keuzes en implementaties. Hierdoor is interoperabiliteit nog onvolledig. Voor toekomstbestendige gegevensuitwisseling zijn sterke governancestructuren en multidisciplinaire samenwerking essentieel. De auteurs schetsen het programma voor verdere harmonisatie en benoemen de rol van nationale en Europese organisaties die betrokken zijn bij het ontwikkelen van semantische en technische standaarden.

Summary

This article describes the status and challenges regarding the interoperability of microbiological laboratory data in the Netherlands and Europe. Although the availability of standardised diagnostic data is essential for good patient care, data exchange in practice is incomplete due to a lack of uniform semantics and technology. In the Netherlands, steps are taken toward harmonisation through, among other things, the Dutch Labcodeset, semantic core sets within the 'LabTaal'

project, and the introduction of FHIR profiles based on the Dutch National healthcare information building blocks (zibs) system. At the European level, the European Health Data Space (EHDS) provides the framework for cross-border exchange, with a shared technical standard but variation in semantic choices and implementations. As a result, interoperability is currently only partially effective. For future-proof data exchange, strong governance structures and multidisciplinary collaboration are essential. The authors outline the roadmap for further harmonisation and highlight the role of national and European organisations involved in developing semantic and technical standards.

Inleiding

Data-uitwisseling lijkt eenvoudig, maar in de praktijk gaat het moeizaam. In Nederland en Europa wordt hier

VieCuri Medisch Centrum, Venlo/Venray, afdeling Medische Microbiologie; EU Semantic Working group Lab HL7 & ESGAID, P.P.A. Lestrade, arts-microbioloog, dr. H.R.A. Streefkerk, arts-microbioloog, tevens teamlid Samenwerking Infectieziekten. RadboudUMC Nijmegen, afdeling Laboratoriumgeneeskunde, dr. R.L. Smeets, klinisch chemicus-medisch immunoloog; European Federation for Clinical Chemistry and laboratory medicine (EFLM) - Chair Committee for Laboratory data exchange. Zuyderland Medisch Centrum Heerlen/Geleen, afdeling Medische Microbiologie, dr. J.A.M.C. Dirks, arts-microbioloog. Amsterdam UMC, Amsterdam, afdeling Klinische Chemie, J. Gillis. Reinier Haga Medisch Diagnostisch Centrum, Delft, afdeling Medische Microbiologie, dr. L.C. Smeets, arts-microbioloog. Nictiz, Den Haag, P. Edelman, dr. F. Hielkema-Raadsveld, medisch terminoloog, tevens lid Editorial Advisory Group bij SNOMED International. Correspondentieadres: P.P.A. Lestrade (b.lestrade@viecuri.nl).

al jaren aan gewerkt, al lijkt er nu wel een versnelling te ontstaan door nieuwe wet- en regelgeving (Wet Elektronische gegevensuitwisseling In de Zorg: WEGIZ; *European Health Data Space*: EHDS) [1,2]. Het centrale probleem bij het niet tot stand komen van gegevensuitwisseling in de zorg is tweeledig. Ten eerste is de medische zorg nog steeds verzuild, met een interngerichte kijk op het beschrijven en vastleggen van informatie binnen de verschillende zorgdomeinen. Er is geen sprake van standaardisatie van verslaglegging. Ten tweede is de zorg geïnstitutionaliseerd; systemen zijn ingericht voor communicatie binnen de muren van het instituut/organisatie; ze zijn vaak nog niet ingesteld op regionale en (inter)nationale uitwisseling.

Om tot eenheid van taal en techniek te komen is een veilig, gezamenlijk uitwisselingsplatform nodig, met vier pijlers:

1. Semantische standaardisatie: medische termen zullen voor iedereen onder dezelfde omstandigheden dezelfde betekenis moeten hebben.
2. Technische standaardisatie: een gedefinieerde syntax voor de inhoud van een bericht.
3. Een informatiemodel dat pijler 1 en 2 met elkaar verbindt: welke data-elementen moeten in het bericht worden meegestuurd, op welke plaatsen en hoe gecodeerd?
4. Een gedefinieerde infrastructuur voor data-transport: hoe komen we van a naar b (wat zijn de vertrek- en eindpunten) en via welke schakelstations?

In dit artikel bespreken we voor de pijlers 1 tot en met 3 de belangrijkste ontwikkelingen rond de uitwisseling van microbiologische laboratoriumdata in Nederland en de EU. De infrastructurele aspecten laten we buiten beschouwing omdat de details hierover nog niet zijn uitgekristalliseerd.

Stand van zaken in Nederland

Semantische standaardisatie

Het diagnostisch testlandschap kent een grote variatie aan bepalingen en onderliggende technieken. Om verschillen en overeenkomsten eenduidig vast te leggen, is semantische standaardisatie nodig. Internationale woordenboeken zoals LOINC, NPU,

SNOMED CT en UCUM maken het mogelijk om laboratoriumuitslagen digitaal op een uniforme en onderscheidbare manier te coderen. Hierna volgt een overzicht van de belangrijkste semantische standaarden.

LOINC

LOINC staat voor *Logical Observations Identifiers Names and Codes*. Het is een internationale standaard onderhouden door het Regenstrief Institute (Indiana University School of Medicine) [3]. Een LOINC-code is een numerieke code (bijvoorbeeld 22135-8, direct in te voeren bij loinc.org), bevat een beschrijving van de bepaling (long common name: *Borrelia burgdorferi* As.IgM [aanwezigheid] in serum) en is opgebouwd uit de volgende assen:

- Component (testtarget, bijvoorbeeld *Borrelia burgdorferi* IgM).
- Eigenschap (geeft aan wat voor soort uitkomst verwacht kan worden. De eigenschap 'aanwezigheid' verwacht bijvoorbeeld een uitkomst als positief/negatief; de eigenschap 'identificator' bij een kweek verwacht de naam van een micro-organisme).
- Timing (bijvoorbeeld eenpuntsmeting of dag-curve).
- Materiaal (bijvoorbeeld serum) - niet altijd aanwezig in een LOINC-code.
- Schaal (bijvoorbeeld kwantitatief, keuzelijst of vrije tekst).
- Methode (bijvoorbeeld ELISA), niet altijd aanwezig in een LOINC-code.

