

Wat men kucht, vliegt door de lucht

Verspreiding van *Pseudomonas aeruginosa* via de lucht
bij patiënten met cystic fibrosis

Organisatie	Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling	Medische Microbiologie en Infectiepreventie
Opleiding	Hygiëne en Infectiepreventie (maart 2017) Wenckebach Instituut Groningen
Student	Maaïke Torensma
Praktijkbegeleider	Lenny ten Horn
Onderzoeksbegeleider	Mariëtte Lokate
Kerndocent Wenckebach	Tiny Jilesen
Inleverdatum	10-10-2018

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	1
Samenvatting.....	2
1. Introductie.....	3
1.1. Probleemstelling.....	4
1.2. Doelstelling.....	4
1.3. Vraagstelling.....	4
1.3.1. Hoofdvraag.....	4
1.3.2. Deelvragen.....	4
2. Onderzoeksopzet.....	5
2.1. Onderzoeksdesign	5
2.2. Methode.....	5
2.2.1. Luchtmetingen.....	5
2.2.2. Kweken	6
2.2.3. Locatie en hoeveelheid metingen	6
2.2.4. Gegevensverzameling.....	6
2.3. Populatie en ethiek.....	7
3. Resultaten.....	8
3.1. Aantal geïncludeerde patiënten.....	8
3.2. Aantal en uitkomst luchtmetingen.....	8
3.3. Observaties.....	10
4. Conclusie	12
5. Discussie	13
5.1. Locatie en effectiviteit luchtmetingen	13
5.2. Resultaten en observaties	13
6. Aanbevelingen.....	15
Literatuurlijst	16
Bijlage A: Respons medisch ethische commissie	18
Bijlage B: Informed consent	19

Samenvatting

Achtergrond

Pseudomonas aeruginosa kan bij patiënten met cystic fibrosis (CF) infecties veroorzaken en de morbiditeit en mortaliteit verhogen. *Pseudomonas aeruginosa* blijkt als aerosol in de lucht te kunnen komen, het is dus mogelijk via de lucht overdraagbaar. Deze studie onderzocht of *Pseudomonas aeruginosa* in de lucht aanwezig is bij poliklinisch bezoek van gekoloniseerde CF-patiënten. Daarnaast werd onderzocht welke activiteiten hierop van invloed zijn en hoe lang de *Pseudomonas*bacterie aanwezig blijft.

Methode

Er werd gebruik gemaakt van de MAS-100, een actieve luchtmeter die micro-organismen opving op McConckey agar. Een nulmeting werd verricht voor de komst van de patiënt. Tijdens poliklinisch bezoek werden twee luchtmetingen verricht. Ondertussen werden observaties gedaan, onder andere de hoestfrequentie, hoesthygiëne, verblijfsduur, deurbewegingen en onderzoek. Indien haalbaar, werd na vertrek van de patiënt nog vijfmaal een nameting verricht (iedere 15 minuten).

Resultaten

Er zijn 15 patiënten geïnccludeerd in het onderzoek. In totaal zijn 29 metingen tijdens verblijf van de patiënt gedaan, waarbij eenmaal *Pseudomonas aeruginosa* is aangetroffen. In 12 luchtmetingen zijn andere micro-organismen aangetroffen, waaronder *Roseomonas mucosa* en *Pseudomonas (non-aeruginosa) spp.* In geen enkele nameting is *Pseudomonas aeruginosa* aangetroffen. Wel is tweemaal een bacterie gevonden die ook tijdens verblijf van de patiënt aantoonbaar was. Uit de observaties bleek dat de patiënt, bij wie *Pseudomonas aeruginosa* in de lucht aanwezig was, vaker dan gemiddeld (onhygiënisch) hoestte. Ook bleek in het algemeen het percentage positieve kweken groter te zijn bij patiënten die hoestten (44% hygiënisch, 50% onhygiënisch) dan bij patiënten die niet hoestten (20%).

Conclusie

Pseudomonas aeruginosa kan in de lucht op de polikliniek worden aangetoond door middel van actieve luchtmetingen. Ook zijn andere micro-organismen in de lucht aangetoond, vaker bij hoestende patiënten dan bij niet hoestende patiënten. Er kunnen geen statistische verbanden gelegd worden tussen de activiteiten van de patiënt en de aanwezigheid van *Pseudomonas aeruginosa* in de lucht. Vervolgonderzoek is nodig om meer data te verzamelen, tijdens andere activiteiten en met andere methoden te meten.

1. Introductie

Pseudomonas aeruginosa is een bacterie die bij patiënten met cystic fibrosis (CF) longproblemen kan veroorzaken en tot verhoogde morbiditeit en mortaliteit kan leiden (1-3). Patiënten met ernstige ziekten zoals CF, die langdurig in een ziekenhuis opgenomen zijn en/of meerdere antimicrobiële therapieën hebben gehad, hebben verhoogde kans op een (multiresistente) *Pseudomonas*infectie (4).

De richtlijn van het Centraal Begeleidingsorgaan (CBO) stelt dat zorginstellingen verschillende maatregelen moeten nemen om kruisbesmetting te voorkomen (5). Hieronder valt het uitvoeren van contactisolatie, het liefst op een eenpersoonskamer, en het vermijden van direct en indirect contact via gebruiksvoorwerpen tussen CF-patiënten. Tot slot wordt van de CF-patiënt, bezoek en het medisch personeel verwacht dat zij goede hoest- en handhygiëne toepassen.

De Werkgroep Infectiepreventie (WIP) stelt dat bij contactisolatie de patiënt op een eenpersoonskamer verpleegd wordt, bij uitzondering op minimaal 1,5 meter afstand van het volgende bed. Hierbij worden aanvullende maatregelen genomen om verspreiding via (in)direct contact met de handen te voorkomen, bijvoorbeeld het dragen van handschoenen (6).

Pseudomonasbacteriën in aerosolen

Er zijn studies die aantonen dat *Pseudomonas*stammen in aerosolen kunnen overleven (7-12). *Pseudomonas aeruginosa* kan dus in de lucht voorkomen. Wellicht is het mogelijk dat mensen gekoloniseerd raken door deze lucht in te ademen. Dit is een reden voor verder onderzoek, want dan zou contactisolatie mogelijk onvoldoende zijn om transmissie te voorkomen (13,14).

