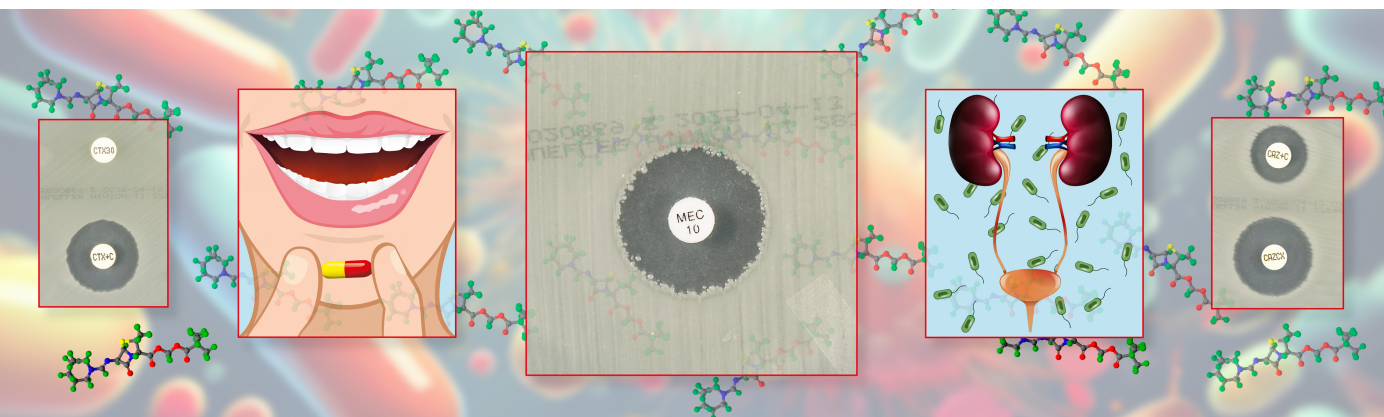


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

# MEDISCHE MICROBIOLOGIE



## Thema: Pandemische paraatheid

Een interdisciplinaire aanpak van pandemieën  
Paraatheid voor opkomende arbovirussen  
Hoe kun je je voorbereiden op ernstige  
infectieziekten?



## Ingezonden

Pivmecillinam voor urineweginfecties  
ZonMw en internationale samenwerking

## In Memoriam

Willem Manson

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

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

Hoofredactie  
Dr. Bert Mulder

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

Redactiesecretariaat  
Marina Kapteyn, redacteur NVMM  
Baronie 42  
2404 XG Alphen aan den Rijn  
tel. 06 12076835  
[marina@alphatekst.nl](mailto:marina@alphatekst.nl)

Coverbeeld: Hans den Boer

Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden.  
Op deze uitgave is het redactiereglement van toepassing.  
Niets uit deze uitgave mag worden vervaelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie. De redactie verklaart dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kan de redactie op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. De redactie aanvaardt dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

## Inhoud

## Pagina

### Van de redactie

Vijf jaar na het begin van de COVID-19-pandemie  
*Chantal Rovers, Corien Swaan* 3

### Transmissieroute

Tegeltjeswijsheden en meer  
*Sofie Tops-van Kuppevelt* 6

### Thema: Pandemische paraatheid

De interdisciplinaire aanpak van onderzoek naar rampen en pandemieën  
*Marion Koopmans, Pearl Dykstra, Tom Emery, Thom Bogaard, Anja Schreijer* 7

Dreiging en paraatheid voor opkomende arbovirussen  
*Marloes Grobber, Johan Reimerink, Marieta Braks, Sabiena Feenstra, Eelco Franz, Chantal Reusken* 16

Goed voorbereid zijn op patiënten met zeer ernstige, besmettelijke infectieziekten  
*Luca Zweers, Alma Tostmann, Richard Molenkamp, Annemiek van der Eijk, Albert Vollaard, Aura Timen, Corien Swaan, Chantal Rovers* 21

### Ingezonden

Pivmecillinam voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties met ESBL-producerende Enterobacterales  
*Sofie Tops-van Kuppevelt, Heiman Wertheim, Roger Brüggemann, Eva Kolwijck* 29

VRE-uitbraak: dweilen met de kraan open  
*Francine Dekker-Kok, Robin Benus, Jorrit Hofstra* 35

### Internationale microbiologie

ZonMw werkt al 25 jaar aan internationale wetenschappelijke samenwerking  
*Pieter van Megchelen* 40

### In Memoriam

Willem Manson (1947-2024) 45

### Promoties & oraties

46

# Vijf jaar na het begin van de COVID-19-pandemie: terugkijken om te leren, vooruitkijken om te verbeteren

Chantal Rovers, Corien Swaan

Op 27 februari 2020 werd in Nederland de eerste patiënt met COVID-19 gediagnosticeerd. Die eerste weken waren hectisch: het ziektebeeld was onbekend, er ontstond een tekort aan test- en opnamecapaciteit en sommige beschermingsmiddelen bleken onverwacht snel schaars. GGD'en konden geen volledig bron- en contactonderzoek meer uitvoeren en het opzetten van een goede infrastructuur om grootschalig te testen kostte tijd. De pandemie dwong ons om razendsnel te schakelen, veelvuldig te improviseren en optimaal samen te werken, van de eerste lijn tot de IC, maar ook met de publieke gezondheidszorg. Onder leiding van het RIVM bracht het Outbreak Management Team vele adviezen uit, waarbij we geconfronteerd werden met maatregelen die de meesten van ons nooit als reële mogelijkheid hadden gezien. Precies 5 jaar geleden, op 27 maart 2020, deed premier Rutte in een persconferentie de dwingende oproep om de adviezen om zoveel mogelijk thuis te blijven en overal 1,5 meter afstand te houden op te volgen. Ondanks de vele uitdagingen slaagden we erin testcapaciteit op te schalen, behandelprotocollen te ontwikkelen, en onder meer door spreiding van patiënten opnamecapaciteit te optimaliseren. Epidemiologische gegevens, modelleringen en, later, nieuwe wetenschappelijke inzichten waren input voor adviezen over maatregelen die verspreiding van het virus tegen moesten gaan, maar structurele knelpunten zoals personele krapte en schaarste aan middelen ondermijnden onze weerbaarheid. Vrijwel iedereen was het er over eens: dit nooit meer. Terugkijkend op deze periode is het daarom essentieel dat we de lessen uit de COVID-19-pandemie niet negeren en opgestarte plannen voor verbeterde pandemische paraatheid implementeren [1,2]. De voorgestelde bezuinigingen door het kabinet zetten deze versterkingen echter ernstig onder druk terwijl de noodzaak van structurele investeringen in

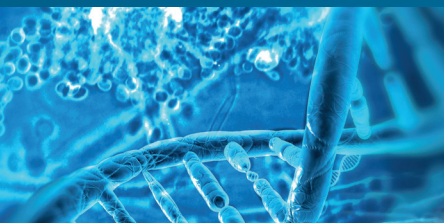
een te kwetsbare infectieziektebestrijdingsstructuur en weerbaarheid van zorg en maatschappij urgent is. De artikelen in dit themanummer benadrukken het belang beter voorbereid te zijn op verschillende infectieuze dreigingen.

Zoals Koopmans en coauteurs aangeven, neemt het risico op een nieuwe pandemie of klimaatgerelateerde crisis toe door ontwikkelingen als klimaatverandering, toenemende bevolkingsdichtheid en mobiliteit met als gevolg een toenemende druk op ecosystemen en afname van biodiversiteit. Zij pleiten voor een interdisciplinaire aanpak die de gezondheid van dier, mens en omgeving in samenhang met klimaat- en water-gerelateerde dreigingen en de maatschappelijke impact beschouwt waarbij wetenschap een belangrijke rol speelt.

We moeten ons niet alleen optimaal voorbereiden op een nieuwe pandemie, maar ook op andere grote uitbraken of uitbraken van zeer ernstige besmettelijke infectieziekten met hoge mortaliteit ("high consequence infectious diseases", HCID) met een grote maatschappelijke impact. Grobber en coauteurs illustreren het belang hiervan voor vectoroverdraagbare infectieziekten, die een toenemend gevaar vormen voor de volksgezondheid. Zij beschrijven hoe (inter)nationaal multidisciplinaire initiatieven zijn ontwikkeld om preventie, paraatheid en respons voor deze groep infectieziekten met epidemisch potentieel te verbeteren en te handhaven.

*(lees verder op pagina 5)*

Radboudumc, Nijmegen, afdeling Interne geneeskunde, sectie Infectieziekten, C.P. Rovers, internist-infectioloog/hoogleraar uitbraken van infectieziekten.  
Landelijk Centrum Infectieziektebestrijding (LCI), CIb/RIVM, Bilthoven, C.M. Swaan, arts M&G infectieziektebestrijding, coördinator (pandemische) paraatheid.



**Molecular Diagnostics**



**Microbial Identification**



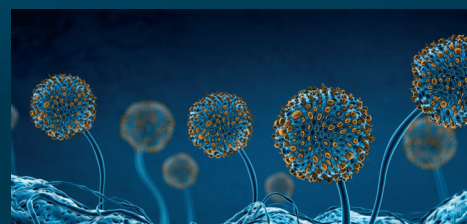
**Antimicrobial Susceptibility Testing**



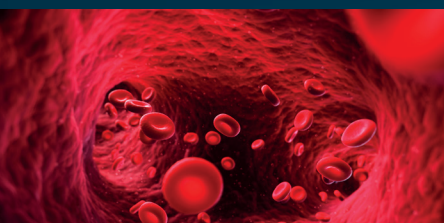
**Microbial Strain Typing**



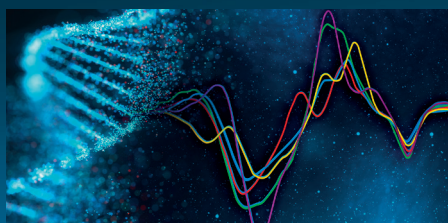
**Mycobacteria**



**Fungal Infections**



**Sepsis Solutions**



**Syndromic Panels**



**Respiratory Diseases**

---

## Microbiology & Infection Diagnostics

### **Bruker's Solutions - Continuously Expanding**

Snelle identificatie van secundaire pathogenen en diagnose van co-infecties bij ernstig zieke patiënten is van cruciaal belang voor het juiste verloop van de behandeling en het verbeteren van de patiëntresultaten. Bruker's microbiële detectie- en identificatietools geven klinisch microbiologen de mogelijkheid om snelle en goed geïnformeerde beslissingen te nemen, die het verschil kunnen maken.

Voor meer informatie kunt u terecht op [www.bruker.com/microbiology](http://www.bruker.com/microbiology)



Ook het aantal uitbraken en het verspreidingsgebied van HCID zoals virale hemorrhagische koorts (VHK) en de kans op een nieuw pathogeen ("disease X") neemt toe. Zweers en coauteurs benadrukken het belang van samenwerking in de zorgketen, van de eerste lijn tot VHK-behandelcentra, en met de publieke gezondheidszorg. Beschikbaarheid van enkele "high level isolation units" waar patiënten met (verdenking op) HCID veilig behandeld kunnen worden en verdere transmissie kan worden voorkomen is essentieel maar kostbaar. Het is van belang dat deze units erkend worden als integraal onderdeel van onze nationale paraatheidsstructuur.

De COVID-19-pandemie was een wake-up call dat versterking van preventie, paraatheid en respons op

infectieuze dreigingen van zowel lokale, regionale, landelijke als internationale aard noodzakelijk is. In de juni-editie van dit tijdschrift komt een aantal mogelijke verwekkers van een nieuwe pandemie of andere grote uitbraak aan de orde. Alleen met optimale samenwerking, innovatie én passende investeringen kunnen we ons beter wapenen tegen toekomstige infectieuze dreigingen en de impact op zorg en samenleving beperken.

### Referenties

1. <https://www.rivm.nl/infectieziektebestrijding/pandemische-paraatheid>
2. <https://ggdghor.nl/onderwerp/infectieziektebestrijding/#realiseren-pandemische-paraatheid>

(Aankondiging)



Schrijf je nu in.  
Donderdag 19 juni 2025 | 08.30 - 17.30 uur | NBC | Nieuwegein  
[demedischspecialist.nl/lustrumcongres](https://demedischspecialist.nl/lustrumcongres)



# Tegeltjeswijsheden en meer

Sofie Tops-van Kuppevelt, aios medische microbiologie, Radboudumc

Vanuit de gedachte iets te willen betekenen voor een ander hebben artsen over het algemeen een grote toewijding aan hun werk. Na het afronden van de opleiding geneeskunde in 2012, werkte ik eerst een korte periode als anios interne geneeskunde in het Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis te Tilburg. Daarna begon ik enthousiast aan de opleiding tot internist in het Canisius Wilhelmina ziekenhuis en later in het Radboudumc. De internistische problematiek en het daarbij horende differentiaaldiagnostisch denken, waar tijdens de geneeskundeopleiding volop aandacht voor was geweest, lag mij wel. Mijn beeld van de arts-microbioloog reikte op dat moment niet verder dan 1) degene die je belt voor vragen over antibioticumbeleid en 2) degene die tijdens een MDO de microbiologische uitslagen voorleest vanaf de laptop. En zo ging ik bevlogen aan het werk als aios interne geneeskunde, waarbij mijn specifieke interesse al snel getrokken werd door de acute internistische zorg en de infectieziekten.

In het vijfde jaar van de opleiding, met de eindstreep in zicht, voelde ik de behoefte om mijn blik te verbreden. Het draaien van poliklinische spreekuren, core-business voor internisten, bleek toch niet helemaal mijn ding. Zo belandde ik op de afdeling medische microbiologie voor een promotietraject naar kweekgestuurde profylaxe rondom prostaatbiopsie. Daar ontdekte ik wat het vak van arts-microbioloog inhoudt, maar ook dat artsen-microbioloog prettige collega's zijn die een goede werksfeer hoog in het vaandel hebben.

Inmiddels ben ik in het derde jaar van de opleiding medische microbiologie in het Radboudumc. Wat ik wist over de inhoud van het vak toen ik besloot te switchen van opleiding, bleek nog maar het topje van de ijsberg. Als aios medische microbiologie kom je echt overal: van de laag boven het OK-complex om te leren over luchtbehandeling, tot op de intensive care voor paarden van het Universitair Dierenziekenhuis in Utrecht. Want zo weet ik nu: in het One Health-principe is ook de arts-microbioloog een speler. Maar ook

tijdens de bouw en verbouw van het ziekenhuis is de arts-microbioloog een belangrijke adviseur in het kader van infectiepreventie, leerde ik onlangs van Greet Vos (Erasmus MC). Wat niet veranderd is, is mijn mening over de groep artsen-microbioloog en aios. Wat heb ik het laatst gezellig gehad met collega's in de jacuzzi tijdens de Infectiepreventiecursus en ook het avondje Weerwolven tijdens deze cursus was inzichtgevend!

Op het moment ben ik voorzitter van de commissie Microbiologie in Beeld van de NVAMM en aios-lid van de communicatiecommissie van de NVMM. De commissie Microbiologie in Beeld houdt zich bezig met het promoten van de medische microbiologie als beroep naar de buitenwereld en naar andere collega's. Hiervoor zijn we onder andere actief op Instagram en sinds kort ook op LinkedIn. Ook staan we op beurzen, zoals de KNMG-carrièrebeurs, om ons enthousiasme voor de medische microbiologie over te brengen op mogelijk toekomstige collega's.

Verhalen bevatten lessen, daarom is het goed ze te vertellen. De algemene lessen die uit mijn verhaal te trekken zijn? Een hoop tegeltjeswijsheden, zoals "Zelfkennis is het begin van de wijsheid" of "Alles wat afstand geeft tot de situatie waar je nu in zit, is goed voor reflectie". Maar ook, naar mijn persoonlijke overtuiging: "Geen enkele ervaring is voor niets". Verder kan ik iedereen een promotietraject, als ook de opleiding medische microbiologie van harte aanbevelen. Want de allerbelangrijkste boodschap uit mijn verhaal is: medische microbiologie is het allermooiste vak!

Ik draag het stokje voor de Transmissieroute graag over aan Ali Auzin, per 1 maart 2025 arts-microbioloog in het Isala te Zwolle. Hij is een van mijn oud-collega's die zeker hebben bijgedragen aan veel werkvreugde.

# De interdisciplinaire aanpak van onderzoek naar rampen en pandemieën

## Visie van het Pandemic & Disaster Preparedness Center

Marion Koopmans, Pearl Dykstra, Tom Emery, Thom Bogaard, Anja Schreijer

### Samenvatting

Pandemieën en klimaatgerelateerde crises zijn een reëel risico met potentieel ontwrichtende effecten op de samenleving en zorg. Toename in bevolkingsdichtheid en mobiliteit, interactie tussen mens en dier, druk op publieke ruimte, druk op ecosystemen en biodiversiteit, en klimaatverandering vergroten tegelijkertijd het risico op én de mogelijke impact van een volgende pandemie of watergerelateerde ramp. De wetenschap heeft een belangrijke rol in het voorkomen, voorspellen en structureel voorbereiden op pandemieën en rampen. Dit vraagt om een interdisciplinaire aanpak die niet alleen de gezondheid van dier, mens en omgeving in samenhang met klimaat- en watergerelateerde dreigingen beschouwt, maar ook de maatschappelijke impact meeweegt. Het samenspel van factoren die de kans op dergelijke crises vergroten, is complex en moet in samenhang onderzocht worden voor systemisch inzicht in de oorzaken en gevolgen. Het PDPC wil een platform bieden waarin multidisciplinaire teams samenwerken aan het invullen/wegwerken van cruciale kennishiaten. Dit is nodig voor een betere voorbereiding van burgers, zorginstellingen en organisaties die belast zijn met het voorbereiden van de respons.

### Abstract

Pandemics and climate-related crises are a real risk with potentially disruptive effects on society and healthcare. Increasing population density and mobility, human-animal interaction, pressure on public space, pressure on ecosystems and biodiversity and climate change simultaneously increase the risk and potential impact of a subsequent pandemic or water-related disaster. Science has an important role in preventing, predicting and structurally preparing for pandemics

and disasters. This requires an interdisciplinary approach that not only considers animal, human and environmental health in connection with climate- and water-related threats but also the societal impact. The interplay of factors that increase the likelihood of such crises is complex and needs to be examined in context for systemic understanding of causes and consequences. The PDPC aims to provide a platform where multidisciplinary teams work together to fill critical knowledge gaps needed for better preparedness of citizens, healthcare facilities, and organisations in charge of preparedness and response.

### Interdisciplinaire aanpak nodig voor complexiteit van rampen en pandemieën

Het risico op een volgende ramp – een pandemie, overstroming of extreme hitte en droogte – lijkt de afgelopen jaren toe te nemen (zie *figuur 1, pagina 8*). Er is meer (media)aandacht voor uitbraken en rampen. Daarnaast is het aannemelijk dat de frequentie en de omvang van de rampen ook werkelijk toenemen. De bevolkingsdichtheid en mobiliteit groeien, er is meer interactie tussen mens en dier, de veestapel groeit, de druk op de publieke ruimte voor bebouwing en klimaatadaptatie nemen toe. De druk op ecosystemen

Pandemic & Disaster Preparedness Center, Rotterdam, prof. dr. M. Koopmans, viroloog, ook verbonden aan Erasmus MC, Rotterdam; P. Dykstra, sociaal wetenschapper, T. Emery, sociaal wetenschapper, beiden ook verbonden aan Erasmus Universiteit Rotterdam; T. Bogaard, hydroloog/geomorfoloog, ook verbonden aan TU Delft; dr. A.J.M. Schreijer, arts maatschappij en gezondheid, ook verbonden aan Erasmus MC Rotterdam. Correspondentieadres: dr. A.J.M. Schreijer, (a.schreijer@erasmusmc.nl).

en biodiversiteit door voedselproductie voor mensen en gehouden dieren en door klimaatverandering wordt groter. Dit alles vergroot tegelijkertijd het risico op én de mogelijke impact van een volgende pandemie of watergerelateerde ramp [1].

Wetenschappers en de Wereldgezondheidsorganisatie (*World Health Organization, WHO*) waarschuwen al jaren voor dit risico. Terugdringen van infectieziekten, voorbereiden op pandemieën en rampen, en de toenemende gezondheidsimpact van klimaatverandering werden begin 2020 benoemd als topprioriteiten voor de komende decennia. Het RIVM voerde in 2019 een Geïntegreerde risicoanalyse Nationale Veiligheid uit waarin zowel overstromingen als pandemieën hoog scoorden met toen al catastrofale gevolgen [2].

Pandemieën en watergerelateerde rampen hebben niet alleen dezelfde risicodrijvers maar zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden, omdat extreme weersomstandigheden de verspreiding van infectieziekten kunnen beïnvloeden. Zelfs de maatregelen die worden genomen tégen (de effecten van) rampen en pandemieën beïnvloeden elkaar, zowel positief als negatief. Verbeterde ventilatie in gebouwen in stedelijke omgevingen als reactie op toegenomen en langer aanhoudende warmte kan helpen om de verspreiding van infectieziekten te beperken. Het aanleggen van waterbassins in reactie op

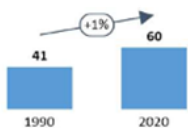
aanhoudende droogte alsmede noodoverloopgebieden voor waterberging tijdens heftige regenbuien, daarentegen, trekken muggen en andere vectoren aan waardoor de prevalentie van overgebrachte ziekten ongewild kan toenemen. Ook op lange termijn zijn er gevolgen van ingrepen die nog niet worden voorzien. Dit geldt bijvoorbeeld ook voor de noodzakelijke en aanstaande transitie van de veehouderij, waarbij keuzes over inrichting invloed hebben op overstromingsrisico's en risico's op verspreiding van infectieziekten.

De gezondheid van mensen en dieren is onlosmakelijk verbonden met hun ecosystemen en veranderingen die effect hebben op infecties hebben vaker wel dan niet gevolgen in verschillende domeinen. Aviaire influenza is een van de permanente (en toenemende) dreigingen voor dier- en volksgezondheid. Deze is sinds 2020 drastisch veranderd door de wereldwijde verspreiding van hoogpathogene zoönotische varianten die tot dan uitsluitend in Azië voorkwamen, met als gevolg een panzootie (een pandemie onder dieren). Deze hoogpathogene varianten zijn ontstaan door grootschalige verspreiding onder pluimvee, nog voordat bijvoorbeeld China begon met vaccineren van dieren om de kans op circulatie en zoönotische transmissie te verkleinen. Ondanks pogingen daartoe - bijvoorbeeld door het ruimen van grote aantallen dieren en verplichte periodieke onderbrekingen van dierenmarkten - is het niet gelukt om verdere

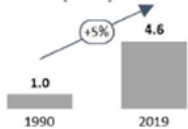
**Figuur 1.** Oorzaken van verhoogde risico's op rampen

### Demografie

Wereldwijde bevolkingsdichtheid  
[# inwoners per km<sup>2</sup>]



Wereldwijde passagiers  
luchtvaart [# mld]



### Mobiliteit

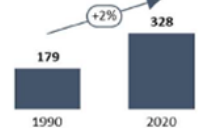
1) Afwijking van de gemiddelde temperatuur gemeten over de periode 1880-2020

Bron: Wereldbank, NOAA, OECD-FAO

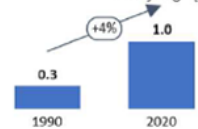


### Veebestand

Wereldwijde vleesproductie  
[m ton]



Wereldwijde temperatuur  
afwijking<sup>1)</sup> [°C]



### Klimaat



verspreiding tegen te gaan. De panzoötie van de H5-hoogpathogene aviaire-influenzavariant 2.3.4.4.b leidt een nieuwe periode in van het influenza-virusonderzoek, met veel nieuwe vragen. De huidige uitbraak van aviaire influenza in pluim- en melkvee in de Verenigde Staten (VS) heeft inmiddels (december 2024) gezorgd voor 58 humane gevallen, alle met milde klachten en nagenoeg alle met direct diercontact [3]. De omvang van het risico op adaptatie aan de mens bij circulatie onder runderen is onbekend en onderzoek wordt bemoeilijkt door beperkte medewerking vanuit de rundveehouderij. Verspreiding van zowel misinformatie (onjuist begrepen) als desinformatie (bewust verkeerde), fenomenen die zijn samen te vatten als 'infodemic' tijdens de COVID-19-pandemie, is inmiddels niet meer weg te denken [4]. Zo wordt er nu in delen van de VS ongeautoriseerd campagne gevoerd met de aanbeveling rauwe melk te gebruiken; dit onderstreept de noodzaak van bredere wetenschappelijke advisering.