NPU

NPU staat voor *Nomenclature for Properties and Units* [4]. Het is een coderingssysteem en terminologiestelsel voor resultaten van een laboratoriumbepaling, dat vooral in gebruik is in Denemarken, Noorwegen en Zweden [5]. De meeste EU-landen, waaronder Nederland, hebben een voorkeur voor LOINC; een uitgebreide beschrijving van NPU valt buiten de opzet van dit artikel.

SNOMED CT

SNOMED CT staat voor *Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms* [6]. Dit stelsel is ontwikkeld voor het hele zorgveld, om onder andere aandoeeningen en verrichtingen te kunnen coderen. SNOMED-CT heeft relatief weinig codes voor labora-

toriumbepalingen in vergelijking met LOINC, maar bevat wel codes voor 1) specimens: materialen, anatomische locatie en wijze van verkrijgen (bijvoorbeeld punctie); 2) methodes en 3) kwalitatieve uitkomsten (bijvoorbeeld micro-organismen).

UCUM

UCUM staat voor *Unified Code for Units of Measure* [7]. UCUM is een internationale standaard voor het eenduidig vastleggen en uitwisselen van eenheden. Deze codering hebben we nodig om kwantitatieve LOINC's van een eenheid te voorzien, bijvoorbeeld IU/ml.

Post- of precoördinatie

Materiaal en methode zijn niet altijd voorzien in een LOINC; we kunnen dit indien gewenst nader specificeren met SNOMED CT. Dit wordt ook wel postcoördinatie genoemd. In de microbiologie wordt dit voor materiaal veel gebruikt. Een kweek kan op talloze materialen en herkomsten worden verricht, als er voor elke mogelijkheid een aparte LOINC nodig zou zijn (precoördinatie; het materiaal wordt binnen de LOINC vastgelegd), krijg je een explosie aan codes. Door LOINC's te combineren met een aparte SNOMED CT-materialentabel wordt dit beheersbaar. Voor methoden geldt een soortgelijk verhaal, hoewel veel laboratoria de beperking hebben dat de methode niet in een apart veld in het LIS opgeslagen wordt. Als het LIS het technisch aan kan, zouden we ook hier voor postcoördinatie kunnen kiezen.

Verskil in betekenis ondanks gedeelde termen

Dat we internationaal dezelfde woordenboeken gebruiken, is een grote stap vooruit, maar de praktijk is weerbarstig. Het kiezen van de juiste code is namelijk niet vanzelfsprekend; zo bevat de LOINC-database alleen al voor *Borrelia burgdorferi* IgM meer dan honderd verschillende opties. Zonder duidelijke afspraken over het gewenste detailniveau ontstaan er coderingsverschillen, waardoor gegevens ondanks het gebruik van dezelfde standaard niet naadloos op elkaar aansluiten. Bij de codering van een *Borrelia burgdorferi* complex IgM kun je bijvoorbeeld kiezen voor een methodenloze LOINC of voor een LOINC met de methode immunoassay (verzameling antistof testen uitgezonderd blot- en IFT-technieken) of gespecificeerd als EIA of ELISA. Als lab A voor een methodenloze code kiest bij een ELISA en lab B deze

wel specificeert in de code, is er een discrepantie en hebben we geen semantische interoperabiliteit bereikt.

Redactieraad en Nederlandse Labcodeset

Om de veelheid aan variatie en dus mogelijke discrepanties te beperken, is de redactieraad Nederlandse Labcodeset in het leven geroepen. Deze redactieraad (NVMM, NVKC) bepaalt de vakinhoudelijke uitgangspunten. Deze worden gepubliceerd (en periodiek geactualiseerd) in de 'Labcodeset handleiding Eenheid van Taal in laboratoriumgeneeskunde' [8]. Hierop gebaseerd maakt de redactieraad een selectie uit LOINC, SNOMED CT en UCUM van de in Nederland gebruikte codes en publiceert deze, sinds 2019 als de Nederlandse Labcodeset [9]. De Nederlandse Labcodeset bleek in een pilotproject helaas nog onvoldoende toepasbaar voor serologie, moleculaire bepalingen, bijzondere kweken en klinisch-chemische testen. Een verbeterslag wordt momenteel gemaakt in het LabTaal-project, waarin de redactieraden van de NVMM en de NVKC, samen met het RIVM en vijf pilotziekenhuizen, zogeheten kernsets (zie bijlage Kernsets) ontwikkelen en valideren. De kernsets gebruiken we vervolgens weer om de Nederlandse Labcodeset te verbeteren. Voor de meest voor komende testen, naar schatting 80 procent van het aantal uitgevoerde bepalingen, willen we uniforme afspraken maken over coderingen. De overige 20 procent kunnen laboratoria dan zo nodig naar eigen inzicht coderen. Daar zal dan enige variatie in ontstaan, die we in een later stadium verder zullen stroomlijnen.

Technische standaardisatie en informatiemodellen

Met gestandaardiseerde woordenboeken alleen kom je niet ver; termen moeten ook logisch geordend worden om leesbaar te zijn voor zowel computers als professionals.

In de Nederlandse zorg gebruiken we hiervoor twee verschillende, maar nauw verbonden instrumenten: de zib (de inhoudelijke bouwsteen) en FHIR (de technische verpakking).

