



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Respiratory tract infection: prevention, early detection and attenuation of immune response**

Groeneveld, G.H.

### **Citation**

Groeneveld, G. H. (2020, March 11). *Respiratory tract infection: prevention, early detection and attenuation of immune response*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/86287>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/86287>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/86287> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Groeneveld, G.H.

**Title:** Respiratory tract infection: prevention, early detection and attenuation of immune response

**Issue Date:** 2020-03-11





Nederlandse samenvatting



## SAMENVATTING

Luchtweginfecties zijn een van de meest voorkomende infecties waarvoor mensen een dokter raadplegen. Deze infecties worden gekarakteriseerd door micro-organismen die de luchtwegen binnendringen en daar een ontstekingsreactie veroorzaken. Lage luchtweginfecties, de infecties onder het niveau van de stembanden, worden onderverdeeld in longontsteking en bronchitis. In Nederland worden luchtweginfecties meestal veroorzaakt door een virus of een bacterie. In sommige gevallen is er een gecombineerde infectie, met zowel een virus als een bacterie. Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 50.000 mensen opgenomen met een acute lage luchtweginfectie ([www.zorgatlas.nl](http://www.zorgatlas.nl)). Wereldwijd zijn lage luchtweginfecties de derde doodsoorzaak; in 2016 stierven er circa 3,0 miljoen mensen aan de gevolgen van een luchtweginfectie.

Het optreden, beloop en uitkomst van een infectie wordt bepaald door de complexe interactie van gastheer, micro-organisme en omgeving. Ook bij patiënten met een acute luchtweginfectie spelen karakteristieken van de ontstekingsreactie van de gastheer op de specifieke microbiële verwekker een bepalende rol in het verloop van de ziekte. Een ongecontroleerde ontstekingsreactie kan resulteren in ‘collateral damage’ aan het longweefsel en in ernstige gevallen overgaan in acuut long letsel (zoals ‘shocklong’ ofwel ARDS – acute respiratory distress syndroom). ARDS leidt tot ernstige morbiditeit en kent een hoge sterfte. De gastheer moet de ontstekingsreactie op zodanige wijze titreren dat een delicaat evenwicht wordt gevonden tussen een ontstekingsreactie die afdoende is om de verwekker te elimineren en een zo beperkt mogelijke weefselbeschadiging. Met andere woorden, het geïnfecteerde deel van de luchtwegen moet met succes gesteriliseerd worden zonder blijvende restschade van longweefsel.

Tijdige en adequate behandeling is een van de beste voorspellers van de uitkomst van longinfecties. In essentie richt deze strategie zich op de beoordeling van de intensiteit van de ontstekingsreactie van de gastheer als voorspeller van beloop en mogelijke ontsparing van de infectie. Hiertoe combineert de arts medische informatie over de onderliggende status van de gastheer (bijvoorbeeld zijn/haar afweer en co-morbiditeit), de huidige status van de gastheer (de mate van ziek zijn) en bepaling van biomarkers als kwantitatieve afspiegeling van de ontstekingsreactie (bijvoorbeeld C-reactief proteïne of procalcitonine). De arts beoordeelt deze medische informatie samen met epidemiologische gegevens over het voorkomen van ziekteverwekkers (bijvoorbeeld klachten die zich voordoen in het jaarlijkse influenza seizoen, of in aansluiting op een vakantie). Op grond hiervan neemt de arts een besluit tot een prompte empirische therapie of slechts een afwachtende houding en opvolging, thuis of in het ziekenhuis.

Kortom, hoewel het misschien het beste is om een infectie volledig te voorkomen door bijvoorbeeld vaccinatie, zullen de inspanningen van artsen gericht zijn op het tijdig opsporen van potentieel ernstige luchtweginfecties. De arts moet dergelijke infecties onderscheiden van onschuldige infecties, en ten slotte, bij ernstige infecties adequate behandeling starten zonder overmatige weefsel- en restschade op te laten treden. De meeste van deze aspecten worden behandeld in dit proefschrift, waarvan sommige in detail, en worden in de volgende paragrafen samengevat.