Een ander voorbeeld van de samenhang tussen mens, dier en ecosystemen is de verandering in het voorkomen en verspreiden van vectoroverdraagbare infecties door klimaatadaptatiemaatregelen. Een voorbeeld van klimaatverandering is zeespiegelstijging in combinatie met bijvoorbeeld zomerdroogte en beperkte beschikbaarheid van zoet rivierwater. Hierdoor zal de verzilting van grond- en oppervlaktewater in West Nederland toenemen. Dit zal op haar beurt impact hebben op ecologie en op de aanwezigheid van vectoren (muggen) en virussen. Ook wijzen scenario's op een toename van weers-extremen zoals hevige regenval met toenemende kans op catastrofale overstromingen, zoals die in de zomer van 2021 in Duitsland, Nederland en België en recent in Valencia [5].

Vanwege de demografie, grootschalige dierhouderij, geografische kenmerken en infrastructuur heeft Nederland in hoge mate te maken met een convergentie van factoren die ten grondslag liggen aan pandemieën en rampen. Nederland is het meest dichtbevolkte land van Europa, en met circa 10,6 miljoen varkens en circa 100 miljoen stuks pluimvee is het ook een van de landen met de meeste intensieve veeteelt. Daar komt bij dat bijna een derde van Nederland onder zeeniveau ligt. De hoge (groeiende) bevolkingsdichtheid, de verbondenheid met de wereld via havens en vliegvelden, en de verhoudingsgewijs snelle opwarming zijn eveneens factoren die de kwetsbaarheid van Nederland mede bepalen.

De negatieve impact van pandemieën en watergerelateerde rampen op gezondheid (zorg), economie en maatschappij is groot. De coronacrisis heeft wereldwijd naar schatting van de WHO ruim 7 miljoen mensen het leven gekost (peildatum 2 december 2024), en de eerste diepgaande studies geven aan dat het werkelijke aantal bijna drie keer zo hoog zal zijn en dat een nog niet goed gedefinieerd deel van de bevolking kampt met langdurige gezondheidsklachten na COVID [6,7]. Daarnaast is volgens een wetenschappelijke studie van de WHO de prevalentie van angst en depressie wereldwijd toegenomen met 25 procent [8]. Ook in Nederland is de negatieve impact groot. Zo heeft de Rijksoverheid ruim 80 miljard euro uitgegeven alleen al aan coronamaatregelen, zoals de Noodmaatregel Overbrugging voor Werkgelegenheid (NOW), test-capaciteit en aanschaf en distributie van medische hulpmiddelen [9]. Leerlingen hebben onderwijsachterstanden opgelopen en zo zijn er nog talloze andere negatieve effecten te benoemen [10]. In Nederland zijn tot op heden – half december 2024 – meer dan 50 duizend meldingen gemaakt van overleden COVID-19-patiënten [11]. Het daadwerkelijke sterftecijfer ligt wellicht hoger, omdat de verwachting is dat een belangrijk deel van de gerapporteerde oversterfte, die al geruime tijd zichtbaar is, aan COVID-19 is toe te schrijven. Oorzaken daarvan zijn naar verwachting zowel verhoogde aantallen complicaties (trombose, hartinfarcten, herseninfarcten) in de maanden na een infectie, als effecten van uitgestelde zorg.

Een van de belangrijkste lessen uit de laatste jaren is dat maatregelen – die worden genomen om de negatieve impact van pandemieën en rampen te beperken – een brede maatschappelijke impact kunnen hebben waarvan de langetermijngevolgen moeilijk te voorspellen zijn. Dit werd bijvoorbeeld pijnlijk zichtbaar doordat de impact van de pandemie disproportioneel hoger was bij sociaaleconomisch kwetsbare bevolkingsgroepen, vaak in grote steden. Ook zorgden de coronamaatregelen voor polarisatie en weerstand in de maatschappij [12,13]. Rapporten van de Nationaal Coördinator Terrorisbestrijding en Veiligheid wijzen op de grote maatschappelijke onrust die door het coronavirus is aangewakkerd en die zich onder meer uit in de toename van bedreigingen van politici en wetenschappers [14]. De ontwrichting door de pandemie is ook elders in de wereld duidelijk geworden met ongelijkheid in toegang tot zorg en

vaccins, grote verschillen in aanpak met langdurige impact op de economie, en grote verschillen in de acceptatie van beperkingen die noodzakelijk geacht werden [15].

## Rol van de wetenschap bij rampen en pandemieën

De coronacrisis heeft aangetoond dat de bijdrage van wetenschappers onmisbaar is. Dat geldt evenzeer voor onderzoeks- en innovatie-infrastructuren die opgezet moeten worden op het moment dat een crisis zich voordoet. Allereerst hebben wetenschappers een belangrijke rol gespeeld bij het leveren van kennis. Zij fungeerden als vraagbaak van de overheid en leverden input voor beleidsadvisering. Ook andere publieke organisaties, zoals de GGD'en, leunden op deze wetenschappers. Bovendien werd de bevolking van informatie voorzien met vrijwel dagelijkse inbreng van wetenschappers in diverse media. De KNAW constateert in een eerste advies "Met de kennis van straks: De wetenschap goed voorbereid op pandemieën" dat tijdens de pandemie inzichten uit de biomedische, geestes- en sociale wetenschappen en technische en natuurwetenschappen onontbeerlijk zijn gebleken voor de bestrijding van de pandemie en de complexe maatregelen die daarvoor nodig waren [16]. De tweede belangrijke rol van wetenschappers lag in het vinden en invullen van kennislacunes ('knowledge gaps') om de uitbraak te lijf te gaan. Zo werd al in januari 2020 gepubliceerd over de eerste testsystemen waarmee infectie kon worden vastgesteld. Dit eerste PCR-protocol werd gebruikt om grote Afrikaanse steden met directe verbindingen met Wuhan al in januari te voorzien van mogelijkheden om reizigers te testen, en om in Nederland te beginnen met de opschalingsstructuur [17,18]. Nederlandse wetenschappers behoorden ook tot de eersten ter wereld die konden aantonen dat SARS-CoV-2 werd overgedragen via de lucht, en dat het een vergelijkbare vorm van longontsteking veroorzaakte als SARS en MERS [19,20]. Deze inzichten waren te danken aan de actieve deelname van Nederlandse wetenschappers in internationale consortia gericht op preparednessonderzoek: door het omschakelen van 'peace time' naar 'war time' studies was Nederland een van de eerste landen waar genetische karakterisering van SARS-CoV-2 direct gebruikt werd om virusverspreiding te duiden. Deze duiding was mogelijk door het testen van mensen, dieren en omgevingsmonsters

(voortbouwend op een wereldwijd netwerk van onderzoekers vanuit Erasmus MC, KWR en de TU Delft en de samenwerking in het Netherlands Centre for One Health [NCOH]) [21-23].

De (onafhankelijke) wetenschap heeft een belangrijke rol gespeeld in het voorkomen en voorspellen van pandemieën en rampen, en in de structurele voorbereiding daarop. Dit vraagt om een interdisciplinaire aanpak die zowel de gezondheid van dier, mens en omgeving samen (One Health) en in samenhang met klimaat- en watergerelateerde dreigingen beschouwt, als ook de maatschappelijke impact meeweegt.

Er ontstaat behoefte aan nieuwe vormen van data-integratie en modellering. Er moeten platforms in het leven geroepen worden om snel essentiële kennislacunes te vullen of nieuw ontwikkelde oplossingen vanuit het bedrijfsleven (zoals diagnostiek en vaccins) onafhankelijk te valideren. Er is behoefte aan een goed functionerend klinisch netwerk om nieuwe mogelijkheden voor behandeling snel te kunnen onderzoeken. Ook bestaat de noodzaak om begrip van gedrag van de bevolking te bestuderen, inclusief de toenemende impact van nieuwe vormen van communicatie via sociale media, die de keuzes van burgers sterk kunnen beïnvloeden.

De pandemie maakt duidelijk dat de vereiste samenwerking niet tijdens een crisis opgezet kan worden: juist in niet-crisistijd moeten (inzichten vanuit) verschillende wetenschappelijke disciplines en verschillende perspectieven worden verbonden om toekomstige crises te kunnen voorspellen en signaleren, maatregelen te ontwikkelen en te evalueren, en de samenleving daarbij te betrekken. Om Nederland en de rest van de wereld weerbaarder te maken en beter voor te bereiden op een volgende pandemie of ramp, is een onafhankelijke interdisciplinaire wetenschappelijke 'motor' voor pandemische en rampenparaatheid dan ook absolute noodzaak.

## Doelstellingen van het Pandemic & Disaster Preparedness Centre (PDPC)

Het PDPC heeft de ambitie ervoor te zorgen dat Nederland zich positioneert als een van de leidende spelers bij het onderzoek naar een integrale aanpak van toekomstige crises. Dit onderzoek heeft een aantal algemene doelen, te weten: het verkleinen van de (kans op) schade aan de Nederlandse economie tijdens een ramp of pandemie, het aanpakken van

sociale ongelijkheid, het bevorderen van mentale gezondheid en sociaal welbevinden, en het beperken van ziektelast en ziekteverzuim tijdens en na een crisis.

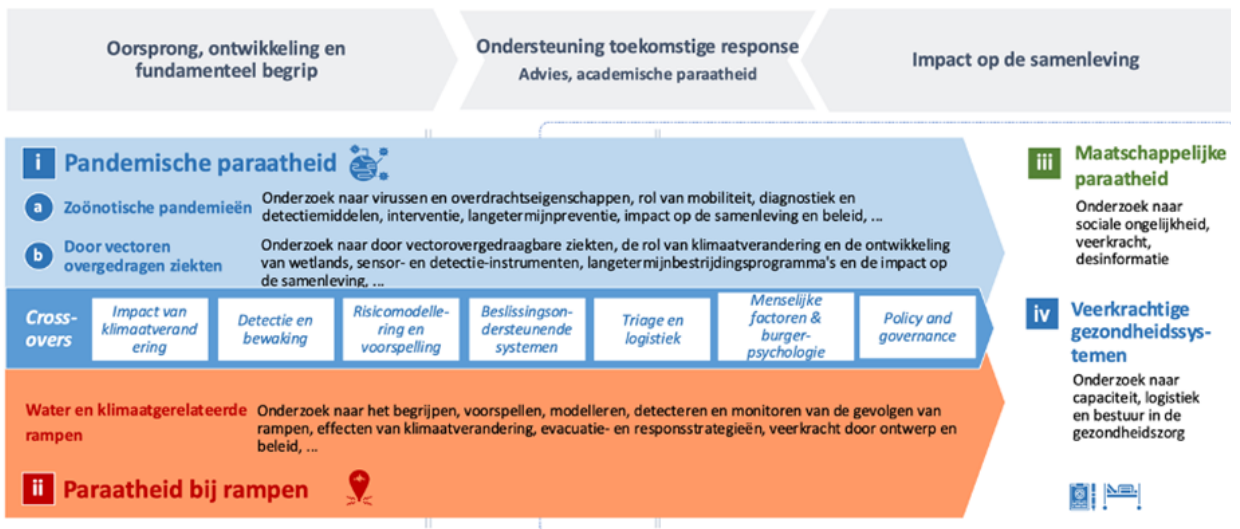
Daarnaast heeft het onderzoek ook concrete doelen:

1. De maatschappij (nationaal en internationaal) weerbaarder en veerkrachtiger maken voor toekomstige infectie-, water- en klimaatdreigingen.
2. Antwoorden bieden op complexe vraagstukken (multidisciplinair, topexpertise, internationaal).
3. Focussen op langetermijneffecten en mogelijkheden voor vroegsignalering en preventie.
4. Werken aan wetenschappelijke kennissynthese voorafgaand, tijdens en na afloop van crises;
  - > door een kennissynthese voor derden te ontwikkelen, kan de opgebouwde kennis en expertise over pandemische en rampenparaatheid vertaald worden naar beleidsmakers en de maatschappij.
  - > door een transparant proces te ontwikkelen om expertise van verschillende disciplines te bundelen, zal de kennis van de pandemie en watergerelateerde rampen beschikbaar worden gesteld bij een volgende ramp of crisis. Inzichten vertalen naar beleid, met concrete aanbevelingen voor implementatie voor politiek en samenleving.

## Inhoudelijke agenda en governance-aanpak

In 2021 hebben Erasmus MC, Erasmus Universiteit Rotterdam (EUR) en TU Delft de krachten gebundeld in het PDPC [3]. Het PDPC heeft drie inhoudelijke pijlers en de cross-overs daartussen zijn: pandemieën (zoönosen en vectorovergedragen ziekten), watergerelateerde rampen door klimaatverandering, en de weerbaarheid van de maatschappij en de zorg (zie *figuur 2*). Het onderzoek is zowel fundamenteel als translationeel van aard. Met financiële steun van TU Delft, Erasmus MC en de EUR heeft het PDPC een onderzoeksprogramma ontwikkeld voor een periode van vijf jaar. Dit betreft thematisch onderwijs op specifieke uitdagingen (Frontrunners) en korter lopende onderzoeken ingebed in de PDPC Academy. In de diverse onderzoeksprojecten zijn inmiddels circa 130 wetenschappers en experts uit 35 organisaties binnen en buiten Nederland betrokken. Het geld van de 'founder' instituten wordt gebruikt voor het aanstellen van promovendi en postdocs, deels gedetacheerd bij andere samenwerkingspartners.

**Figuur 2.** De PDPC-onderzoeksagenda richt zich op het ontstaan, de ontwikkeling, respons en impact van pandemieën en rampen.



## Onderzoeksactiviteiten: Frontrunner Projecten

In 2022 is gestart met vijf Frontrunner Projecten (looptijd 2022-2027). Dit zijn wetenschappelijke onderzoeksprojecten waarin experts uit verschillende disciplines samenwerken met mensen uit uitvoeringsorganisaties, om kennis te ontwikkelen over pandemieën en rampen en de maatschappelijke vraagstukken die te verwachten zijn.

Een netwerk van experts, bestaande uit ornithologen, ecologen, virologen, epidemiologen, public health experts, hydrologen en klimaatwetenschappers, buigt zich over:

### 1. Klimaatverandering en virusuitbraken door vectoren

Het netwerk

- onderzoekt de mogelijke gevolgen van geplande ingrepen in het landschap ter voorbereiding op zeespiegelstijging voor de kans op (arbo)virusen;
- bestudeert hoe verzilting en het veranderende landschap de ecologie van muggen, vogels en de transmissie van virusen beïnvloedt;
- onderzoekt hoe stedelijke gebieden als hitte-eiland de ecologie van arbovirussen en zoönosen beïnvloeden [24].

### 2. Het voorspellen en meten van virusverspreiding via de lucht

Het netwerk

- ontwikkelt methodes voor het voorspellen, meten en kwantificeren van de verspreiding van virusen die zich verspreiden via de lucht;
- onderzoekt hoe deze inzichten gebruikt kunnen worden in toekomstige uitbraken [25].

### 3. Pandemische lessen voor overstromingsrisicobeheer en expertises

Het netwerk

- bestudeert het effect van grootschalige overstromingen op ons gezondheidssysteem;
- gebruikt zowel bestaande data over recente overstromingen (bijvoorbeeld in Limburg, New Orleans) en simulaties van mogelijke toekomstige overstromingen in Zuid-Holland;
- ontwikkelt een realsysteem om de stroom van patiënten en infrastructuur van de zorg te verbeteren tijdens een crisis [26].

### 4. Op weg naar sociale en stedelijke weerbaarheids expertises

Het netwerk

- evalueert de impact van hete zomers op verschillende sociodemografische groepen;
- bekijkt hoe sociale netwerken invloed hebben gehad op de verspreiding van het coronavirus;
- onderzoekt hoe mis- en desinformatie tijdens een ramp of pandemie bestreden kunnen worden en hoe deze bevindingen op een duidelijke manier aan bestuursleden gecommuniceerd kunnen worden;
- onderzoekt hoe de lokale publieke infrastructuur de weerbaarheid van stedelijke bevolkingen bij een volgende ramp of pandemie kan versterken [27].

### 5. Risicogerichte en innovatieve surveillance voor virusuitbraken

Het netwerk

- richt zich op het vroegtijdig en risicogericht detecteren en karakteriseren van nieuwe virusen;
- volgt virusen binnen de Nederlandse context als een 'hub' in het complexe mondiale transport en handelsnetwerk;
- neemt monsters van drinkwater, mest, stof op oppervlakte- en rioolwater, en onderzoekt manieren waarop het bemonsteren zo representatief mogelijk kan zijn;
- werkt nauw samen met verschillende ketenpartners, onder andere de (lucht)havens en de douane [28].

Een deel van het onderzoek vindt plaats in 'living labs', waarbij innovatieve interventies getoetst worden in de huidige omgeving. Bij deze projecten worden lokale partners nauw betrokken, die vaak ook deelnemen in het ontwikkelen van de specifieke onderzoeksvragen.

## Impact Academy: translationeel onderzoek en onderwijs

De Impact Academy van het PDPC richt zich op het vertalen van kennis naar beleid en praktijk via translationeel onderzoek en onderwijs. De doelstelling van de PDPC Impact Academy is de expertise en filosofie van het PDPC te verbinden en kennisvragen uit de praktijk op te halen. Daarnaast werkt de Impact Academy aan probleemanalyses, kennissyntheses en













professionalisering van de Nederlandse uitvoeringspraktijk voor de onderwerpen die passen bij de expertise van de PDPC. Voorbeelden van onderzoeken zijn:

### Kennishiaten tijdens de pandemie

Aan het begin van de coronapandemie werd vooral het

biomedische perspectief meegenomen in adviezen. Het PDPC onderzocht de stand van de wetenschappelijke kennis voor pandemische paraatheid in Nederland tijdens het eerste jaar van de COVID-19-pandemie voor verschillende domeinen en identificeerde onderzoeksagenda's (zie tabel 1).

Tabel 1. Staat van pandemische paraatheid van de wetenschap

|   | Biomedisch   | Sociaal-maatschappelijk   | Economisch   | Domein-overstijgend  |
|---|--|---|--|--|
| <b>Fundamentele kennis</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Al veel fundamentele kennis over pandemieën en virussen</li> <li>Ook nog openstaande vragen noodzakelijk voor pandemische paraatheid</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Al veel algemene kennis</li> <li>Er ontbrak kennis specifiek over corona</li> <li>Kennis was niet altijd concreet toepasbaar</li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Al fundamentele kennis over effect van afsluiten deel van de economie</li> <li>Ook kennis over steunmaatregelen</li> <li>En over afwegen van maatregelen</li> <li>Specifiek effect van lockdown was nog niet bekend</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Er was weinig domeinoverstijgend onderzoek</li> </ul>   |
| <b>Richtlijnen &amp; infrastructuur</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Er waren eenduidige (internationale) richtlijnen die helpen om snel de juiste kennis te vergaren.</li> <li>In de infrastructuur is ruimte voor verbetering</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Geen duidelijke richtlijnen voor kennisvergaring (wel voor bijv. communicatie)</li> <li>Hierdoor niet duidelijk welke informatie cruciaal was</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Infrastructuur aanwezig om inzicht te hebben in alle groepen en ramingen te maken</li> <li>Moeten dan later specifieker gemaakt worden</li> <li>Geen duidelijke richtlijnen voor kennisvergaring</li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Geen domeinoverstijgende richtlijnen</li> <li>Breed cohort<sup>5</sup> is nodig als infrastructuur</li> </ul>  |
| <b>Organisatie</b>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Organisatie rondom advisering duidelijk</li> <li>Wel verbeteringen mogelijk</li> <li>Organisatie losse onderzoeken kan bijvoorbeeld verbeterd worden</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Geen domeinbrede organisatie waar adviezen uit verschillende subdomeinen konden samenkomen</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Geen domeinbrede organisatie waar adviezen uit verschillende subdomeinen konden samenkomen</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Geen organisatie om adviezen uit verschillende domeinen bij elkaar te laten komen</li> </ul>                   |

Legenda (indicatieve score):

Volledig aanwezig op 23 maart 2020      Ontbrak volledig op 23 maart 2020

Daarnaast verkende het PDPC de potentiële waarde van geïntegreerd interdisciplinair advies, om bij toekomstige pandemieën beter te kunnen adviseren. De belangrijkste conclusies waren dat er nog veel domeinoverstijgende kennishiaten zijn en dat verder onderzocht moet worden of en hoe integrale advisering werkt in de advisering bij grote uitbraken van infectieziekten. Het rapport *Leren van een Crisis* is te lezen via <https://convergence.nl/learning-from-a-crisis/>[29].

## Interdisciplinaire advisering & scenario-oefeningen

De lessen uit de COVID-19-pandemie hebben waardevolle inzichten opgeleverd over pandemische paraatheid. Nationale evaluaties en onderzoek suggereerden dat een geïntegreerd adviesorgaan effectiever zou adviseren dan uitsluitend afzonderlijke biomedische en sociaaleconomische adviesorganen. Het doel was om het potentieel van geïntegreerd advies verder te verkennen aan de hand van een simulatie van een uitbraak van hoogpathogene aviariaire influenza (HPAI). Ook wilde de Impact Academy disciplinaire en overkoepelende horizontale hiaten in kennis en expertise identificeren.

### *Effect van pandemiegerelateerde scholensluitingen*

Er is nog onvoldoende kennis over het effect van de sluiting van scholen tijdens een pandemie. Een scholensluiting kan grote impact hebben op leerlingen, en daardoor op de langere termijn invloed uitoefenen op de samenleving en economie. Het PRESENT-consortium geleid door PDPC brengt daarom de uiteenlopende effecten van het sluiten van middelbare en MBO-scholen in kaart. Zo kan het PDPC beter adviseren en besluiten nemen tijdens toekomstige pandemieën. Het doel van het onderzoek is beter inzicht krijgen in het effect van het sluiten van scholen op de verspreiding van COVID-19, en op de secundaire sociale, mentale en economische gevolgen die met schoolsluiting samenhangen. Deze inzichten kunnen bij toekomstige pandemieën tegen elkaar afgewogen worden. Daarnaast worden kwetsbare groepen geïdentificeerd om gerichte maatregelen en beleid te kunnen adviseren die de druk op deze groepen

verlichten (gefinancierd door ZonMw) [30].

### *Underserved groups*

Welke groepen werden minder goed bereikt door informatiecampagnes tijdens de COVID-19-pandemie en waren daardoor kwetsbaar voor de negatieve gevolgen van het virus? Dit project onderzoekt wie deze groepen zijn, bekijkt de barrières en drijfveren van bijvoorbeeld COVID-19-vaccinatie, en gebruikt de Tailoring Health Programs (THP) van de WHO om gerichte informatie over vaccinaties en andere preventiemaatregelen te ontwikkelen [31].

### *Onderwijs*

Het PDPC ontwikkelt een aantal onderwijsprogramma's voor verschillende doelgroepen. Allereerst is er het onderwijsprogramma voor jonge onderzoekers van het PDPC. Daarnaast wordt gewerkt aan een samenhangend en inter-/transdisciplinair onderwijsprogramma op het gebied van Pandemic & Disaster Preparedness voor undergraduate studenten. Uiteraard zijn er mogelijkheden voor onderzoekstages voor verschillende opleidingen (bachelor, master en medische vervolgoopleidingen). Tevens wordt er postacademisch onderwijs gegeven in verschillende vormen zoals PDPC webinarseries, masterclasses, leergangen enzovoort.

## Conclusie

Pandemieën en klimaatgerelateerde crises zijn een reëel risico met potentieel ontwrichtende effecten op de samenleving en zorg. Het samenspel van factoren die de kans op dergelijke crises vergroten is complex en moet in samenhang onderzocht worden, om systemisch inzicht te krijgen in de oorzaken en gevolgen. Het PDPC wil een platform bieden waarin multidisciplinaire teams samen werken aan het opvullen van cruciale kennishiaten, wat nodig is voor betere voorbereiding van burgers, zorginstellingen, en organisaties die belast zijn met preparedness en respons.