Drie van de vijf studies die aantonen dat *Pseudomonas*bacteriën in aerosolen kunnen overleven, vinden plaats in een gesimuleerde omgeving. Daarvan gebruiken twee studies kunstmatig gegenereerde aerosolen (8,9) en één studie een opstelling met gefilterde lucht (10).

De twee studies die plaatsvinden in een realistische patiëntomgeving, oftewel zorginstelling, hebben enkele tekortkomingen. In de studie van Humpreys et al. (11) is *Burkholderia cepacia* gemeten in plaats van *Pseudomonas aeruginosa*. En bij de studie van Panagea et al. (12) zijn alleen metingen gedaan tijdens een uitbraak van een epidemische *Pseudomonas aeruginosa*. Beide studies hebben slechts een beperkte hoeveelheid luchtmetingen gedaan, respectievelijk 37 en 31.

Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

Het UMCG heeft één van de zeven CF-centra in Nederland waar ongeveer 65 kinderen en 85 volwassenen in behandeling zijn. Wekelijks komen er CF-patiënten naar het ziekenhuis voor een afspraak of opname (15). Over het algemeen komen ze 4 keer per jaar ter controle op de polikliniek, bij problemen vaker (5).

Altijd wordt het segregatiebeleid toegepast in het UMCG. Dit betekent dat CF-patiënten niet bij elkaar in eenzelfde ruimte verblijven, om te voorkomen dat kruisbesmetting plaatsvindt (16). CF-patiënten hoeven nooit in de wachtruimte te wachten bij poliklinisch bezoek, na spirometrie wordt de kamer 30 minuten niet bezocht door andere CF-patiënten en klinische opname is meestal op een eenpersoonskamer. Omdat deze segregatiemaatregelen voldoen aan de eisen van de CBO (5) en de

contactislatiemaatregelen van het UMCG (17) strenger zijn dan die van de WIP (6), wordt niet bij iedere CF-patiënt in het UMCG contactislatie gestart. Contactislatie geldt in het UMCG alleen bij dragerschap van resistente bacteriën. Het gaat hierbij om bacteriën die volgens de WIP aangemerkt zijn als resistent (18).

Voordat preventiemaatregelen tegen verspreiding van *Pseudomonas*bacteriën via de lucht worden aangepast, moet in kaart gebracht worden of de bacterie zich in een alledaagse ziekenhuissetting in het UMCG via de lucht verspreidt. Het luchtbeheersysteem in het UMCG is zodanig, dat er 6 keer per uur verversing van de lucht in patiëntgebonden ruimten plaatsvindt. Het gaat hierbij om kamers op zowel poliklinieken als verpleegafdelingen (19).

1.1. Probleemstelling

Het is onbekend of contactislatie voldoende is om in het UMCG verspreiding te voorkomen van aerosolvormende *Pseudomonas aeruginosa* uit de longen van patiënten met cystic fibrosis.

1.2. Doelstelling

In oktober 2018 is uit luchtmetingen gebleken in hoeverre *Pseudomonas aeruginosa* uit de longen van patiënten met cystic fibrosis als levensvatbare aerosol aanwezig is in patiëntgebonden ruimten van het UMCG.

1.3. Vraagstelling

1.3.1. Hoofdvraag

Kunnen in patiëntgebonden ruimten in het UMCG levensvatbare aerosolvormende *Pseudomonas*bacteriën aangetoond worden tijdens en na bezoek van patiënten met cystic fibrosis, die in de longen gekoloniseerd zijn met *Pseudomonas aeruginosa*?

1.3.2. Deelvragen

1. Welke meetmethode is effectief om aan te tonen of er levensvatbare aerosolvormende *Pseudomonas*bacteriën in de lucht aanwezig zijn?
2. Hoe lang blijft levensvatbare aerosolvormende *Pseudomonas aeruginosa* aanwezig in patiëntgebonden ruimten met luchtbeheersing in het UMCG?
3. Welk effect heeft de verblijfsduur van de patiënt op de aanwezigheid van levensvatbare aerosolvormende *Pseudomonas aeruginosa* in patiëntgebonden ruimten?
4. Welke effecten hebben onderzoek of activiteiten van de patiënt op de aanwezigheid van levensvatbare aerosolvormende *Pseudomonas aeruginosa* in patiëntgebonden ruimten?

2. Onderzoeksopzet

2.1. Onderzoeksdesign

Het betreft een observationeel onderzoek (20), de onderzoeker doet luchtmetingen en waarnemingen bij een reeks CF-patiënten met *Pseudomonas aeruginosa* in hun longen. Hierbij is geprobeerd een vast patroon te ontdekken in verschillende kenmerken, zonder dat er een controlegroep is. Het onderzoek is kwantitatief van aard, want er is in cijfers uitgedrukt hoe vaak levensvatbare Pseudomonasbacteriën in de lucht aanwezig zijn en hoe veel kenmerken bij een patiënt voorkomen. Met deze cijfers wordt geprobeerd een verband te leggen tussen de aanwezigheid van Pseudomonasbacteriën in de lucht en de kenmerken van de patiënt.

2.2. Methode

2.2.1. Luchtmetingen

Er zijn actieve luchtmetingen gedaan met de 'Mas-100 Eco Lighthouse worldwide solutions' impactor, die met een elektrische motor 100 liter lucht per minuut aanzuigt. De aangezogen deeltjes raken de petrischaal die in de luchtmeter ligt met een snelheid van 11 m/s, waardoor deeltjes tot $>1 \mu\text{m}$ levend opgevangen kunnen worden (21). De theoretische d_{50} , oftewel de diameter van de bacterie waarbij 50% van die bacteriën gevonden wordt, bedraagt $1,47 \mu\text{m}$ (22). *Pseudomonas aeruginosa* is $0,5-0,8 \mu\text{m}$ bij $1,5-3,0 \mu\text{m}$ (23) en kan dus opgevangen worden.

De meetduur bedroeg 10 minuten, omdat anders het medium kon uitdrogen. Als dit gebeurt, sterven de opgevangen bacteriën en zijn ze niet meetbaar (21). Door de korte meetduur konden luchtmetingen gedaan worden op verschillende momenten tijdens poliklinisch bezoek van een CF-patiënt (zie paragraaf 2.2.3). De MAS-100 is op ongeveer 1 meter afstand op zithoogte van de patiënt gezet, $\pm 45^\circ$ uit de (hoest- en) kijkrichting van de patiënt (zie afbeelding 1). Er is voor deze standplaats gekozen om aerosolvormende Pseudomonasbacteriën op te vangen en niet druppels of huidschilfers.