## PREVENTIE DOOR VACCINATIE

In **hoofdstuk 7** bespreken we het intensieve griepseizoen 2017/2018 en de gevolgen van de lage vaccinatiegraad onder zorgmedewerkers. De vaccinatiegraad tegen griep is laag onder zorgmedewerkers. Dit geldt voor zowel artsen als verpleegkundigen. In Europa was deze vaccinatiegraad onder de 30% en in Nederlandse ziekenhuizen was de vaccinatiegraad slechts 13% (bepaald in 2012). Door een toestroom van patiënten met griep en de complicaties daarvan en de afgenomen opnamecapaciteit van ziekenhuizen door absentie van zorgpersoneel door griep, waren veel ziekenhuizen in het seizoen 2017/2018 overbelast. In dit hoofdstuk wordt een pleidooi gehouden voor 100% griepvaccinatie onder zorgmedewerkers om ziekteverzuim te voorkomen op momenten dat de vraag naar zorg in het griepseizoen, groot is. Niet alleen persoonlijke bescherming en collegialiteit spelen een rol: de grieprik voor zorgmedewerkers heeft ook een positief effect op de patiëntveiligheid. De kans dat een kwetsbare patiënt griep krijgt van een niet-gevaccineerde zorgmedewerker wordt immers geminimaliseerd.

Zorgprofessionals moeten samen met ziekenhuis- en instellingsbestuurders én bedrijfsartsen het gesprek aangaan met twijfelende collegae die als zorgmedewerker contact met patiënten hebben en hen met feiten en juiste argumenten overtuigen. Deze discussie is nog onvoldoende breed en indringend gevoerd waardoor een vaccinatieplicht – zoals wel toegepast in de Verenigde Staten – op dit moment in Nederland een te ingrijpend middel is.

Ook bij patiënten die met zogenaamde checkpoint remmers (een vorm van immuuntherapie) worden behandeld, moet de griepvaccinatiegraad verbeterd worden. De afgelopen jaren is immuuntherapie onderdeel van de standaard behandeling geworden voor diverse tumoren in verschillende stadia, bijvoorbeeld voor longkanker, melanoom en hoofd- en halstumoren. Het immuunsysteem speelt een belangrijke rol bij de natuurlijke afweer tegen kanker, en bovengenoemde behandelingen zijn erop gericht de afweerreactie tegen de tumorcellen te versterken. Een bekende bijwerking van deze immuuntherapie betreft

de ‘overstimulatie’ van de afweerreactie die hierbij kan optreden, met als gevolg een auto immuun ontsteking van bijvoorbeeld long, dikke darm of schildklier. Van alle patiënten die met checkpoint remmers wordt behandeld, krijgt 17 tot 54% een dergelijke bijwerking.

Patiënten met kanker komen vaak in aanmerking voor de jaarlijkse griepvaccinatie, al was het maar om onderbreking van de (vaak chemotherapeutische) behandeling door griep te voorkomen. Echter, er is aarzeling onder behandelaren om hun patiënten griepvaccinatie te adviseren. Een belangrijke reden hiervoor is dat in een klein cohortonderzoek het optreden van ‘overstimulatie’ verhoogd was bij patiënten die een checkpoint remmer gebruikten en de griep prik kregen.

In **Hoofdstuk 6** weerleggen we de bevindingen uit dit cohortonderzoek en beschrijven we dat griepvaccinatie veilig gegeven kan worden aan patiënten die worden behandeld met checkpoint remmers. Uit retrospectief onderzoek bleek dat het optreden van bijwerkingen en ‘overstimulatie’ van het afweersysteem niet verschilde tussen patiënten die wel en patiënten die geen griepvaccinatie hadden gekregen. Ook een onderzoek uitgevoerd in New York, bevestigde deze bevinding.

Omdat checkpoint remmers de afweerreactie stimuleren, is het niet uitgesloten dat bescherming door vaccinatie beter is in de groep patiënten die deze immuuntherapie gebruikt in vergelijking met patiënten die geen immuuntherapie krijgen. Of dit inderdaad zo is, en of we met een dergelijk werkingsmechanisme de vaccineffectiviteit kunnen verbeteren, moet verder worden onderzocht.