### *Naschrift*

Delen van dit artikel zijn eerder gepubliceerd in het

## *Infectieziekten Bulletin, februari 2024.*

Voor meer informatie: <https://convergence.nl/pandemic-disaster-preparedness-center/>

*Met dank aan Bart Blokland, wetenschappelijk onderzoeker PDPC.*

## Referenties

1. WEF. (2024), The Global Risks Report 2024. World Economic Forum. <https://www.weforum.org/publications/global-risks-report-2024/>
2. ANV. (2019), Geïntegreerde risicoanalyse Nationale Veiligheid, Analistennetwerk Nationale Veiligheid.
3. CDC. (2024, 4 december), H5 Bird Flu: Current Situation, Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/bird-flu/situation-summary/index.html>
4. WHO. Infodemic. World Health Organisation. [https://www.who.int/health-topics/infodemic#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/infodemic#tab=tab_1)
5. KNMI. (2021), KNMI Klimaatsignaal'21: hoe het klimaat in Nederland snel verandert. Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut
6. WHO. (2023), WHO COVID-19 Dashboard. World Health Organization. Geraadpleegd op 2 december 2024. <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>
7. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023;613:130-7.
8. WHO. (2022, 2 Maart), COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. World Health Organization. <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>
9. Algemene Rekenkamer. (2023, mei), Coronarekening – mei 2023 (editie 8). Algemene Rekenkamer. <https://www.rekenkamer.nl/onderwerpen/corona/coronarekening>
10. Rijksoverheid. (2021, 28 oktober), Leervertragingen en zorgen over welzijn door corona. Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Sport, Rijksoverheid. <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2021/10/28/leervertragingen-en-zorgen-over-welzijn-door-corona>
11. CBS. (2024, 1 januari), Gezondheid in coronatijd. Centraal bureau voor de Statistiek. <https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/welvaart-in-coronatijd/gezondheid/>
12. NOS. (2021a, 30 november), Burgemeesters bespreken 'anti-polarisatieplan': 'Trek het breder dan relschoppers'. Nederlandse Omroep Stichting. <https://nos.nl/artikel/2407665-burgemeesters-bespreken-anti-polarisatieplan-trek-het-breder-dan-relschoppers>
13. Wolff M, Mykhnenko V. COVID-19 as a game-changer? The impact of the pandemic on urban trajectories. *Cities*. 2022;134:104162.
14. NOS. (2021b, 14 oktober), 'Toename bedreigingen politici kan niet los worden gezien van coronapandemie'. Nederlandse Omroep Stichting. <https://nos.nl/artikel/2401565-toename-bedeigingen-politici-kan-niet-los-wordsen-gezien-van-coronapandemie>
15. Di Ciaula A, Krawczyk M, Filipiak KJ, et al. (2021), Noncommunicable diseases, climate change and iniquities: What COVID-19 has taught us about syndemic. *European Journal of Clinical Investigation* 51 (12), e13682
16. KNAW. (2022), Met de kennis van straks. De wetenschap goed voorbereid op pandemieën. Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen.
17. Corman, V.M., Landt, O., Kaiser, M., et al. (2020), Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveillance* 25 (3), 2000045.
18. Okba, N.M.A., Müller, M.A., Li, W., et al. (2020), Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerging Infectious Diseases* 26 (7), 1478-1488.
19. Richard, M., Kok, A., Meulder, de D., et al. (2020), SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nature Communications* 11 (1), 3496.
20. Rockx, B., Kuiken, T., Herfst, S., et al. (2020), Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science* 368 (6494), 1012-1015.
21. Oude Munnink, B.B., Nieuwenhuijse, D.F., Stein, M., et al. (2020), Rapid SARS-CoV-2 whole-genome sequencing and analysis for informed public health decision-making in the Netherlands. *Nature Medicine* 26 (9), 1405-1410.
22. Medema, G., Been, F., Heijnen, L. & Pettersson, S. (2020), Implementation of environmental surveillance for SARS-CoV-2 virus to support public health decisions: Opportunities and challenges. *Current opinion in environmental science and health* 17, 49-71.
23. Oude Munnink, B.B., Sikkema, R.S., Nieuwenhuijse, D.F., et al. (2021), Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science* 371 (6525), 172-177
24. PDPC. Frontrunner project: Climate change and vectorborne virus outbreaks. Pandemic and Disaster Preparedness Center. <https://convergence.nl/pandemic-disaster-preparedness-center/research/climate-change-and-vectorborne-virus-outbreaks/>
25. PDPC. Frontrunner project: Predicting, measuring and quantifying airborne virus transmission. Pandemic and Disaster Preparedness Center. <https://convergence.nl/pandemic-disaster-preparedness-center/research/predicting-measuring-and-quantifying-airborne-virus-transmissionclimate-change-and-vectorborne-virus-outbreaks-2/>
26. PDPC. Frontrunner project: Pandemic lessons for flood disaster preparedness. Pandemic and Disaster Preparedness Center. <https://convergence.nl/pandemic-disaster-preparedness-center/research/pandemic-lessons-for-flood-disaster-preparedness/>
27. PDPC. Frontrunner project: Towards social and urban resilience. Pandemic and Disaster Preparedness Center. <https://convergence.nl/pandemic-disaster-preparedness-center/research/towards-social-and-urban-resilience/>
28. PDPC. Frontrunner project: Integrated early-warning surveillance methods and tools. Pandemic and Disaster Preparedness Center. <https://convergence.nl/pandemic-disaster-preparedness-center/research/integrated-early-warning-surveillance-methods-and-tools/>
29. PDPC. (2023). *Leren van een Crisis. Geleerdelessen en kennisagenda om pandemische paraatheid te verhogen.* Pandemic and Disaster Preparedness Center.
30. ZonMW. PRESENT: Pandemie-gerelateerde middelbare schoolsluitingen. <https://projecten.zonmw.nl/nl/project/present-pandemie-gerelateerde-middelbare-schoolsluitingen>
31. Eijrond, V., Bünnemann, N., Renna, N. & Schreijer, A. (2023). One size does not fit all! Barriers and drivers influencing people's behaviour towards COVID-19public health and social measures in the Netherlands. Pandemic and Disaster PreparednessCenter.

# Dreiging en paraatheid voor opkomende arbovirussen

Marloes Grobben, Johan Reimerink, Marieta Braks, Sabiena Feenstra, Eelco Franz, Chantal Reusken

## Samenvatting

Arbovirussen vormen een dreiging voor de volksgezondheid wereldwijd. Het vóórkomen van arbovirussen verandert continu, en de infectiedruk en ziektelast zullen ook in Europa en in Nederland toenemen. Dit geldt voor zowel endemische arbovirussen als voor virussen die verspreid worden door muggensoorten die zich in nieuwe gebieden vestigen, zoals *Aedes albopictus* en *Ae. aegypti*. Dit artikel bevat een kort overzicht van de aandrijvers van nieuwe epidemieën en bespreekt (inter)nationale voorbereidingen om de risico's voor de volksgezondheid te beperken.

## Summary

Arboviruses are a global threat to public health. The incidence of arboviruses is continuously changing, and the prevalence and disease burden is set to increase also in Europe and the Netherlands. This concerns both endemic arboviruses as well as viruses spread by invasive mosquito species which are establishing in new areas such as *Aedes albopictus* and *Ae. aegypti*. This article contains a brief overview of the most important drivers for this increasing threat to public health and discusses ongoing (inter)national preparations for risk mitigation.

## Introductie

Arbovirussen worden verspreid door geleedpotigen (*arthropods*; *ARthropod-BORne* virussen), zoals muggen, teken, knutten en zandvliegen. Arbovirussen, met name virussen verspreid door *Aedes albopictus* (tjergermug) en *Ae. aegypti* (gelekoortsmug) zijn wereldwijd een (opkomende) dreiging voor de volksgezondheid. Zo loopt naar schatting 70 procent van de wereldbevolking risico op een infectie met denguevirus (DENV), chikungunyavirus (CHIKV) en/of gelekoortsvirus (YFV) [1]. Ook virussen die overgedragen worden door andere muggensoorten,

knutten of teken vormen in toenemende mate een risico voor de volksgezondheid. Voorbeelden zijn de huidige, ongekend grote uitbraak met het Oropouchevirus (OROV, knutten en muggen) op het Amerikaanse continent leidend tot importcasus in Europa, het toenemende aantal casus van krim-congokoorts (CCHF, teken) in Europa, en de noordwaartse verspreiding van het westnijlvirus (WNV, muggen) [2]. De verwachting is dat de druk van arbovirussen op de volksgezondheid alleen maar zal toenemen. Dit komt mede door wereldwijde handel en reisgedrag, verstedelijking en klimaatverandering [3].

Ongestructureerde, snelle verstedelijking wordt gezien als een belangrijke aandrijver van de toename in incidentie van arbovirale infecties verspreid door *Aedes*-muggen. Volgens de Verenigde Naties leefde 55 procent van de wereldbevolking in 2018 in stedelijke gebieden en in de huidige schattingen wordt er een toename verwacht naar 68 procent in 2050 [3,4]. Klimaatverandering, waaronder opwarming en veranderingen in neerslagpatronen, heeft een belangrijke, maar complexe impact op het wereldwijde vóórkomen van arbovirale ziekten, met effecten op zowel vectoren, virussen, als gastheren. De opwarming van de aarde zal ook in de toekomst naar verwachting leiden tot een toename in de incidentie van vectoroverdraagbare infectieziekten [5]. Arthropoden zijn koudbloedig en hun bijtgedrag, ontwikkeling en overleving worden

Centrum voor Infectieziektenbestrijding (CIb), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven, M. Grobben, onderzoeker, J. Reimerink, onderzoeker, beiden ook verbonden aan het Europese Unie en nationaal referentielaboratorium voor vectoroverdraagbare virussen; M. Braks, medisch entomoloog, S. Feenstra, arts M&G infectieziektenbestrijding, E. Franz, epidemioloog, C. Reusken, topexpert virologie, ook verbonden aan het Europese Unie en nationaal referentielaboratorium voor vectoroverdraagbare virussen. Correspondentieadres: C. Reusken (chantal.reusken@rivm.nl).



direct beïnvloed door de omgevingstemperatuur. Daarnaast wordt de mate van replicatie van virussen in de vectoren hierdoor beïnvloed. Veranderingen in vochtigheid en neerslag, met extremen zoals droogte en overstromingen, beïnvloeden de ontwikkeling van vectoren. Ook zullen er indirecte effecten zijn, zoals het effect van droogte op menselijke migratie en gedrag, landgebruik en watermanagement [3]. Klimaatverandering is de grote aandrijver van de huidige noordwaartse uitbreiding van *Ae. albopictus* en *Ae. aegypti*, twee oorspronkelijk (sub)tropische muggensoorten, in Europa [6]. Naast reeds decennialang gevestigde populaties in Zuid-Europa, heeft *Ae. albopictus* inmiddels ook gevestigde populaties in België en Duitsland en is zo noordelijk als Zweden aangetroffen [7].

**Figuur 1.** *Aedes albopictus* (tijgermug)



## De opkomst van *Aedes*-overdraagbare virussen in Europa

In Europa wordt lokale, gelimiteerde transmissie van DENV en CHIKV in toenemende mate gemeld in gebieden met gevestigde populaties *Ae. albopictus* na import van het virus via een terugkerende viremische reiziger [8,9]. *Ae. albopictus* is inmiddels gevestigd in 14 Europese landen. Incidentele introducties zijn gerapporteerd uit zes additionele landen waaronder Nederland, terwijl *Ae. aegypti* gevestigd is op Cyprus [7]. De laatste jaren was er een toename van het aantal locaties in Nederland waar *Ae. albopictus* werd gevonden (5 tot 18 locaties in de periode 2017 tot 2022, 37 locaties in 2023) en deze toename werd voornamelijk gezien in woonwijken en niet op hoog-

risicolocaties zoals bij handelaren in gebruikte autobanden. In juni 2024 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Tweede Kamer geïnformeerd dat het realistisch is te verwachten dat het uitroeien en zo voorkómen van vestiging van *Ae. albopictus* in Nederland op termijn moeilijk wordt en dat er in de toekomst rekening gehouden moet worden met vestiging en daarmee overlast en mogelijke risico's voor de volksgezondheid [10].

In 2024 is er wereldwijd een recordaantal van meer dan 14 miljoen denguecasus gerapporteerd. DENV is endemisch in meer dan 100 landen in Midden- en Zuid-Amerika, Afrika en delen van Azië en Oceanië. In Nederland werd in lijn met het wereldwijde beeld in 2024, een toename van denguediagnoses bij terugkerende reizigers gezien [11]. Sinds 2010 worden in toenemende mate autochtone denguecasus in de Europese Unie (EU) gerapporteerd (Kroatië, Frankrijk, Spanje en Italië) met in 2024 een recordaantal casus en 14 afzonderlijke transmissieclusters: 213 autochtone denguecasus in Italië, 83 in Frankrijk en 8 in Spanje [9]. De meest noordelijke autochtone transmissie van DENV in Europa is gerapporteerd voor de regio Parijs, met drie casus in 2023 [12]. Nederlandse klinici dienen dan ook alert te zijn op de mogelijkheid van DENV-infecties bij reizigers uit Zuid-Europa. Meer informatie kan gevonden worden in de LCI-richtlijnen\*. In 2024 werden wereldwijd ongeveer 480.000 CHIKV-casus gemeld [13]. CHIKV is endemisch in Zuid-Amerika, Azië en Afrika. In 2007 werd er voor het eerst lokale transmissie van CHIKV in Europa gerapporteerd: het betrof in totaal 205 bevestigde gevallen in Italië waarbij het virus vermoedelijk geïmporteerd is door een viremische reiziger uit India [14]. In 2017 volgden nog 270 bevestigde gevallen [8]. In 2010, 2014, 2017 en 2024 werden er ook autochtone CHIKV-infecties gemeld in Frankrijk, in 2024 zo noordelijk als de regio Parijs [8]. Meer informatie kan gevonden worden in de LCI-richtlijnen\*.

Hoewel sinds 2017 het aantal wereldwijd gerapporteerde ZIKV-infecties afneemt, en daarmee ook de aantallen reizigers die met een ZIKV-infectie terugkeren naar Europa, circuleert het nog met name op de Amerikaanse continenten en in Azië, en blijft de dreiging van nieuwe grootschalige uitbraken bestaan [15]. In de EU (Frankrijk, 2019) zijn tot nu toe een drietal, door muggen overgedragen, autochtone ZIKV-infecties gemeld [16]. Zie ook de LCI-richtlijnen\*.

## Arbovirussen endemisch in Europa

In Europa circuleren diverse arbovirussen die van belang zijn voor de volksgezondheid en worden overgedragen door endemische, niet-invasieve vectoren. De belangrijkste voorbeelden hiervan zijn: Westnijlvirus (WNV) en Sindbisvirus (SINV) (muggen); tekenencefalitisvirus (TBEV) en CCHFV (teken); en Toscanavirus (TOSV) (zandvliegen). Het is onbekend of er competente inheemse vectorsoorten zijn voor andere arbovirussen die buiten Europa circuleren maar wel geïmporteerd worden, zoals OROV [17].

### Westnijlvirus (WNV)

Een orthoflavivirus, is het meest wijdverspreide humane arbovirus ter wereld en circuleert in een vogel-mug-vogelcyclus waarbij mensen incidentele eindgastheren zijn. De primaire vector van WNV in Europa is de inheemse mug *Culex pipiens*. Het virus komt voornamelijk voor in Centraal- en Zuid-Europa, met een oprukkende verspreiding naar het noordwesten inclusief Duitsland (2018) en Nederland waar in 2020 8 autochtone humane casus zijn gemeld [18]. Sindsdien lijkt er sprake van lokale, laag-endemische circulatie onder vogels [19]. In 2018 was de tot nu toe grootste uitbraak van WNV in Europa, met de detectie van 1548 casus [20]. Meer informatie kan gevonden worden in de LCI-richtlijnen\*.

### Sindbisvirus (SINV)

Een alphavirus, circuleert in een vogel-mug-vogelcyclus waarbij mensen incidentele eindgastheren zijn. Op basis van de serologische detectie in vogels en muggen kan men concluderen dat SINV op heel veel plekken ter wereld voorkomt inclusief Europa. In Europa worden humane infecties enkel door Finland met regelmaat gemeld, met een gemiddelde van 158 gevallen per jaar tussen 1995 en 2021 [21]. De belangrijkste vectoren van SINV, *Culex spp.* en *Culiseta spp.* zijn inheems. Recent is serologische detectie van dit virus bij vogels en paarden in Nederland gerapporteerd, indicatief voor SINV-circulatie in Nederland [22]. Meer informatie kan gevonden worden in de ECDC-factsheet\*\*.

### Tekenencefalitisvirus (TBEV)

Een orthoflavivirus, wordt primair overgedragen naar de mens door teken van het geslacht *Ixodes*, in Nederland is dat specifiek de schapenteek (*Ixodes*

*ricinus*), en heeft een reservoir in dieren. Het virus komt voor in grote delen van Europa en Azië [23]. In Nederland werd in 2016 de eerste autochtone TBE-patiënt gemeld, en tot en met 2023 bedraagt het aantal laboratoriumbevestigde autochtone TBEV-infecties 20 [24]. Meldingen van autochtone infecties betreffen tot nu toe de Sallandse en Utrechtse Heuvelrug, centraal Noord-Brabant, het noordoosten van de Flevopolder, Twente, de Achterhoek, Terschelling, Zandvoort en Ermelo (<https://www.rivm.nl/tekenencefalitis>). Recent ecologisch onderzoek laat zien dat de verspreiding van TBEV in Nederland breder is dan aanvankelijk werd aangenomen [25]. Meer informatie kan gevonden worden in de LCI-richtlijnen\*.

### Krim-Congovirus (CCHFV)

Een orthonairovirus, wordt verspreid door zogeheten reuzenteken, *Hyalomma spp.*. In Europa is dit primair *H. marginatum*, die in Nederland niet voorkomt maar wel sporadisch geïntroduceerd wordt [26]. CCHFV heeft een reservoir in wilde en gehouden zoogdieren en vogels die subklinisch geïnfectede worden. De mens wordt geïnfectedeerd via de beet van een geïnfectede teek of via direct contact met lichaamsvloeistoffen of weefsels van geïnfectede dieren, teken of mensen (waaronder nosocomiale transmissie). CCHFV komt voor in Afrika, Azië en Zuid- en Zuidoost-Europa. Er zijn humane gevallen gerapporteerd in Spanje, Portugal, Kosovo, Turkije, Bulgarije, Hongarije en Griekenland, veelal onder boeren [27]. Het virus is inmiddels ook aangetroffen in teken in Zuid-Frankrijk [28]. Meer informatie kan gevonden worden in de LCI-richtlijnen\*.

### Toscanavirus (TOSV)

Een phlebovirus, wordt verspreid door *Phlebotomus spp.* zandvliegen en komt voor in Zuid-Europa en Noord-Afrika waar het een belangrijke verwekker is van virale encefalitis gedurende de zomer [29]. In seroprevalentie studies in Zuid-Europa is aangetoond dat TOSV een hoge humane infectiedruk heeft [30]. Het reservoir voor TOSV is onbekend. Meer informatie kan gevonden worden in de ECDC-factsheet\*\*.

## Paraatheid voor opkomende arbovirussen

### Wereldwijd

Met de COVID-19-pandemie is het belang van een

goede internationale paraatheid voor uitbraken met (her)opduikende virussen opnieuw duidelijk geworden. Voor de versterking van de pandemische paraatheid heeft de WHO het *Preparedness and Resilience for Emerging Threats*-initiatief gestart met als uitgangspincipe dat dezelfde infrastructuur, methodieken, kennisbasis en capaciteiten noodzakelijk zijn voor groepen van pathogenen met eenzelfde transmissiemodus [31]. De tweede module zal zich richten op vectoroverdraagbare infectieziekten. In de 2024 WHO prioriteringslijst voor onderzoek aan pathogenen met epi-/pandemisch potentieel werden 11 arbovirussen geclassificeerd met een hoog risico op een toekomstige noodzaak voor het uitroepen van een (*Public Health Emergency of International Concern*) [32]. In 2017 kwam de WHO met het programma *Global Vector Control Response 2017-2030* om de wereldwijd toenemende last van vectoroverdraagbare infectieziekten op de volksgezondheid te reduceren. Dit programma zet in op de versterking van een geïntegreerde, lokale aanpak voor vectorbestrijding [33]. Het belang van paraatheid voor arbovirussen werd bovendien onderstreept door de lancering van *The Global Arbovirus Initiative* in maart 2022. Dit initiatief heeft als doel het risico op arbovirale infecties te verminderen, onder andere door het bij elkaar brengen van essentiële partners voor de preventie en bestrijding hiervan [34]. In oktober 2024 publiceerde de WHO een blauwdruk om wereldwijd de morbiditeit en mortaliteit door onder andere DENV te reduceren [35]. Het plan benadrukt het belang van een aanpak waarbij klinisch management, syndroom- en ziektesurveillance, laboratoriums Surveillance, vectormanagement, community-engagement en onderzoek geïntegreerd worden op internationaal, nationaal en regionaal niveau.

### Europese Unie

Ook op Europees niveau wordt ingezet op paraatheid voor vectoroverdraagbare infectieziekten. In juni 2023 en 2024 kwam de *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) met een scherpe waarschuwing voor de toenemende dreiging van muggenoverdraagbare virussen in Europa, inclusief voor Europa exotische virussen zoals DENV en CHIKV [36]. Daarmee werd de noodzaak benadrukt van een goede surveillance, een vroege detectie van autochtone en reisgerelateerde casus, de imple-

mentatie van effectieve en milieuvriendelijke muggenbestrijdingsmethoden en een goede voorlichting aan het algemene publiek. Een voorlichtingscampagne werd gestart om meer bewustwording voor arbovirale infecties te creëren. Om de Europese laboratoriumcapaciteit en -bekwaamheid voor detectie van arbovirussen te verhogen worden er regelmatig met ECDC-fondsen external quality assessments (EQA) in Europa georganiseerd op geleide van wereldwijde epidemiologische ontwikkelingen [37]. Op 1 januari 2025 is het Europese Unie Referentielaboratorium voor Public Health voor vectoroverdraagbare virussen (EURL-PH-VBV) gestart; een consortium van vijf nationale referentielaboratoria (NRL) geleid door het RIVM [38]. Het EURL-PH-VBV richt zich op de ondersteuning en verbetering van de diagnostiek en laboratoriums Surveillance van arbovirussen in Europa, via het bieden van eerstelijns en referentiediagnostiek, het delen van referentiematerialen, het bieden van technische expertise, het organiseren van EQA's en het geven van trainingen. Daarnaast biedt het EURL-PH-VBV laboratorium- en pathoogeenexpertise en support aan het ECDC en de Europese Commissie ter preventie en bestrijding van uitbraken.

Om de paraatheid en respons vanuit een multidisciplinaire, One Health-aanpak te bevorderen werkt het netwerk van EURL's-PH nauw samen met het netwerk van EURL's for animal health. Een ander voorbeeld is de samenwerking tussen ECDC en de *European Food Safety Authority* onder andere via VectorNet. Dit is een netwerk van medische en veterinaire entomologen dat onder andere verantwoordelijk is voor de vectorenkaarten van Europa [39]. Tot slot financiert de EU diverse programma's en onderzoeksprojecten ter versterking van de paraatheid en respons van EU-lidstaten op vectoroverdraagbare infectieziekten inclusief de oprichting van de *Health Emergency Preparedness and Response Authority* [40].

### Nederland

In Nederland is op dit moment de impact van arbovirussen op de volksgezondheid zeer laag; er zijn sporadisch lokale infecties met WNV, USUV of TBEV. WNV- en TBEV-infecties zijn meldingsplichtig (TBEV ingaande 1 maart 2025) en er wordt multidisciplinair samengewerkt in diverse onderzoeksprojecten en

werkgroepen, onder meer om vroegtijdig signalen te delen binnen de verschillende domeinen voor surveillance en respons. Er wordt reeds nagedacht over de mogelijke gevolgen van een eventuele vestiging van *Ae. albopictus* in Nederland. In lijn met Europese adviezen en de Europese meldplicht voor DENV- en CHIKV-infecties wordt een meldplicht voor DENV en CHIKV ook in Nederland overwogen. Dit om in de toekomst eventuele autochtone transmissie op te kunnen sporen en maatregelen ter preventie en controle van transmissie te kunnen nemen. Diagnostiek en laboratoriumsurveillance vindt in Nederland onder andere plaats bij de NRL's voor arbovirussen bij het RIVM en Erasmus MC. Momenteel werken tal van belanghebbenden in verschillende domeinen (humane en veterinaire gezondheid, ecologie, entomologie) samen aan het verbeteren en consolideren van epidemische en pandemische paraatheid en responsstructuren voor infectieziekten.