De zib: Wat willen we vertellen?

Een zorginformatiebouwsteen (zib) is een informatie-model. Het is een representatie van alle denkbare zorgconcepten intra- en extramuraal. Als het over een zib 'Laboratoriumuitslag' gaat, staat daarin precies welke medische gegevens bij een uitslag horen, zoals de bepaling, de waarde, het monster (specimen) en de

methode. De zib zorgt ervoor dat zorgverleners overal dezelfde concepten gebruiken, ongeacht welk computersysteem ze gebruiken.

FHIR: Hoe versturen we het?

FHIR (*Fast Healthcare Interoperability Resources*) is de technische uitwisselingsstandaard. Het fungeert als de 'syntax' of de digitale taal waarin we de informatie verpakken om deze te kunnen versturen. FHIR is gebaseerd op moderne internetprotocollen ('fast': snel implementeerbaar). Om het nog iets complexer te maken: FHIR is niet alleen een syntactische standaard maar ook een informatiemodel: het biedt standaard 'resources' (bouwblokken) aan voor verschillende concepten, waaronder laboratoriumuitslagen [10]. Deze modellen zijn echter grofmazig en moeten in de praktijk worden aangescherpt. Resources kunnen op maat worden gesneden voor een specifiek doel, bijvoorbeeld het versturen van een zib. Hierbij kunnen we data-elementen toevoegen of onderdrukken en specifieke waardenlijsten koppelen. Dit wordt ook wel 'profilering' genoemd.

Het belang van profilering voor het laboratorium

Juist voor het laboratoriumdomein is profilering belangrijk. Voor vrijwel elk onderdeel van een bepaling moeten expliciete afspraken worden gemaakt. Denk aan de keuze voor waardenlijsten voor testen, methoden en monsters, en de regels over hoe we deze codes combineren (pre- versus postcoördinatie).

Een noodzakelijke transitie

Voor veel laboratoria is technische standaardisatie een uitdaging. Momenteel wordt tussen het LIS en EPD vaak nog HL7 v2 (*Health Level 7* versie 2) gebruikt, en naar de eerste lijn zelfs EDIFACT (*Electronic Data Interchange for Administration, Commerce and Transport*). Deze standaarden worden niet meer doorontwikkeld en zijn technologisch aan het verouderen. Koppelingen zijn moeilijk herbruikbaar in andere domeinen en de implementeerbaarheid komt steeds verder onder druk te staan. FHIR daarentegen kent juist veel tractie in de markt en is gericht op implementeerbaarheid en hergebruik. Voor uitwisseling buiten het eigen domein is een migratie naar FHIR daarom noodzakelijk. Nictiz (Nationaal Instituut voor ICT in de Zorg) ondersteunt de komende jaren deze overgang door FHIR-profielen op te stellen die aansluiten op de zib.

Eenheid van taal in Europa: European Health Data Space (EHDS)

De noodzaak van gestandaardiseerde uitwisseling van elektronische gegevens beperkt zich niet tot onze landsgrenzen. Als een Nederlandse patiënt op vakantie in Tsjechië ziek wordt, zouden eerdere gezondheidsgegevens direct beschikbaar moeten zijn. Verder zou secundair gebruik van data, voor surveillance bijvoorbeeld, in de toekomst ook op Europees niveau mogelijk moeten worden.

Regelgeving omtrent medische data-uitwisseling in de EU is vastgelegd in de zogeheten *European Health Data Space* (EHDS). Op 26 maart 2025 is de EU-verordening officieel in werking getreden. Deze Europese wet heeft als doel de databeschikbaarheid te verbeteren, zodat burgers in heel Europa betere zorg kunnen krijgen - ook wanneer ze in een ander EU-land zijn. De huidige Wet elektronische gegevensuitwisseling in de zorg (WEGIZ) heeft duidelijke raakvlakken en overlap met de EHDS. Momenteel wordt via een impactanalyse onderzocht wat de betekenis is van de EHDS voor de WEGIZ en hoe de Nederlandse wet goed op de Europese verordening kan aansluiten. Net als in Nederland is er in de EHDS voor FHIR gekozen als uitwisselingsstandaard. De semantische standaarden zijn ook voor een groot deel hetzelfde. Ondanks ogenschijnlijk dezelfde techniek en semantiek zijn er uitdagingen in de uitwisseling tussen Nederland en andere EU-landen:

1. Verschillende woordenboeken

De basis is niet overal gelijk. Hoewel de meeste EU-landen voor LOINC kiezen, gebruikt Scandinavië het NPU-systeem. Er is nu nog geen 1-op-1-mapping tussen NPU en LOINC mogelijk. De internationale gemeenschap werkt echter hard aan harmonisatie van SNOMED, LOINC en NPU, zodat gegevens straks gemakkelijker kunnen worden vertaald.

2. Verschillen in detailniveau

Zelfs bij gebruik van hetzelfde woordenboek verschilt de diepgang. Zo streeft Duitsland ernaar de methode van determinatie binnen een kweek (zoals malditof) als een apart, losstaand concept mee te sturen. Nederland heeft een eenvoudiger model: één LOINC-code die de kweek inclusief het resultaat beschrijft. De tussenstap van identificatie laten we nu buiten beschouwing; implementatie volgt als de basis op orde is.

3. Verschillen in informatiemodellen

Ook de manier waarop we de informatie opbouwen verschilt. Nederland hanteert voor materialen een uitgebreid specimenmodel met vijf dimensies: substantie, herkomst, morfologie, wijze van verkrijgen en object (kunstmateriaal). In het Europese model zijn substantie en object niet als aparte dimensies gedefinieerd. Er wordt bovendien de mogelijkheid geboden om al deze losse kenmerken in één enkele, samengestelde code (precoördinatie) te verenigen. Dit leidt tot een explosie aan codes en maakt automatische verwerking over de grens complex.

Afstemming en overbrugging

In de nabije toekomst zal internationale uitwisseling alleen 'hoog over' mogelijk zijn: we spreken weliswaar dezelfde taal (hanteren dezelfde woordenboeken en delen de grammatica), maar gebruiken verschillende dialecten (de specifieke set woorden die gebruikt worden). In een verder geëvolueerd stadium zou je graag willen zien dat elk land dezelfde codes gebruikt (harmonisatie). Toch is het in het beginstadium al heel wat dat er met standaarden gecodeerd wordt; zo nodig kunnen we de betekenis van testelementen terugzoeken in de betreffende terminologiestandaarden. De afstemming over semantische standaardisatie binnen Europa vindt plaats in de EU HL7 semantische werkgroep lab, waarin ook leden van de Nederlandse Labcodeset en ESGAID (*ESCMID Study Group for Artificial Intelligence and Digitalisation*) vertegenwoordigd zijn. Op technisch niveau werkt NICTIZ aan het overbruggen van de kloven tussen het Nederlandse zib- en FHIR-model en het Europese FHIR-model.

Roadmap EU (lab)

Het programma voor de ontwikkelingen in de EHDS ziet er als volgt uit:

- 2025: Stakeholderconsultatie voor implementatieguideline lab (medische testresultaten)
- 2026: Definitieve publicatie implementatieguideline laboratoria
- 2031: Implementatie laboratoriumresultaten (medische testresultaten)
- 2025 - 2035: Semantische harmonisatie?

Governance

Het realiseren van interoperabiliteit vereist nauwe samenwerking tussen technische experts en vakinhoudelijke professionals, zoals artsen-microbioloog en klinisch chemici. Drie voorwaarden zijn hierbij van belang: een duidelijk mandaat voor inhoudelijke afstemming, dwingende wetgeving voor implementatie, en structurele investering in capaciteit (kennis, mankracht en budget). Er is dus een governancestructuur nodig. In Nederland zal dit georganiseerd worden volgens de NEN 7522 (Medische informatica. Ontwikkelen en beheren van standaarden en stelsels van standaarden). Dit op te richten stelsel van standaarden voor laboratoriumdiagnostiek vraagt om nauwe samenwerking tussen de wetenschappelijke beroepsverenigingen (NVKC en NVMM), maar op grotere schaal ook tussen de ESCMID en EFLM (*European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*), die de inhoudelijke expertise op het gebied van laboratoriumgeneeskunde en medische microbiologie moeten borgen (klinisch mandaat). Daarnaast hebben organisaties zoals Nictiz (technisch houderschap & standaarden), en de EU lab HL7 werkgroepen (EHDS) een belangrijke rol in de technische standaardisatie en implementatie van (inter)nationale afspraken. Tot slot zijn ook de rijksoverheid (VWS) en de EU aan zet, omdat zij door middel van wet- en regelgeving resultaten kunnen afdwingen en voor toekomstbestendige financiering zullen moeten zorgen voor het houderschap en de toekomstige transitie.

Alleen door multidisciplinaire samenwerking en strategisch leiderschap kan er een toekomstbestendige infrastructuur ontstaan die gegevensuitwisseling over de grenzen van instellingen - en landen - mogelijk maakt.

Conclusie

De transitie naar een gestandaardiseerde digitale uitwisseling van microbiologische laboratoriumdata zal de patiëntenzorg verbeteren en efficiënter maken. Hoewel technische standaarden zoals HL7-FHIR en semantische standaarden zoals LOINC, SNOMED CT en UCUM de basis leggen, blijft de implementatie complex, omdat afstemming en coördinatie nog onvoldoende is. 'Real world' mappingsprojecten zoals LabTaal waaruit best-practiceafspraken (gevali-

deerde kernsets) over terminologie zullen volgen, zijn belangrijk om tot eenheid van taal te komen. In Nederland streven we ernaar om de komende jaren 80 procent van onze laboratoriumtermen op basis van best-practiceafspraken te harmoniseren; in de uitwisseling in de EU zal die harmonisatie langer op zich laten wachten en zal de codering van laboratoriumtesten van land tot land verschillen. Voor een effectieve toekomstbestendige implementatie is daarom een robuuste governancestructuur nodig waarin samenwerking tussen diverse expertisegroepen duurzaam gefaciliteerd wordt: NVMM en NVKC (redacteraden), VMML (Vereniging Medisch Microbiologische Laboratoria), Nictiz, RIVM, en internationale gremia zoals ESCMID en de Europese EHDS-werkgroepen.

Referenties

1. Wet Elektronische gegevensuitwisseling In de Zorg (WEGIZ). <https://www.datavoorgezondheid.nl/onderwerpen/w/wegiz>
2. European Health Data Space (EHDS) <https://www.datavoorgezondheid.nl/onderwerpen/e/european-health-data-space>
3. LOINC. Available from: <https://loinc.org/>.
4. NPU. Available from: <https://npu-terminology.org/>.
5. Antonsen S, Amundsen EK, Ceder R, et al. History, Implementation and Current Use of the IFCC-IUPAC's Nomenclature for Properties and Units (NPU) Terminology in Denmark, Norway and Sweden. *Ejifcc*. 2024;35(3):154-65.
6. SNOMED. Available: <https://www.snomed.org/what-is-snomed-ct>.
7. UCUM. Available from: <https://ucum.org/about>.
8. Labcodeset handleiding Eenheid van Taal in laboratorium-geneeskunde. 2025. Available from: url.td/7p8em.
9. Nederlandse Labcodeset. 2019. Available from: <https://nictiz.nl/wat-we-doen/activiteiten/terminologie/nederlandse-labcodeset/>.
10. FHIR. Available from: <http://hl7.org/fhir/overview-clinical.html>.