Afbeelding 1: Standplaats luchtmeter tijdens lichamelijk onderzoek

2.2.2.Kweken

Bij poliklinisch bezoek aan het UCMG, leverde de CF-patiënt sputum in. Dit sputum werd ingezet volgens de 'standard operating procedures' (SOP) van het laboratorium van de Medische Microbiologie en Infectiepreventie (MMBI) van het UMCG (24). Er werd een kweek ingezet op McConkey agar. Als bij groei na een negatieve lactosetest de oxidasetest positief was, was de kans groot dat het *Pseudomonas aeruginosa* betrof. In dat geval werd met de MALDITOF gedetermineerd of het een *Pseudomonas aeruginosa* betrof. Om de resistentie van *Pseudomonas aeruginosa* te bepalen, werd bij een mucoïde Pseudomonasstam een disk-diffusietest ingezet en bij een non-mucoïde Pseudomonasstam de VITEK (25).

In het luchtmeetapparaat kan één petrischaal liggen. Er is gekozen voor MacConkey agar omdat *Pseudomonas aeruginosa* hierop het beste groeit (23). Bijvangst en overgroei op het medium werd grotendeels vermeden doordat grampositieve bacteriën er niet op groeien. Voor kweken van CF-patiënten is aanbevolen dit medium 5 dagen op 35 ± 2 °C te incuberen (23), daarom werden de platen op dag 2 en 5 afgelezen.

Bij groei werd, net als bij de sputumkweek, een lactose- en oxidasetest gedaan. Alleen bij verdenking op *Pseudomonas aeruginosa* werd de MALDITOF ingezet voor determinatie. Indien *Pseudomonas aeruginosa* gedetermineerd was, werd een disk-diffusietest of Vitek ingezet voor resistentiebepaling om deze stam te vergelijken met de stam in het sputum.

2.2.3.Locatie en hoeveelheid metingen

De luchtmetingen werden verricht in verschillende spreekkamers op poliklinieken waar CF-patiënten kwamen, dit betrof de polikliniek longziekten en de Beatrix kinderopklinik in het UMCG. De spreekkamers waren allen voorzien van een bureau met vaste computer, een onderzoeksbank en een wastafel met opbergruimte voor enkele basis medische hulpmiddelen. Overal werd de lucht 6 keer per uur ververst.

Voordat de CF-patiënt de spreekkamer betrad, werd een nulmeting verricht. De eerste luchtmeting tijdens verblijf van de patiënt (T1) werd na binnenkomst van de behandelaar gestart. Een tweede luchtmeting (T2) werd gestart bij lichamelijk onderzoek. Wanneer de patiënt de kamer verliet, werd direct een nameting (N1) gedaan. Indien de planning dit toeliet, werden de metingen na 15, 30, 45 en 60 minuten herhaald (respectievelijk N2, N3, N4 en N5).

2.2.4.Gegevensverzameling

Er zijn studies bekend waarin is aangetoond dat luchtcontaminatie vaker voorkomt in de spirometriekamer, waarschijnlijk door de geforceerde expiraties en hogere hoestfrequentie (26, 27). Daarom werden de volgende activiteiten tijdens het bezoek geregistreerd.

- Hoestfrequentie
- Hoesthygiëne: bij hygiënisch hoesten hield de patiënt iets voor de mond (tissue, elleboog, hand) om te voorkomen dat sputum in de lucht komt, bij onhygiënisch hoesten niet
- Longonderzoek en ander lichamelijk onderzoek
- Spirometrie

- (Fysio)therapeutische oefeningen
- Aan- en uitkleden

Naast deze activiteiten, werd gemeten hoe lang de CF-patiënt in de kamer aanwezig was en hoeveel deurbewegingen er plaatsvonden. Alle data, inclusief de uitslagen van de lucht- en sputumkweken, is geanonimiseerd bijgehouden.

2.3. Populatie en ethiek

Dit onderzoek had betrekking op een specifieke populatie, namelijk CF-patiënten met *Pseudomonas aeruginosa* in hun longen. Het hoefde geen BRMO te zijn. Er is toestemming verkregen van de medisch ethische commissie van het UMCG om de patiënten te mogen benaderen en hun sputumkweekresultaten te mogen inzien (zie bijlage A).

De onderzoeker ontving wekelijks een overzicht van de CF-patiënten die op het poliklinisch spreekuur kwamen. Over het algemeen werd bij ieder ziekenhuisbezoek een sputumkweek afgenomen (18). Patiënten die in afgelopen 6 maanden een positieve sputumkweek hadden en geen *Pseudomonas*-eradicationbehandeling kregen of patiënten die chronisch drager waren van *Pseudomonas aeruginosa*, werden geïncludeerd. Patiënten (en bij minderjarige patiënten hun ouders) werden mondeling geïnformeerd door de onderzoeker en gevraagd een *informed consent* in te vullen (bijlage B). Op de formulieren werd een code geschreven die gebruikt werd voor de anonieme data. Dit wordt 10 jaar bewaard in een afgesloten kast die alleen toegankelijk is voor de onderzoeker.

3. Resultaten

3.1. Aantal geïncludeerde patiënten

Er zijn bij 15 patiënten luchtmetingen gedaan. De vergaarde gegevens van al deze 15 patiënten zijn geïncludeerd in het onderzoek, ondanks negatieve (1 keer) of ontbrekende (6 keer) sputumkweken op de dag van de luchtmetingen. Na de negatieve sputumkweek en 3 ontbrekende sputumkweken is bij volgende sputumkweken namelijk alsnog *Pseudomonas aeruginosa* aangetoond.