## Conclusie

Vectoroverdraagbare infectieziekten vormen wereldwijd een toenemende dreiging voor de volksgezondheid. Dit wordt onderkend door tal van supranationale en nationale organisaties. Het heeft geleid tot multidisciplinaire acties en initiatieven om de preventie van en de paraatheid en respons voor deze groep van infectieziekten met epidemisch potentieel te verbeteren en te handhaven.

\* Scan de qr-code voor de LCI-richtlijnen



\*\* Scan de qr-code voor de ECDC-factsheets



## Referenties

1. Brady O, Lim A, Shearer F, et al. The overlapping global distribution of dengue, chikungunya, Zika and yellow fever. 2024.
2. de la Calle-Prieto F, Arsuaga M, Rodríguez-Sevilla G, Paiz NS, Díaz-Menéndez M. The current status of arboviruses with major epidemiological significance in Europe. *Enfermedades infecciosas y*

*microbiologia clinica* (English ed). 2024;42(9):516-26.

3. de Souza WM, Weaver SC. Effects of climate change and human activities on vector-borne diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2024;22(8):476-91.
4. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. *World Urbanization Prospects: The 2018 Revision (ST/ESA/SER.A/420)*. New York: United Nations, 2019.
5. IPCC. *Climate Change 2023: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Geneva: IPCC, 2023.
6. Kraemer MUG, Reiner RC, Jr., Brady OJ, et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nat Microbiol*. 2019;4(5):854-63. Epub 20190304.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. *Mosquito maps* [website].
8. European Centre for Disease Prevention and Control. *Local transmission of chikungunya virus in mainland EU/EEA, 2007–present* [website].
9. European Centre for Disease Prevention and Control. *Local transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010–present* [website].
10. Dijkstra P. *Stand van zaken introducties tijgermug (Aedes albopictus) in Nederland*. Den Haag: Rijksoverheid, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2024.
11. RIVM. *Virologische weekstaten* [website].
12. Zatta M, Briclher S, Vindrios W, Melica G, Gallien S. Autochthonous Dengue Outbreak, Paris Region, France, September–October 2023. *Emerg Infect Dis J*. 2023;29(12):2538.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. *Chikungunya worldwide overview* [website].
14. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *The Lancet*. 2007;370(9602):1840-6.
15. Musso D, Ko AI, Baud D. Zika Virus Infection — After the Pandemic. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1444-57.
16. Giron S, Franke F, Decoppet A, et al. Vector-borne transmission of Zika virus in Europe, southern France, August 2019. *Eurosurveillance*. 2019;24(45):1900655.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. *Threat assessment brief: Oropouche virus disease cases imported to the European Union*. Stockholm: 2024. Publicatiedatum: 09-08-2024.
18. Vlaskamp DR, Thijsen SF, Reimerink J, et al. First autochthonous human West Nile virus infections in the Netherlands, July to August 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(46).
19. RIVM. *Westnijlvirus in Nederland, Surveillance en Respons 2021-2023, Eindrapport*. 2024. RIVM-briefrapport 2024-0050.
20. Calistri P, Giovannini A, Hubalek Z, et al. Epidemiology of west nile in europe and in the mediterranean basin. *Open Virol J*. 2010;4:29-37. Epub 20100422.
21. Suvanto MT, Uusitalo R, Otte im Kampe E, et al. Sindbis virus outbreak and evidence for geographical expansion in Finland, 2021. *Eurosurveillance*. 2022;27(31):2200580.
22. Streng K. *From research to preparedness: A study of zoonotic arboviruses in animals, the Netherlands* [thesis]; 2024.

De referenties 23 tot en met 40 staan op [www.nvmm.nl/ntmm/nieuwstentmm](http://www.nvmm.nl/ntmm/nieuwstentmm).

# Goed voorbereid zijn op patiënten met zeer ernstige, besmettelijke infectieziekten

Luca Zweers, Alma Tostmann, Richard Molenkamp, Annemiek van der Eijk, Albert Vollaard, Aura Timen, Corien Swaan, Chantal Rovers

## Samenvatting

Uitbraken van acute infectieziekten met een hoog risico op ernstige complicaties en op verspreiding, zoals ebolavirusziekte, komen wereldwijd vaker voor. Vroege herkenning van importgevallen is cruciaal om verspreiding in Nederland en vertraging in start van de behandeling te voorkomen. Dit vraagt om nationale coördinatie door de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) van het Rijksinstituut van Volksgezondheid en Milieu (RIVM), diagnostiek in het nationale referentielaboratorium, herkenning in de eerste lijn of op de spoedeisende hulp en behandeling in een aangewezen UMC waar zowel veiligheid voor zorgmedewerkers als goede zorg gecombineerd kunnen worden. Voor de meeste van dit type infectieziekten, met vaak een hoge *case-fatality rate*, is geen specifieke behandeling geregistreerd of slechts zeer beperkt beschikbaar, los van ondersteunende zorg. Zorg in aangewezen behandelcentra is uitdagend, mede door de zeer strikte infectiepreventiemaatregelen. Voorbereiding en alertheid zijn voor elke huisarts en medisch specialist essentieel voor vroegtijdige herkenning. Al bij een vermoeden van een dergelijke infectieziekte is direct overleg met de Gemeentelijke Gezondheidsdienst (GGD) en een infectioloog van een behandelcentrum aangewezen. In overleg beslissen de LCI, het referentielaboratorium en het behandelcentrum of de patiënt wordt opgenomen en welke diagnostiek afgenomen wordt. Bij een bevestigde infectie coördineert het LCI het contactonderzoek en de (inter)nationale communicatie.

## Abstract

The incidence of outbreaks of high-consequence infectious disease (HCID), such as Ebola virus disease, increases worldwide. Early recognition of imported cases is important to prevent potential spread in the Netherlands and avoid delays in starting

treatment. This requires national coordination by the National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), diagnostics at the national reference laboratory, recognition in primary care or emergency departments, and treatment in a dedicated academic hospital where both staff safety and high-quality care can be ensured. For most HCIDs that often have a high case-fatality rate, no specific treatment is registered or only very limited available, apart from supportive treatment. Caring for patients with HCID in dedicated treatment centers is challenging, mainly because of the strict infection prevention and control measures. However, preparedness and response are essential for all medical specialists, as early recognition is crucial. In suspected cases, specialists must immediately consult the municipal health services and an infectious disease expert from a treatment center. In collaboration, the RIVM, reference laboratory, and treatment center will decide whether the patient is admitted, and which (blood) samples are taken for diagnostics. In case of a confirmed case, the RIVM coordinates contact tracing and (inter)national communication.

Radboud Community for Infectious Diseases, Radboudumc, Nijmegen, afdeling Interne Geneeskunde, L.N. Zweers MSc, PhD-student, prof. dr. C.P. Rovers, internist-infectioloog, hoogleraar Uitbraken van Infectieziekten, medisch manager high-level isolation unit; Hygiëne en infectiepreventie, afdeling Medische Microbiologie, dr. A. Tostmann, infectieziekte-epidemioloog. Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Viroscience, dr. R. Molenkamp, medisch moleculair microbioloog, dr. A.A. van der Eijk, arts-microbioloog. Landelijk Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, dr. A. Vollaard, internist-infectioloog, dr. C.M. Swaan, principal expert (pandemische) paraatheid. Radboudumc, Nijmegen, afdeling Eerstelijns geneeskunde, prof. dr. A. Timen, afdelingshoofd Eerstelijns geneeskunde, hoogleraar Eerstelijns geneeskunde. Correspondentieadres: L.N. Zweers (Luca.Zweers@radboudumc.nl).

## Inleiding

Acute infectieziekten met een hoog risico op ernstige complicaties voor de patiënt en op verdere verspreiding, ook wel bekend als *high-consequence infectious diseases* (HCID), vereisen gespecialiseerde faciliteiten en specifieke kennis en ervaring. Patiënten met deze infectieziekten, die doorgaans een hoge *case-fatality rate* hebben, ontwikkelen meestal ernstige symptomen. Dergelijke infectieziekten vragen om gecentraliseerde zorg omdat er zeer strikte infectiepreventiemaatregelen nodig zijn om besmetting van zorgpersoneel en verspreiding in de maatschappij te voorkomen. Binnen HCID wordt er onderscheid gemaakt tussen infectieziekten die overdraagbaar zijn via 1) direct contact met een besmette patiënt of besmette lichaamsvloeistoffen en weefsels of via indirect contact met besmette materialen of 2) druppels en aerosolen in de lucht (bovenop het (in)directe contact) [1]. Bij eerdere casus in Europa betrof het vooral virale hemorrhagische koortsen (VHK) zoals ebolavirusziekte (*Ebola virus disease*; EVD), marburgvirusziekte (*Marburg virus disease*; MVD), lassakoorts en krim-congokoorts (zie *tabel 1, pagina 23*).

Dit artikel richt zich verder op VHK omdat uitbraken hiervan wereldwijd steeds vaker voorkomen, waarna deze pathogenen zich kunnen verspreiden naar nieuwe gebieden. Deze ziektebeelden gaan gepaard met hoge koorts, hypovolemische shock door ernstige diarree en/of ernstige bloedingen die kunnen leiden tot multiorgaanfalen [2]. Ook moeten we voorbereid zijn op een uitbraak met een nieuw pathogeen met hoge mortaliteit [3].

De recente uitbraken, en daaraan gerelateerde exportgevallen, van EVD in West-Afrika (2014-2016) en Oeganda (2022 en 2025), en MVD in Tanzania (2023 en 2025), Equatoriaal-Guinea (2023) en Rwanda (2024), en de toename van lassakoorts- en krim-congokoortsgevallen laten zien dat voorbereid zijn op importgevallen van dit soort infectieziekten uiterst relevant is [4], ook in Nederland. De toename van internationale reisbewegingen, de vergrote kans op spillover events door binnendringen van de mens in de habitat van de reservoires en de toenemende incidentie van deze ziekten in landen waar de ziekteverwekkers endemisch zijn, vergroot de kans op importgevallen [5,6]. Het niet vroegtijdig herkennen van een patiënt met VHK heeft enorme gevolgen: gezondheidsschade voor de patiënt door vertraging

van het begin van de eventuele behandeling, verdere verspreiding van het virus en mogelijke maatschappelijke onrust. Maar ook bij een patiënt met een lage kans op VHK is snelle triage, en zo nodig opname en diagnostiek om eventuele andere verwekkers van koorts uit de tropen aan te tonen, van belang om onnodige ongerustheid bij de patiënt en diens omgeving te voorkomen en optimale behandeling voor andere infectieziekten te kunnen bieden. Het ten onrechte vermoeden van VHK vertraagt adequate zorg vanwege langdurige triage en verwijsprocessen, is erg duur en een mentale belasting voor de patiënt, zijn familie en zorgprofessionals [7]. Dit artikel beschrijft hoe in Nederland de voorbereiding op een patiënt met mogelijke VHK, of een andere nieuwe *emerging infection* waarvoor gecentraliseerde zorg nodig is, geregeld is.

## Nationale preparedness

Naar aanleiding van de evaluatie van ervaringen van de opvang van EVD-verdachte patiënten in Nederland tijdens de EVD-uitbraak in West-Afrika in 2014-2016 [8], heeft de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) van het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) het landelijke Platform Preparatie A-ziekten opgericht [9]. In het Platform Preparatie A-ziekten vertegenwoordigen professionals de academische centra, het referentielaboratorium, ambulancediensten, eerstelijnszorg, Gemeentelijke Gezondheidsdiensten (GGD) en de LCI/CIb. Zij maken afspraken en ontwikkelen richtlijnen [10-12] ter voorbereiding op groep A-infectieziekten waarvoor centralisatie van zorg vereist is. Bij een uitbraak elders inventariseert de LCI het risico op importgevallen (bijvoorbeeld aan de hand van reisbewegingen en aanwezigheid (medische) zorgverleners en stagiaires). Dit wordt gecommuniceerd naar platformleden en via Infact/Labinfact naar het veld. Bij VHK, een meldingsplichtige infectieziekte categorie A2, zijn mogelijk de volgende wettelijke maatregelen van kracht: gedwongen isolatie, onderzoek en quarantaine (inclusief medisch toezicht) en verbod van beroepsuitoefening [13].

Nederland heeft vijf behandelcentra voor patiënten met verdenking op of een bewezen infectie met VHK, één referentielaboratorium voor VHK-diagnostiek en drie ambulanceteams die gespecialiseerd zijn in het vervoer van deze patiënten (zie *figuur 1, pagina 24*).

Tabel 1. De meest voorkomende verwekkers van VHK

| Verwekker                        | Virusfamilie | Reservoir  | Epidemisch/ endemisch  | Besmettingsweg   | Gemiddelde incubatietijd (in dagen)   | Belangrijkste symptomen  | Geadviseerde behandeling   | Mortaliteit <sup>1</sup> (in %)            |
|----------------------------------|--------------|--|--|--|---|--|--|--|
| <b>Ebolavirus (EVD) [1,2]</b>    | Filoviridae  | Herbivore vleermuizen  | Uitbraken in Oost-, West-, en Centraal-Afrika  | Direct contact met lichaamsmateriaal en -vloeistoffen van besmette personen en dieren, via slijmvliezen en niet-intacte huid   | 9 (range 2-21)  | Acuut met koorts, myalgie, algehele malaise, hoofdpijn. Meestal misselijkheid, braken, diarree. Deel krijgt bloedingen en ten slotte multiorgaanfalen.                       | Ondersteunende klinische zorg, monoklonale antilichamen (REGN-EB3 en MAb114) | 50 (range 25-90)                           |
| <b>Marburg-virus (MVD) [1,3]</b> | Filoviridae  | Herbivore vleermuizen (Egyptian fruit bat)                     | Uitbraken in Oost-, West-, en Centraal-Afrika  | Direct contact met lichaamsmateriaal en -vloeistoffen van besmette personen en dieren, via slijmvliezen en niet-intacte huid   | 5-10 (range 2-21)   | Acuut met koorts, myalgie, algehele malaise, hoofdpijn. Meestal misselijkheid, braken, diarree. Deel krijgt bloedingen en ten slotte multiorgaanfalen.                       | Ondersteunende klinische zorg  | 50 (range 24-88)                           |
| <b>Lassavirus [4,5]</b>          | Arenaviridae | Veeltepelige muis (Mastomys natalensis)                        | Endemisch in West-Afrika   | Direct contact met lichaamsmateriaal en -vloeistoffen van besmette personen en dieren, via slijmvliezen en niet-intacte huid   | 10 (range 2-21)   | Deel asymptomatisch of mild (80%). Acuut, ernstig ziektebeeld: koorts, myalgie, malaise, braken, hoofdpijn, diarree (20%).   | Ondersteunende klinische zorg, mogelijk ribavirine                           | Totale mortaliteit 1 Bij ernstig beloop 15 |
| <b>Krim-congovirus [6,7]</b>     | Bunyavirales | Hyalomma teek (vector), o.a. runderen, paarden, ezels en hazen | Endemisch in Zuidoost-Europa (Turkije, Balkan), Midden-Oosten en in delen van Azië en Afrika | 1. Beet van/contact met besmette teek<br>2. Direct contact met lichaamsmateriaal en -vloeistoffen van besmette personen en dieren, via slijmvliezen en niet-intacte en intacte huid<br>3. Aerogene transmissie tijdens aerosolvormende handelingen | Na tekenbeet/contact: 1-3 (range 1-9).<br>Na contact geïnfecteerd weefsel/bloed: 5-6 (range 1-13) | Deel asymptomatisch of mild (> 80%). Acuut ernstig ziektebeeld: koorts, myalgie, malaise, braken, hoofdpijn, diarree. Deel krijgt bloedingen en ten slotte multiorgaanfalen. | Ondersteunende klinische zorg  | 12 (range 10-40)                           |

<sup>1</sup> Afhankelijk van de klinische zorg.

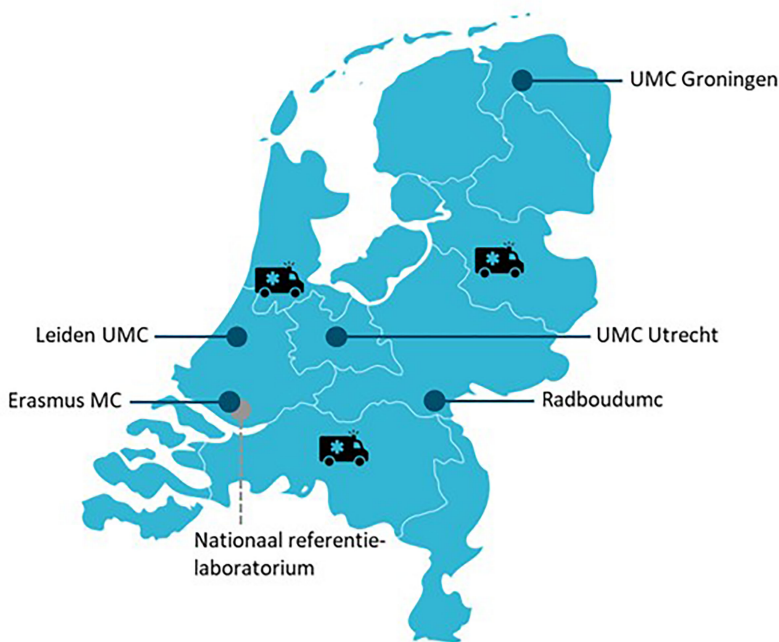
#### Referenties

1. LCI. Virale hemorrhagische koorts - filovirussen. RIVM; 2008.
2. WHO. Ebola virus disease. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>.
3. WHO. Marburg virus disease. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease>.
4. LCI. Virale hemorrhagische koorts - arenavirussen. RIVM; 2007.
5. WHO. Lassa fever. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lassa-fever>.
6. LCI. Virale hemorrhagische koorts - krim-congokoorts. RIVM; 2007.
7. WHO. Crimean-Congo haemorrhagic fever. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/crimean-congo-haemorrhagic-fever>.

Het risico op een onverwachte patiënt met VHK in een huisartsenpraktijk of SEH in Nederland is zeer laag, maar niet onmogelijk gebleken [14]. In Nederland komen VHK-verdenkingen tot nu toe voornamelijk voor bij reizigers en gezondheidsmedewerkers die terugkeren uit gebieden waar deze virussen endemisch zijn of in uitbraken voorkomen. Voor een huisarts of medisch specialist in het ziekenhuis is het een uitdaging om VHK te herkennen bij een patiënt met koorts na tropenbezoek en om bij vermoeden de juiste respons te initiëren. Doorgaans zijn de arts-microbioloog en/of internist-infectioloog in een niet-academisch ziekenhuis de centrale personen met wie contact wordt opgenomen voor overleg over diagnostiek en behandeling. Voor de arts-microbioloog

en internist-infectioloog is het dus belangrijk om bij vragen uit de kliniek over koorts na tropenbezoek te denken aan een VHK. Het advies is om bij enige twijfel laagdrempelig te overleggen met een infectioloog van een van de VHK-behandelcentra. Vaak zal dan vanuit het VHK-behandelcentrum overleg plaatsvinden met de GGD en/of LCI/Cib. Als de patiënt aan de casusdefinitie van de LCI-richtlijnen voldoet [10-12], of mogelijk voldoet, wordt in overleg met behandelaren van een behandelcentrum en het referentie-laboratorium besloten of diagnostiek en opname geïndiceerd zijn. Het vermoeden van VHK dient direct gemeld te worden bij de dienstdoende arts M&G infectieziektebestrijding van de GGD uit de regio.

**Figuur 1.** In Nederland zijn er vijf VHK-behandelcentra, één referentielaboratorium en drie gespecialiseerde ambulanceteams.



De huisarts of medisch specialist dient de patiënt te isoleren tot transport aanwezig is en mag geen bloed afnemen of infuus inbrengen bij de patiënt. De patiënt wordt vervolgens door een getraind ambulanceteam vervoerd en opgenomen onder de strengste infectiepreventiemaatregelen en verzorgd door een gespecialiseerd team in een van de behandelcentra [15]. VHK-diagnostiek vindt plaats in het referentielaboratorium. Bij bevestiging van de diagnose zal de LCI het bron- en contactonderzoek coördineren, de nationale communicatie verzorgen en tevens zorgdragen voor internationale melding naar de *World Health Organization* (WHO) in het kader van de Internationale Gezondheidsregeling (IHR) en de EU in het kader van de *Serious Cross Border Threat to Health* (SCBTH).

### Kliniek en diagnostiek

Bij verdenking van VHK verkeren patiënten doorgaans in de acute fase van de ziekte waarbij de virale load relatief hoog is. Afname van lichaamsmateriaal voor diagnostiek moet dus ook onder strikte veiligheids-

voorzorgen worden gedaan. Ook het transport en de verwerking van monsters zijn protocollair vastgelegd, om overdracht te voorkomen. In deze fase is moleculaire diagnostiek de aangewezen methode om VHK te diagnosticeren. De voorkeur heeft het snel aantonen/uitsluiten van VHK door middel van PCR op bloed, voordat diagnostiek op andere lichaamsvloeistoffen gedaan wordt. Serologie heeft een rol in nadere bestudering van de uitbraak door middel van seroprevalentiestudies, transmissiestudies door het monitoren van (asymptomatische) contacten of om (beschermende) immuniteit door eerdere infecties of vaccinatie te onderzoeken.

Het is altijd belangrijk om juiste differentiaaldiagnostiek uit te voeren naar andere (behandelbare) aandoeningen als malaria en leptospirose, maar ook diagnostiek naar andere verwekkers van VHK. Daarnaast zijn voor het volgen van de (ernstig) zieke (verdachte) VHK-patiënt algemene hemocytometrie, stollingsparameters, algemene klinisch-chemische diagnostiek (met name leverenzymen en elektrolyten) en bloedgasanalyse noodzakelijk. Indien het gaat om een onbekend virus of een variant van een bekend



virus waarbij de pathogenese onbekend is, moeten er ook vragen beantwoord worden over onder andere de route van transmissie, (duur van) besmettelijkheid, in welke lichaamsvloeistoffen het virus aanwezig is en de kinetiek van beloop van virusuitscheiding. Hiervoor zijn gestandaardiseerde studieprotocollen noodzakelijk. Dergelijke protocollen worden in internationaal verband ontwikkeld door de WHO of andere (klinische) netwerken zoals European Clinical Research Alliance on Infectious Diseases (ECRAID) [16].

Diagnostiek van VHK-virussen wordt uitgevoerd in het (inter)nationale *WHO Reference and Research Center for Arboviruses and Hemorrhagic Fever Viruses*, van de afdeling Viroscience in het Erasmus MC te Rotterdam. In dit referentielaboratorium worden monsters onder strenge BSL3-condities verwerkt. Ook kan daar een deel van de noodzakelijke klinisch-chemische, hematologische en stollingsbepalingen worden uitgevoerd onder BSL3-condities. Voor VHK is diagnostiek centraal gecoördineerd omdat het referentielaboratorium in Rotterdam als enige laboratorium voldoet aan de eisen die gesteld worden aan VHK-diagnostiek en daar de diagnostiek daarom veilig uitgevoerd kan worden. Een deel van de niet-VHK-diagnostiek kan ook worden uitgevoerd in point-of-care (POC-) laboratoria waar enkele VHK-behandelcentra over beschikken.

VHK-virussen zijn, net als andere RNA-virussen, onderhevig aan veranderingen in het genoom. In combinatie met de relatief beperkte informatie over virussequenties van VHK-virussen in de verschillende uitbraak- en endemische situaties, maakt dit een continue monitoring van de prestaties van diagnostische testen noodzakelijk. Dit is een van de taken van het nationaal WHO-referentielaboratorium. Samen met andere internationale referentielaboratoria wordt informatie over uitbraken en over prestaties van diagnostische testen met uitbraakstammen gedeeld. In dit netwerk worden ook *external quality assessment*-exercities gedaan, waarbij een set van gedefinieerde monsters door verschillende referentielaboratoria wordt getest, resultaten worden vergeleken en mogelijke corrigerende acties, zoals aanpassen van diagnostische testen, worden uitgevoerd.