## **VROEGE HERKENNING VAN LAGE LUCHTWEGINFECTIES: HET BELANG VOOR DE VOLKSGEZONDHEID**

In Nederland vindt surveillance plaats naar het voorkomen van infectieziekten, waaronder luchtweginfecties. Medewerkers in de zorg informeren daartoe de Gemeentelijke Gezondheidsdiensten (GGD's) over het voorkomen van ziektegevallen met een infectieziekte. Dit gebeurt op de volgende manier. Ten eerste, dokters en microbiologische laboratoria zijn verplicht infectieziekten te melden die op de lijst met meldingsplichtige ziekten staan. Ten tweede, clusters van ziekten, zowel onder de bevolking als in een instelling, bijv. meerdere gevallen van diarree in een verpleeghuis, worden gemeld aan de GGD; dit kan ook door een bestuurder van een instelling of schoolonderwijzer gedaan worden. Ten derde, elk ongebruikelijk aantal patiënten met één bepaald syndroom (zoals diarree, huidinfecties, geelzucht, en dergelijke) dat potentieel een gevaar voor de volksgezondheid zou kunnen



betekenen, moet worden gemeld. In de praktijk wordt er nauwelijks gebruikt gemaakt van deze derde mogelijkheid.

In **Hoofdstuk 2**, beschrijven we ICARES (Integrated Crisis Alert and REsponse System), een geautomatiseerd, real-time systeem opgezet om clusters van infectieziekten tijdig op te sporen. Het systeem blijkt in staat om uitbraken van enkele specifieke ziektebeelden real-time te detecteren en te vervolgen. We maken daarbij gebruik van bestaande coderingssystemen uit de eerstelijns (ICPC) en vanuit het ziekenhuis (DBC/DOT codes, bedoeld om financiële vergoeding te krijgen van verzekeringsmaatschappijen). Deze codes representeren een syndroom. Naast luchtweginfectie als een veel voorkomend syndroom in de eerste en in de tweede (en de derde) lijn, onderzoeken we ook geelzucht en meningoencefalitis. Deze laatste twee syndromen komen minder vaak voor en minder in een seizoensgebonden patroon. Meningoencefalitis (hersenvliesontsteking) is een ernstig ziektebeeld dat meestal in het ziekenhuis wordt gediagnosticeerd.

ICARES toont aan dat clusters van patiënten met elk van deze drie syndromen real-time kunnen worden gemonitord. Tijdens het project detecteerde ICARES een lokale uitbraak van meningoencefalitis. Analyse leerde dat dit cluster onderdeel was van een landelijke stijging in het aantal gevallen met een enterovirus meningoencefalitis. Het is een volledig geautomatiseerd systeem waardoor de gevraagde inspanning van huisartsen en ziekenhuismedewerkers zeer beperkt is. Toch bleek de implementatie van ICARES lastig. Onvoldoende betrokkenheid van de lokale GGD bij de opzet en uitvoer van de studie kan hebben bijgedragen aan de tekortkoming. In de pilotfase konden we de behoefte aan een dergelijk meldingssysteem onvoldoende beoordelen. Ook benadrukt het systeem de vertraging tussen syndroom surveillance en microbiologische diagnostiek en leidt tot onzekerheid wat te doen in het interval. Interventies in de publieke gezondheidszorg zijn complex door samenkomen van medische aspecten met sociale, politieke, economische en culturele factoren.

ICARES is ook ingezet voor de surveillance van ernstige luchtweginfecties. In 2015 is het RIVM het project 'Ernstige acute luchtweginfecties, de missende schakel in de surveillance pyramide' begonnen. Met dit project moet de surveillance van ernstige luchtweginfecties waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk is (SARI), ontwikkeld en geïmplementeerd worden in Nederland. Omdat morbiditeit, mortaliteit en kosten het meest uitgesproken zijn in de meest zieke patiënten, heeft SARI surveillance meerwaarde bovenop de al bestaande surveillance van griepachtige ziektebeelden in de eerstelijns. We hebben het ICARES systeem aangepast om het aantal patiënten opgenomen met een acute luchtweginfectie te kunnen monitoren als SARI surveillance.