3.2. Aantal en uitkomst luchtmetingen

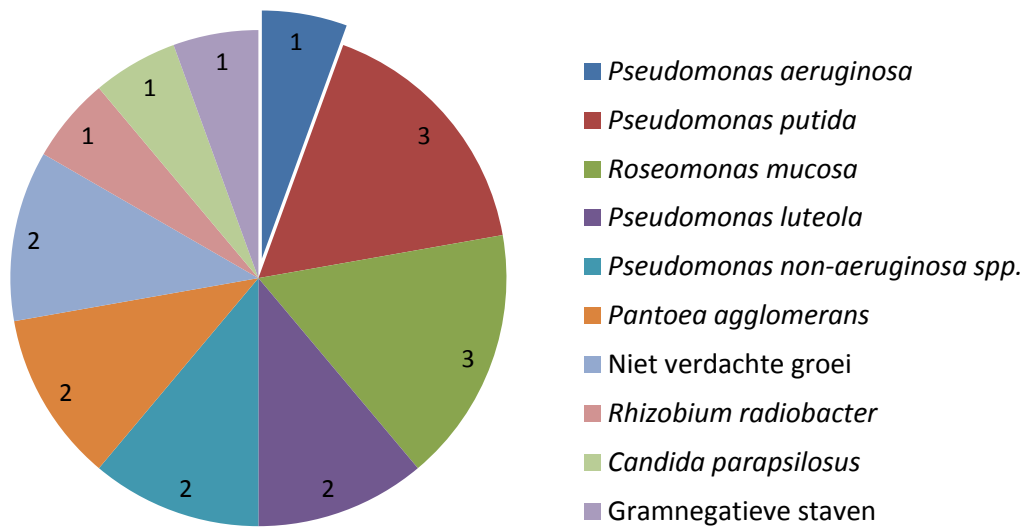
Bij 13 patiënten zijn nulmetingen gedaan (zie tabel 1). Er is geen *Pseudomonas aeruginosa* gevonden en de nulmeting was 7 keer negatief. In 4 gevallen is *Roseomonas mucosa* aangetroffen, één keer in combinatie met *Pseudomonas putida*. Tweemaal was er groei, maar geen *Pseudomonas* verdenking.

Bij 3 patiënten was het niet mogelijk om twee luchtmetingen tijdens verblijf op de poliklinische kamer te doen omdat de patiënt hiervoor niet lang genoeg aanwezig was. Bij patiënt 7 zijn 4 luchtmetingen gedaan tijdens het verblijf op de kamer. Bij deze patiënt is in de eerste luchtmeting *Pseudomonas aeruginosa* aangetroffen. Dit is de enige luchtmeting die positief is voor *Pseudomonas aeruginosa*. Er zijn in totaal 29 luchtmetingen tijdens verblijf van de patiënt gedaan, waarvan bij 17 luchtmetingen geen groei op de plaat was. In 12 luchtmetingen zijn andere micro-organismen aangetroffen, soms meerdere in één luchtmeting (zie tabel 1 en grafiek 1).

Patiënt	Nulmeting	T1	T2	T3	T4
1	<i>Pseudomonas putida</i> , <i>Roseomonas mucosa</i>	<i>Pseudomonas luteola</i> , <i>Pantoea agglomerans</i>	<i>Pseudomonas luteola</i> , <i>Rhizobium radiobacter</i>	x	x
2	neg	neg	x	x	x
3	neg	neg	x	x	x
4	niet verdachte groei	neg	neg	x	x
5	x	<i>Pseudomonas putida</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Pseudomonas putida</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Pantoea agglomerans</i>	x	x
6	neg	neg	<i>Pseudomonas putida</i>	x	x
7	x	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida parapsilosus</i>	neg	neg	neg
8	neg	neg	x	x	x
9	<i>Roseomonas mucosa</i>	niet verdachte groei	Gramnegatieve staven verdenking	x	x
10	neg	<i>Roseomonas mucosa</i>	neg		
11	<i>Roseomonas mucosa</i>	<i>Roseomonas mucosa</i>	neg	x	x
12	<i>Roseomonas mucosa</i>	neg	<i>Roseomonas mucosa</i>	x	x
13	niet verdachte groei	neg	neg	x	x
14	neg	niet verdachte groei	neg	x	x
15	neg	neg	neg	x	x

Tabel 1: Resultaten nulmetingen en luchtmetingen tijdens verblijf (T) van de 15 geïncludeerde patiënten (x betekent: geen luchtmeting gedaan, neg betekent: negatief/geen groei)

Micro-organismen in positieve luchtmetingen tijdens verblijf patiënt



Grafiek 1: Micro-organismen in de 12 positieve luchtmetingen tijdens verblijf patiënt

Niet bij alle patiënten zijn 5 metingen gedaan na vertrek van de patiënt, omdat de kamer werd gebruikt voor de volgende patiënt of dit op andere wijze logistiek niet haalbaar was. Bij geen enkele nameting is *Pseudomonas aeruginosa* in de lucht aangetroffen. Wel zijn bij 8 patiënten in de nametingen andere micro-organismen gevonden, zie tabel 2.

Patiënt	N 1	N 2	N 3	N 4	N 5
1	<i>Roseomonas mucosa</i>	<i>Roseomonas mucosa</i>	<i>Roseomonas mucosa</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Roseomonas mucosa</i>
2	neg	x	x	x	x
3	neg	neg	neg	neg	neg
4	x	x	x	x	x
5	<i>Pseudomonas putida</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Pseudomonas putida</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Roseomonas mucosa</i>	neg	<i>Roseomonas mucosa</i>
6	neg	neg	neg	neg	neg
7	neg	neg	neg	neg	Gramnegatieve staven verdenking
8	neg	x	x	x	x
9	Gramnegatieve staven verdenking	Non-fermentor	<i>Pseudomonas spp.</i>	x	x
10	<i>Roseomonas mucosa</i>	<i>Roseomonas mucosa</i>	neg	<i>Roseomonas mucosa</i>	neg

11	neg	neg	neg	neg	neg
12	<i>Roseomonas mucosa</i>	<i>Roseomonas mucosa</i>	niet verdachte groei	neg	neg
13	neg	niet verdachte groei	neg	neg	neg
14	neg	neg	<i>Pseudomonas putida</i>	neg	neg
15	neg	neg	neg	neg	neg

Tabel 2: Resultaten nametingen (N) van de 15 geïncludeerde patiënten (x betekent: geen luchtmeting gedaan, neg betekent: negatief)

Bij 4 van de 8 patiënten zijn in de eerste nameting micro-organismen aangetroffen die ook in de luchtmetingen tijdens hun verblijf in de kamer zijn gevonden. In twee gevallen betrof het een *Roseomonas mucosa*, die ook tijdens de nulmetingen regelmatig gevonden werd. Bij patiënt 5 betrof dit een *Pseudomonas putida* en *Pseudomonas (non-aeruginosa) spp.* die in beide metingen tijdens verblijf van de patiënt (T1 en T2) aanwezig was en in de luchtmetingen tot 15 minuten na vertrek (N1 en N2) nog steeds aanwezig was. Bij patiënt 9 ging het om een verdenking op een gramnegatieve staaf die in de tweede meting tijdens verblijf van de patiënt (T2) en de eerste meting na vertrek van de patiënt (N1) aangetroffen werd.