Bijlage: Kernsets

De kernsets voor laboratoria worden op dit moment gevalideerd in het LabTaal-project. Op verzoek kunnen de MMB-kernsets en het bijbehorende dataprotocol worden opgevraagd bij B. Estrade of R. Streefkerk (zonder daar rechten aan te ontfangen). MMB heeft momenteel drie kernsets: antistoffen en antigenen; moleculaire (DNA/RNA) diagnostiek; kweken en microscopie. De kernsets MMB zijn gebaseerd op de volgende uitgangspunten:

Algemeen

- Labtestnaam en component (enz.): LOINC
- Input & uitkomst (indien kwalitatief): SNOMED CT
- Post-coördinatie van kweken (en antibiotica) en molecu-

laire technieken met SNOMED CT voor materiaal/isolaat

- Pre-coördinatie van materialen voor serologie/antigenen (minder materialen in vergelijking met kweek en moleculaire techniek, minder codes nodig)
- Details over target/methoden enz.: alleen indien nodig
- 80-20%-regel:
 - o Kernsets: gespecificeerde mappings voor vaak aangevraagde testen >> harmonisatie
 - o 20%-staart: valt buiten scope, labs vrij om te coderen (SNOMED CT/LOINC enz. >> disharmonie)

Kweken en microscopie

- Testtarget/component: algemene versus specifieke taxa
- Algemene versus specifieke kweekmethode pre-gecoördineerd
- Bloedkweek/urinekweek enz.: methode indirect gespecificeerd door monstereinput
- Antibioticamethoden pre-gecoördineerd: KB/ gradiëntdiffusie/MIC/open (onder meer voor extrapolatie)
- Determinatiemethode en tussentijdse microscopie: nog niet gecodeerd; bij kweekisolaat als eindresultaat te rapporteren

Antistoffen en antigenen

- Testtarget/component: taxon (specificiteit) + antilichaamtype (IgM/IgG)
- Specifiek Ig-target niet vermeld tenzij speciale betekenis (bijvoorbeeld EBV EBNA IgG)
- Methoden alleen wanneer echt betekenisvol
- Nog geen interpretaties (samenvattingen)
- Waar mogelijk kwalitatief (pos/neg)

Moleculaire (DNA-/RNA-) diagnostiek

- Gericht:
 - o Testtarget/component: taxon ('soort' of type) + RNA/DNA
 - o Methode pre-gecoördineerd: nucleïnezuuramplificatie
 - o Ordinale schaal (en waar geïndiceerd kwantitatief)
- Sequencing:
 - o Testtarget/component: RNA/DNA
 - o Methode moezgenetic
 - o Schaal nominaal

Toekomst

- Uitbreiding van 80 naar 100 procent van de testen
- Toestaan van post-coördinatie van methoden
- (aerobe kweek enz.; serologiemethoden enz.)
- Kwantitatieve serologierapportage
- Interpretaties
- Opnemen van tussentijdse microscopie
- Opnemen van determinatietechnieken

Infectieziekten in beweging: lessen uit het verleden, voor het heden en de toekomst

Namens de symposiumcommissie: Lotte van Rietschoten, Maaïke Biewenga, Marianne Hendriks, Manon Bos, Irene Reijers

In de Boothstraatkerk in het hart van Utrecht vond op 8 mei 2026 het jaarlijkse NVAMM-symposium plaats. Dit jaar stond dit symposium in het teken van de veranderingen binnen de infectieziekten door de jaren heen, en hoe we van de historische context van infectieziekten kunnen leren voor het heden en de toekomst. Er was een grote diversiteit aan onderwerpen en sprekers, en het geheel werd vakkundig aan elkaar gepaard door Martijn van der Meer, historicus gespecialiseerd in medische geschiedenis. In dit artikel kunt u nalezen wat er zoal aan bod gekomen is.

Het Caribische en Globale Enigma: leprosy as a contested disease biography

De dag werd afgetrapt door Toine Pieters, historicus en hoogleraar aan de Universiteit Utrecht en onder andere co-auteur van het boek *De tenen van de leguaan: verhalen uit de wereld van Surinaamse leprapatiënten* (2019). Met enthousiaste anekdotes nam hij het publiek mee in het onderzoek naar de geschiedenis, verspreiding en betekenis van lepra.

Lepra is een chronische infectieziekte veroorzaakt door de bacteriën *Mycobacterium leprae* en *Mycobacterium lepromatosis*. De ziekte treft voornamelijk de huid en perifere zenuwen. Wanneer zenuw schade ontstaat, kan dit leiden tot gevoelloosheid, chronische wonden en blijvende beperkingen. Hoewel de WHO lepra classificeert als een 'neglected tropical disease' die in de toekomst mogelijk uitgeroeid kan worden, blijft het aantal nieuwe gevallen wereldwijd opvallend stabiel. Dit maakt lepra tot een complex vraagstuk, waarbij de transmissieroutes en het voortbestaan van de bacterie nog niet volledig worden begrepen. Daarom wordt lepra tegenwoordig niet alleen vanuit een medisch perspectief onderzocht, maar ook vanuit historische, antropologische, genetische en ecologische invalshoeken.

Pieters liet zien hoe de verspreiding van lepra verweven is met menselijke migratie. Door genetisch onderzoek naar bacterieel DNA kunnen onderzoekers historische patronen van verspreiding van zowel mensen als ziekteverwekkers reconstrueren. Een belangrijk voorbeeld hiervan is Suriname, waar tijdens de koloniale periode verschillende bevolkingsgroepen arriveerden, waaronder tot slaaf gemaakte Afrikanen, contractarbeiders uit Azië en migranten uit andere gebieden. Lepra was en is daar sterk gestigmatiseerd. Pieters en zijn collega's wilden bijdragen aan het verminderen van dit stigma door bestaande historische verhalen van leprapatiënten opnieuw te bekijken.