In **Hoofdstuk 3** beschrijven we de verschillen in voorkomen van griepachtige ziektebeelden in de huisartsenpraktijk en de incidentie in SARI, de tegenhanger van het griepachtige ziektebeeld in de tweedelijns. In de meerderheid van de seizoenen met luchtweginfecties viel de piekincidentie van SARI vóór de piek in griepachtige ziektebeelden bij de huisarts. Op dit moment is niet bekend wat hiervoor de verklaring is. Het zou kunnen dat andere virussen dan het griepvirus bijdragen aan de vroege stijging in incidentie van SARI. Omdat de bron van de SARI cases de DBC/DOT code is, geeft onze huidige SARI surveillance geen inzicht in de verwekker van het ziektebeeld. Mogelijk wordt de vroegere piek in het ziekenhuis mede verklaard door een andere virusinfectie, bijvoorbeeld RSV. Een andere verklaring kan gezocht worden in de kwetsbaarheid van de patiëntenpopulatie die opgenomen wordt in het ziekenhuis. Mogelijk presenteren kwetsbare ouderen zich relatief vroeg in het ziekenhuis en verklaart dat de vroege piekincidentie van SARI patiënten.

## **VROEGE HERKENNING VAN LAGE LUCHTWEGINFECTIES: HET PERSPECTIEF VAN DE HUISARTS**

De patiënten met een acute luchtweginfectie die zich in de huisartsenpraktijk presenteren zijn meestal mild tot matig ziek en kunnen door de huisarts thuis worden behandeld. Meestal betreft het immers een virale infectie die zich presenteert als bovenste luchtweginfectie of als bronchitis. Een andere vorm van een lage luchtweginfectie, is een longontsteking. Deze aandoening wordt vaker veroorzaakt door bacteriën en een behandeling met een antibioticum is dan vaak geïndiceerd. In de praktijk is het onderscheid tussen een bacteriële en een virale luchtweginfectie moeilijk te maken, en daarmee ook wie wel en wie geen antibiotische behandeling nodig heeft. Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn onvoldoende sensitief en specifiek voor het diagnosticeren van een longontsteking. Hulpmiddelen zijn nodig. De afgelopen jaren is de toegevoegde waarde van diverse biomarkers onderzocht. In vergelijking met enkele andere biomarkers zoals procalcitonine (PCT), bleek C-reactive proteïne (CRP) een goede voorspeller van longontsteking (zoals vastgesteld door middel van een thoraxfoto) (**Hoofdstuk 5**). In de Nederlandse richtlijn 'Acuut hoesten' worden de diagnostiek, voorlichting en behandeling van infectieuze oorzaken van de klacht acuut hoesten besproken. In deze richtlijn is een diagnostisch algoritme opgenomen dat gebruikt wordt om patiënten met longontsteking die baat hebben bij behandeling met een antibioticum, te identificeren. De ziekste patiënten hebben waarschijnlijk een bacteriële longontsteking en moeten daarom behandeld worden met een antibioticum. Mild zieke patiënten hebben waarschijnlijk een virale aandoening. Een afwachtende strategie zonder het voorschrijven van een antibioticum, is bij deze groep aangewezen. De beslissing om te behandelen met antibiotica is met name moeilijk te nemen bij matig zieke patiënten. Een met vingerprik vastgestelde lage CRP waarde in het

bloed kan in deze groep een longontsteking gevoelig uitsluiten, terwijl een hoge CRP waarde de kans op aanwezigheid van een longontsteking vergroot. Deze meerwaarde geldt ook als rekening gehouden wordt met de klinische kenmerken van de patiënt. Daarom is de CRP test opgenomen in de Nederlandse richtlijn als discriminerend diagnosticum bij matig zieke patiënten met een acute luchtweginfectie. Een lage CRP waarde (<20 mg/l) sluit een longontsteking uit en een antibioticum is dan niet nodig. Een hoge CRP waarde (>100 mg/l) maakt een longontsteking meer waarschijnlijk en een antibioticum is daarom geïndiceerd. Bij een matig verhoogde CRP waarde (tussen 20 en 100 mg/l), wordt de beslissing om wel of geen antibioticum te starten weer overgelaten aan de klinische inschatting van de huisarts. Onderzoeken die nagingen of de CRP test het antibioticum voorschrijfgedrag van artsen kon verminderen, toonden overigens wisselend succes.