3.3. Observaties

Bij 12 van de 15 patiënten is longonderzoek (auscultatie) gedaan, bij geen van deze luchtmetingen is *Pseudomonas aeruginosa* aangetoond. Ditzelfde geldt voor ander lichamelijk onderzoek (tijdens 9 luchtmetingen gedaan, geen *Pseudomonas aeruginosa* aangetoond).

Bij 12 van de 29 luchtmetingen tijdens verblijf van de patiënt zijn deurbewegingen geweest. Bij 6 van deze 12 luchtmetingen met deurbewegingen zijn micro-organismen in de lucht aangetoond (waaronder eenmaal *Pseudomonas aeruginosa*). Bij 6 van de 17 luchtmetingen zonder deurbewegingen zijn micro-organismen aangetoond.

Er zijn drie situaties met betrekking tot hoesten bij de observaties tijdens verblijf van de patiënt: niet hoesten, hygiënisch hoesten en onhygiënisch hoesten. In tabel 3 is elke luchtmeting tijdens verblijf van de patiënt in één van de categorieën ingedeeld. Daarnaast is aangegeven bij hoe veel metingen micro-organismen zijn aangetroffen (positieve luchtmeting) en bij hoe veel metingen geen micro-organismen zijn aangetroffen (negatieve luchtmeting). Het is te zien dat het percentage positieve luchtmetingen groter is bij hoestende patiënten.

	Niet gehoest	Hygiënisch gehoest	Onhygiënisch gehoest
Positieve luchtmeting	1 (20 %)	8 (44 %)	3 (50 %)
Negatieve luchtmeting	4 (80 %)	10 (56 %)	3 (50 %)
Totaal	5 (100%)	18 (100%)	6 (100%)

Tabel 3: Aantal luchtmetingen tijdens verblijf van de patiënt (T) met een positieve of negatieve uitslag opgedeeld in drie categorieën: patiënten die niet hoesten, hygiënisch hoesten of onhygiënisch hoesten tijdens de luchtmeting

Om de situatie bij de luchtmeting waarin *Pseudomonas aeruginosa* gevonden is te vergelijken met de andere metingen, is tabel 4 gemaakt. Hierin zijn de mediane waarden van observaties bij alle 15 eerste luchtmetingen (T1) met de spreidingsbreedte (range) tegenover de waarden bij luchtmeting T1 van patiënt 7 gezet. Uit de tabel is op te maken dat de hoestfrequentie van patiënt 7 hoger lag dan de mediaan. De verblijfsduur voor het starten van de luchtmeting is gelijk aan de mediaan.

	Mediaan (range)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Duur in kamer (minuten)	19 min (0-39)	19 min
Hoesten tijdens meting (aantal)	2 (0-7)	4
Waarvan onhygiënisch (aantal)	0 (0-3)	3
Percentage onhygiënisch hoesten	0% (0-75)	75%
Hoesten totaal sinds binnenkomst (aantal)	3 (0-28)	8
Waarvan onhygiënisch (aantal)	0 (0-11)	5
Percentage onhygiënisch hoesten	0% (0-63)	63%

Tabel 4: Mediane waarden van alle 15 eerste luchtmetingen (T1) ten opzichte van de waarden bij de luchtmeting met *Pseudomonas aeruginosa* (T1 van patiënt 7)

De *Pseudomonas aeruginosa* uit de luchtmeting bij patiënt 7 is vergeleken met de *Pseudomonas* stammen die in de sputumkweek van de patiënt zijn gevonden. In afbeelding 2 is te zien dat de resistentiepatronen van deze *Pseudomonas* stammen grotendeels overeen komen.

Isolaat	Antibioticum	AgDif	Rapport	
2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	pita	15	R	→ Uitslag sputumkweek patiënt
	cfta	13	R	
	mero	10	R	
	gent	18	S	
	tobr	24	S	
	trsu	6	R	
	pipe	13	R	
	imip	14	R	
	cipr	23	I	
1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	pita	11	R	→ Uitslag kweek luchtmeting
	cfta	9	R	
	mero	8	R	
	gent	17	S	
	tobr	22	S	
	trsu	6	R	
	pipe	11	R	
	imip	7	R	
	cipr	8	R	

Afbeelding 2: Vergelijking kweekuitslagen sputum patiënt 7 en positieve luchtmeting patiënt 7

4. Conclusie

Actieve luchtmetingen zijn geschikt om *Pseudomonas*bacteriën in de lucht op de polikliniek aan te tonen. In één geval is *Pseudomonas putida* en *Pseudomonas (non-aeruginosa) spp.* aangetoond in de metingen tijdens verblijf van de patiënt en 15 tot 25 minuten na vertrek van de patiënt.

*Pseudomonas*bacteriën kunnen dus minimaal 15 minuten aanwezig blijven in de lucht. Voor specifiek *Pseudomonas aeruginosa* is dit niet te zeggen, want dit is slechts eenmaal aangetoond bij een eerste meting tijdens verblijf van de patiënt.

Het lijkt erop dat bij hoestende patiënten meer micro-organismen in de lucht aanwezig zijn dan bij niet-hoestende patiënten. Er is echter te weinig data om hierover een betrouwbare conclusie te trekken. Op basis van de positieve bevinding is geen verband aangetoond tussen de aanwezigheid van *Pseudomonas aeruginosa* in de lucht en de duur dat een patiënt in de kamer is. Wel lijkt de patiënt vaker dan gemiddeld onhygiënisch te hebben gehoest. Het zou kunnen dat dit de hoeveelheid *Pseudomonas*bacteriën in de lucht doet toenemen. Er is verder onderzoek nodig om dit te kunnen bevestigen.

5. Discussie

5.1. Locatie en effectiviteit luchtmetingen

In het UMCG zijn twee methoden beschikbaar voor het meten van bacteriën in de lucht: passieve en actieve luchtmetingen. Bij passieve luchtmetingen liggen petrischalen op verschillende plekken in een kamer. Hierop 'vallen' bacteriën die in de lucht dwarrelen of zweven. Het is belangrijk deze te plaatsen waar potentieel besmette lucht terecht komt, om de pakkans te vergroten. Er is dus kennis nodig van luchtstromen in een kamer en de activiteiten die hierop van invloed zijn. Passieve luchtmetingen zijn vooral zinvol voor het meten van aerosolvormende bacteriën op een specifieke plek in een specifieke situatie (28). Daarnaast is de ligduur bepalend voor de pakkans. In NEN-normen is vastgesteld hoe lang passieve luchtmetingen duren, meestal gaat het om enkele uren. Voor luchtmetingen op verschillende momenten tijdens poliklinisch bezoek, is deze methode dus niet bruikbaar.