Daarnaast werd onderzoek gedaan naar mogelijke reservoirs van *M. leprae* buiten de mens. Hierbij zijn aanwijzingen gevonden voor aanwezigheid van vergelijkbare bacteriestammen bij onder andere gordeldieren en chimpansees, en zijn ook bacteriële DNA-sporen aangetroffen in bodemonsters. Dit roept nieuwe vragen op over de rol van dieren en omgeving bij de instandhouding van lepra.

Pieters sloot af met de boodschap dat een One Health-benadering essentieel is om de reservoirs en transmissieroutes van *M. leprae* en *M. lepromatosis* beter te begrijpen. Hierbij worden de gezondheid van mens, dier en milieu gezamenlijk bekeken.

De evolutie van mpox in Afrika: nieuwe varianten en aanhoudende mens-op-mensoverdracht

Bas Oude Munnink (Erasmus MC) nam ons mee in de evolutie van mpox in Afrika. Mpox werd in 1958 ontdekt bij apen, maar later bleek dat apen niet de belangrijkste bron van het virus zijn. Daarom werd de naam monkeypox verkort tot mpox. De eerste menselijke gevallen werden beschreven in de Democratische Republiek Congo (DRC), waar lange tijd slechts beperkte overdracht binnen huishoudens werd gezien. Er zijn twee clades van mpox bekend. Clade 1 werd traditioneel als virulenter beschouwd dan clade 2. De

evolutie van het virus verloopt via inserties en deleties in het viraal DNA. In 2022 veranderde het epidemiologische beeld drastisch door een wereldwijde uitbraak met aanhoudende mens-op-mens-transmissie, vooral via seksueel contact binnen de MSM-gemeenschap. Hoewel het aantal gevallen snel steeg en weer afnam, bleef er beperkte circulatie bestaan, ook in Nederland.

Sequentieanalyses werden gedaan om inzicht te krijgen in de transmissie van het virus en om nieuwe varianten aan te tonen, maar dit bleek niet de meest sensitieve techniek. Als je echter eenmaal weet wat je zoekt, dan kun je een gevoeliger PCR ontwikkelen; zo werd het ook in 'lowresource'-settings mogelijk om 'amplicon based sequencing' uit te voeren en realtime data te verzamelen. Opvallend was dat voorheen de evolutie van mpox ongeveer één mutatie per drie jaar ontwikkelt, maar bij veelvuldige mens-op-mens-transmissie tot zes mutaties per jaar kan gaan vertonen. Terwijl de uitbraak van 2022 elders afnam, verslechterde juist de situatie in DRC. Het GREAT-LIFE-project

onderzocht deze mogelijke clade 1-uitbraak in Kamituga waarbij direct 'metagenomic sequencing' werd ingezet. Met een mobiele sequencer ter plaatse werd - ondanks een uitdagende omgeving met gewapend conflict, code rood en het regenseizoen - data verkregen waarmee een nieuwe variant werd ontdekt, clade 1b.

Deze verspreidde zich onder andere via seksuele contacten en trof vooral sekswerkers, heteroseksuelen en jonge mensen. De variant werd niet opgepikt door de diagnostische primers die tot dan toe in de gangbare mpox-PCR's werden gebruikt. Clade 1b verspreidt zich naar onder meer Burundi en Oeganda, waar het ook voor grote uitbraken zorgt. Ook in Europa circuleert het virus sinds de tweede helft van 2025. De sterfte onder bevestigde gevallen blijkt lager dan eerder verwacht. De 'case-fatality' ratio en de ernst van de ziekte zijn moeilijk te beoordelen vanwege mogelijke co-infecties met onder andere hiv, varicellazostervirus (VZV), herpes simplexvirus (HSV) en bacteriële verwekkers.

Arts-microbioloog George Sips hield een presentatie over klimaatverandering en infectieziekten in de regio Rotterdam-Rijnmond.



What about water: klimaatverandering en infectieziekten met een focus op muggen en wateroverdraagbare infectieziekten

George Sips (GGD Rotterdam-Rijnmond) bracht ons terug naar Nederland en de uitdagingen die ons daar in de toekomst staan te wachten. Klimaatverandering zal de prevalentie van infectieziekten veranderen en gaat gepaard met hevige regenval, toegenomen temperaturen, bosbranden en overstromingen. Het westen van Nederland is zeer waterrijk en als de temperaturen stijgen is het de ideale broedplaats voor muggen waaronder de tijgermug. De verwachting is dat de tijgermug binnen enkele jaren endemisch wordt in Nederland ondanks de inspanningen van de Nederlandse Voedsel- en Waren-autoriteit. Dit geeft risico's op verspreiding van vectoroverdraagbare aandoeningen zoals infecties door het denguevirus, chikungunyavirus en westnijl-virus. Naast de virusinfecties door muggen is er ook risico op tekenoverdraagbare aandoeningen zoals tekenencefalitis. Naast het risico van vectoroverdraagbare aandoeningen is er ook het risico van wateroverdraagbare infectieziekten door norovirus en vibriobacteriën. Door de stijgende zeespiegel en de stijgende watertemperatuur zullen meer vibriosorten zich kunnen handhaven in ons zeewater en brak water. De non-cholerae vibriosorten kunnen leiden tot sepsis, wekedeleninfecties en fasciitis necroticans.

GGD Rotterdam zet in op preventie van deze risico's door onderzoek naar de risico's en de preventieve maatregelen. George Sips besprak een aantal voorbeelden: bij de ondergelopen Eendragtpolder wordt onderzoek gedaan naar verschillende muggenpopulaties; in de stad Rotterdam wordt onderzoek gedaan naar het risico van ondergrondse waterbuffers en muggenpopulaties.

Wateroverdraagbare aandoeningen worden onderzocht door de concentratie van vibriobacteriën te meten in de brakke rivierdelta van de Maas.

George Sips sloot af door het belang van een One-Healthbenadering te benadrukken. Echte preventie vindt namelijk buiten het ziekenhuis plaats in onze eigen leefomgeving.

Wat is een microbiologisch veilig ziekenhuis, en hoe is dit te realiseren?

Prof. dr. Margreet Vos (Erasmus MC) ging in haar lezing in op bovenstaande vragen. Een microbiologisch veilig ziekenhuis is zodanig ontworpen en ingericht dat het risico op exogene infecties tot een minimum wordt beperkt. Het realiseren van een dergelijke omgeving vereist niet alleen specialistische kennis van medische microbiologie en infectiepreventie, maar ook inzicht in complexe bouw- en besluitvormingsprocessen. Een cruciale voorwaarde is de vroege betrokkenheid van artsen-microbioloog en deskundigen infectiepreventie bij nieuwbouw- en renovatietrajecten. Vanaf de eerste planvormingsfase dienen zij invloed uit te oefenen op functionele eisen en ontwerpkeuzes, in nauwe samenwerking met onder meer de Raad van Bestuur, architecten en vastgoedafdelingen. Dit vraagt naast inhoudelijke expertise ook om leiderschap, besluitvaardigheid en de vaardigheid om een stevige positie binnen multidisciplinaire teams te verwerven. Juist omdat ontwerpbeslissingen langdurige gevolgen kunnen hebben voor de kwaliteit en veiligheid van zorg, vormt deze betrokkenheid een essentieel onderdeel van het takenpakket van de arts-microbioloog. Daarnaast schetste prof. Vos de historische ontwikkeling van de relatie tussen ziekenhuis-architectuur en infectiepreventie. Van de vroegere opvattingen over besmette lucht tot de Nightingale-ziekenhuizen met hun nadruk op ventilatie en luchtcirculatie, heeft de gebouwde omgeving altijd een belangrijke rol gespeeld bij het beperken van infectierisico's. Tegenwoordig ligt de nadruk op gecontroleerde ventilatiesystemen, isolatiefaciliteiten en evidence-based richtlijnen. De COVID-19-pandemie heeft het belang van deze aspecten opnieuw laten zien.

Voor de ziekenhuizen van de toekomst staat flexibiliteit centraal, zodat kan worden ingespeeld op veranderende zorgbehoeften en toekomstige pandemieën. Belangrijke ontwerpprincipes zijn gescheiden patiënten- en goederenstromen, afsluitbare afdelingen, onafhankelijke entrees en eenpersoonskamers met eigen sanitaire voorzieningen. Dergelijke voorzieningen dragen aantoonbaar bij aan het beperken van transmissie van bijzonder resistente micro-organismen en verminderen de noodzaak tot overplaatsing van patiënten met een isolatie-indicatie.

Aiospitches

Na Margreet Vos was het de beurt aan de aios zelf. Dit jaar geen casuïstiek maar Justin Huig (aios ETZ), Jens Raspe (aios UMCG) en Ingrid Bakker (aios EMC) presenteerden hun visie op het werk van de arts-microbioloog in 2050. In de toekomst verwachten zij een grote rol van artificiële intelligentie maar ook nieuwe ziekteverwekkers die we tot nu toe niet kennen. Na lang juryberaad werd de bijdrage van Ingrid Bakker bekroond met de wisselbokaal.

Bewogen door Oekraïne: lessen over infecties en oorlog

Prof. dr. Heiman Wertheim (Radboud UMC) sloot de dag als keynote speaker af met een indrukwekkende lezing over zijn ervaringen als mentor in Oekraïne. Dat hij ten tijde van het congres zelf voor een WHO-missie in Oekraïne verbleef en de verbinding live vanuit het land tot stand kwam, na slechts anderhalf uur slaap in verband met luchtalarmen, maakte de urgentie en ernst van de situatie duidelijk.

In zijn lezing schetste hij een actueel beeld van de situatie in Oekraïne en de verstrekende impact van de oorlog op het zorgsysteem en de epidemiologie van infectieziekten. Daarbij kwam onder meer de invloed op hiv, tuberculose, cholera, leptospirose en de vaccinatiegraad aan bod. Ook werd uitgebreid stilgestaan bij de gevolgen voor antimicrobiële resistentie, met name de toename van carbapenemase-producerende organismen, problematiek die ons allen bekend is.

Hij benadrukte dat antibioticumresistentie in belangrijke mate ontstaat binnen ziekenhuisomgevingen, onder andere door langdurig gebruik van breed-spectrumantibiotica, waarbij een gebrek aan duidelijke richtlijnen en structuur bijdraagt aan deze ontwikkeling. Daarnaast ging hij uitgebreid in op zijn werkzaamheden voor de WHO in Oekraïne. In nauwe samenwerking met lokale microbiologen, apothekers en infectiepreventieteam wist hij, binnen relatief korte tijd, relatief simpele verbeteringen te realiseren in isolatie, diagnostiek en antibioticumbeleid. Dit werd onder meer bereikt door naleving van EUCAST-richtlijnen met uitleg van het belang daarvan, het ontwikkelen van lokale behandelprotocollen voor veelvoorkomende infecties. Het geven van gerichte feedback tijdens klinische rondes op keuze, dosering

en duur van antibiotica maakte vooral inzichtelijk en concreet dat het hebben van duidelijke en beschikbare behandelrichtlijnen cruciaal is. Verder werden lokale samenwerkingsverbanden opgetuigd voor onderlinge kruisbestuiving. Uitgebreid foto- en videomateriaal gaf extra kracht aan zijn verhaal en maakte de impact van zijn werk tastbaar.

Afsluiting

Het symposium werd afgesloten door moderator Martijn van der Meer, die de dag samenvatte vanuit verschillende perspectieven en alle aanwezigen en sprekers bedankte voor hun bijdragen. De dag werd afgesloten met een borrel en aansluitend een diner. Wederom was het een zeer succesvolle dag.

Als NVAMM-symposiumcommissie willen we nogmaals iedereen bedanken die een bijdrage heeft geleverd aan het symposium en we kijken ernaar uit om jullie volgend jaar opnieuw te verwelkomen op het NVAMM-symposium, naar verwachting in mei 2027. Aios die een bijdrage willen leveren, zijn van harte welkom om zich aan te melden voor de symposiumcommissie. Je kunt je aanmelden via een mail aan symposium.nvamm@gmail.com.



Leden van de symposiumcommissie, van linksboven naar rechtsonder: Irene Reijers, Lotte van Rietschoten, Maaïke Biewenga, Marianne Hendriks en Manon Bos.

PROMOTIES

3 juli 2026 - D.A.T. Hanssen

Illuminating the adaptive immune response to SARS-CoV-2 in various populations

Promotoren: prof. dr. P.H.M. Savelkoul en prof. dr. C.J.P.A. Hoebe
Copromotor: dr. I.H.M. van Loo
Maastricht UMC+, afd. Medische Microbiologie, Infectieziekten en Infectiepreventie

19 augustus 2026 - A. Singh

Molecular Characterization and Antifungal Susceptibility of *Trichophyton* spp. Causing Recalcitrant Dermatophytosis in India

Promotoren: prof. dr. P.E. Verweij en prof. dr. A. Chowdhary
Copromotor: dr. J.F.G.M. Meis
Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie. University of Delhi, India

9 september 2026 - S. Shahab

Surveillance for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* – Indonesia

Promotoren: prof. dr. M.C. Vos, dr. J.A. Severin en prof. dr. A. Karuniawati
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten. Universitas Indonesia.

16 september 2026 - S.J. van Tilburg

Towards personalized immunoglobulin treatment in patients with GBS and CIDP

Promotoren: prof. dr. B.C. Jacobs en prof. dr. P.A. van Doorn
Copromotoren: dr. B.C.P. Koch en dr. H.G. Huizinga
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie en Neurologie

18 september 2026 - O.M.L. Lezcano

On the fly: Host determinants of RNA virus evolution

Promotoren: prof. dr. R.P. Rij en prof. dr. M.A. Huijnen
Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

6 oktober 2026 - R. van Grootveld

Invasive aspergillosis: burden of disease, management and surveillance

Promotoren: prof. dr. M. G. J. de Boer en prof. dr. E. J. Kuijper.
Copromotor: dr. M. T. van der Beek
Universiteit Leiden

21 oktober 2026 - J. Verbunt

From microbiota to host: Bacterial membrane vesicles in human metabolic health

Promotoren: prof. dr. P.H.M. Savelkoul en
prof. dr. E.E. Blaak

Copromotoren: dr. F.R.M. Stassen en
dr. J.W.E. Jocken

Maastricht UMC+, afd. Medische
Microbiologie, Infectieziekten en
Infectiepreventie

3 november 2026 - M. Brekelmans

Automated surveillance of healthcare-associated infections. Towards large-scale implementation

Promotoren: prof. dr. J.A.J.W. Kluytmans en
prof. dr. M.J.M. Bonten

Copromotoren: dr. M.S.M. Mourik en
dr. S. van Rooden

UMC Utrecht, afd. Medische Microbiologie

24 november 2026 - D.P.R. Troeman

Epidemiologie van *Staphylococcus aureus*-infecties in de chirurgie

Promotoren: prof. dr. J.A.J.W. Kluytmans en
prof. dr. M.J.M. Bonten

Copromotoren: dr. H. van Werkhoven

UMC Utrecht, afd. Medische Microbiologie

1 december 2026 - A. van Veen

Surveillance for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* - Netherlands

Promotor: prof. dr. M.C. Vos

Copromotor: dr. J.A. Severin

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische
Microbiologie & Infectieziekten



NVMM LUSTRUMVIERING



Graag nodigen wij u uit voor een feestelijke dineravond
om het 75-jarig bestaan van de NVMM te vieren.

**WANNEER:**

29 oktober 2026

**TIJD:**

17:15 – 22:00

**WAAR:**

Van der Valk Houten,
Hoofdveste 25,
3992 DH Houten

**THEMA:**

Vieren, Verbinden
en Visie

**REGISTRATIE:****PROGRAMMA:**

17:15 – 17:45	Borrel
17:45 – 18:00	Inloop dinerzaal
18:00 – 18:15	Een voorwoord namens de voorzitter van de NVMM – Dr. Wim Ang
18:15 – 18:45	Spreker 1 – Reflecteren op het verleden – Prof. dr. Henri Verbrugh
18:45 – 19:15	<i>Voorgerecht</i>
19:15 – 19:45	Spreker 2 – Gericht zijn op de toekomst – Dr. Matthijs Welkers
19:45 – 20:15	<i>Hoofdgerecht</i>
20:15 – 20:45	Spreker 3 – Verbinden in het heden – Surprise spreker!
20:45 – 21:00	Een dankwoord namens de NVMM
21:00	<i>Nagerecht/koffie/thee</i>
22:00	Einde



In de middag, vanaf 15.00 uur, vindt
een bijeenkomst plaats in het kader
van het Visietraject. Verdere informatie volgt.