De gouden standaard voor de bevestiging van de diagnose longontsteking is de

röntgenopname van de long. Een longfoto wordt echter niet routinematig geadviseerd, mede omdat een longfoto niet op de huisartsenpraktijk beschikbaar is en patiënten dus naar het ziekenhuis zouden moeten komen. Onbekend is in welke omstandigheden een longfoto meerwaarde kan hebben.

In **Hoofdstuk 4** beschrijven we het gebruik van aanvullende diagnostiek onder Nederlandse huisartsen. Huisartsen die de CRP test in hun praktijk beschikbaar hebben (54% van het totaal), geven aan minder vaak longfoto's aan te vragen dan hun collega's die niet beschikken over een CRP test. Overigens, ruim 60% van de huisartsen gebruikt de CRP test ook voor andere infecties dan luchtweginfecties ofschoon bewijs voor meerwaarde hier ontbreekt.

De belangrijkste reden om een longfoto aan te vragen bij patiënten met een acute luchtweginfectie is om andere aandoeningen aan te tonen of uit te sluiten. Longkanker is een aandoening die huisartsen vaak willen uitsluiten. Onzekerheid over de aan- of afwezigheid van een longontsteking is minder vaak de reden om een longfoto aan te vragen. Opvallend vaak overschatten de huisartsen de voorafkans op longontsteking.

Om de groep patiënten die voor een acute luchtweginfectie door de huisarts is verwezen voor een longfoto beter in kaart te brengen, onderzochten we een cohort patiënten op verschillende radiologie afdelingen in de regio Leiden-Den Haag. In **Hoofdstuk 5** beschrijven we de uitkomsten. Of de patiënt zich ziek voelt en de afwezigheid van een loopneus zijn de belangrijkste klinische voorspellers voor longontsteking. Het toevoegen van de CRP test aan het predictie model verbeterde de voorspelling van longontsteking niet. Wel her-classificeerde 23/146 (16%) van de patiënten die initieel in de groep zaten met een

redelijke kans (2,5-20%) op een longontsteking naar de groep met een hoge kans op longontsteking (>20%). Dit kan de huisarts helpen in de beslissing om een antibioticum voor te schrijven omdat voor de groep met een hoge kans op een longontsteking een antibioticum is aangewezen. De interpretatie van deze resultaten wordt natuurlijk beïnvloed door de bevindingen in **Hoofdstuk 4**. Hoewel we patiënten includeerden waarbij de huisarts vroeg om de aan- of afwezigheid van een longontsteking te bevestigen, kan het zo zijn dat een deel toch om een andere reden is verwezen, bijvoorbeeld het uitsluiten van een andere aandoening.

De huidige Nederlandse richtlijn 'Acuut hoesten' en de resultaten van deze twee studies, tonen aan dat het diagnostisch proces in de eerstelijns beter kan. Ten eerste, matig zieke patiënten met een acute luchtweginfectie en een CRP waarde tussen de 20 en 100 mg/l, kunnen baat hebben bij het maken van een thoraxfoto, omdat hiermee duidelijk wordt of ze antibiotische therapie moeten krijgen. Immers, de beslissing om een antibioticum voor te schrijven wordt in deze moeilijke 'middengroep' overgelaten aan de inschatting van ziekte ernst en de beoordeling van co-morbiditeit. Ten tweede, patiënten met een acute luchtweginfectie met een laag risico op longontsteking (gebaseerd op symptomen, zonder medeweging van de CRP waarde) waarbij de huisarts een longfoto zou aanvragen, hadden in ons cohort geen longontsteking. Bij deze patiënten die matig ziek waren, kan de CRP test helpen om wel of geen antibioticum voor te schrijven.

## STRATEGIEËN OM DE ONTSTEKINGSREACTIE TE DEMPEN

Hoewel een adequate ontstekingsreactie essentieel is om de infectie te genezen, kan een ongecontroleerde of overmatige ontstekingsreactie leiden tot ernstige longschade en, dientengevolge, morbiditeit en mortaliteit.

In een onderzoekcohort van SARI patiënten met influenza, beschreven in **Hoofdstuk 8**, was de mediane opnameduur 5 dagen, en moesten 70 patiënten (18%) op de IC worden opgenomen en bedroeg de 30 dagen mortaliteit 30/390 (7,7%).