Moleculaire diagnostiek in de internationale referentielaboratoria wordt vooral uitgevoerd met *Laboratory Developed tests* (LDT). Het grote voordeel hiervan is dat de referentielaboratoria exact weten wat de sequenties van de gebruikte primers en probes zijn. Eventueel noodzakelijke wijzigingen kunnen snel

worden gevalideerd en doorgevoerd. Naast de LDT's zijn er verschillende commerciële testen verkrijgbaar. Deze testen vervullen een belangrijke rol als confirmatietest, maar hebben als nadeel dat de sequentie-informatie alleen bekend is bij de fabrikant. De recente EVD-uitbraak in Oeganda (2022) was een uitbraak van de minder bekende Soedan-stam. De meest gebruikte commercieel verkrijgbare moleculaire diagnostiek bleek niet geschikt te zijn voor detectie van deze stam. Dit illustreert dat de voortdurende monitoring door de referentielaboratoria van essentieel belang is. Helaas zet verregaande regulering vanuit de EU, zoals de implementatie van de *in vitro diagnostic regulation*, maar ook buiten Europa (FDA, CDC) deze succesvolle werkwijze onder druk.

Naast diagnostiek voor de patiënt wordt het genoom van het virus gesequenteerd en geanalyseerd. Deze moleculaire epidemiologische data, tezamen met epidemiologische metadata, kunnen in die gevallen waar er (dreiging van) verdere verspreiding is, extra informatie bevatten voor bron- en contactonderzoek. Daarnaast is deze sequentie-informatie essentieel om de internationale context te duiden en daarmee essentieel voor de lokale, regionale en internationale respons.

## Behandeling

Voor de meeste VHK is geen specifieke therapie beschikbaar. Behandeling bestaat hoofdzakelijk uit ondersteunende maatregelen gericht op het bestrijden van complicaties. Er zijn aanwijzingen dat een goede ondersteunende behandeling, inclusief IC-zorg als nodig, de mortaliteit kan verlagen [17].

In 2022 heeft de WHO een richtlijn gepubliceerd over de behandeling van EVD. Data uit een onderzoek met de twee monoklonalen REGN-EB3 en Mab114 in de Democratische Republiek Congo (PALM-trial) [18], vormen de basis voor de WHO-aanbeveling voor behandeling van Zaïre EVD. REGN-EB3 en Mab114 worden nu door de WHO aanbevolen. De middelen REGN-EB3 en Mab114 zijn wel door de FDA, maar niet in Europa geregistreerd. Bij een patiënt met bevestigde Zaïre EVD kan geprobeerd worden via de LCI een eenmalige behandeling te importeren. Soedan EVD is met deze monoklonalen niet te behandelen, omdat het glycoproteïne van beide ebolavirussoorten onderling te veel verschilt. Verder geeft de WHO een voorwaardelijke aanbeveling tegen het gebruik van remdesivir bij EVD vanwege onzekerheid over mogelijk klinisch en antiviraal effect. Echter, omdat patiënten

gemiddeld pas 5,5 dagen na start van symptomen behandeld werden, is het mogelijk dat remdesivir in de eerste dagen van ziekte nog wel klinisch effect heeft en/of effectief is als post-expositieprofylaxe. Dat bleek eerder uit onderzoek met remdesivir en van de orale versie ervan (obeldesivir) bij primaten. Vroege behandeling bij EVD is cruciaal: in de PALM-trial betekende elke dag later op het Ebola-behandelcentrum een toename van het overlijdensrisico van 11 procent. Remdesivir wordt, als enig direct beschikbaar middel, ook onderzocht bij de recente Marburg-uitbraak in Rwanda. Bij Zaïre EVD is ook favipiravir onderzocht, een orale polymeraseremmer die alleen in Japan tegen influenza is geregistreerd. Twee observationele onderzoeken gaven tegengestelde resultaten, dus dit wordt niet meer als optie gezien bij filovirussen. Wel zijn er casereports over de combinatie favipiravir en ribavirine bij lassakoorts en bij kringcongoorts, al wordt betwijfeld of intraveneus ribavirine wel werkzaam is bij lassakoorts [19,20]. Import van individuele behandelingen van favipiravir als ribavirine kan via de LCI aangevraagd worden [14].

## VHK-behandelcentra

Patiënten met verdenking op of bewezen infectie met VHK worden opgenomen in aangewezen behandelcentra, zogeheten *high-level isolation units* (HLIU). Deze units zijn specifiek ingericht op het leveren van veilige en gepaste zorg van hoge kwaliteit, met zeer strikte infectiepreventiemaatregelen om getrainde medewerkers te beschermen tegen blootstelling aan besmettelijke lichaamsvloeistoffen [21]. De infectiepreventiemaatregelen richten zich onder meer op het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM), afvalmanagement en reiniging en desinfectie. Uitdagende infectiepreventieomstandigheden, zoals de zeer strikte PBM, brengen nadelen met zich mee, zoals discomfort, verminderde mobiliteit en hittestress [22]. Er zijn ingewikkelde medische en communicatieve zaken die extra aandacht behoeven en anders zijn dan onder normale omstandigheden. De betrokken zorgprofessionals werken in de dagelijkse praktijk vaak niet of nauwelijks samen, maar moeten acuut een optimaal samenwerkend team vormen dat onder zeer zware omstandigheden hoogcomplex en veilige zorg biedt. Het risico voor zorgpersoneel om besmet te raken is erg laag als zij goed getraind zijn in het correct gebruik van PBM, de infectiepreventie-protocollen en het interdisciplinair samenwerken [7,23,24].

In 2022 opende het Radboudumc een nieuwe HLIU, gebouwd om veilige en hoogkwalitatieve zorg te bieden aan patiënten met (verdenking op) VHK (zie *figuur 2*). De nieuwe HLIU beschikt over twee permanent beschikbare (IC-)kamers met de mogelijkheid tot uitbreiding met nog twee patiëntenkamers (ten koste van twee patiëntenkamers van de naastgelegen tuberculose-afdeling). De nieuwbouw bood de mogelijkheid om innovatieve toepassingen door te voeren [25].

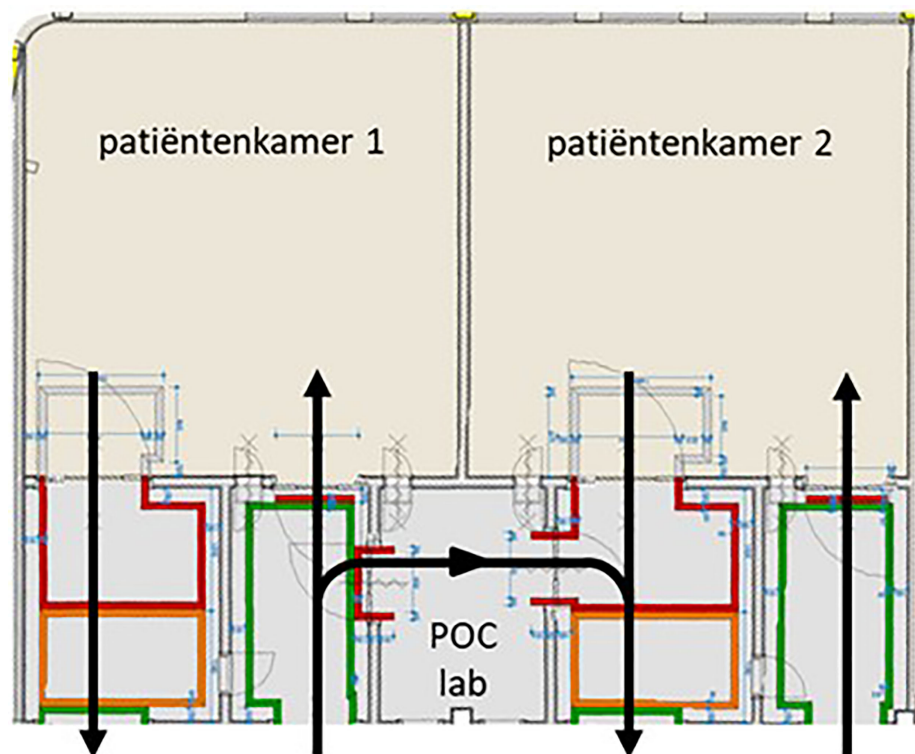
Beide permanente (IC-)patiëntenkamers hebben twee aparte sluisen met eenrichtingsverkeer: een schone, ingaande sluis voor het betreden van de kamer, en een mogelijk besmette, uitgaande sluis voor de uitkleedprocedure en het verlaten van de kamer. Gekleurde lijnen op de vloer geven aan welk gebied schoon (groen), mogelijk besmet (oranje) of besmet (rood) is. Er is een POC-laboratorium voor klinisch-chemische en enkele microbiologische sneltesten (bijvoorbeeld malaria) zodat monsters niet naar een extern laboratorium getransporteerd hoeven worden en resultaten sneller beschikbaar zijn. Daarnaast hebben de medewerkers in elke ruimte toegang tot alle infectiepreventieprotocollen met touchscreens om de kans op afwijkingen van het protocol te verkleinen. Om fouten te verminderen, is er een zogeheten 'video-scheidsrechter' (VAR) toegevoegd aan het HLIU-team. Deze is verantwoordelijk voor continue videobewaking en communicatie met het personeel.

## Take-homemessage

Herkenning van en adequate zorg voor patiënten met (verdenking op) VHK is uitdagend. De publieke gezondheidszorg heeft de verantwoordelijkheid om de nationale voorbereiding en respons adequaat te coördineren; behandelcentra hebben de verantwoordelijkheid om veilige en hoogkwalitatieve zorg te leveren. Optimaal voorbereid zijn op VHK-zorg is een continu proces en er zullen zich in de toekomst nieuwe uitdagingen voordoen: door toegenomen internationale reisbewegingen en klimaatverandering nemen het aantal uitbraken en het verspreidingsgebied van VHK, of een nieuw pathogeen, toe.

Vorbereiding en alertheid zijn echter in elk ziekenhuis en door elke specialist van belang omdat vroegtijdige herkenning juist bij VHK uiterst belangrijk is om vertraging in behandeling van de patiënt en verdere verspreiding van het pathogeen te voorkomen. Om op de hoogte te blijven van VHK-uitbraken en casus-

**Figuur 2.** Plattegrond van de twee patiëntenkamers, het POC-laboratorium en de sluizen met eenrichtingsverkeer en gekleurde markeringen op de vloer van de HLIU, Radboudumc.



definities kunnen huisartsen de nieuwsberichten van de Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) volgen. Voor artsen-microbioloog, infectiologen en artsen M&G infectieziektebestrijding zijn berichten op ProMED en/of Infact/Labinfact heel informatief. Specialisten kunnen zich van tevoren oriënteren bij welk VHK-behandelcentrum ze een vermoeden kunnen melden en of er mogelijkheden bestaan voor oefeningen met het behandelcentrum en/of de GGD uit de regio. Het Radboudumc biedt bijvoorbeeld ook trainingen aan over hoe te handelen bij een onverwachte patiënt met vermoeden van VHK in een niet-VHK-behandelcentrum.

## Referenties

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Health emergency preparedness for imported cases of high-consequence infectious diseases. Stockholm: ECDC; 2019.
2. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Virale hemorrhagische koorts [update 21-02-2023. Te raadplegen via: <https://www.rivm.nl/>

virale-hemorragische-koortsen.

3. World Health Organization. Annual review of diseases prioritized under the Research and Development Blueprint. 2018.
4. de Rooij D, Belfroid E, Eilers R, Roßkamp D, Swaan C, Timen A. Qualitative Research: Institutional Preparedness During Threats of Infectious Disease Outbreaks. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5861894.
5. Timen A, Koopmans MP, Vossen AC, et al. Response to imported case of Marburg hemorrhagic fever, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(8):1171-5.
6. Wolf T, Ellwanger R, Goetsch U, Wetzstein N, Gottschalk R. Fifty years of imported Lassa fever: a systematic review of primary and secondary cases. *J Travel Med.* 2020;27(4).
7. Andonian J, Galusha KE, Maragakis LL, Garibaldi BT. The Impact of High-Level Isolation Units Beyond High-Consequence Pathogen Preparedness. *Health Security.* 2019;17(1):69-73.
8. Swaan CM, Öry AV, Schol LGC, Jacobi A, Richardus JH, Timen A. Ebola Preparedness in the Netherlands: The Need for Coordination Between the Public Health and the Curative Sector. *J Public Health Manag Pract.* 2018;24(1):18-25.
9. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Platform Preparatie A-ziekten [update 19-07-2023. Te raadplegen via: <https://www.rivm.nl/infectieziektebestrijding/platform-preparatie-a-ziekten>. Volksgezondheid en Milieu; 2008.

10. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding. Virale hemorragische koorts - filovirussen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2008.
11. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding. Virale hemorragische koorts - arenavirussen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2007.
12. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding. Virale hemorragische koorts - krim-congo koorts. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2007.
13. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Welke infectieziekten zijn meldingsplichtig? [Te raadplegen via: <https://www.rivm.nl/meldingsplicht-infectieziekten/welke-infectieziekten-zijn-meldingsplichtig>].
14. Volvaard AM, van Kampen JJA, Veldkamp KE, et al. Ebola virusziekte en andere virale hemorragische koortsen: stand van zaken bij behandeling en vaccinatie. Tijdschr Infect. 2024;19(4).
15. Werkgroep Infectiepreventie. Virale hemorragische koortsen. 2017.
16. ECRAID. European Clinical Research Alliance on Infectious Diseases [Te raadplegen via: <https://www.ecraid.eu/>].
17. Feldmann H, Sprecher A, Geisbert TW. Ebola. N Engl J Med. 2020;382(19):1832-42.
18. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr., et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. N Engl J Med. 2019;381(24):2293-303.
19. Eberhardt KA, Mischlinger J, Jordan S, Groger M, Günther S, Ramharter M. Ribavirin for the treatment of Lassa fever: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2019;87:15-20.
20. Cheng HY, French CE, Salam AP, et al. Lack of Evidence for Ribavirin Treatment of Lassa Fever in Systematic Review of Published and Unpublished Studies(1). Emerg Infect Dis. 2022;28(8):1559-68.
21. Bannister B, Puro V, Fusco FM, Heptonstall J, Ippolito G. Framework for the design and operation of high-level isolation units: consensus of the European Network of Infectious Diseases. Lancet Infect Dis. 2009;9(1):45-56.
22. Loibner M, Hagauer S, Schwantzer G, Berghold A, Zatloukal K. Limiting factors for wearing personal protective equipment (PPE) in a health care environment evaluated in a randomised study. PLoS One. 2019;14(1):e0210775.
23. Schwartz D, Shapira S, Bar-Dayana Y. Health Care Workers' Knowledge and Confidence in Personal Protective Equipment During the H1N1 Pandemic in Israel. Disaster Med Public Health Prep. 2014;8(2):150-7.
24. Seeger FH, Wicker S, Rabenau HF, Wolf T, Gottschalk R. Healthcare workers' training and information levels over an occupationally acquired Ebola virus disease. LaboratoriumsMedizin. 2015;39(6):381-7.
25. Zweers LN, Tingen-Wieland M, Bowles E, et al. Improving Safety and Comfort of Healthcare Workers Caring for Patients With High-Consequence Infectious Diseases in a High-Level Isolation Unit Using Innovative Approaches. Health Security. 2024;22(S1):S4-S16.

(Aankondiging)

18 september 2025  
Najaarscongres

**Infectiologische  
Problematiek  
met focus op de IC**

**SAVE!  
THE DATE**

**nvic** NVMM

# Pivmecillinam voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties met ESBL-producerende Enterobacterales

Sofie Tops-van Kuppevelt, Heiman Wertheim, Roger Brüggemann, Eva Kolwijck

## Samenvatting

Urineweginfecties, meestal veroorzaakt door Enterobacterales, zoals *Escherichia coli* en *Klebsiella pneumoniae*, behoren tot de meest voorkomende infecties in de gemeenschap. Ze vormen een belangrijk gezondheidszorgprobleem in zowel de eerste als tweede lijn. De behandeling van patiënten met een urineweginfectie wordt bemoeilijkt door toenemende resistentie van Enterobacterales tegen antibiotica. Extended-spectrum bètalactamases (ESBL)-producerende bacteriestammen, die zowel resistent zijn tegen penicillines en cefalosporines als tegen trimethoprim/sulfamethoxazol en fluorochinolonen komen steeds vaker voor. Dit beperkt de opties om urineweginfecties in de huisartsenpraktijk en in poliklinische setting oraal te behandelen. Met pivmecillinam wordt een nieuwe orale behandeloptie geïntroduceerd.

Pivmecillinam is een bètalactamantibioticum voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties bij zowel (zwangere) vrouwen als mannen. Een belangrijk voordeel van pivmecillinam is de stabiliteit tegen een grote verscheidenheid aan bètalactamases (waaronder ESBL en bepaalde carbapenemases). De ervaring met pivmecillinam in Nederland is beperkt en resistentiecijfers uit Nederland ontbreken. In Scandinavische landen, waar veel ervaring is met het middel, wordt weinig resistentie (circa 5 procent) gezien bij Enterobacterales. Bovendien draagt pivmecillinam vanwege het nauwe antimicrobiële spectrum nauwelijks bij aan verdere resistentievorming onder bacteriën. Pivmecillinam wordt momenteel niet vergoed door de Nederlandse zorgverzekeraar en moet door de patiënt zelf worden betaald (€ 17,55 per driedaagse kuur pivmecillinam 3dd 400 mg).

## Abstract

Urinary tract infections, usually caused by Enterobacterales such as *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, are among the most common infections in the community. They represent a major health care problem in both primary and secondary care. Extended-spectrum bètalactamases (ESBL)-producing Enterobacterales, which are resistant to penicillins and cephalosporins as well as to trimethoprim/sulfamethoxazole and fluoroquinolones, are becoming increasingly common, limiting the options for treating urinary tract infections orally in general practice and the outpatient setting. With the availability of pivmecillinam, a new treatment option has been introduced.

Pivmecillinam is a bètalactam antibiotic for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in both (pregnant) women and men. An important advantage of pivmecillinam is its stability against a wide variety of bètalactamases (including ESBL and certain carbapenemases). Experience with pivmecillinam in the Netherlands is limited and Dutch resistance rates are lacking. In Scandinavian countries, where pivmecillinam has been used for years, resistance rates in Enterobacterales are low (approximately 5 per cent).

Radboudumc Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie, dr. S.C.M. Tops-van Kuppevelt, arts-microbioloog in opleiding, prof. dr. H.F.L. Wertheim, arts-microbioloog; afdeling Apotheek, prof. dr. R.J.M. Brüggemann, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Jeroen Bosch ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, 's-Hertogenbosch, dr. E. Kolwijck, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. Sofie Tops-van Kuppevelt (sofie.tops@radboudumc.nl).

Moreover, due to its narrow antimicrobial spectrum, pivmecillinam hardly contributes to the development of antimicrobial resistance among bacteria. Pivmecillinam is currently not reimbursed by Dutch healthcare insurance companies and therefore must be paid by patients themselves (€ 17.55 per 3-day treatment pivmecillinam 400 mg t.i.d.).

### Wat is pivmecillinam?

Pivmecillinam is een oraal bètalactamantibioticum met een goede activiteit tegen Enterobacterales. Het middel, ook wel bekend onder de merknaam Selexid<sup>®</sup>, is effectief als behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties bij zowel gezonde (zwangere) vrouwen als mannen. Er is geen centrale Europese registratie voor pivmecillinam, maar het middel wordt per individuele lidstaat geregistreerd. Het is al meer dan 30 jaar een van de meest empirisch gebruikte antibiotica voor de behandeling van cystitis in Scandinavische landen [1]. In Nederland was het middel tot 1991 geregistreerd. Met de opkomst van nieuwere en beter werkzame middelen zoals de fluorchinolonen is het in ongebruik geraakt en van de markt gehaald. Vanwege de toenemende resistentie tegen gangbare middelen ontstond echter ook buiten Scandinavië een hernieuwde vraag naar pivmecillinam. In 2013 werd pivmecillinam opnieuw geïntroduceerd in Frankrijk. Niet veel later werd het door de Franse vereniging voor infectieziekten (SPILF) benoemd als een van de eerstelijnsmiddelen voor de behandeling van cystitis. De afgelopen jaren volgden andere Europese landen zoals Duitsland (2016) en België (2020). In Nederland werd het middel in 2023 opnieuw door de fabrikant op de markt gebracht.

### Wat zijn de eigenschappen van pivmecillinam?

Pivmecillinam is een synthetisch penicillinederivaat voor oraal gebruik met op de 6-bèta-plaats van het 6-aminopenicillaanzuur een amidinogroep in tegenstelling tot andere penicillinen die op deze plaats een acylaminogroep hebben. Farmacologische eigenschappen van pivmecillinam zijn terug te vinden in *tabel 1*. Pivmecillinam-hydrochloride is de prodrug van mecillinam die in het lichaam wordt gehydrolyseerd tot mecillinam, het werkzame antimicrobiële middel. Na orale toediening van 400 mg pivmecillinam worden binnen 1 tot 1,5 uur na dosering piekconcentraties van

**Tabel 1.** Farmacologische eigenschappen van pivmecillinam

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Indicatie                        | Ongecompliceerde urineweginfecties                 |
| Standaarddosering                | 3dd 400 mg oraal gedurende drie dagen              |
| Biologische beschikbaarheid      | 60 tot 70 procent                                  |
| T <sub>max</sub>                 | 1 tot 1,5 uur                                      |
| Halfwaardetijd (T <sub>½</sub> ) | Ongeveer 1 uur                                     |
| Eliminatie                       | 60 tot 70 procent onveranderd in de urine; via gal |

ongeveer 3 µg/ml bereikt. De biologische beschikbaarheid van oraal toegediende pivmecillinam is circa 60 tot 70 procent en wordt niet beïnvloed door de tabletten met voedsel in te nemen [2].

Het bacteriologisch effect van mecillinam als bètalactamantibioticum zal bij de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie naar verwachting afhankelijk zijn van de tijd boven de Minimale Inhiberende Concentratie (MIC). Circa 60 tot 70 procent van de mecillinam die de systemische circulatie bereikt wordt binnen zes uur na toediening onveranderd in de urine uitgescheiden. Dit gebeurt door filtratie en actieve tubulaire secretie in de nieren. Hierdoor worden hoge urineconcentraties van > 200 µg/ml bereikt na orale toediening van één tablet van 400 mg pivmecillinam [2,3]. Dit maakt pivmecillinam op basis van farmacokinetiek in het bijzonder geschikt voor de behandeling van cystitis. In de nier worden 1,4 keer hogere concentraties mecillinam bereikt dan in het serum [4]. Mecillinam wordt ook gedeeltelijk uitgescheiden in de gal, waardoor galconcentraties ontstaan die ongeveer driemaal hoger zijn dan de serumspiegels [5].

De renale excretie van mecillinam is vertraagd bij patiënten met verminderde nierfunctie, maar aanzienlijke accumulatie van het geneesmiddel is onwaarschijnlijk bij de aanbevolen dosering van pivmecillinam voor volwassenen. Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk [2]. Op basis van de beschikbare literatuur is bij vrouwen van 50 jaar of ouder, zwangeren en mannen mogelijk een langere

behandelduur van pivmecillinam geïndiceerd. De fabrikant doet geen uitspraak over aanpassing van de dosering bij een verminderde nierfunctie én een behandelduur langer dan drie dagen.

### Wat is het werkingsspectrum?

Pivmecillinam heeft een nauw antimicrobieel werkingsspectrum. Net als andere bètalactam-antibiotica remt het de synthese van peptidoglycaan in de bacteriële celwand. Mecillinam is werkzaam tegen de meeste Enterobacterales, maar niet tegen *Pseudomonas* species en andere non-fermenters. Lagere gevoeligheidspercentages zijn beschreven voor *Morganella morganii* (34 procent) en *Serratia marcescens* (12 procent), om nog onopgehelderde redenen [6]. In tegenstelling tot andere bètalactam-antibiotica is het nauwelijks werkzaam tegen grampositieve bacteriën en anaerobe bacteriën. Een uitzondering hierop vormt *Staphylococcus saprophyticus*, die in vitro een MIC voor mecillinam heeft van 8 tot 64 mg/l, maar in vivo gevoelig is gebleken (klinische respons 72 procent) door de hoge concentratie mecillinam die de urine bereikt [7].

Vanwege zijn afwijkende chemische structuur is het werkingsspectrum van pivmecillinam anders dan die van andere penicillinederivaten. Hierdoor is het middel redelijk stabiel tegen een grote verscheidenheid aan bètalactamasen, waaronder AmpC-enzymen, ESBL en enkele carbapenemasen (IMI, NDM en OXA-48-like) [6,8,9]. VIM en KPC carbapenemasen hydrolyseren mecillinam [6,8].

### Hoe wordt de in-vitrogevoeligheid van pivmecillinam bepaald?

Laboratoriumrichtlijnen en referentiewaarden voor gevoeligheidsbepaling van uropathogenen voor pivmecillinam zijn beschikbaar vanuit het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST). Breekpunten zijn alleen beschikbaar voor *E. coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Raoultella* spp., *Enterobacter* spp. en *Proteus mirabilis* voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties [10]. Gevoeligheidsbepalingen worden verricht met mecillinam. Pivmecillinam is in vitro niet actief aanzien het de prodrug betreft. De referentie-methode voor het bepalen van de in-vitrogevoeligheid van mecillinam is agardilutie ( $S \leq 8$  mg/l en  $R > 8$  mg/l) [10]. Een agargradiëntdiffusietest is ook mogelijk ( $S \leq 8$  mg/

l en  $R > 8$  mg/l). Daarnaast geeft EUCAST zones af voor diskdiffusie met 10 µg mecillinam per disk ( $S \geq 15$  mm en  $R < 15$  mm). Geïsoleerde kolonies zichtbaar binnen de inhibitiezone rondom het antibioticumschijfje dienen te worden genegeerd.

De kanttekening moet worden geplaatst dat agargradiënt- en diskdiffusie op basis van literatuur duidelijk inferieur zijn aan de referentiemethoden [8,11]. In Scandinavië waar pivmecillinam veel wordt gebruikt, test men met name met de diskdiffusiemethode. In een studie met diskdiffusie (10 µg, Oxoid) werden in 8,5 procent van de isolaten *very major errors* (VME) gezien ten opzichte van de referentiemethode bij 105 moleculair getypeerde Enterobacteralesstammen [8]. In deze collectie waren relatief veel stammen aanwezig die resistent waren voor pivmecillinam. Een andere studie toonde een *categorical agreement* (CA) voor diskdiffusie (Mast Diagnostics) van gemiddeld 90 procent ten opzichte van de referentiemethode voor Enterobacterales. De CA voor *Proteus mirabilis* viel lager uit (84 procent). Een vergelijkbaar patroon werd gezien voor de agargradiëntdiffusietest (bioMérieux) [11].

### Is er veel resistentie bij bacteriën tegen pivmecillinam?

Omdat pivmecillinam pas sinds kort in Nederland beschikbaar is, ontbreken resistentiecijfers voor de Nederlandse situatie. In Scandinavië wordt ondanks decennialang groot verbruik slechts beperkt resistentie (ongeveer 5 procent) gezien bij *E. coli* en *Klebsiella* species tegen mecillinam [1,12]. Vergelijkbare cijfers worden gezien in Duitsland [13]. In Frankrijk, waar het middel in 2013 werd geïntroduceerd, is ongeveer 10 procent van de *E. coli*- en *K. pneumoniae*-stammen resistent voor mecillinam [14].

Vanwege zijn smalle gramnegatieve aerobe werkingsspectrum draagt pivmecillinam nauwelijks bij aan verdere ontwikkeling van resistentie bij bacteriën. Het specifieke aangrijpingspunt van mecillinam is het penicillinebindende proteïne 2 (PBP-2) in de gramnegatieve celwand. Hierin onderscheidt mecillinam zich van de andere bètalactamantibiotica, die vooral binden aan PBP-1A, PBP-1B of PBP-3. Door de specifieke werking van pivmecillinam op PBP-2 is er weinig kruisresistentie met andere bètalactamantibiotica. Om dezelfde reden treedt een synergetisch effect op als pivmecillinam gecombineerd wordt met andere bètalactamantibiotica.

## Wat is bekend over de behandeling van cystitis met pivmecillinam bij gezonde, niet-zwangere vrouwen?

De eerste klinische onderzoeken naar de werkzaamheid van pivmecillinam werden reeds verricht in de jaren 70 en 80 van de vorige eeuw. Bij vrouwen met cystitis leidde empirische behandeling met pivmecillinam bij 85 procent van de patiënten tot genezing [15-17]. Daarop volgde wijdverbreid gebruik van pivmecillinam in Scandinavische landen, wat heeft geleid tot veel klinische ervaring met het middel. In de afgelopen jaren zijn twee grote, prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische studies verricht naar de rol van pivmecillinam bij de behandeling van acute cystitis bij gezonde, niet-zwangere vrouwen [18,19]. Deze onderzoeken bevestigen de eerdere rapporten en klinische ervaring dat pivmecillinam effectief is voor de behandeling van cystitis en goed wordt verdragen.

Pivmecillinam is even effectief als nitrofurantoïne [19] en trimethoprim/sulfamethoxazol [20] voor de behandeling van cystitis. Norfloxacin toont in vergelijking met pivmecillinam betere bacteriologische (respectievelijk 91 en 75 procent) en klinische genezings-cijfers (respectievelijk 88 en 82 procent) [18]. Momenteel wordt een gerandomiseerde trial (NCT04959331) verricht waarin de klinische en bacteriologische genezingspercentages van pivmecillinam, fosfomycine en nitrofurantoïne voor de behandeling van cystitis bij gezonde, niet-zwangere vrouwen worden vergeleken [21]. De bijsluiter van pivmecillinam vermeldt een dosering van 3dd 400 mg gedurende drie dagen. Een behandelduur van 3dd 400 mg gedurende vijf dagen bij vrouwen van 50 jaar of ouder is mogelijk geassocieerd met minder therapiefalen dan een behandelduur van drie dagen [22].

## Wat is bekend over cystitisbehandeling met pivmecillinam bij zwangeren?

Pivmecillinam is in Scandinavië het meest voorgeschreven antibioticum aan zwangeren met een cystitis. Een groot aantal gegevens bij zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsresultaten) geeft geen misvorming of foetale/neonatale toxiciteit van pivmecillinam/mecillinam aan. Pivmecillinam kan, indien klinisch noodzakelijk, tijdens de zwangerschap

en borstvoedingsperiode worden gebruikt. Mecillinam is in lage concentratie aangetoond in de foetus, moedermelk en vruchtwater [3].

De effectiviteit van pivmecillinam bij zwangeren is aangetoond in klinische studies en vergelijkbaar met die bij gezonde, niet-zwangere vrouwen [16]. De optimale behandelduur van pivmecillinam voor cystitis bij zwangeren is onzeker en varieert tussen verschillende richtlijnen. Er zijn aanwijzingen dat een behandelduur van vijf dagen bij zwangeren gepaard gaat met minder therapiefalen dan een behandelduur van drie dagen [22]. Het beschikbare bewijs is echter onvoldoende om met zekerheid aanbevelingen te doen over de meest adequate behandelduur. Een aandachtspunt is dat gebruik van pivmecillinam kort voor de bevalling foutpositieve resultaten voor isovaleriaanacidemie kan geven, een van de stofwisselingsziekten waarop wordt gescreend bij de hielproef [2].

## Wat is bekend over cystitisbehandeling met pivmecillinam bij mannen?

Het gebruik van pivmecillinam bij mannen beperkt zich in de internationale richtlijnen tot de behandeling van urineweginfecties zonder tekenen van weefselinvasie. Farmacokinetisch onderzoek bij honden suggereert dat pivmecillinam gebruikt zou kunnen worden bij de behandeling van bacteriële prostatitis, maar dit is (nog) niet bewezen in klinische humane studies [23,24].

Er zijn geen gerandomiseerde klinische studies beschikbaar waarin de behandeling van cystitis bij mannen is vergeleken. Een Zweeds retrospectief onderzoek toonde vergelijkbare klinische uitkomstmaten voor mannen met een cystitis die behandeld werden met pivmecillinam (n = 5234), nitrofurantoïne (n = 3223) of trimethoprim (n = 920) [20]. Wel geeft pivmecillinam, vergelijkbaar met nitrofurantoïne, mogelijk een iets hoger risico op een recidief van cystitis dan trimethoprim [25-27]. Progressie naar een gecompliceerde urineweginfectie of sepsis trad echter niet vaker op [25]. Met betrekking tot de behandelduur van pivmecillinam lijkt op basis van retrospectieve data een dosering van 400 mg 3dd gedurende vijf dagen bij mannen superieur aan een behandelduur van drie dagen, terwijl een behandelduur van zeven dagen geen significant betere klinische uitkomst leek te geven [22]. Dit zou idealiter bevestigd moeten worden in prospectief onderzoek. Sommige richtlijnen adviseren



momenteel een behandelduur van zeven dagen in een dosering 3dd 200 mg [28].

### Kan pivmecillinam ook gebruikt worden voor gecompliceerde urineweginfecties?

In Denemarken en Noorwegen wordt pivmecillinam sinds enkele jaren ook gebruikt voor de behandeling van pyelonefritis zonder tekenen van sepsis. Er zijn enkele studies verricht naar het gebruik van pivmecillinam bij een geselecteerde groep patiënten met pyelonefritis of als orale step-downtherapie bij de behandeling van patiënten met *E. coli*-bacteriëmie vanuit een gecompliceerde urineweginfectie [29,30]. Uit de studie van Hansen et al. bleek dat 88 procent van de patiënten die na een *E.coli*-bacteriëmie pivmecillinam kregen als orale step-downtherapie, hiermee adequaat werd uitbehandeld [30]. Er zijn echter nog geen gerandomiseerde studies beschikbaar om een betrouwbare uitspraak te doen over de effectiviteit van pivmecillinam voor deze indicaties.

### Wat zijn de bijwerkingen van pivmecillinam?

Pivmecillinam wordt goed verdragen en heeft een gunstig bijwerkingenprofiel. De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn misselijkheid, diarree en vulvovaginale schimmelinfectie (1 per 10 tot 100 patiënten). Andere gastro-intestinale klachten komen soms voor (1 per 100 tot 1000 patiënten) bij gebruik van pivmecillinam. De tabletten moeten ten minste met een half glas vloeistof worden ingenomen vanwege het risico op oesofagus-ulcera. Pseudomembraneuze colitis veroorzaakt door *Clostridioides difficile* kan voorkomen. Hiermee moet rekening worden gehouden in geval van diarree na gebruik van pivmecillinam. Daarnaast kunnen hoofdpijn, duizeligheid, huiduitslag, trombocytopenie en een afwijkende leverfunctie voorkomen bij pivmecillinamgebruik (1 per 100 tot 1000 patiënten). Anafylactische reacties zijn gemeld [2].

### Wat zijn de contra-indicaties voor pivmecillinam?

Een belangrijke contra-indicatie voor pivmecillinam is overgevoeligheid voor bètalactamantibiotica. Pivmecillinam dient met voorzichtigheid gedurende een langdurige of regelmatige herhaalde behandeling

te worden gebruikt in verband een risico op carnitinedepletie. Symptomen van carnitinedepletie omvatten spierpijn, vermoeidheid en verwardheid. Omwille van een toegenomen risico op carnitinedepletie moet gelijktijdige behandeling met valproïnezuur of valproaat eveneens worden vermeden. Ook dient het niet te worden gebruikt door patiënten die lijden aan porfyrie, aangezien pivmecillinam in verband is gebracht met acute aanvallen van porfyrie. Pivmecillinam is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met een verminderde passage via de slokdarm [2].

### Wat zijn de kosten van pivmecillinam?

Voor pivmecillinam is een Nederlandse handelsvergunning beschikbaar. Het middel is op de Nederlandse markt aanwezig; een importvergunning is dan ook niet nodig. Volgens de website [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) bedragen de kosten voor de behandeling van acute cystitis met een driedaagse kuur pivmecillinam € 17,55 (€ 1,95 per 400 mg tablet). Ter vergelijking: een kuur nitrofurantoïne kost € 3,10; een kuur fosfomycine € 2,49 en een kuur trimethoprim € 1,02. Pivmecillinam wordt momenteel niet vergoed door de Nederlandse zorgverzekeraar. In tegenstelling tot andere therapieën zal de patiënt of ziekenhuisafdeling de kosten voor behandeling dus zelf moeten dragen.

### Wat is de plaatsbepaling van pivmecillinam in Nederland?

De plaatsbepaling van pivmecillinam is nog onduidelijk. In geval van resistentie of andere bezwaren voor de antibiotica die momenteel worden geadviseerd zou pivmecillinam een goede orale optie kunnen zijn voor de behandeling van cystitis bij (zwangere) vrouwen en mannen. De NHG-standaard Urineweginfecties wordt momenteel herzien. Hierbij wordt de plaatsbepaling van pivmecillinam meegenomen.

### Referenties

1. Frimodt-Møller N, Simonsen GS, Larsen AR, Kahlmeter G. Pivmecillinam, the paradigm of an antibiotic with low resistance rates in Escherichia coli urine isolates despite high consumption. *J Antimicrob Chemother.* 2022;78(1):289-95.
2. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Geneesmiddelen informatiebank: Samenvatting van productkenmerken (SmPc) pivmecillinam. Laatste herziening 16 februari 2024. Geraadpleegd 21 oktober 2024. [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h113967\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h113967_smpc.pdf).

3. Roholt K, Nielsen B, Kristensen. Pharmacokinetic studies with mecillinam and pivmecillinam. *Chemotherapy*. 1975;21(3-4):146-66.
4. Ostri P, Frimodt-Møller C. Concentrations of mecillinam and ampicillin determined in serum and renal tissue: a single-dose pharmacokinetic study in patients undergoing nephrectomy. *Curr Med Res Opin*. 1986;10(2):117-21.
5. Hares MM, Hegarty A, Tomkyns J, Burdon DW, Keighley MR. A study of the biliary excretion of mecillinam in patients with biliary disease. *J Antimicrob Chemother*. 1982;9(3):217-22.
6. Emeraud C, Godmer A, Girlich D, et al. Activity of mecillinam against carbapenem-resistant Enterobacterales. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(10):2835-9.
7. Jansåker F, Bollestad M, Vik I, et al. Pivmecillinam for Uncomplicated Lower Urinary Tract Infections Caused by Staphylococcus saprophyticus-Cumulative Observational Data from Four Recent Clinical Studies. *Antibiotics (Basel)*. 2019; 8(2):57.
8. Fuchs F, Ahmadzada A, Plambeck L, Wille T, Hamprecht A. Susceptibility of Clinical Enterobacterales Isolates With Common and Rare Carbapenemases to Mecillinam. *Front Microbiol*. 2020;11:627267.
9. Bollestad M, Grude N, Solhaug S, et al. Clinical and bacteriological efficacy of pivmecillinam treatment for uncomplicated urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*: a prospective, multicentre, observational cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(9):2503-9.
10. European Committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). Clinical breakpoint, version 14, 1 januari 2014. Geraadpleegd 21 oktober 2024. [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints)
11. Massip C, Feletti L, Chagneau CV, et al. Evaluation of several routine methods for fosfomycin and mecillinam susceptibility testing of Enterobacterales urine isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(10):2645-52. doi:
12. Kornfält Isberg H, Melander E, Hedin K, Mölsted S, Beckman A. Uncomplicated urinary tract infections in Swedish primary care; etiology, resistance and treatment. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):155.
13. Kresken M, Pfeifer Y, Wagenlehner F, Werner G, Wohlfarth E. Resistance to Mecillinam and Nine Other Antibiotics for Oral Use in *Escherichia coli* Isolated from Urine Specimens of Primary Care Patients in Germany, 2019/20. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(6):751.
14. Farfour E, Dortet L, Guillard T, et al. Antimicrobial Resistance in Enterobacterales Recovered from Urinary Tract Infections in France. *Pathogens*. 2022;11(3):356.
15. Brumfitt W, Franklin I, Hamilton-Miller J, Anderson F. Comparison of pivmecillinam and cephadrine in bacteriuria in pregnancy and in acute urinary tract infection. *Scand J Infect Dis*. 1979;11(4):275-9.
16. Wise R, Reeves DS, Symonds JM, Wilkinson PJ. A clinical investigation of pivmecillinam. A novel beta-lactam antibiotic in the treatment of urinary tract infections. *Chemotherapy*. 1976;22(5):335-9.
17. Clarke PD, Geddes AM, McGhie D, Wall JC. Pivmecillinam in urinary tract infections: a correlation of urinary bactericidal activity with clinical efficacy. *J Antimicrob Chemother*. 1977;3(2):169-73.
18. Nicolle LE, Madsen KS, Debeek GO, et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(7):487-92.
19. Jansåker F, Boel JB, Thønnings S, et al. Pivmecillinam compared to other antimicrobials for community-acquired urinary tract infections with *Escherichia coli*, ESBL-producing or not - a retrospective cohort study. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1691-702.
20. Guttman D. A comparison of pivmecillinam and cotrimoxazole in the treatment of simple cystitis in general practice. *J Antimicrob Chemother*. 1977;3 Suppl B:137-40.
21. Garcia-Sangenis A, Morros R, Aguilar-Sánchez M, et al. SCOUT Study Group. Clinical effectiveness and bacteriological eradication of three different Short-Course antibiotic regimens and single-dose fosfomycin for uncomplicated lower Urinary Tract infections in adult women (SCOUT study): study protocol for a randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2021;11(11):e055898.
22. Boel JB, Jansåker F, Hertz FB, et al. Treatment duration of pivmecillinam in men, non-pregnant and pregnant women for community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli*: a retrospective Danish cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(9):2767-73.
23. Nielsen OS, Frimodt-Moeller N, Maigaard S, Hoyme U, Baumüller A, Madsen PO. Penicillanic acid derivatives in the canine prostate. *Prostate*. 1980;1(1):79-85.
24. Soudais B, Ribeaucoup F, Schuers M. Guidelines for the management of male urinary tract infections in primary care: a lack of international consensus-a systematic review of the literature. *Fam Pract*. 2023;40(1):152-75.
25. Kornfält Isberg H, Hedin K, Melander E, et al. Different antibiotic regimes in men diagnosed with lower urinary tract infection - a retrospective register-based study. *Scand J Prim Health Care*. 2020;38(3):291-9.
26. Montelin H, Forsman KJ, Tängdén T. Retrospective evaluation of nitrofurantoin and pivmecillinam for the treatment of lower urinary tract infections in men. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211098.
27. Skow MAH, Vik I, Høye S. Antibiotic switch after treatment with UTI antibiotics in male patients. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(6):405-12.
28. Swedish medical product agency. Läkemedel vid urinvägsinfektioner (UVI) - behandlings-rekommendation. Latste herziening 5 maart 2019. Geraadpleegd 25 februari 2025. <https://www.netdoktorpro.se/assets/Uploads/behandlingsrekommendation-urinvagsinfektion.pdf>
29. Jansåker F, Frimodt-Møller N, Benfield TL, Knudsen JD. Mecillinam for the treatment of acute pyelonephritis and bacteremia caused by Enterobacteriaceae: a literature review. *Infect Drug Resist*. 2018;24;11:761-71.
30. Hansen BA, Grude N, Lindbæk M, Stenstad T. The efficacy of pivmecillinam in oral step-down treatment in hospitalised patients with *E. coli* bacteremic urinary tract infection; a single-arm, uncontrolled treatment study. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):478.

# VRE-uitbraak: dweilen met de kraan open

## Risico's van vloeren voor verspreiding van vancomycineresistente enterokokken

Francine Dekker-Kok, Robin Benus, Jorrit Hofstra

### Samenvatting

Verspreiding van een klonale VRE-stam (vancomycineresistente enterokok) zorgde van november 2022 tot april 2024 in het Wilhelmina Ziekenhuis Assen (WZA) voor een uitbraak met 111 VRE-positieve patiënten. Uitgebreid omgevingsonderzoek gaf inzicht in de rol die de niet-kritische omgeving speelt bij de verspreiding van VRE. Dit artikel beschrijft de resultaten en de bevindingen van het onderzoek. Oude, niet voldoende onderhouden vloeren vormden een groot reservoir voor de VRE-bacterie. Die kon zich door de hele instelling verspreiden via onder andere wielen van (medische) apparatuur en schoenen/sokken. Waar men zich minder bewust is van de risico's die vloeren met zich meebrengen, ontstaan er afspraken, beleid en procedures die het risico op verspreiding van VRE kunnen vergroten. Met dit artikel willen we attenderen op deze risico's en hiervoor bewustzijn creëren.

### Abstract

Spread of a clonal VRE strain, from November 2022 until the beginning of 2024 at the Wilhelmina hospital in Assen (WZA), resulted in 111 positive tested patients. Wide environmental screening offered insight in the role of the non-critical environment during spread of VRE. This article describes the results and the findings of this. For example, inadequately maintained floors appeared to allow VRE bacterial contamination to spread throughout the institution. Due to lack of awareness of the risks posed by floors, agreements, policies and procedures arise, that increase the risk of spread. In this article we aim to highlight these risks and raise awareness about them.

### Introductie

Vanaf november 2022 tot begin 2024 had het Wilhelmina Ziekenhuis Assen (WZA) te maken met de

verspreiding van een VRE-bacterie (vancomycineresistente enterokok), die leidde tot een grote uitbraak. Door middel van *next generation sequencing* werd aangetoond dat het ging om een VRE-vanB-stam (ST117, CT469). In totaal werd bij 111 patiënten vastgesteld dat ze drager waren van deze stam. Twee patiënten ontwikkelden een urineweginfectie met deze stam. De diagnostiek van deze VRE-stam werd bemoeilijkt doordat hij traag groeide op agarplaten. Vaak kon pas na vijf dagen incuberen op de chromogene VRE-agar een kweek definitief als negatief worden afgerond. De meeste positieve kweken waren na twee tot drie dagen incuberen positief.

Retrospectief bleek de voornaamste verspreiding te hebben plaatsgevonden in de eerste maanden van 2023 op vier volwassenverpleegafdelingen in het WZA. Naast de focus op basishygiëne zoals handhygiëne, reiniging en desinfectie van hulpmiddelen en het opschalen van de schoonmaak, werd tijdens deze uitbraak veel aandacht besteed aan de risico's in de omgeving. Deze risico's werden onder andere in kaart gebracht aan de hand van omgevingskweken. Deze maakten inzichtelijk waar micro-organismen vooral overleefden en op welke plaatsen schoonmaak niet optimaal uitgevoerd werd of kon worden. In 2017 is onderzoek gedaan naar de risico's van vloeren op transmissie van ziekenhuisgerelateerde pathogenen,

Wilhelmina Ziekenhuis Assen, Assen, afdeling Infectiepreventie, F. Dekker-Kok, leidinggevende infectiepreventie.

Certe Medische Diagnostiek & Advies, Groningen, dr. R. Benus, arts-microbioloog.

Centrum voor Infectieziektenbestrijding (CIb), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), dr. J. Hofstra, arts-microbioloog. Correspondentieadres: Francine Dekker-Kok, (francine.dekker@wza.nl).

waarin werd geconcludeerd dat op 41 van de 100 patiëntenkamers ten minste één high-touch object te vinden is (zoals persoonlijke spullen, of medische hulpmiddelen zoals rolstoelen e.d.) dat contact heeft met de vloer [2]. Ook is beschreven dat transmissie van pathogenen via vloeren kan plaatsvinden door het gebruik van antislipsokken (valpreventie). Uit onderzoek van Mahida et al. bleek dat van 54 paar gebruikte antislipsokken, verzameld op zeven afdelingen van twee ziekenhuizen, 85 procent na kweek positief testte op VRE. Uit de 35 vloerkweken die meegenomen waren, testte 69 procent positief op VRE [3]. Omgevingsonderzoek binnen het WZA gaf inzicht in de rol van de vloer in een uitbraaksetting. Het is bekend dat VRE langer dan één jaar kan overleven in de omgeving [4]. Hierdoor kan lange tijd verspreiding bestaan als je een bron van VRE niet wegneemt.

Terecht ligt de focus vaak meer op uitvoering van basishygiënemaatregelen zoals handhygiëne. Om de door ons gevonden, mogelijk onderschatte risicoplekken extra aandacht te geven, zijn de belangrijkste bevindingen, omgevingskweken, interventies en conclusies verzameld in dit artikel.

## Diagnostiek

De omgevingskweken tijdens deze uitbraak zijn afgenomen met een (niet-steriel) schoon gaasje gedrenkt in een natriumchloride 0,9% (NaCl 0,9%)-oplossing. Dit gaasje werd in een steriel potje aangeleverd aan het microbiologisch laboratorium. Ook werd bij kleine oppervlakken gebruikgemaakt van een swab. In geval van droge omgevingsoppervlakken werd de swab in NaCl 0,9% gedrenkt of in de buffer uit de kweekbuis, voor afname van de kweek.

In het microbiologische laboratorium werden de swabs geënt in BHI+Amoxicilline (16 mg/ml) ophopingsbouillon conform de NVMM-richtlijn HRMO [5]. De gaasjes werden overgoten met ophopingsbouillon. Na incubatie overnacht werd de ophopingsbouillon afgeënt op chromogene VRE-agar (Brilliance VRE Oxoid), die gedurende vijf dagen geïncubeerd werd. Bij groei van verdachte kolonies werd eerst een identificatie verricht met malditof (Bio-Mérieux VitekMS prime). Wanneer het *Enterococcus faecium*-kolonies betrof, werd vervolgens een VanA/B-PCR ingezet (Cepheid GeneXpert VanA/VanB). Ook werd er aanvullend een gevoeligheidsbepaling ingezet (Vitek2XL of disk-diffusie). Bij 17 kweken, waarvan vier

omgevingskweken, werd tevens de sequentievолgorde bepaald waarmee op DNA-niveau de relatie tussen stammen en daarmee overdracht werd bevestigd.

## Algemene resultaten omgevingskweken

De omgevingskweken werden niet afgenomen volgens een van tevoren opgezet onderzoeksplan. Door meer positieve bevindingen van vloeren en wielen werden er (vaak ter controle) meer kweken afgenomen van deze punten. De kans dat er positieve, specifieke omgevingskweken werden gevonden, werd daarmee groter; percentages van positieve en negatieve omgevingskweken kunnen dus vertekend zijn.

Tabel 1. Omgevingskweken VRE

|                      | N   | %  |
|----------------------|-----|----|
| <b>Totaal kweken</b> | 296 |    |
| <b>Positief</b>      | 58  | 20 |
| <b>Negatief</b>      | 238 | 80 |
|                      |     |    |
| <b>Vloeren</b>       | 169 |    |
| <b>Positief</b>      | 37  | 22 |
| <b>Negatief</b>      | 132 | 78 |
|                      |     |    |
| <b>Contactpunten</b> | 89  |    |
| <b>Positief</b>      | 5   | 6  |
| <b>Negatief</b>      | 84  | 94 |
|                      |     |    |
| <b>Wielen</b>        | 36  |    |
| <b>Positief</b>      | 14  | 39 |
| <b>Negatief</b>      | 22  | 61 |

In totaal werden er 296 omgevingskweken afgenomen tijdens de uitbraak, waarvan 20 procent positief testte op VRE. 89 omgevingskweken werden afgenomen van contactpunten. Positiefgeteste locaties waren tijdschriften op een patiëntenkamer, een tafel op een patiëntenkamer, een posteel, een DECT-telefoon en een badkamer. Van vloeren werden 169 omgevingskweken afgenomen, waarvan 22 procent positief was. Dat was 64 procent van het totaal aantal positief gekweekte locaties. Ook werden er 36 kweken van wielen afgenomen, waarvan 39 procent positief was voor VRE. Dat was goed voor 24 procent van de positief gekweekte locaties. In relatie tot de positieve vloeren

bleken de zolen van werkschoenen twee keer positief voor VRE.

## Risico's WZA

### Oude, poreuze vloeren

Vloeren zijn nooit schoon. Je kunt nog zo intensief schoonmaken, zodra er weer overheen gelopen wordt, zijn deze weer vuil en besmet met micro-organismen. In het onderzoek van Deshpande et al. uit 2017 zijn bij 31 high-touch objecten (linnengoed zoals dekens, kleding, alarmbel en handdoeken enz.) die op de vloer staan of (kunnen) liggen/vallen, kweken afgenomen van handschoenen of handen die hiermee in contact zijn geweest. In 6 procent van de handschoen-/handkweken werd de VRE gevonden [2]. Maar ook lange zuurstofslangen, urinekatheterslangen, antislip-sokken en orthopedische beenhouders die in contact komen met de vloer, kunnen bijdragen aan de transmissie van micro-organismen.

Vóór de uitbraak werden de vloeren droog gestofwist en met water en microvezel (klamvochtig) afgenomen. De vloeren waren optisch niet schoon. Ook was de beschermlaag van de oude vloeren beschadigd, waardoor schoonmaak niet altijd goed uitgevoerd kon worden. Denk hierbij aan snel opdrogende (poreuze) vloeren, lang nat blijvende plekken of oneffenheden/beschadigingen.

### Antislipsokken en werkschoenen

Antislipsokken voor valpreventie werden soms ook aangeboden als patiënten hun sloffen/schoenen vergeten waren. Patiënten liepen met antislipsokken aan naar de badkamer of het toilet, maar ook in trappenhuizen tijdens fysiotherapie en naar buiten om een luchtje te scheppen. De sokken werden gedurende een opname gebruikt en werden door patiënten ook in bed gedragen. Zo kon beddengoed makkelijk besmet raken met verschillende micro-organismen via de vloer en een bron worden voor verspreiding. Zowel patiënten als verpleegkundigen of fysiotherapeuten kwamen tijdens het aan- en uittrekken in contact met deze sokken. Handhygiëne-instructie voor patiënten en medewerkers was belangrijk, maar ook de instructie om het gebruik van de antislipsokken alleen in te zetten waar het echt nodig is, was een nuttige interventie. Ook werd beleid ingezet om werkschoenen schoon te maken, om verspreiding te voorkomen.

### Wielen

Veel (medische) hulpmiddelen (bloeddrukmeters, infuuspompen, computer op wheels, postoeien, weegstoelen, bedden, buffetwagens, karretjes, rolstoelen) hebben wielen. Wielen van deze (medische) hulpmiddelen kunnen bijdragen aan verspreiding van micro-organismen via de vloer binnen de eigen afdeling, maar ook over afdelingen. Zo ontstaat een circulair probleem waarbij hogerop gelegen contactpunten weer besmet kunnen raken via de vloer.

Er werd een simulatie met UV-poeder ingezet om inzicht te krijgen in een mogelijke verspreidingsroute via de wielen. Dit liet zien dat UV-poeder op wielen onderweg achterbleef op de vloeren en tussen voegen en beschadigingen bleef zitten.

Op dezelfde manier werd aangetoond dat antislip-sokken zorden voor verspreiding van vloer naar bed en de handen van de patiënt. Er werd geen kweek van de antislipsokken afgenomen omdat op basis van de UV-simulatie een mogelijke verspreiding via deze sokken aannemelijk was. Ook werd een UV-simulatie ingezet op mogelijke verspreiding via wielen. Ondanks dat verspreiding van vloer naar patiënt niet direct kon worden aangetoond, was dit wel aannemelijk door de vele positieve omgevingskweken en onderbouwing vanuit de literatuur.

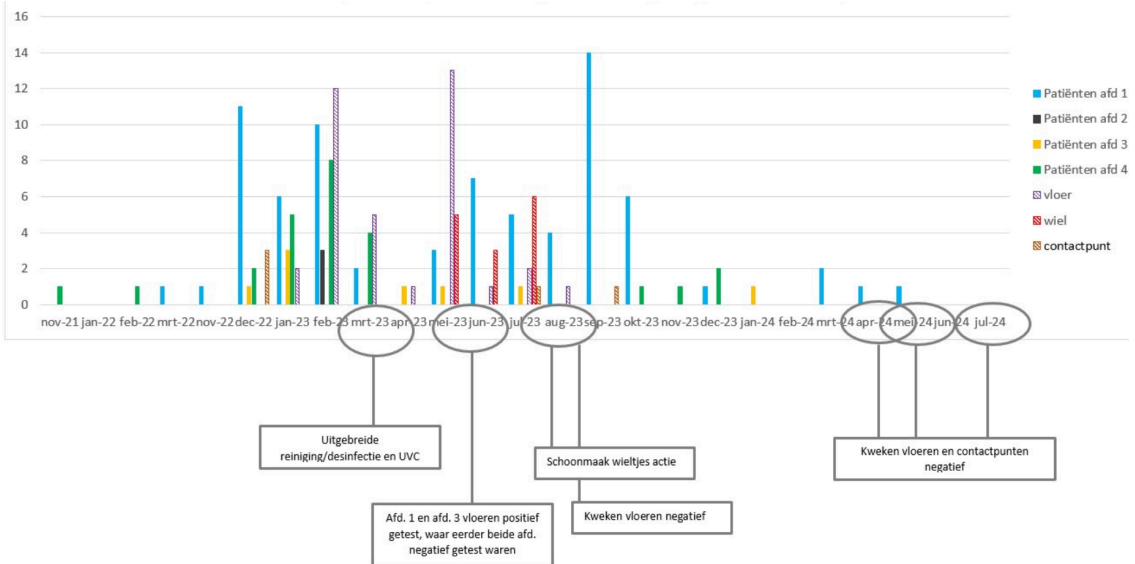
## Beloop en interventies

In *figuur 1* (zie pagina 38) staan het aantal positieve patiënten per afdeling en positieve omgevingskweken in de tijd. Ook zijn de grootste interventies en enkele relevante kweekmomenten van de omgeving toegevoegd. Hieronder worden enkele interventies gericht op de niet-kritische omgeving beschreven in relatie tot het beloop van de uitbraak.

### Schoonmaak vloeren

Eind februari 2023 werd ervoor gekozen over te gaan op veelvuldige desinfectie van de vloeren met chloor 300ppm. Ondanks dat chloor milieu- en arbotechnisch gezien niet de voorkeur heeft, was dit de enige manier om (na veelvuldig uitproberen met onze standaard-reinigings- en desinfectiemiddelen) de vervuilde vloeren weer optisch en microbiologisch 'schoon' te krijgen. Ook bleek dat teruggaan naar naar alleen reiniging en inzet van minder frequente desinfectie snel weer leidde tot het ontstaan van vlekken en ophoping

**Figuur 1.** VRE-positieve patiënten en omgevingskweken in de tijd



van vuil. Na het aanhouden van uitgebreide reiniging en desinfectie lukte het de vloeren optisch schoon en VRE-negatief te krijgen.

### UVC-desinfectie

In maart 2023 werd een maand lang intensieve UVC-desinfectie ingezet op de betrokken verpleegafdelingen als extra desinfectiestap na de al opgehoogde standaardreiniging en desinfectie. Omdat deze maand de opnamecapaciteit van patiënten niet afgeschaald was, werd ervoor gekozen deze acties ruimte voor ruimte uit te voeren en patiënten te verplaatsen. Voor de UVC-desinfectie werd gebruikgemaakt van twee verschillende UVC-apparaten. Naast alle patiëntenkamers, kantoren, badkamers, medicatie-, spoel-, koffie- en magazijnruimten werden ook zoveel mogelijk de gangen van de verpleegafdelingen meegenomen. Met name de vloeren van de gangen werden positief bevonden voor VRE. Het bleek niet mogelijk de balieruimte, die in het midden van de afdelingen ligt, met UVC te belichten. Deze ruimte is niet goed af te sluiten. De overige gangen waren dit wel. UVC-licht mag namelijk niet gebruikt worden in ruimten waar mensen verblijven. Voor dit deel van de gang werd extra handmatige reiniging en desinfectie ingezet. Deze vloer was uiteindelijk het lastigst VRE-vrij te krijgen, vooral omdat het een

centraal gelegen punt is en daar de meeste loopbewegingen plaatsvinden. Na deze 'schoonmaakmaand' nam het aantal positieve patiënten af (zie *figuur 1*). Het viel op dat opname van een bekende VRE-positieve patiënt in isolatie (vooral op afdeling 1) steeds leidde tot korte uitbraken onder patiënten en tot opnieuw VRE-positief geteste vloeren (mei-juni 2023). De nieuwe positieve patiënten kwamen naar boven uit contactonderzoeken maar ook door surveillancebeleid in de vorm van een lange liggerscreening: dat was een wekelijkse VRE-kweek van alle patiënten op de volwassenverpleegafdelingen die zeven dagen of langer opgenomen waren in het WZA.

### UV-pen

Om schoonmaak van omgeving en hulpmiddelen te controleren werd gebruikgemaakt van een UV-pen. Op diverse plaatsen in de omgeving en op verschillende medische hulpmiddelen werden niet-zichtbare strepen gezet. Na een of enkele dagen werd met een UV-lamp nagegaan of deze strepen nog zichtbaar waren. Hiermee werd inzichtelijk gemaakt of de schoonmaak wel of niet uitgevoerd was. Deze methode bleef een standaard voor de toekomst voor het WZA. Daarnaast had afdeling 1 zelf een controle op schoonmaak van medische hulpmiddelen door middel van de UV-pen opgezet. Door de afdeling zelf eigenaar te maken van

het ‘probleem’ zagen ze zelf dat er inderdaad niet altijd goed schoongemaakt werd. Er wordt inmiddels beter schoongemaakt.

### Schoonmaak wielen

In 2023 werden kweken afgenomen van vloeren op kruispunten op de begane grond (polikliniekgangen), de kruispunten voor de betrokken verpleegafdelingen (1e en 2e etage) en enkele vloeren van de afdelingen die niet betrokken waren bij de uitbraak. Hierbij werden de vloer van de sluis van de operatieafdeling (2<sup>e</sup> etage), de intensive care (2<sup>e</sup> etage) en de vloer van de kinderafdeling (1<sup>e</sup> etage) positief bevonden. Deze vloeren werden intensief gereinigd en gedesinfecteerd. Deze bevindingen waren niet direct te relateren aan opgenomen VRE-positieve patiënten die op deze afdelingen geweest waren.

Een theorie was dat wielen ook een rol kunnen spelen in verspreiding over andere afdelingen. Daarom werden kweken afgenomen van wielen van enkele rijdende hulpmiddelen. *Tabel 1* laat zien dat deze ook veelvuldig positief testten. Daarop werd besloten de wielen van alle rijdende middelen op de vier volwassenverpleegafdelingen handmatig te reinigen en van al het visuele vuil te ontdoen (juli-augustus 2023). Daarna werden ze over een 1000ppm chloormat gereden en gedesinfecteerd met UVC-licht. Met enkele kweekcontroles werd hierna aangetoond dat, waar VRE voor schoonmaak aangetoond was, er geen VRE meer terug te vinden was.

Een eerdere poging waarbij rollend materiaal enkel over een chloormat 1000ppm gehaald was, bleek onvoldoende doeltreffend. Het toevoegen van de handmatige reiniging en UVC-einddesinfectie zorgde voor afdoende resultaat.

Met name de interventies gericht op het verhogen van de compliance voor handhygiëne en reiniging van hulpmiddelen hadden de langste adem nodig. Eind april 2024 was het eindelijk gelukt de uitbraak onder controle te krijgen, door een combinatie van inzet op VRE-negatieve vloeren, goede schoonmaak van medische hulpmiddelen en contactpunten en een basishygiëne die op orde was.

### Conclusie

- *Vloeren* kunnen een rol van betekenis spelen in het verspreiden van micro-organismen doordat ze hogerop gelegen punten en handen kunnen besmetten. Kijk wat de instelling nodig heeft aan

standaardschoonmaakprocedures en met welke frequentie. Vooral bij verouderde, poreuze vloeren is aandacht hiervoor onmisbaar. Daarbij is onderhoud aan vloeren essentieel.

- *Wielen* van verschillende middelen kunnen een vector worden om micro-organismen over grotere afstanden mee te nemen en zo een risico vormen op verspreiding naar patiënten.
- *Basishygiëne* blijft dé belangrijkste maatregel om verspreiding van micro-organismen te voorkomen.

Deze uitbraak is een combinatie van bovengenoemde conclusies/factoren. Interventies op al deze factoren zijn noodzakelijk geweest om de uitbraak onder controle te krijgen.

### Referenties

1. Donskey CJ. Beyond high-touch surfaces: Portable equipment and floors as potential sources of transmission of health care-associated pathogens. *Am J Infect Control*. 2019;47:A90-5.
2. Deshpande A, Cadnum JL, Fertelli D, et al. Are hospital floors an underappreciated reservoir for transmission of health care-associated pathogens? *Am J Infect Control*. 2017;45(3):336-8.
3. Mahida N, Boswell T. Non-slip socks: a potential reservoir for transmitting multidrug-resistant organisms in hospitals? *J Hosp Infect*. 2016;94(3):273-5.
4. Joshi S, Shallal A, Zervos M. Vancomycin-Resistant enterococci. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(4):953-68.
5. FMS, NVMM. Laboratoriumdetectie bijzonder resistente micro-organismen (BRMO). Beschikbaar op: [https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/laboratoriumdetectie\\_bijzonder\\_resistente\\_micro-organismen\\_brmo/startpagina\\_-\\_laboratoriumdetectie\\_bijzonder\\_resistente\\_micro-organismen\\_brmo.html](https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/laboratoriumdetectie_bijzonder_resistente_micro-organismen_brmo/startpagina_-_laboratoriumdetectie_bijzonder_resistente_micro-organismen_brmo.html)

# ZonMw werkt al 25 jaar aan internationale wetenschappelijke samenwerking

Pieter van Megchelen

*Internationale samenwerking in het wetenschappelijk onderzoek is sinds jaar en dag een van de doelstellingen van ZonMw. Het gezondheidsonderzoek is wereldwijd een internationale inspanning, waarbij onderlinge uitwisseling en samenwerking minstens even belangrijk zijn als competitie. Dat geldt des te sterker voor de microbiologie. Ziekteverwekkers en resistentiegenen houden zich immers niet aan landsgrenzen. Creatieve oplossingen die elders zijn ontwikkeld, zouden ook hier kunnen bijdragen aan betere preventie en zorg. Wetenschappelijk onderzoek, klinische praktijk en preventie in Nederland hebben daarom belang bij goede internationale contacten. Nederland heeft het buitenland bovendien heel wat te bieden, want op terreinen zoals FAIR data en One Health lopen Nederlandse onderzoekers voorop.*

ZonMw is een organisatie die zich richt op onderzoek en innovatie op het gebied van gezondheid, zorg en welzijn. Zij doet dit door op deze terreinen onderzoek en vernieuwing te programmeren en financieren, impact te stimuleren en kennisbehoeften te signaleren. ZonMw is in 1998 opgericht als zelfstandig bestuursorgaan, een samenwerkingsverband tussen Zorgonderzoek Nederland (ZON) en het gebied Medische Wetenschappen van NWO. Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de Nederlandse organisatie voor wetenschappelijk onderzoek (NWO) zijn de belangrijkste opdrachtgevers, maar ZonMw werkt ook samen met andere ministeries en subsidieverstrekkingen zoals Health~Holland, en gezondheidsfondsen. ZonMw beschikt nauwelijks over 'eigen' vrij te besteden budget, maar werkt vrijwel altijd doelgericht aan opdrachten van VWS, NWO en anderen. Wel heeft ZonMw een rol bij het signaleren van kennishiaten en kan er uit zo'n signalering een opdracht voortvloeien. Het primaat voor zo'n opdracht ligt bij de politiek. In de 25 jaar van haar bestaan heeft ZonMw een breed

netwerk opgebouwd in de praktijk van preventie en zorg, in het wetenschappelijke onderzoek en in het beleid rond gezondheid, zorg en welzijn. In dit artikel staan de internationale activiteiten en contacten van ZonMw centraal. Aan de hand van enkele voorbeelden uit de microbiologie en daarbuiten wordt duidelijk gemaakt wat het belang is van deze internationale oriëntatie voor Nederlandse onderzoekers en voor de praktijk van preventie en zorg. Na het bespreken van de actuele casus van de COVID-19-pandemie volgt een korte terugblik op de afgelopen 25 jaar, met de nadruk op het internationaliseringsbeleid. Vervolgens wordt ingegaan op samenwerkingsverbanden binnen Europa en de westerse wereld, op samenwerking met low- and middle income countries en op het belang van FAIR (findable, accessible, interoperable en reusable) data. Het artikel wordt afgerond met een vooruitblik en met concrete tips voor onderzoekers.

## De COVID-19-casus

Onderzoek financieren, programmeren, impact stimuleren en kennishiaten signaleren – om deze abstracte beleidsdoelstellingen concreter zichtbaar te maken, beginnen we met een uitstapje naar het recente verleden. Als eind 2019 duidelijk wordt dat een dan nog onbekend coronavirus ernstige luchtweginfecties veroorzaakt, roept dat bij veel deskundigen in het ZonMw-netwerk herinneringen op aan de SARS- en MERS-uitbraken eerder deze eeuw. Als de ziekte COVID-19 vervolgens zeer snel om zich heen grijpt, in China en kort daarna in Zuid-Europa, wordt al spoedig duidelijk dat er op velerlei terreinen grote tekorten dreigen. Naast tekorten in zorgcapaciteit en beschikbaarheid van preventieve materialen is er een

ZonMw, Den Haag  
Pieter van Megchelen, wetenschapsjournalist.  
Correspondentieadres: [amr@zonmw.nl](mailto:amr@zonmw.nl).



evident tekort aan kennis over deze nieuwe ziekteverwekker en zijn effecten op de mens. Zoals premier Rutte in zijn eerste persconferentie benadrukte, moest het kabinet ingrijpende besluiten nemen op grond van beperkte kennis.

Zelden is dan ook het signaleren van kennishiaten door ZonMw zo urgent geweest. In overleg met het ministerie van VWS zette het ZonMw-bestuur verscheidene acties in gang. ZonMw formeerde een expertpanel dat met alle beschikbare mogelijkheden op zoek ging naar plausibele antwoorden op de meest prangende vragen. Van meet af aan was duidelijk dat er ook onderzoek nodig was om specifieke vragen te beantwoorden over dit nieuwe pathogeen en de impact van de infectie op individuele patiënten en de samenleving als geheel. In hoog tempo zetten ZonMw, VWS en NWO daarom een onderzoeksprogramma op, dat onder hoge tijdsdruk projectaanvragen beoordeelde en honoreerde. Ook de uitvoering van deze projecten moest zo snel mogelijk plaatsvinden, om behandelaren en beleidsmakers van de noodzakelijke kennis te voorzien. Impact was zeker in de eerste fase van de pandemie een kwestie van leven en dood.

Het COVID-19-programma van ZonMw initieerde in de maanden en jaren na maart 2020 een kennisuitwisseling, daarbij telkens aansluitend bij actuele ontwikkelingen. De introductie van vaccins en van nieuwe behandelprotocollen werd geëvalueerd. Ook de effectiviteit en de maatschappelijke impact van preventieve maatregelen werden zo goed mogelijk bestudeerd. Herhaaldelijk doorliep ZonMw samen met onderzoekers, zorgprofessionals en beleidsorganisaties de cyclus van kennishiaten signaleren, onderzoek programmeren en impact stimuleren. Toen bijvoorbeeld duidelijk werd dat voor sommige patiënten de infectie het begin was van een langdurige aandoening met uiteenlopende symptomen (long

COVID of het post-COVID-syndroom), werd daar specifiek onderzoek op ingezet, eerst binnen het bredere COVID-programma, later in een specifiek op dit probleem gericht ZonMw-programma.

Invloeds is de volgende belangrijke serie vragen aan de orde: hoe voorkomen we een volgende pandemie, hoe signaleren we een uitbraak die tot pandemie kan uitgroeien en hoe kunnen we zorg en samenleving optimaal voorbereiden op mogelijke scenario's waarin ons land desondanks weer getroffen wordt door een pandemie? Ook rond pandemische paraatheid draagt ZonMw bij aan het signaleren van kennishiaten en het zoeken naar oplossingen. Dit gebeurt zowel binnen bestaande programma's (het kennisprogramma Pandemische Paraatheid, het deelprogramma Regulatorische Paraatheid) als door andere bijdragen, zoals de ondersteuning van de expertgroep-Bekedam bij de totstandkoming van het rapport 'Zoönosen in het vizier'. Op het gebied van pandemische paraatheid werkt ZonMw nauw samen met partijen buiten Nederland, onder meer in het Europese BE READY-project en de voorbereidingen voor een Europees partnerschap op dit gebied. Het uitwisselen van kennis over pandemische paraatheid staat ook centraal in GloPID-R, het samenwerkingsverband van onderzoeksfinanciers, kennisinstellingen en filantropische organisaties dat al in 2013 werd opgericht en waarin ZonMw participeert.