Ook bij actieve luchtmetingen is uit eerder onderzoek (29) gebleken dat de standplaats van de luchtmeter belangrijk is. Als deze te dichtbij staat, kunnen er naast aerosolvormende bacteriën, druppels en huidschilfers op de plaat terecht komen. Maar als de meter te ver weg staat, bereiken de bacteriën de meter wellicht niet. Het kan zijn dat de in dit onderzoek gekozen standplaats niet ideaal is voor het vinden van aerosolvormende *Pseudomonas aeruginosa* in de lucht. Dat er meerdere keren *Roseomonas mucosa* gevonden is, bevestigt deze hypothese. *Roseomonas spp.* zijn over het algemeen omgevingsbacteriën (30), behalve *Roseomonas mucosa*. Dit is een species dat op de huid voorkomt (31). Wellicht stond de luchtmeter te dichtbij de patiënt (of andere personen in de kamer) waardoor huidbacteriën makkelijk opgevangen werden.

Uit een studie van Heidelberg et al. (32) blijkt dat slechts 10% van de gramnegatieve bacteriën in de lucht daadwerkelijk te kweken is. Die resultaten zijn verkregen met een impinger (luchtmeetmethode waarbij bacteriën worden opgevangen in vloeistof in plaats van op een petrischaal), terwijl de luchtmetingen op de polikliniek verricht zijn met een impactor. Uit literatuur blijkt dat impactors en impingers vergelijkbaar efficiënt zijn (7). Een andere studie, van Yao & Mainelis (33), heeft meerdere luchtmeetmethoden met elkaar vergeleken en kwam ongeveer op hetzelfde resultaat uit: met de MAS 100 was slechts 10% van *Pseudomonas fluorescens* op de agar teruggevonden.

In theorie kan de MAS-100 50% van de *Pseudomonas*bacteriën opvangen (22), maar mogelijk is er een onderrapportage van het daadwerkelijk aantal *Pseudomonas*bacteriën in de lucht. Daarnaast is het de vraag of alle *Pseudomonas aeruginosa* in de lucht levensvatbaar blijven. In een studie van Panagea et al. (12) werd met luchtmetingen alleen de uitbraakstam gekweekt, daarmee suggereren zij dat sommige *Pseudomonas*stammen makkelijker in lucht overleven dan de andere. Bovendien zou het kunnen dat de *Pseudomonas*stammen die CF-patiënten bij zich dragen, zich anders gedragen in de lucht dan andere *Pseudomonas*stammen.

5.2. Resultaten en observaties

Door de vakantieperiode waren er een aantal dagen waarop de polikliniek gesloten was. Ook was de onderzoeker zelf 2 weken op vakantie en waren er minder patiënten dan gebruikelijk op het poliklinische spreekuur. Hierdoor zijn er bij 15 patiënten luchtmetingen gedaan.

Bij een aantal patiënten was geen *Pseudomonas aeruginosa* aangetoond in de sputumkweek op de dag van de luchtmetingen, enerzijds door ontbrekende sputumkweken (6 keer) en anderzijds door negatief resultaat (1 keer). Deze patiënten zijn toch geïnccludeerd in het onderzoek omdat ze allemaal chronisch drager zijn van *Pseudomonas aeruginosa* in hun longen. Bovendien zijn bij de meeste patiënten (waaronder de patiënt met een negatieve sputumkweek) hierna alsnog positieve sputumkweken gevonden.

De mediane waarden (in tabel 4) komen niet allemaal overeen met de gemiddelde waarden. Dit geeft aan dat de data niet normaal verdeeld is, wat tevens te zien is aan de spreidingsbreedte. Doordat er bij weinig patiënten observaties zijn gedaan, hebben uitschieters veel invloed op de gemiddelde waarden. Bovendien zijn er door het aantal metingen geen verbanden te leggen en conclusies te trekken. Wel is het opvallend dat de patiënt waarbij *Pseudomonas aeruginosa* in de lucht is aangetoond, vaker dan gemiddeld hoestte (zowel hygiënisch als onhygiënisch).

Ondanks dat er statistisch gezien geen conclusies getrokken kunnen worden, zijn er een aantal interessante resultaten. Zo is *Pseudomonas putida* en *Pseudomonas (non-aeruginosa) spp.* aanwezig in luchtmetingen tijdens verblijf van patiënt 5 (T1 en T2) en na het verlaten van deze patiënt (N1 en N2). Hetzelfde geldt voor gramnegatieve bacteriën die bij patiënt 9 zowel in T2 als in N1 aangetoond zijn. Dit suggereert dat bacteriën inderdaad langdurig in de lucht blijven, zoals ook uit de studie van Humpreys et al. (11) blijkt, ondanks de luchtverversingen 6 keer per uur.

Zimakoff et al. (34) vond in 2 van de 9 gevallen *Pseudomonas aeruginosa* in de luchtmetingen op de polikliniek (onduidelijk of dit via de actieve of passieve methode gevonden is). Speert & Campbell (35) vonden bij slechts 3 van de 52 actieve luchtmetingen *Pseudomonas aeruginosa* terug in de patiëntenkamers op de verpleegafdeling. Dit lage aantal wordt geweten aan de meetmethode. Er zijn echter studies met vergelijkbare resultaten. Uit deze studies blijkt dat bepaalde activiteiten van invloed zijn op het aantreffen van *Pseudomonas aeruginosa* in de lucht. Zo toonden Jones et al. (26) aan dat bij 58 luchtmetingen 7 metingen positief waren. Van deze 7 metingen waren 4 na spirometrie, 1 na ophoest oefeningen, 1 na verneveling en 1 in een gemeenschappelijke wachtruimte. Ook in de studie van Zuckerman et al. (27) waren in de spirometriekamer 12 luchtmetingen positief met *Pseudomonas aeruginosa* (4%), dit was significant meer dan in hun onderzoekskamer zonder spirometrie.