De tijd tussen aanvang van griepverschijnselen en het moment waarop behandeling met oseltamivir, een griepvirusremmer, nog zinvol is, is altijd als beperkt beschouwd. Bij gezonde volwassenen heeft het starten van behandeling als de klachten al  $\geq 48$  uur bestaan, geen meerwaarde. Echter, patiënten die opgenomen worden met griep representeren een geheel andere categorie waarbij soms sprake is van aanhoudende virale replicatie. De effectiviteit van een late start van oseltamivir bij patiënten die opgenomen worden met

influenza, is niet bekend. Dit zijn veelal oudere, kwetsbare patiënten, vaak met verminderde afweer.

In **Hoofdstuk 8**, beschrijven we de resultaten van een retrospectieve analyse naar de effectiviteit van oseltamivir bij behandeling van opgenomen patiënten met influenza in drie Nederlandse ziekenhuizen. Met een propensity score model hebben we geprobeerd de groepen (wel oseltamivir binnen 48 uur na ziekenhuis opname versus geen oseltamivir in die periode) zo goed mogelijk te kunnen vergelijken ('pseudo randomisatie'). Een behandeling met oseltamivir reduceert de 30 dagen mortaliteit en de samengestelde uitkomstmaat IC opname > 48 uur na opname of 30 dagen mortaliteit. Er was bovendien een trend naar kortere ziekenhuisopname. In de subgroep patiënten met een infiltraat op de longfoto als uiting van voortgaande virusreproductie en ontsteking, voorkwam oseltamivir behandeling zowel 30 dagen mortaliteit als de samengestelde uitkomstmaat.

Onze studie is de eerste in Nederlandse setting. De Nederlandse gezondheidszorg wordt gekenmerkt door een uitgebreid huisartsennetwerk. De huisarts fungeert als poortwachter voor het ziekenhuis. Dit is een van de redenen dat opgenomen patiënten slechts het topje van de ijsberg vormen van alle patiënten met griep in het griepseizoen. In Nederland worden patiënten alleen opgenomen als ze ernstig ziek zijn, een ontregeling van een onderliggende aandoening hebben door de griep, of wanneer ze kwetsbaar zijn, bijvoorbeeld door comorbiditeit.

In onze studie, waaraan het Jeroen Bosch ziekenhuis, het UMCU en het LUMC meededen, hebben we oudere patiënten met comorbiditeit en/of ernstige ziekte geïnccludeerd. De mediane tijd tussen start van klachten en ziekenhuisopname was 4,0 dagen. Dit onderzoekscohort is een uitstekende afspiegeling van de patiëntengroep die jaarlijks in verband met griep moet worden opgenomen. De afname in 30 dagen sterfte sluit aan bij de uitkomst van een meta-analyse waar de effectiviteit van de behandeling met oseltamivir tijdens de H1N1pdm09 influenza werd onderzocht.

Het bewijs voor de effectiviteit van oseltamivir bij opgenomen patiënten met griep zou moeten volgen uit een gerandomiseerd onderzoek. Dit onderzoek ontbreekt echter en dat draagt bij aan het wisselend gebruik van oseltamivir bij deze patiënten. In ons cohort had slechts 35% van de patiënten oseltamivir gekregen binnen 48 uur na ziekenhuisopname.

Een zeldzame, ernstige complicatie van influenza infectie is de ontwikkeling van een Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS, ook wel aangeduid met 'shocklong'). ARDS is een ernstige ontstekingsreactie in de long. Naast influenza, kan een ARDS veroorzaakt worden door andere triggers zoals sepsis, trauma of grote chirurgie. Meer waarschijnlijk wordt

ARDS veroorzaakt door meerdere achtereenvolgende triggers die schade veroorzaken aan de longen. In een cohort van 2013 patiënten die tussen 2009 en 2011 hartchirurgie hadden ondergaan, ontwikkelde 6% postoperatief een ARDS. Zou een bijkomende influenza virus infectie een extra risicofactor kunnen zijn?

In **Hoofdstuk 10**, beschrijven we onze bevinding dat hartchirurgie tijdens het griepseizoen een risicofactor is voor het ontstaan van ARDS na de operatie. In de retrospectieve database vergeleken we complicaties na hartchirurgie tijdens verschillende seizoenen en corrigeerden voor mogelijk storende factoren. De kans op ('odds ratio voor') ARDS in het influenza seizoen in vergelijking met het laagseizoen was 1,85. Er was een trend in afname van ICU ligduur op de intensive care en de tijd aan de beademing. Als de influenza A en B virus circulatie in het griepseizoen stijgt, dan neemt ook het aantal gevallen met ARDS toe. Het lijkt er dus op dat influenza een risicofactor is voor het ontstaan van postoperatief ARDS. Het onderzoek liet niet toe de oorzaak van dit verband vast te stellen. Als een oorzakelijk verband tussen asymptomatische (influenza) virus infectie en ARDS na hartchirurgie kan worden bevestigd, dan biedt dit mogelijkheden om het risico op ARDS te verminderen, bijvoorbeeld door verhogen van de griepvaccinatiegraad of het verbeteren van het griepvaccin.

Infectie is gekenmerkt door een ontstekingsreactie. Soms schiet deze ontstekingsreactie zijn doel voorbij en beschadigt meer dan het goed doet.

In **Hoofdstuk 9**, beschrijven we de PRISTINE studie (Pneumonia treated with Rifampicin attenuates Inflammation) waarin we nagaan of gebruik van een ander antibioticum dat minder immuunreactieve bestanddelen doet vrijkomen uit pneumokokkenbacteriën, het herstel bespoedigt en minder ontstekingsreactie veroorzaakt dan de gebruikelijke behandeling met benzylpenicilline. Een longontsteking wordt vaak veroorzaakt door een pneumokok. Immuunreactieve, ontstekingsbevorderende bestanddelen komen vrij uit de bacteriële celwand als pneumokokkenbacteriën worden gedood door antibiotica. Deze bestanddelen, bijvoorbeeld lipoteichoïne zuur, zijn belangrijke triggers van de ontstekingsreactie van de gastheer.

In de gerandomiseerde, gecontroleerde PRISTINE studie onderzochten we of rifampicine, een antibioticum dat voorkomt dat immuunreactieve bestanddelen vrijkomen, samen met de standaard benzylpenicilline behandeling bij patiënten met een longontsteking, de ontstekingsreactie in het lichaam beperkt. Ondanks in vitro en dierexperimenteel onderzoek dat in deze richting wees, konden we geen verschil in ontstekingsreactie in bloedcellen aantonen en evenmin verschil in het herstel van patiënten die wel of niet rifampicine kregen naast de penicilline. De reden hiervoor is niet duidelijk geworden, maar mogelijk

was de door ons gekozen infectie, longontsteking door pneumokokken, een te weinig sensitief model om dergelijke verschillen duidelijk te maken.

De uitkomsten van het onderzoek beschreven in dit proefschrift leiden tot de volgende vervolgvragen:

- Op welke manier krijgen we meer gezondheidsmedewerkers gevaccineerd en leidt een hogere vaccinatiegraad tot betere continuïteit van zorg?
- Kan de (griep) vaccineffectiviteit verbeterd worden met gebruik van checkpoint remmers?
- Welke groep patiënten met een acute luchtweginfectie zou de huisarts moeten verwijzen voor een thoraxfoto opdat de klinische uitkomst in deze groep verbetert?
- Als een asymptomatische griepvirusinfectie bij patiënten die aan hun hart worden geopereerd, tot ARDS kan leiden, kunnen we de prognose in deze groep dan verbeteren door het verhogen van de griepvaccinatiegraad of het verbeteren van het griepvaccin?
- Kunnen we nieuwe antibiotica dusdanig laten werken, dat de bacteriën gedood worden zonder dat er te veel immuunreactieve bestanddelen vrijkomen?

## **DANKWOORD**

Veel mensen hebben bijgedragen aan dit proefschrift, van één enkel advies tot een tijdsinvestering van jaren. Ik wil graag iedereen individueel en uitvoerig bedanken. Echter, de schrijfruimte is beperkt en onbedoeld ga ik mensen en bijdrages vergeten. Daarom kort en bondig: Heel veel dank voor alle hulp en ondersteuning. Jullie waren van grote waarde voor de totstandkoming van dit boek en aan mijn werkplezier de afgelopen jaren. Ik hoop velen binnenkort persoonlijk te kunnen bedanken en ik kijk ernaar uit om met jullie verder te mogen samenwerken!