### Internationaliseringsbeleid

Al in de beginjaren van ZonMw is 'internationalisering' een terugkerend thema. Plaatsvervangend directeur dr. Edvard Beem besteedt in die tijd veel aandacht aan dit onderwerp en werkt aan het internationale netwerk van de organisatie. ZonMw sluit daarmee aan bij de sterk op het buitenland gerichte Nederlandse wetenschapspraktijk. Daar komt bij dat Europese



onderzoekssubsidies een belangrijke aanvulling vormen op de middelen die de Nederlandse overheid rechtstreeks ter beschikking stelt. Het Europese wetenschapsbeleid is gericht op het bevorderen van onderlinge samenwerking tussen Europese onderzoeksgroepen en krijgt concrete vorm in zogeheten kaderprogramma's, grote subsidieprogramma's waar in totaal vele miljarden aan subsidie werden verdeeld onder internationale onderzoeksconsortia.

ZonMw speelde hierop in, onder meer door actief deel te nemen aan samenwerkingsinitiatieven die door de Europese commissie geïnitieerd werden. Deze hebben in de opeenvolgende kaderprogramma's steeds andere benamingen: van Research Area Networks (ERA-NETten), Coordination and Support Actions (CSA) via Joint Programming Initiatives (JPI's) naar de Partnerschappen binnen het huidige negende kaderprogramma, Horizon Europe. In deze initiatieven werken onderzoeksfinanciers, bedrijven, eindgebruikersorganisaties, onderwijsinstellingen en ministeries in wisselende samenstellingen samen om via wetenschappelijk onderzoek een bijdrage te leveren aan de samenleving.

ZonMw is bijvoorbeeld betrokken bij het European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD), het Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) en BE READY, een project dat de basis moet leggen voor een toekomstig partnerschap op het gebied van pandemische paraatheid. Binnen sommige van deze initiatieven zijn ook landen van buiten Europa aangesloten. Dat biedt kansen voor wereldwijde samenwerking.

## Europa en infectieziektenonderzoek

Het meest succesvolle internationale samenwerkingsverband op het gebied van onderzoek naar infectieziekten bij de mens is JPIAMR, het Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance. Joint Programming Initiatives (JPI's) hebben hun wortels in het Europese wetenschapsbeleid. Het zijn internationale samenwerkingsverbanden waarin lidstaten zich committeren aan een gemeenschappelijke strategische research- en innovatieagenda (SRIA) en gezamenlijk subsidierondes en andere activiteiten organiseren. Sinds 2008 zijn er tien JPI's ontstaan op zeer uiteenlopende thema's, van klimaat en gezonde voeding tot neurodegeneratieve aandoeningen en antimicrobiële

resistentie. ZonMw is in vijf ervan actief. JPIAMR is inmiddels uitgegroeid tot een samenwerkingsverband van 29 landen over de gehele wereld. Het initiatief organiseert subsidierondes voor onderzoek, maar werkt ook aan kennisverspreiding, impact en harmonisatie van onderzoek en beleid, onder meer via diverse workshops. Het toegankelijk maken en delen van data en kennis staat hoog op de agenda. JPIAMR wordt door onderzoekers vaak ervaren als toegankelijker dan veel Europese programma's, omdat deze vaak heel grootschalig zijn en zeer breed van opzet.

De wereldwijde toename van antibioticumresistentie (AMR) is een probleem met een heel andere dynamiek dan een pandemie zoals COVID-19. Het ontstaan en de verspreiding van resistente bacteriestammen verloopt veel geleidelijker dan de verspreiding van SARS-CoV-2. Er bestaan grote verschillen tussen landen in de toepassing van antibiotica en daardoor in de resistentieproblematiek. Juist daarom is internationale samenwerking van groot belang. Landen zoals Nederland, waar resistentie minder een kans krijgt dankzij stringent antibioticumbeleid, hebben er belang bij dat ook elders meer aandacht komt voor AMR. Meer fundamenteel onderzoek op het gebied van de verspreiding van resistentiegenen is overal relevant om grip te krijgen op de problematiek. Nederland vervult een voortrekkersrol op het gebied van de One Health-benadering, waarbij gekeken wordt naar de samenhang tussen mens, dier en omgeving. Mede vanwege de hoge dichtheid aan landbouwhuisdieren en de hoge bevolkingsdichtheid is dat voor ons land een belangrijk referentiekader op het gebied van infectieziekten. Nederland heeft dan ook aangedrongen op een grotere rol voor One Health in JPIAMR. Bij de opvolger van JPIAMR zit One Health zelfs in de naam: het European Partnership One Health AMR (EP OHAMR). Het start naar verwachting in 2025.

Overigens is het van belang om bij een One Health-benadering wel aandacht te houden voor de juiste focus. Het geheel van mens, dier en milieu is immers veelomvattend, waardoor het risico bestaat dat (beperkte) middelen onvoldoende ten goede zouden komen aan de (humane) volksgezondheid. Dat dier en milieu van belang zijn, kan wel worden meegenomen, bijvoorbeeld met onderzoek naar de overdracht van al of niet resistente pathogene micro-organismen bij dieren naar de mens.

## Mondiaal onderzoek

Juist op het gebied van microbiologie en infectieziekten is het van groot belang om samenwerkingsverbanden te creëren waarin naast rijke landen zoals Nederland ook landen met lage en middeninkomens (low- and middle income countries, LMIC) participeren. Dat is ook de inzet van de Nederlandse Mondiale Gezondheidsstrategie die de ministeries van Buitenlandse Zaken en Volksgezondheid, Welzijn en Sport hebben opgesteld op grond van het rapport 'Fundament voor een Nederlandse mondiale gezondheidsstrategie'. De onderliggende gedachte is tweërlei: het is in het belang van Nederland en Nederland heeft iets te bieden.

Nederland heeft als handelsland met een hoge bevolkingsdichtheid en een hoge dichtheid aan landbouwhuisdieren belang bij een optimale internationale aanpak van infectieziekten. Juist in LMIC is het risico op het ontstaan en de verspreiding van antimicrobiële resistentie relatief groot. Ook opkomende ziekteverwekkers ontstaan relatief vaak in LMIC, vanwege intensievere contacten tussen mens en dier. Onderzoek en beleid dat gericht is op het verbeteren van de gezondheid in LMIC is daarmee rechtstreeks in het belang van Nederland. Zoals een recente brief van de gezamenlijke kennisinstellingen binnen de Dutch Global Health Hub aan de Tweede Kamer benoemd, heeft de COVID-19-pandemie de Nederlandse economie naar schatting 65 miljard euro gekost. Door het versterken van gezondheidssystemen en detectiesystemen in LMIC kan met een fractie van dit bedrag het risico op een volgende pandemie drastisch worden verlaagd.

Wat Nederland te bieden heeft is met name relevante kennis, bijvoorbeeld op het gebied van infectieziektebestrijding, AMR en seksuele en reproductieve gezondheid en rechten. De toepassing van deze kennis in andere landen vraagt echter om een krachtige wisselwerking met de lokale autoriteiten, op het niveau van de landelijke overheden en zorgverleners en onderzoekers in het gehele land. Een dergelijke gelijkwaardige samenwerking kan ook voor Nederland weer nuttige informatie opleveren. Een mooi voorbeeld hiervan is het ITREMA-project in de Zuid-Afrikaanse provincie Limpopo dat is gericht op een betere behandeling van mensen met hiv. Het combineert een community-gerichte benadering met gedegen wetenschappelijk onderzoek en een innovatieve aanpak als de behandeling onvoldoende aanslaat. In

dit project werken Zuid-Afrikaanse gezondheidswerkers en onderzoekers, onder meer van de universiteit van Witwatersrand en de Ndlovu Care Group. Het project is opgezet door de Nederlandse arts Hugo Tempelman samen met onderzoekers van de Universiteit Utrecht onder leiding van dr. Anne Wensing. Een van de belangrijkste bevindingen in dit project is het belang van objectieve metingen van de therapietrouw, waardoor bij onvoldoende behandelingsresultaat goed onderscheid gemaakt kan worden tussen de gevolgen van nieuwe hiv-mutaties of onvoldoende therapietrouw. Een andere belangrijke bevinding is dat het ook in Zuid-Afrika zinvol en haalbaar is om te streven naar een zo laag mogelijke viral load, zoals we dat hier in Nederland ook gewend zijn. De samenwerking is zeer succesvol, zowel op wetenschappelijk gebied als in de lokale zorg, dankzij de open houding van alle betrokkenen. Het ITREMA-project wordt onder meer gesteund door ZonMw en ontving in het voorjaar van 2023 de ZonMw Parel, een prijs die enkele malen per jaar wordt uitgereikt aan projecten die als voorbeeld en inspiratie kunnen dienen voor andere ZonMw-projecten.

Een belangrijke les die te leren valt uit internationale samenwerkingsprojecten zoals ITREMA is volgens Wensing dat er vrijwel altijd verschillende oplossingen zijn voor eenzelfde probleem. Een oplossing die in het ene land werkt, kan in een andere setting onuitvoerbaar zijn, maar dat wil niet zeggen dat het probleem onoplosbaar is. Een creatieve oplossing uit een setting met minder (financiële) middelen kan ook weer inspirerend zijn voor een land als Nederland. Nu in Nederland met name de beschikbaarheid van personeel een beperkende factor wordt, is zulke inspiratie zeer welkom.

## Het belang van FAIR data

Nederland is op een aantal gebieden gidsland, maar als relatief klein land kan zeker niet alles hier onderzocht worden. Sommige onderzoeksvragen zullen juist in een internationale context bestudeerd moeten worden. Een belangrijke voorwaarde voor zo'n internationale aanpak is dat data toegankelijk zijn voor onderzoekers, uiteraard rekening houdend met ethische en juridische randvoorwaarden op het gebied van privacy. Een van de thema's waarmee ZonMw binnen Nederland en internationaal aan de weg timmert is het principe van FAIR data, het zodanig

opslaan van gegevens dat zij *findable*, *accessible*, *interoperable* en *reusable* zijn. Dat geldt om te beginnen voor onderzoekdata, maar idealiter worden ook gegevens uit de microbiologische laboratoria en andere zorgdata FAIR opgeslagen. Juist in de microbiologie, bijvoorbeeld rond de monitoring van opkomende infecties, is tijdige toegang tot data en betere vergelijkbaarheid van data (interoperabiliteit) uit verschillende landen van levensbelang. Helaas is het nog niet voor alle Europese landen en financieringsorganisaties haalbaar om hier actief op in te stappen, onder meer vanwege nationale regelgeving. Ook op dit gebied is Nederland een van de koplopers, al blijkt ook binnen Nederland al dat het FAIR maken van data een opgave is die ook de nodige lokale deskundigheid vereist. De wildgroei aan automatiseringssystemen in de Nederlandse zorg en de soms erg strikt geïnterpreteerde privacywetgeving maken het niet gemakkelijker. Maar als data FAIR zijn opgeslagen, kunnen zij gemakkelijk door een geautomatiseerd systeem worden geanalyseerd en verwerkt op een manier die rekening houdt met de bescherming van persoonsgegevens en andere restricties voor toegang tot data. Voorstanders van de FAIR-principes zoals de in Nederland gevestigde GO FAIR-organisatie benadrukken dan ook dat de afkorting tevens gelezen kan worden als Fully-All-Ready.

FAIR data bieden ongekende kansen voor (internationale) samenwerking. Ook als data niet van meet af aan FAIR zijn opgeslagen, is het daarvoor nog niet te laat. Er is al veel te winnen door projecten en de data die eruit voortkomen te beschrijven met computerleesbare, gestandaardiseerde informatie (FAIR metadata). ZonMw laat dat doen voor alle projecten uit het COVID-19-programma. De informatie komt vervolgens beschikbaar op de dataportals van Health-RI en van de EU.

Er bestond uiteraard grote behoefte aan zulke informatie tijdens de COVID-19-pandemie, om de onderzoeksinspanningen goed af te stemmen en zo efficiënt mogelijk te werken aan het opbouwen van kennis. Deze taak werd vervuld door GloPID-R, dat in contact met alle onderzoeksfinciers lijsten verzamelde over de projecten die zij subsidiëren en de voortgang. Omdat er toen nog geen FAIR metadata beschikbaar waren, was dit een zeer tijdrovende activiteit. Dankzij ZonMw kan GloPID-R dit nu veel efficiënter doen, door een opdracht aan GO FAIR

Foundation om informatieverzameling met FAIR metadata te ontwikkelen. Daardoor is veel sneller en efficiënter een overzicht te verkrijgen over de stand van zaken in alle projecten die gefinancierd worden door organisaties die aangesloten zijn bij GloPID-R.

Dat FAIR methoden niet alleen bruikbaar zijn voor onderzoeksgegevens, maar ook voor patiëntgegevens, blijkt uit VODAN Africa, een project dat mede gefinancierd is door ZonMw. VODAN (Virus Outbreak Data Network) is erop gericht om patiëntgegevens over virusinfecties uit enkele Afrikaanse landen veilig te ontsluiten voor patiëntenzorg, publieke gezondheidszorg en wetenschappelijk onderzoek. Essentieel is dat de data bij de bron blijven, onder zeggenschap van de lokale onderzoeks- en zorgorganisaties. Lokale zorgverleners kunnen zelf met deze data aan de slag om voor hen relevante vragen te bestuderen en zo de kwaliteit van hun zorg te verbeteren. Door de data FAIR in te richten zijn zij ook bruikbaar voor andere onderzoekers. Zo konden Nederlandse onderzoekers belangrijke vraagstellingen beantwoorden (bijvoorbeeld rond de verspreiding van SARS-CoV2 in Afrika) door het onderzoeksalgoritme als het ware langs deze lokale zorginformatiesystemen te laten 'reizen'.

De FAIR principes bieden veel kansen voor efficiënter en productiever wetenschappelijk onderzoek, doordat data hergebruikt kunnen worden en zorgdata veilig toegankelijk worden voor onderzoek. Het 'Fully All Ready'-beginsel betekent dat deze data ook kunnen bijdragen aan de diverse AI-revoluties in wetenschap en zorg. Daar ligt ook een belangrijke uitdaging voor Nederland, Europa en de wereld. De huidige wet- en regelgeving is nog vrijwel niet afgestemd op de ongekende mogelijkheden van kunstmatige intelligentie, waardoor onvoldoende duidelijk is wat wel en niet mag en wat de gevolgen zullen zijn voor de praktijk van preventie, zorg en wetenschap en voor de samenleving als geheel.

## Conclusie

Het wetenschappelijke onderzoek in de microbiologie is meer en meer internationaal verweven. Dat vraagt ook om internationale mogelijkheden voor financiering van deze samenwerkingsverbanden. ZonMw draagt hieraan bij, niet alleen door geld beschikbaar te stellen, maar ook door de internationale uitwisseling van kennis en data krachtig te stimuleren.

# Willem Manson (1947-2024)

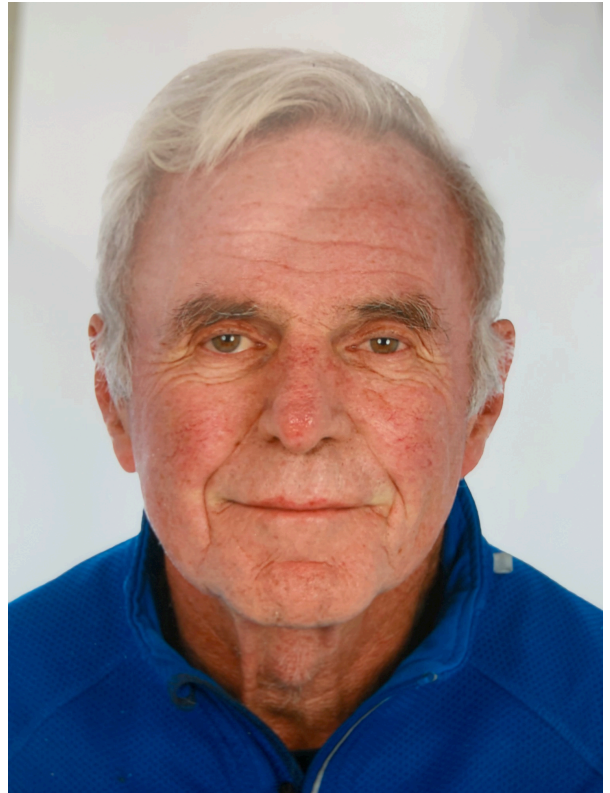
Greetje Kampinga

Willem Manson werd door zijn familie omschreven als ‘een reiziger met een geheugen als een schatkamer vol verhalen’. Velen die met hem gewerkt hebben zullen hem hierin herkennen. Hij was trots als ‘Hagenees’ geboren te zijn en sprak graag over Den Haag met collega-‘Hagenezen’. Maar sinds zijn studie Geneeskunde in Groningen werd deze studentenstad zijn standplaats. Na aanvankelijk gewerkt te hebben binnen de psychiatrie, koos hij voor de medische microbiologie. Hij was van mening dat dit brede vakgebied de mogelijkheid gaf van betekenis te zijn voor vele patiënten. Willem genoot van het werken op het laboratorium in samenwerking met de analisten, en van de contacten met collega’s binnen en buiten het vakgebied. Hij las veel, zowel boeken als vakliteratuur. De opgedane informatie werd opgeslagen in zijn fenomenale geheugen en tijdens de werkzaamheden op het laboratorium deelde hij zijn kennis graag. Vaak begon hij met een vraag: “weet je hoe...”, “ken je ...”, et cetera. Meestal moest de gesprekspartner het antwoord schuldig blijven, wat Willem de kans gaf een mooi en leerzaam verhaal te vertellen.

Aanvankelijk werkte Willem bij het Streeklaboratorium van Groningen en Drenthe (SLGD), later genaamd Laboratorium voor Infectieziekten, thans Certe. Hiervan was hij in de jaren negentig enige tijd directeur medische zaken ad interim. Als arts-microbioloog was hij vooral werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), waar het SLGD destijds een dependance had. Na het opheffen van de dependance en de start van de afdeling Medische Microbiologie in 2001 in het UMCG, kwam hij in dienst bij dit ziekenhuis. Als chef de clinique had hij de leiding over het laboratorium. Daarnaast werd hij plaatsvervangend opleider. Deze rol was hem op het lijf geschreven. Met zijn jarenlange ervaring als voetbaltrainer van de F’jes wist Willem als geen ander een aios op een veilige wijze te stimuleren en te prikkelen. Tevens was hij actief in landelijke gremia.

Via zijn jarenlange werk-zaamheden voor de Stichting Kwaliteit Medische Laboratoria konden vele vakgenoten ‘profiteren’ van zijn grote kennis.

Tien jaar na zijn pensioen kreeg Willem in 2022 te horen dat hij ongeneeslijk ziek was. Eind 2023 hebben we als collega’s nog een mooi samenzijn met Willem mogen hebben tijdens een afscheid van een van zijn oud-collega’s die hij mede had opgeleid. Met zijn overlijden in september 2024 is de verteller heengegaan, maar zijn vele verhalen blijven ons bij. We wensen zijn familie veel sterkte met dit verlies.



*Willem Manson, een verteller pur sang*

## PROMOTIES

### 13 januari 2025 - A. Cevirgel

Mapping the pre-vaccination immune landscape in the aging population to identify biomarkers of vaccine responsiveness

Promotor: prof. dr. D. van Baarle

Copromotor: dr. A. Bosman

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie & Infectiepreventie

### 17 januari 2025 - D. Peeters

Recurrent respiratory tract infections in children: epidemiology, treatment and parents' perceptions

Promotoren: prof. dr. A.M.C. van Rossum en

prof. dr. G.J.A. Driessen

Copromotor: dr. L. M. Verhagen

Erasmus MC Rotterdam, afd. Kindergeneeskunde

### 22 januari 2025 - C. Saha

Novel insights into the CRISPR-Cas and eukaryotic cells interactions

Promotoren: prof. dr. H.P. Endtz en

prof. dr. P.J. van der Spek

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

### 23 januari 2025 - D. Noack

Novel models to study Orthohantavirus infection and pathogenesis

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

Copromotor: dr. B.H.G. Rockx

Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience

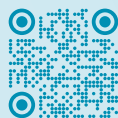
(Advertentie)



BE READY FOR THE NEXT THREAT

# Outbreaks don't wait. Neither should you.

- **YOUR EXPERT** in real-time PCR for emerging diseases
- **YOUR SOLUTIONS** for the detection of respiratory, tropical, and emerging pathogens: Influenza H5N1, Mpox, Dengue...
- **YOUR PARTNER** in outbreak surveillance and rapid response



Find out more about our product range

Jolanda Jacobs

Mobile: +31 6 46 82 34 98

jolanda.jacobs@altona-diagnostics.com

### 11 februari 2025 - J.M.J. Verhoef

Segregating the Singular: Unraveling organelle division in malaria parasites

Promotor: prof. dr. J.T. Bousema

Copromotor: dr. T.W.A. Kooij

Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

### 13 februari 2025 - E.M. Marshall

Storming the castle Usutu virus vs. West Nile virus: insights into neuroinvasion

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

Copromotor: dr. B.H.G. Rockx

Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience

### 18 februari 2025 - M.P. Raadsen

Coronavirus-Associated Disease in Humans From critical illness to vaccines

Promotor: prof. dr. E.C.M. van Gorp

Copromotoren: dr. B.L. Haagmans en dr. M. Goeijenbier

Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience

### 11 maart 2025 - S.E. Mudde

Towards Better Treatment of Mycobacterial Infections

Promotoren: prof. dr. A.M.R. van Rossum en

dr. J.E.M. de Steenwinkel

Copromotor: dr. H.I. Bax

Erasmus MC Rotterdam, afd. Kindergeneeskunde en afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

### 11 maart 2025 - J.M.J. Veugen

Sight Under Siege: Understanding Corneal Infections and Ocular Health

Promotoren: prof. dr. M.M. Dickman,

prof. dr. P.H.M. Savelkoul en prof. dr. R.M.M.A. Nuijts

Copromotor: dr. ir. P.F.G. Wolffs

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

### 24 maart 2025 - H.D.M. Soumare

Malaria elimination in The Gambia; challenges and potential solutions

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

prof. dr. U.D.A. D'Alessandro

Copromotor: dr. K.A. Collins

Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie. London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK

### 27 maart 2025 - M. Akema

Advances in clinical malaria vaccine development - Improving evaluation of novel whole sporozoite and transmission-blocking vaccine strategies

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

prof. dr. J.T. Bousema

Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

### 8 april 2025 - L.E. Hillige

The gut Microbiome in breast and colorectal cancer; first steps towards microbiometargeted interventions

Promotoren: prof. dr. M. Smidt en prof. dr. J. Penders

Copromotor: dr. J. de Vos-Geelen

Maastricht UMC+, afd. Interne Geneeskunde en

afd. Medische Microbiologie, Infectieziekten en

Infectiepreventie

### 23 april 2025 - M.J. Sarink

Free-living amoebae and infections, perpetrators and facilitators

Promotoren: prof. dr. A. Verbon, prof. dr. A.G.M. Tielens

en prof. dr. J.J. van Hellemond

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie

& Infectieziekten

### 29 april 2025 - Y. Zhou

A Molecular Epidemiological Study with Mycobacterium tuberculosis Strains Prevalent in China

Promotoren: prof. dr. H.F.L. Wertheim en

prof. dr. D. van Soolingen

Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

## ORATIE

### 24 januari 2025 - Prof. dr. J. Penders

Leeropdracht: Metagenomic Epidemiology & Intestinal Microbiology

Titel rede: Grenzeloze samenwerking: een wereld vol beestjes

Maastricht UMC+, afd. Medische Microbiologie, Infectieziekten en Infectiepreventie (NUTRIM)



Te beluisteren via de reguliere podcastkanalen  
Het thema van de maarteditie: **prothese-infecties**

Dit blad is uitgegeven door  
de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie  
maart 2025  
[www.nvmm.nl](http://www.nvmm.nl)