Dat er slechts eenmaal *Pseudomonas aeruginosa* is aangetoond tijdens de 29 luchtmetingen op de polikliniek in het UMCG, is daarmee mogelijk te verklaren. Tijdens de poliklinische bezoeken zijn namelijk geen ophoest oefeningen of vernevelingen gedaan in de spreekkamer en vond spirometrie plaats in een andere ruimte. Wel is in dit onderzoek gemeten dat het percentage positieve luchtmetingen (metingen waarbij micro-organismen zijn aangetroffen) hoger is bij hoestende patiënten dan bij niet hoestende patiënten. Daarbij is het van belang te melden dat niet alle micro-organismen te vinden waren door het gebruik van de specifieke McConkey agar.

6. Aanbevelingen

Vervolgonderzoek is waardevol om de onderzoeksvragen, beschreven in de introductie, beter te beantwoorden.

Allereerst kunnen meerdere meetmethoden, bijvoorbeeld passieve luchtmetingen, gebruikt worden om *Pseudomonas aeruginosa* in de lucht aan te tonen. Het is dan noodzakelijk ook tijdens klinische opname te meten, omdat passieve luchtmetingen te lang duren voor tijdens poliklinisch bezoek. Wellicht is er meer kans dat er *Pseudomonas aeruginosa* in de lucht aanwezig blijft na vertrek van een klinisch opgenomen patiënt.

Ten tweede is het interessant om naast andere meetmethoden, te variëren in de meetduur en kweekmethoden. Mogelijk sterven minder *Pseudomonas*bacteriën bij een kortere meetduur. Met andere kweekmedia kan men zoeken naar andere micro-organismen dan *Pseudomonas aeruginosa*. Uit dit onderzoek bleek namelijk dat ook andere micro-organismen in de lucht aanwezig zijn. Het is daarbij belangrijk de metingen te verrichten op verschillende afstanden van de patiënt, wellicht heeft dit invloed op het vinden van huidbacteriën.

Ten derde moeten meer metingen verricht worden om statistische verbanden te leggen tussen verschillende activiteiten en de aanwezigheid van *Pseudomonas aeruginosa* in de lucht. Om meer variatie te krijgen in de activiteiten die patiënten ondergaan, kan men op andere locaties meten, bijvoorbeeld op de patiëntkamer, bij de fysiotherapie of tijdens spirometrie.

Tot slot is het van belang (literatuur)studie te doen naar de klinische relevantie van *Pseudomonas aeruginosa* in de lucht. Is het mogelijk dat een CF-patiënt geïnfecteerd of gekoloniseerd raakt door het inademen van *Pseudomonas aeruginosa*? Dit is een aanname die gedaan wordt, maar het antwoord hierop is misschien wel net zo ongrijpbaar als de bacterie in de lucht zelf.

Literatuurlijst

1. G.M. Nixon, D.S. Armstrong, R. Carzino et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics* 2001: vol.138 n.5: 699–704
2. V.L. Hudson, C.L. Wielinski, W.E. Regelman. Prognostic implications of initial oropharyngeal bacterial flora in patients with cystic fibrosis diagnosed before the age of two years. *The Journal of Pediatrics* 1996: vol.122n.6: 854–860
3. R.L. Henry, C.M. Mellis, L. Petrovic. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1992: vol.12 n.3: 158–161
4. E.B. Hirsch & V.H. Tam. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Review Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2010: vol.10 n.4: 441–51
5. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diagnostiek en behandeling Cystic Fibrosis. 2007: 94-101
6. Werkgroep Infectie Preventie. Contactisolatie. 2006
7. I.J. Clifton & D.G. Peckham. Defining routes of airborne transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2010: vol.4 n.4: 519-529
8. I.J. Clifton, L.A. Fletcher, C.B. Beggs, M.Denton, D.G. Peckham. A laminar flow model of aerosol survival of epidemic and non-epidemic strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from people with cystic fibrosis. *BMC Microbiology* 2008: vol.8: 105
9. I.J. Clifton, L.A. Fletcher, C.B. Beggs, M. Denton, S.P. Conway, D.G. Peckham. An aerobiological model of aerosol survival of different strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from people with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2010: vol.9: 64–68
10. L.D. Knibbs, G.R. Johnson, T.J. Kidd, J. Cheney, K. Grimwood, J.A. Kattenbelt, P.K. O'Rourke, K.A. Ramsay, P.D. Sly, C.E. Wainwright, M.E. Wood, L. Morawska, S.C. Bell. Viability of *Pseudomonas aeruginosa* in cough aerosols generated by persons with cystic fibrosis. *Thorax* 2014: vol.69: 740–745
11. H. Humphreys, D. Peckham, P. Patel, A. Knox. Airborne dissemination of *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* from adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1994: vol.49: 1157-1159
12. S. Panagea, C. Winstanley, M.J. Walshaw, M.J. Ledson, C.A. Hart. Environmental contamination with an epidemic strain of *Pseudomonas aeruginosa* in a Liverpool cystic fibrosis centre, and study of its survival on dry surfaces. *Journal of Hospital Infection* 2005: vol.59: 102–107
13. Werkgroep Infectie Preventie. Druppelisolatie. 2006
14. Werkgroep Infectie Preventie. Strikte isolatie. 2006
15. Cystic Fibrosis Centrum, CF centrum. Internetsite UMCG 2018. Beschikbaar via: <https://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/cf-centrum/centrum/Paginas/default.aspx>
16. H. van der Vaart & B. Rottier. UMCG Cystic Fibrosis protocol. DocPortal UMCG; 2016
17. Medische Microbiologie & Infectiepreventie UMCG. Richtlijn Isolatie, contact (versie 4). DocPortal UMCG; 2017
18. Werkgroep Infectie Preventie. Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO). 2012
19. Bouw & Infrastructuur UMCG. Algemene technische bepalingen voor uitvoering van werken in het UMCG. DocPortal UMCG; 2017

20. E. Bakker & H. van Buuren. Onderzoek in de gezondheidszorg. Groningen/Houten: Noordhoff Uitgevers; 2014
21. EMD chemicals Inc. Operating Manual for EMD Chemicals MAS-100Eco™ Air Sampler (1.09227.0002). Microbial Air Monitoring System for the food industry and environmental monitoring. MBV / Switzerland Gibbstown
22. M. Yao & G. Mainelis. Investigation of Cut-Off Sizes and Collection Efficiencies of Portable Microbial Samplers. *Aerosol Science and Technology* 2006: vol.40 n.8: 595-606
23. J. Versalovic, K.C. Carroll, G. Funke, J.H. Jorgensen, M.L. Landry, D.W. Warnock. *Manual of Clinical Microbiology*. America society for Microbiology; 2011
24. Medische Microbiologie & Infectiepreventie UMCG. KWE-B0247. Inzetprotocol: luchtwegen en specifieke verwekkers. Manual Master; 2017
25. Medische Microbiologie & Infectiepreventie UMCG. KWE-B0120. Aërobe Gramnegatieve-staven determinatieschema. Manual Master; 2016
26. A.M. Jones, J.R. Govan, C.J. Doherty. Identification of airborne dissemination of epidemic multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* at a CF centre during a cross infection outbreak. *Thorax* 2003: vol.58 n.6: 525–527
27. J.B. Zuckerman, S.A. Clock, B.S. Prato, J.J. McDevitt, J.J. Zhou, L.W. Leclair, F.L. Lucas, L. Saiman. Air Contamination with Bacteria in Cystic Fibrosis Clinics: Implications for Prevention Strategies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015: vol.191 n.5: 598-601
28. C. Napoli, V. Marcotrigiano, M.T. Montagna. Air sampling procedures to evaluate microbial contamination: a comparison between active and passive methods in operating theatres. *BMC Public Health* 2012: vol.12: 594
29. M.P. Buttner & L.D. Stetzenbach. Evaluation of Four Aerobiological Sampling Methods for the Retrieval of Aerosolized *Pseudomonas syringae*. *Applied and Environmental Microbiology* 1991: vol.57 n.4: 1268-1270
30. M.D. Yu Kyung Kim, M.T. Jung Suk Moon, M.D. Kyung Eun Song, M.D. Won-Kil Lee. Two cases of bacteremia due to *Roseomonas mucosa*. *Annual Laboratory Medicine* 2016: vol.36 n.4: 367–370
31. S. Romano-Bertrand, A. Bourdier, F. Aujoulat, A.L. Michon, A. Masnou, S. Parer, H. Marchandin, E. Jumas-Bilak, Skin microbiota is the main reservoir of *Roseomonas mucosa*, an emerging opportunistic pathogen so far assumed to be environmental. *Clinical Microbiology and Infection* 2016: vol.22 n.8: 737
32. J.F. Heidelberg, M. Shahamat, M. Levin, I. Rahman, G. Stelma, C. Grim, R.R. Colwell. Effect of Aerosolization on Culturability and Viability of Gram-Negative Bacteria. *Applied and Environmental Microbiology* 1997: vol.63 n.9: 3585-3588
33. M. Yao & G. Mainelis. Use of portable microbial samplers for estimating inhalation exposure to viable biological agents. *Journal of Exposure Science and Environmental epidemiology* 2007: n.17: 31-38
34. J. Zimakoff, N. Højby, K. Rosendal, J.P. Guilbert. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection and the role of contamination of the environment in a cystic fibrosis clinic. *Journal of Hospital Infection* 1983: n.4: 31-40
35. D.P. Speert & M.E. Campbell. Hospital epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *Journal of Hospital Infection* 1987: n.9: 11-21

Bijlage A: Respons medisch ethische commissie

University Medical Center Groningen

P.O. Box 30 001, 9700 RB Groningen, The Netherlands

Medical Ethics Review Board

Phone +31 50 361 42 04

Fax +31 50 361 43 51

E-mail metc@umcg.nl

To:
M. Lokate
Medical Microbiology
EB80

Enclosure(s) ----
Ref. M18.230128

Date 22 May 2018
METc number METc 2018/275
Title **Verspreiding via lucht van Pseudomonas aeruginosa bij patiënten met cystic fibrosis.**
UMCG RR number 201800381

The Medical Ethics Review Board of the University Medical Center Groningen (METc UMCG) has discussed the above mentioned protocol and considered whether or not the research falls within the scope of the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO).

Based on the submitted documents the METc UMCG concludes that the above mentioned protocol is not a clinical research with human subjects as meant in the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO).

Therefore the METc UMCG has no task in reviewing the protocol and you do not need a WMO approval before you can start the research.

Please note that other legal Acts and/or guidelines, such as the Medical Treatment Agreement (WGBO), Dutch Personal Data Protection Act (Wpb) and codes of conduct of the FEDERA (Federation of Medical Scientific Institutions) may apply to the scientific research.

Kind regards,
on behalf of the Medical Ethics Review Board


Prof. W.A. Kamps, MD Ph.D.
chairman


J. Davids, MSc
official secretary

cc.- M. Torensma, Medical Microbiology, EB80

Er zijn wegwerkzaamheden.
Check voor vertrek www.groningenbereikbaar.nl



umcg

Bijlage B: Informed consent

Titel onderzoek:

Verspreiding via de lucht van *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met cystic fibrosis

Verantwoordelijke onderzoeker:

Maaïke Torensma

Uitleg:

De bacterie *Pseudomonas aeruginosa* kan vervelende longproblemen veroorzaken bij CF-patiënten. Mogelijk heeft u hiermee zelf ervaring.

Met dit onderzoek proberen we te meten hoeveel van deze Pseudomonasbacteriën in de lucht voorkomen. Dit wordt gedaan door een apparaat dat lucht aanzuigt uit de omgeving. Dit apparaat staat 10 minuten aan en maakt enig lawaai. Mogelijk vragen we u of het apparaat bij u in verschillende situaties mag meten.

Alleen de metingen bij patiënten die *Pseudomonas aeruginosa* bij zich dragen in de longen, kunnen we gebruiken. Om hier zeker van te zijn, wordt ook naar uw sputumkweken gekeken.

In te vullen door de deelnemer

Ik verklaar op een voor mij duidelijke wijze te zijn ingelicht over de aard, methode, doel en belasting van het onderzoek. Ik weet dat de gegevens en resultaten van het onderzoek alleen anoniem en vertrouwelijk aan derden bekend gemaakt zullen worden. Mijn vragen zijn naar tevredenheid beantwoord.

Ik stem geheel vrijwillig in met deelname aan dit onderzoek. Ik behoud me daarbij het recht voor om op elk moment zonder opgaaf van redenen mijn deelname aan dit onderzoek te beëindigen.

Naam deelnemer:

Datum:

Handtekening deelnemer:

In te vullen door de uitvoerende onderzoeker

Ik heb een mondelinge en schriftelijke toelichting gegeven op het onderzoek. Ik zal resterende vragen over het onderzoek naar vermogen beantwoorden. De deelnemer zal van een eventuele voortijdige beëindiging van deelname aan dit onderzoek geen nadelige gevolgen ondervinden.

Naam onderzoeker:

Datum:

Handtekening deelnemer: