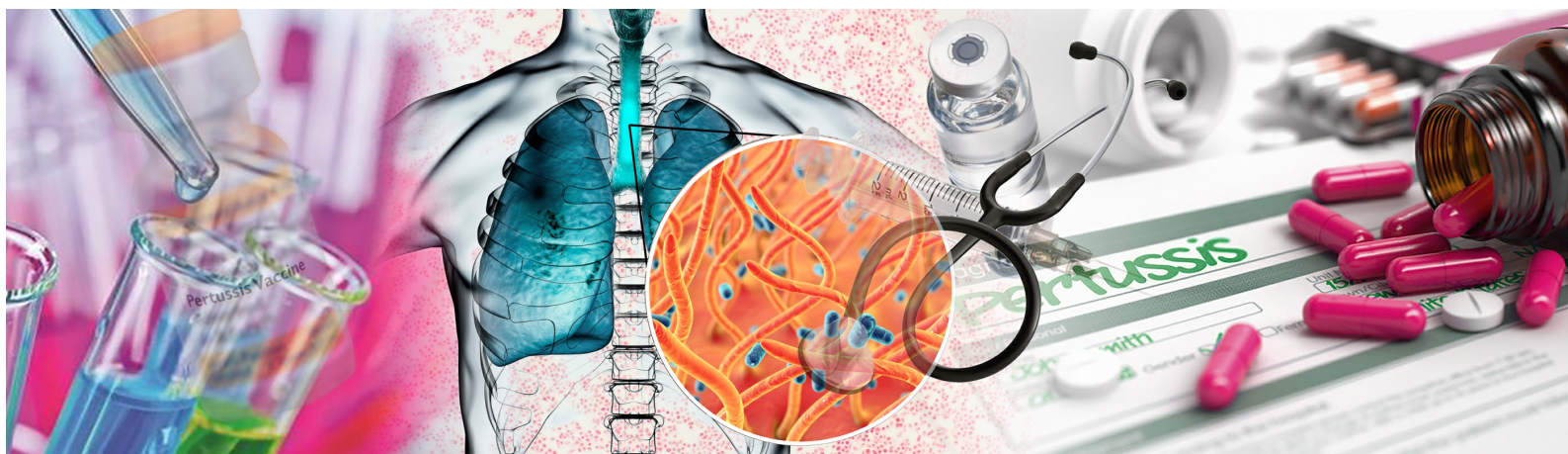


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema:

Herpesvirussen

Kinkhoestdiagnostiek

Nieuw: de Voortgangstoets

In memoriam: Dr. Wim Severin

NVMM-secretariaat

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

Hoofredactie

Dr. Esther Heikens, dr. Bert Mulder

Redactie

Dr. Jarne M. van Hattem, Nicolien M. Hanemaaijer, dr. Jaap J. van Hellemond, Mischa M. Jager, Jan A. Kaan, dr. Jayant S. Kalpoe, dr. Eva Kolwijck, dr. Bob Meek, dr. Janette C. Rahamat-Langendoen, dr. Michiel van Rijn, Aletta T.R. Tholen, dr. René te Witt

Redactiesecretariaat

Alphatekst, Marina Kapteyn
Tsarenhof 61
2402 DR Alphen aan den Rijn
tel. 06 12076835
marina@alphatekst.nl

Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden. Op deze uitgave is het redactiereglement van toepassing.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, 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

Editorial

Thema: herpesvirussen 198
Esther Heikens

Verenigingsnieuws

Arts-microbioloog Gijs Ruijs verkozen tot erelid van de NVMM 199
Bianke Buursma

In memoriam

Dr. W.P.J. Severin (1940-2018) 201
Juliette A. Severin

Thema: Herpesvirussen

Cytomegalovirusgerelateerd slokdarmulcus bij een immunocompetente patiënt 204
Soerajja Bhoelan, Akke Klaske van der Bij, Jacob Christian Dutilh

Varicellazosterinfecties in Nederland en mogelijke effecten van vaccinatie 208
Hester de Melker, Helma Ruijs, Alies van Lier

Wanneer is testen op CMV-celulaire immuniteit zinvol? 215
Frans Verduyn Lunel, Greet Boland

Herpes simplexvirus en centraal zenuwstelselinfecties bij volwassenen 221
Fardau Anema, Ann Vossen

Pre- en perinatale infectie met cytomegalovirus en varicellazostervirus 228
Ann Vossen

Cytomegalovirus-reactivatie bij intensivecare-patiënten 234
David Ong

Artikel

Diagnosticeren van kinkhoest: zijn er mogelijkheden voor verbetering? 245
Nicoline van der Maas, Laura ter Steege, Nienke Roescher, Daan Notermans, Guy Berbers, Frans Reubsaet, Hester de Melker

Voortgangstoets

NIEUW: De Voortgangstoets 256
Tobias Engel, Liesbeth Martens, aios MMB Radboudumc

Verenigingsnieuws

Abstracts Najaarsvergadering NVMM 2018 257
NVMM

Afscheidsrede

Oud en Nieuw 260
Christina Vandenbroucke-Grauls

Voortgangstoets

Antwoorden 269
Tobias Engel, Liesbeth Martens, aios MMB Radboudumc

Promoties en oraties

Promoties en oraties 271
Najaar 2018

Thema: herpesvirussen

Esther Heikens

Beste lezers,

Herpesvirussen (*Herpesviridae*) kunnen bij mens en dier infecties veroorzaken. De virussen blijven levenslang, latent, aanwezig in de geïnfecteerde gastheer. In totaal zijn er zo'n 100 herpesvirussen bekend, acht hiervan komen voor bij de mens. Dit zijn herpes simplexvirus type 1 en 2 (HSV, herpes labialis/genitalis), varicellazostervirus (VZV, waterpokken en gordelroos), Epstein-Barrvirus (EBV, mononucleosis infectiosa), cytomegalovirus (CMV), humaan herpesvirus typen 6 en 7 (zesde ziekte) en humaan herpesvirus type 8 (kaposi-sarcoom en ziekte van Castleman).

Het woord 'herpes' komt van het Griekse 'herpein' dat 'kruipen' betekent. Hippocrates beschreef in 400 voor Christus als eerste verspreidende (kruipen) cutane laesies die veroorzaakt kunnen zijn door het herpes simplexvirus (HSV). Vanaf de 20^{ste} eeuw werd steeds meer bekend over de mechanismen achter latentie en reactivatie. In 1977 werd de ontdekking van aciclovir aangekondigd, het eerste antivirale middel gericht tegen (een aantal) herpesvirussen.

Ieder mens komt gedurende zijn leven wel met een of meer herpesvirussen in aanraking. Bijna iedere arts krijgt, in wisselende mate, te maken met patiënten met herpesvirusinfecties.

Bekende complicaties die kunnen optreden bij primaire herpesvirusinfecties en/of reactivaties zijn pre- en perinatale infecties (HSV, VZV, CMV), centraalzenuwstelselinfecties (HSV, VZV, EBV, CMV), pneumonitis (HSV, CMV, VZV), hepatitis (EBV, CMV, VZV, HSV), colitis (CMV), postherpetische neuralgie (VZV) en bacteriële superinfecties (VZV). Herpesvirusreactivatie en ziekte, met name EBV en CMV, zijn gevreesd bij immunocompromitteerde patiënten, met name bij orgaantransplantatiepatiënten.

In dit themanummer van *NTMM* worden verschillende interessante onderwerpen rondom herpesvirussen uitgebreid besproken, zoals de

ziektebeelden HSV-infecties van het centraal zenuwstelsel, CMV/VZV pre- en perinatale infecties en een casus over een CMV-geïnduceerd slokdarmulcus. Verder wordt aandacht besteed aan het meten van cellulaire immuniteit tegen CMV na transplantatie, een veelbelovend diagnosticum voor het posttransplantatiebeleid. Daarnaast wordt uitgebreid gesproken over de profylactische en preëemptieve therapie bij IC-patiënten met CMV-reactivatie, een onderwerp waar de laatste tijd veel aandacht voor is op de intensievecareafdelingen. Een ander onderwerp waar veel aandacht voor is en dat besproken wordt in dit themanummer is de waterpokken- en gordelroosvaccinatie.

Ook een nieuwe rubriek ziet in dit nummer het licht: De Voortgangstoets. We nodigen voor elk nummer een arts uit om een of twee vragen uit de voortgangstoets te bespreken. Dit geeft niet alleen alle artsen-microbioloog in Nederland te gelegenheid kennis te nemen van de inhoud van deze toets maar ook om hun eigen kennis te toetsen. De eerste twee vragen in deze nieuwe rubriek worden door Tobias Engel en Liesbeth Martens besproken. De iconische beelden erbij zijn gemaakt door Hans de Boer uit het Erasmus MC.

Naast herpesvirussen passeren in dit nummer van het *NTMM* meer zeer interessante onderwerpen de revue, zoals kinkhoestdiagnostiek. Mij rest dan ook niet anders dan u veel leesplezier toe te wensen!

Esther Heikens, hoofdredacteur NTMM

Arts-microbioloog Gijs Ruijs verkozen tot erelid van de NVMM

Bianke Buursma

Gijs Ruijs, arts-microbioloog bij de Isalakinieken in Zwolle, wist dat hij was voorgedragen voor het erelidmaatschap van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Dus een verrassing was het niet toen het op 22 november jl. officieel bekend werd gemaakt. 'Maar dat maakt het niet minder bijzonder', zegt Gijs. 'Het is de hoogste erkenning die je van je vakgenoten kunt krijgen in een vereniging.'

De reden voor zijn voordracht is dat hij naast zijn werk als arts-microbioloog veel bestuurlijke werkzaamheden heeft gedaan en verschillende initiatieven nam die het vak van arts-microbioloog in Nederland op een hoger plan tilden. Ook zocht hij de samenwerking met collega's in Europa. 'Ik doe het natuurlijk allemaal nooit alleen', benadrukt Gijs. 'De steun van mijn collega's in de vakgroep is onmisbaar. Zij geven mij alle kansen om dit bestuurswerk te doen. En ook in het NVMM doe je het niet alleen. Samenwerken is juist de sleutel tot succes.'

Beroepsprofiel

Belangrijk voor de ontwikkeling van het vak van arts-microbioloog was het opstellen van het Beroepsprofiel. 'Dat was eind jaren tachtig begin jaren negentig', herinnert Gijs zich. 'Ons specialisme bestond al langer, maar wat hield ons vak echt in? Wat verwachtten wij van iemand die arts-microbioloog is? Wat konden wij van iemand vragen? Er was behoefte aan een scherpere omlijning van het vak. En dat werd het beroepsprofiel voor artsen-microbioloog dat ik heb geïnitieerd en opgesteld. Het zijn eigenlijk de tien geboden van het vak. Wanneer er in ons laboratorium of in dat van collega's een visitatie is, wordt dit beroepsprofiel gebruikt als checklist. Maar ook in de opleiding natuurlijk, zelfs buiten Nederland!'

Kwaliteit

Het opstellen van het beroepsprofiel voor

artsen-microbioloog was belangrijk voor de kwaliteit van het specialisme. Ook belangrijk voor de kwaliteit was de oprichting van de Stichting Kwaliteit van Medisch Laboratoriumonderzoek (SKML). 'Deze stichting heb ik mede opgezet', vertelt Gijs. De stichting stuurt patiëntmonsters naar de laboratoria en zij doen dan de diagnostiek. Het SKML controleert of het laboratorium de juiste uitkomsten van diagnostiek behaalt.'

Resistentie

Een aantal jaar was Gijs bestuurslid van de ISIS-AR (Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie) stuurgroep. De belangrijkste doelstelling van ISIS-AR, dat ondergebracht is bij het RIVM te Bilthoven, is inzicht



Jan Kluytmans, voorzitter van de NVMM, overhandigt Gijs Ruijs het erelidmaatschap.

krijgen in hoeverre resistente bacteriën in Nederland aanwezig zijn en hoe dit in de tijd verandert. Gijs: 'Vrijwel alle medisch microbiologische laboratoria zijn hierbij aangesloten en sturen de resultaten van hun resistentiebepalingen via internet naar ISIS-AR. Het resistentiepercentage is mondiaal inderdaad enorm toegenomen. Maar door dit soort gegevens te verzamelen, door niet onnodig antibiotica voor te schrijven, snelle diagnostiek en alert te zijn op patiënten uit ziekenhuizen uit andere landen, hebben wij in Nederland niet veel problemen en is het goed geregeld.'

Samenwerken

Ook ziet Gijs het belang van internationale samenwerking. 'Ik stond aan de wieg van de Europese arts-assistenten vereniging, de Trainee Association, binnen de European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). In ons vak is samenwerken over de grenzen enorm belangrijk. Micro-organismen stoppen immers niet bij de grens. Met kennis en kunde kun je de uitdagingen van deze tijd in toom houden.' Een tweede internationale activiteit was prof. John Degener assisteren bij het oprichten van de sectie Medische Microbiologie bij de Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS), de Europese vereniging van medisch specialisten. Gijs: 'Tot dan toe maakte de medische microbiologie deel uit van een sectie waarin ook andere specialismen zaten, waardoor de medische microbiologie niet goed uit de verf kon komen. Met de sectie Medische Microbiologie was het onder andere mogelijk om een Europees opleidingscurriculum te creëren.'

Voorzitterschap

Daarnaast was Gijs vijf jaar lang voorzitter van de NVMM. Een periode waarin de vereniging zich verder ontwikkelde doordat nieuwe groepen academici, die zich in het bijzonder met infectieziekten bij de mens bezig hielden, aansloten. Gijs: 'In die periode is ook een apart register binnen de NVMM ingesteld voor moleculair biologen ofwel DNA-onderzoekers in de klinische medische microbiologie, de zogenaamde Medisch Moleculair Microbiologen (MMM-ers).'

Werkgroep Infectiepreventie

Dan zijn er nog de werkzaamheden als voorzitter van het bestuur van de Werkgroep Infectiepreventie. (WIP), Gijs: 'Een icoon in de zorg. Maar tot mijn ontzetting bleek mijn voorzitterschap neer te komen op een vorm van "stervensbegeleiding". Wij hebben veel kansen niet benut.'

Hoog niveau

Er is enorm veel veranderd in de veertig jaar dat Gijs in het vak zit. 'Er kwamen vele infectieziekten bij, denk aan HIV in de jaren tachtig en actueeler de ebola in Afrika. Wij ontdekten dat een maagzweer niet van stress komt maar wordt veroorzaakt door een bacterie. En wij maken inmiddels volop gebruik van DNA-technieken voor onze diagnostiek. Vaak hebben mensen geen idee wat wij doen omdat wij geen poortspecialisme zijn. Maar ik durf te zeggen dat het vak van arts-microbioloog in Nederland op een zeer hoog niveau staat. En dat is zeker te danken aan goede opleidingen, een sterke vakvereniging en samenwerken met andere landen in Europa.'

Dr. W.P.J. Severin (1940-2018)

Juliette A. Severin

Op 9 augustus 2018 overleed mijn vader, arts-microbioloog, of zoals men dat vroeger noemde, arts-bacterioloog dr. W.P.J. (Wim) Severin. Ik herinner me hem als een geestige, lieve en humorvolle familieman die ons een heel gelukkige jeugd in Oldenzaal bezorgd heeft. Omdat ik professioneel in zijn voetsporen ben getreden, heeft de hoofdredactie van het *NTMM* mij gevraagd dit *In memoriam* te schrijven, waarin ik vooral de professionele aspecten en waardering voor hem zal belichten.



Promotie

Mijn vader studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. Tijdens zijn studie leerde hij professor Charlotte Ruys kennen, bij wie hij onderzoek ging doen op het laboratorium aan de Mauritskade. Dat onderzoek leidde tot zijn promotie in 1968, met het proefschrift 'Over de epidemie van meningitis cerebrospinalis epidemica in Nederland in 1966'. Hoewel het proefschrift 50

jaar geleden is verschenen, biedt het ook nu nog interessante inzichten in de epidemiologie van meningitis door *Neisseria meningitidis*, bijvoorbeeld door beschrijvingen van diverse gevallen binnen gezinnen en groepen militairen. Profylaxe met sulfapreparaten bleek niet effectief. Om de diagnose van meningokokkenmeningitis te verbeteren ontwikkelde hij een latexagglutinatie-test voor *N. meningitidis*-serogroep A en C.¹ Hiermee kon de diagnose binnen enkele minuten na liquorpunctie gesteld worden. De test is daarna door anderen uitgebreid voor andere serogroepen. Na zijn promotie moest hij nog zijn artsexamen doen. Een ongebruikelijke volgorde: eerst de doctorstitel bemachtigen, pas daarna, in 1969, slagen voor het artsexamen.

Twente

Na zijn specialisatie tot arts-microbioloog in 1972 verhuisde hij naar Twente, waar hij in dienst trad van de (toenmalige) Stichting Streeklaboratoria voor de Pathologie en de Microbiologie in Twente en de Gelderse Achterhoek. Hij bleef hieraan verbonden tot aan zijn pensionering in 2000. Als hij dienst had nam hij soms mij of een van mijn twee broers mee. Wij kunnen ons allemaal de gekke, maar ook vertrouwde geuren van het lab nog goed herinneren. Vanuit zijn werkplek had hij contacten met vele huisartsen in de regio en had hij in meerdere ziekenhuizen consultatieve taken en een leidende rol in infectiepreventie. Hij verdiepte zich graag in een bepaald onderwerp, maar wilde telkens na enige tijd weer verder met een ander onderwerp om vooral een brede blik te blijven houden. Zijn microbiologische nalatenschap is dan ook divers.

Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, dr. J.A. Severin, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. J.A. Severin (j.severin@erasmusmc.nl).

Na de meningokok kwam de *Campylobacter*-bacterie in beeld. Toen er in de Belgische en Engelse literatuur aandacht werd gevraagd voor een tot dan toe onbekende verwekker van enterocolitis bij de mens, namelijk *Campylobacter fetus* subspecies jejuni, zette hij de kweekmethode hiervoor op en toonde hij in 1977 aan dat dit micro-organisme ook in Nederland voorkwam als verwekker van diarree.² Patiënten werd gevraagd naar contact met dieren en in een middelgrote kippen-slachterij in dezelfde regio werden kweken afgenomen waar deze bacteriën ook in aangetoond werden. Een echte regionale 'one health'-benadering.

Anoxomat

Zijn creativiteit kwam ook tot uiting bij zijn streven naar optimalisatie van kweekmethoden voor micro-aerofiele maar ook anaerobe bacteriën. Samen met een student van de Hoge Technische School ontwierp hij de Anoxomat, een systeem waarbij automatisch in enkele minuten een anaeroob, micro-aerofiel of ander zelf te definiëren milieu gecreëerd kan worden in een kunststof incubatiepot, zodat micro-organismen met specifieke eisen qua atmosfeer kunnen groeien. In 1984 werd de Anoxomat op de markt gebracht, en het systeem wordt inmiddels wereldwijd gebruikt. Tot voor kort hadden de typenummers een aanduiding die begon met de letters 'WS'.

Infectiepreventie

Infectiepreventie had de laatste decennia van zijn werkende leven zijn bijzondere belangstelling. In een van de Twentse ziekenhuizen werd van 1990 tot 1992 een verhoogd aantal *Acinetobacter*-species gevonden. Samen met ziekenhuishygiëniste mevrouw A. Weernink ontdekte hij dat deze ziekenhuisbacteriën zich konden verspreiden via kussens.³ De vulling van de kussens bevatte veren van eenden of kippen, en kon daardoor niet op hoge temperaturen gewassen worden. In een experimentele opstelling toonde hij aan dat verspreiding van *Acinetobacter* via lucht optrad door het opschudden van kussens. De kussens waren in het ziekenhuis geïntroduceerd zonder goedkeuring van de infectiecommissie van het ziekenhuis. Een eerder gegeven advies om synthetische kussens te gebruiken was vanwege financiële redenen niet opgevolgd. Hoe gezondheidsinstellingen moeten omgaan met linnengoed is nog steeds een belangrijk onderwerp, en

tijdens congressen wordt nog steeds verwezen naar zijn publicatie als het gaat over kussens.

Van 1986 tot en met 1993 was hij actief bij de Werkgroep Infectie Preventie (WIP). Hij schreef onder meer mee met de richtlijnen over desinfectantia. Zijn kennis over dit onderwerp kon hij verder kwijt in het hoofdstuk *Desinfectie en sterilisatie* in het leerboek *Medische Microbiologie*, dat vele studenten geneeskunde gebruikt hebben in hun studie.

Hij speelde tevens een voortrekkersrol bij het opzetten van een regionaal beleid voor tuberculosepreventie in ziekenhuizen, waarbij een belangrijke rol is weggelegd voor de longarts-tuberculosecoördinator. Hij trok hierin samen op met longarts Paul van der Valk, die liet weten dat het Twentse tuberculosepreventiebeleid model heeft gestaan voor de nu vigerende landelijke aanpak.

In 2001 werd bioterrorisme een reële dreiging. De toenmalige Inspectie voor de Gezondheidszorg vroeg de arts-microbioloog van Nederland 'extra alert te zijn op het herkennen van bijzondere infectieziekten of clusters van bekende infectieziekten'. Het LCI kreeg de opdracht protocollen voor diverse bioterrorismeagentia te schrijven. Mijn vader was toen net gepensioneerd en heeft hier een belangrijke bijdrage aan geleverd.

Velen lieten me weten dat hij een zeer gewaardeerde, prettige collega was. Zijn enthousiasme voor het vak heeft hij doorgegeven aan de volgende generaties: ikzelf ben arts-microbioloog geworden met een voorliefde voor infectiepreventie, en zijn oudste kleindochter heeft net glansrijk het eerste jaar van het laboratoriumonderwijs doorlopen. Zo leeft hij voort in mijn herinnering en in die van mijn moeder, twee broers en zijn vier kleinkinderen.

Referenties

1. Severin WPJ. Latex agglutination in the diagnosis of meningococcal meningitis. *J Clin Path.* 1972;25:1079-82.
2. Severin WPJ. Campylobacter en enteritis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1978;122:499-504.
3. Weernink A, Severin WPJ, Tjernberg I, Dijkshoorn L. Pillows, an unexpected source of *Acinetobacter*. *J Hosp Infect.* 1995;29:189-99

Cytomegalovirusgerelateerd slokdarmulcus bij een immuuncompetente patiënt

Soerajja Bhoelan, Akke Klaske van der Bij, Jacob Christian Dutilh

Samenvatting

Gastro-intestinale manifestaties van cytomegalovirus-infecties zijn zeldzaam. De seroprevalentie van cytomegalovirus (CMV) daarentegen is hoog en varieert op volwassen leeftijd wereldwijd van 45 tot 100 procent. CMV-infecties met orgaanbetrokkenheid op volwassen leeftijd zijn vaak geassocieerd met immunodeficiëntie. Deze betreffen vaak re-activatie van latente infecties, maar ook primo-infecties komen voor. Daarnaast zijn er ziektegevallen beschreven van symptomatische CMV-infecties bij immuuncompetente patiënten. Hier beschrijven we een casus van een volwassen immuuncompetente man die zich presenteerde met een CMV-gerelateerd slokdarmulcus. In de beschouwing zal worden ingegaan op de epidemiologie, karakteristieken van gastro-intestinale manifestaties van CMV-infecties en de behandeling.

Casus

Op de spoedeisende hulp presenteerde zich een 63-jarige blanke man met een blanco voorgeschiedenis vanwege sinds een aantal weken bestaande algehele malaise, hoofdpijn en postprandiale misselijkheid en pijn in de bovenbuik. Tevens was er sprake van nachtzweeten, twee kilo gewichtsverlies in twee weken en anamnestic koorts. Patiënt was een fanatiek duursporter, maar sinds de laatste twee à drie weken was hij nauwelijks in staat om een inspanning te leveren. Patiënt werkt als technisch applicatiebeheerder. Verder heeft hij tot zijn derde levensjaar in Indonesië gewoond en daarna gedurende een paar jaar in Ethiopië in een gezin met een hoge sociaal-economische status. Er was geen sprake van recent buitenlandbezoek. Bij het lichamelijk onderzoek werd een futloze, maar niet acuut zieke man gezien met de volgende vitale parameters: temperatuur 35,8 graden Celsius, hartfrequentie 47/min, bloeddruk 101/58 mmHg,

saturatie 99 procent bij kamerlucht met een ademhalingsfrequentie van 16/min. Behoudens wat drukpijn in de onderbuik waren er geen bijzonderheden. Ook waren er geen pathologisch vergrote lymfeklieren in de hals, oksels en liezen palpabel. Het laboratoriumonderzoek toonde een CRP 18 mg/l, bezinking 18 mm/uur en een leukocytengetal van $7,1 \times 10^9$ /liter met in de marginale leukocytdifferentiatie 1+ atypische lymfocyt en trombocytengetal van 134×10^9 /liter. Het overige bloedbeeld, de nierfunctie en leverenzymen waren normaal. Wegens de onbegrepen klachten werd patiënt opgenomen. Differentiaal-diagnostisch werd gedacht aan een virale infectie (bijvoorbeeld Epstein-Barrvirus (EBV) of CMV), dan wel een maligniteit. EBV-serologie was passend bij doorgemaakte infectie (IgM kleiner dan 10 U/ml (negatief) en IgG 170 U/ml (positief)). Er werd een gastroscopie verricht, waarbij distaal in de slokdarm een streepvormig ulcus werd gezien met iets opgeworpen randen waarvan bipten voor pathologisch onderzoek werden genomen (*figuur 1*).

Verder werden een erosieve gastritis van het antrum en een oppervlakkige bulbitis gezien, waarvan ook bipten werden genomen. De maagbipten waren zonder afwijkingen en de kweken hiervan *Helicobacter pylori*-negatief. Hoewel de slokdarmbipten naast ulceratieve ontsteking

Diakonessenhuis, Utrecht, afdeling Interne Geneeskunde, B.S. Bhoelan, coassistent; thans arts-onderzoeker Universitair Medisch Centrum Groningen/Rijksuniversiteit Groningen, afdeling Hematologie, sectie Stolling. Diakonessenhuis, Utrecht, Laboratorium voor medische microbiologie en immunologie, dr. A.K. van der Bij, arts-microbioloog; afdeling Interne Geneeskunde, J.C. Dutilh, internist-infectioloog. Correspondentieadres: J.C. Dutilh (jdutilh@diakhuis.nl).

Figuur 1. Streepvormig slokdarmulcus met opgeworpen rand.



geen klassieke morfologische veranderingen lieten zien, zoals de 'uilenogen', waren de endothelcellen in het biopt bij immunohistochemie positief voor CMV (figuur 2).

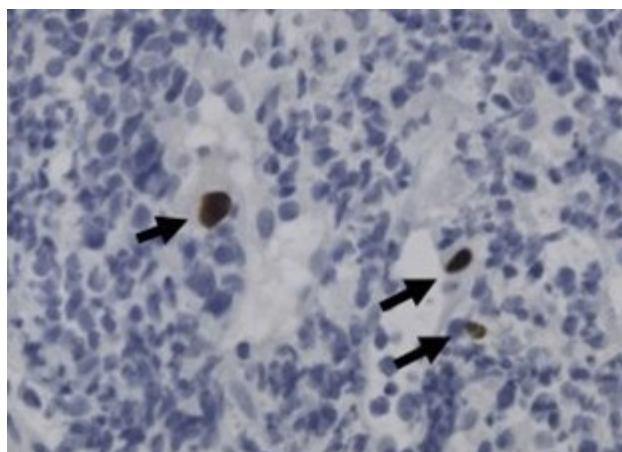
Daarnaast waren de maag- en slokdarmbiopten negatief voor PAS-diafytase, anti-HSV en schimmels. Hierop werd CMV-serologie ingezet, waarbij CMV-IgG 51,9 U/ml (positief) en CMV-IgM 67,0 U/ml (positief) waren. De aviditeitsbepaling (Vidas CMV IgG Avidity II, bioMérieux) was intermediair met een waarde van 0,57. Met kwantitatieve PCR op serum werd CMV-DNA gedetecteerd. De load was echter lager dan de detectiegrens van 50 kopieën/ml. Er kon geen goed onderscheid gemaakt worden tussen een reactivatie van latente infectie of een primo-infectie. In de beschouwing zal nader op dit onderscheid ingegaan worden. Een hiv-test en lymfocytensubtypering werden ingezet ter evaluatie van een onderliggende afweerstoornis. De hiv-test was negatief en de lymfocytensubtypering toonde een normaal CD4⁺-lymfocytengetal. Patiënt werd behandeld met valganciclovir gedurende zeven dagen wegens milde maar persisterende klachten. Hierop verbeterden de klachten.

Beschouwing

Epidemiologie van CMV-infecties

CMV-infecties komen veel voor en de wereldwijde seroprevalentie varieert van 45 tot 100 procent. De hoogste seroprevalentie wordt gevonden in Zuid-Oost Azië, Zuid-Amerika en Afrika, met gemiddeld meer dan 90 procent CMV-seropositieven onder de algemene bevolking. De

Figuur 2. Immunohistochemische kleuring voor CMV. Positieve gebieden zijn aangegeven met de pijlen.



laagste seroprevalentie bevindt zich in West-Europa en de Verenigde Staten: naar schatting 60 tot 70 procent.¹ De seroprevalentie in Nederland wordt geschat op ongeveer 45 procent op basis van de Pienter2-studie.² Onder de autochtone bevolking werd een seroprevalentie van ongeveer 40 procent gevonden en onder Westerse en niet-Westerse migranten respectievelijk 57 en 77 procent. Zowel bij immunocompetente als immunogecompromitteerde patiënten kunnen CMV-infecties symptomatisch verlopen. Invasieve CMV-infecties, zoals CMV-colitis of -retinitis, zijn echter geassocieerd met immunodeficiënties.³ Hoewel zeldzaam, kan CMV-colitis of -retinitis ook voorkomen bij immunocompetente patiënten.⁴ Immunocompetente patiënten presenteren zich echter meestal met een milder 'mononucleosisachtig' beeld.⁴ De precieze ziektelast door CMV bij de immunocompetente patiënt is echter onbekend.

Gastro-intestinale betrokkenheid bij CMV

Bij immunocompetente patiënten verloopt een CMV-infectie meestal asymptomatisch. Een 'mononucleosisachtig' beeld, lijkend op EBV-infectie, komt ook voor.³ Bij immunogecompromitteerden verloopt een CMV-infectie vaker met orgaanbetrokkenheid. Dit betreft ongeveer 10 tot 30 procent van de immunodeficiënte patiënten, afhankelijk van de etiologie van de immunodeficiëntie.⁵⁻⁷

In de literatuur zijn verscheidene casus beschreven van gastro-intestinale manifestaties van CMV-infecties. In een review van Rafailidis et al.

naar ernstige CMV-infecties bij immunocompetente patiënten was de tractus digestivus het meest betrokken orgaansysteem, waarbij een colitis het meest voorkwam.⁴ Daaropvolgend is de slokdarm het meest betrokken. CMV-infecties kunnen zich echter in de gehele mucosa van de tractus digestivus manifesteren. Patiënten presenteren zich, afhankelijk van het betrokken gastro-intestinale eindorgaan, met een breed scala aan klachten variërend van algehele malaise, koorts, misselijkheid/braken, dysfagie tot buikpijn en diarree.³

Gastro-intestinale CMV-infecties worden gekenmerkt door solitaire of multipele ulcera, pseudotumoren, erosies en mucosale hemorrhagieën of zelfs perforaties.⁸ De differentiaaldiagnose voor deze laesies is echter heel breed. Slokdarmulcera bevinden zich meestal in het midden- tot distale gedeelte.⁹ Histopathologisch kenmerken CMV-gerelateerde laesies zich door de aanwezigheid van vergrote cellen met nucleaire inclusielichaampjes ('uilenogen').¹⁰ Verschillende soorten gastro-intestinale cellen kunnen geïnfecteerd raken, maar de vasculaire endotheelcellen lijken het meest gevoelig te zijn.¹⁰

Diagnostiek

Er zijn verschillende diagnostische modaliteiten beschikbaar voor de detectie van CMV. Deze betreffen serologie, histopathologie, immunohistochemie, viruskweek, en DNA-PCR. Histopathologie is de gouden standaard voor de diagnose van een actieve orgaan-specifieke CMV-infectie, omdat deze het meest specifiek is voor de detectie van CMV-infectie en sterk correleert met de aanwezigheid van positieve PCR.^{8,10} Het nadeel is echter dat histopathologie een lage sensitiviteit heeft. Immunohistochemie en DNA-PCR hebben een betere sensitiviteit ten opzichte van histopathologie. DNA-PCR op bloed heeft echter als nadeel dat een viremie bij primo-infectie bij immunocompetente patiënten frequent negatief blijft.¹¹ Daarnaast kan DNA-PCR op een biopsie verricht worden. Bij een negatieve DNA-PCR op een biopsie is CMV-orgaanziekte uitgesloten. Een positieve PCR bevestigt echter geen orgaanziekte, omdat zowel latent als replicerend virus wordt aangetoond. Een viruskweek wordt in de praktijk niet gebruikt, vanwege de slechte correlatie met

de kliniek en de arbeidsintensiviteit. Een negatieve viruskweek sluit een CMV-infectie niet uit en positieve viruskweeken worden ook bij gezonde personen gevonden.⁸ Serologie is met name bruikbaar om een doorge maakte infectie vast te stellen. IgM kan echter tot een jaar na een primo-infectie positief blijven.⁸ Een aviditeitsbepaling kan helpen bij het inschatten hoe lang geleden een primo-infectie heeft plaatsgevonden. Een lage aviditeit is geassocieerd met een infectie tot ongeveer vier maanden geleden.

Beschouwing diagnostiek in deze casus

Met name door het gebruik van immunohistochemie is het mogelijk om al kleine hoeveelheden virus te detecteren, waarbij het discutabel is in hoeverre dit daadwerkelijk correleert met klinische infectie bij immunocompetente patiënten. CMV blijft na een primo-infectie latent achter, vooral in endotheel en macrofagen,⁸ maar dit kan ook wijzen op replicatie van het virus. 'Uilenogen' daarentegen passen bij replicatie van het virus, maar afwezigheid hiervan sluit replicatie niet uit. Het detecteren van 'uilenogen' vereist expertise van de patholoog en wordt om die reden met enige regelmaat gemist.¹² Daarbij maakt een lage viral load CMV-orgaanziekte minder waarschijnlijk maar het sluit het ook niet uit omdat een viremie betrekkelijk kort is, met name bij een primo-infectie. Daarbij waren in deze casus de IgM-antistoffen relatief hoog ten opzichte van de IgG-antistoffen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat een actieve CMV-infectie in dit geval niet uitgesloten is.

Een volgende vraag is of er sprake was van een primo-infectie of een reactivatie. In drie verschillende bloedbeelden was er sprake van een mononucleosis, wat typisch passend is bij een CMV-primo-infectie, hoewel de leverenzymen normaal waren. Onze patiënt had hierbij geen lymfadenopathie en vooral de gastro-intestinale klachten stonden op de voorgrond. In tegenstelling tot een EBV-mononucleosis, presenteert een CMV-mononucleosis zich frequenter met gastro-intestinale klachten en minder met lymfadenopathie.^{13,14}

Om een ander onderscheid te maken tussen een primo-infectie en reactivatie van een latente infectie kan de IgG-serologie herhaald worden. Doorstijgen van de IgG-titer pleit dan voor een primo-infectie. In deze casus is er niet getest op

vervolgserum en was dit achteraf ook niet meer mogelijk. Zoals eerder gezegd waren de IgM-antistoffen echter relatief hoog. In combinatie met mogelijk het klinisch beeld van een CMV-mononucleosis met gastro-intestinale manifestatie, pleit dit mogelijk meer voor een primo-infectie.

Beloop en behandeling van gastro-intestinale CMV-infectie

Het beloop van een gastro-intestinale CMV-infectie is zeer wisselend. Deze varieert van spontane remissie tot hevige klachten leidend tot gewichtsverlies of ondervoeding en zelfs mortaliteit, met name bij patiënten met ernstige comorbiditeiten (bijvoorbeeld maligniteit en renaal falen) of een onderliggende immunodeficiëntie.⁹ Primo-infecties lijken echter ernstiger te verlopen dan reactivaties.^{6,7}

Wat betreft de behandeling, wordt bij immuungecompromitteerde patiënten in het algemeen begonnen met ganciclovir intraveneus of valganciclovir per os afhankelijk van de ernst van de infectie en de absorptie.^{7,8} Bij een CMV-colitis met diarree gaat de voorkeur uit naar intraveneus behandelen totdat de diarree is opgeklard. In principe worden CMV-infecties als zelflimiterend beschouwd bij immunocompetente patiënten en is start van antivirale therapie over het algemeen niet geïndiceerd bij deze patiëntencategorie.⁴ In de gepresenteerde casus is, gezien de persisterende klachten van patiënt besloten te behandelen met valganciclovir.

Conclusie

Hoewel invasieve CMV-infecties geassocieerd zijn met immunodeficiëntie, komen deze ook voor bij immunocompetente patiënten. De tractus digestivus is een voorkeurslokalisatie voor ernstige primo-infecties bij deze groep patiënten, met name het colon en de slokdarm. In principe worden CMV-infecties als zelflimiterend beschouwd bij immunocompetente patiënten.

Dankwoord

Dank aan dr. R.J.A. Diepersloot, arts-microbioloog te Diakonessenhuis Utrecht, voor zijn intellectuele bijdrage betreffende de virologie in deze casus. Dank aan dr. J.M.H.H. van Gorp, patholoog te Diakonessenhuis Utrecht, voor het beschikbaar stellen van de microscopie beelden en de beschrijving hiervan.

Disclaimer

Er is geen belangenverstrengeling te vermelden.

Referenties

1. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20:202-13
2. Korndewal MJ, Mollema L, Tcherniaeva E. et al. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: Seroprevalence, risk factors and implications. *J Clin Virol.* 2015;63:53-8.
3. Drago F, Aragone MG, Lugani C, Rebori A. Cytomegalovirus infection in normal and immunocompromised humans. *Dermatology.* 2000;200:189-95.
4. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J.* 2008;5:47
5. Piukovics K, Terhes G, Gurbiti-Pálfi T, et al. Cytomegalovirus infection in patients with haematological diseases and after autologous stem cell transplantation as consolidation: a single-centre study. *Ann Hematol.* 2017;96:125-31.
6. Sissons JG, Carmichael A. Clinical aspects and management of cytomegalovirus infection. *J Infect.* 2002;44:78-83.
7. De la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol.* 2002;25:S1-S12.
8. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med.* 1993;119:924-35.
9. Yan Z, Wang L, Dennis J, et al. Clinical significance of isolated cytomegalovirus-infected gastro-intestinal cells. *Int J Surg Pathol.* 2014;22:492-8.
10. Patra S, Samal SC, Chacko A, Mathan VI, Mathan MM. Cytomegalovirus infection of the human gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;9:73-6.
11. Drew WL, Tegtmeyer G, Alter HJ, et al. Frequency and duration of plasma CMV viremia in seroconverting blood donors and recipients. *Transfusion.* 2003;43:309-13.
12. Mattes FM. Histopathological detection of owl-viremia in seroconverting blood donors and recipients. *Transfusional tract. J Gastroenterol Hepat J Clin Pathol.* 2000;53:612-14.
13. Diepersloot RJ, Kroes AC, Visser W, Jiwa NM, Rothbarth PH. Acute ulcerative proctocolitis associated with primary cytomegalovirus infection. *Arch Intern Med.* 1990;150:1749-51.
14. Nolan N, Hala U-A, Regunath H, et al. Primary cytomegalovirus infection in immunocompetent adults in the United States – A case series. *IDCases.* 2017;10:123-6.

Varicellazosterinfecties in Nederland en mogelijke effecten van vaccinatie

Hester de Melker, Helma Ruijs, Alies van Lier

Samenvatting

Infectie met varicellazostervirus treedt in Nederland op relatief jonge leeftijd op en leidt tot waterpokken. Het aantal huisartsconsulten en ziekenhuisopnames wegens waterpokken is dan ook het hoogst onder kinderen jonger dan 5 jaar. Complicaties zoals bacteriële superinfecties zijn reden voor ziekenhuisopname. Door reactivatie van het varicellazostervirus kan gordelroos optreden. Gordelroos treft vooral ouderen. Postherpetische neuralgie (PHN) is de meest voorkomende complicatie van gordelroos en kan soms langdurig aanhouden.

Waterpokken- en gordelroosvaccinatie worden op dit moment niet grootschalig toegepast in Nederland, maar alleen bij specifieke risicogroepen. In een aanzienlijk aantal Europese landen is waterpokkenvaccinatie opgenomen in het vaccinatieprogramma en in een beperkt aantal landen (ook) gordelroosvaccinatie voor oudere volwassenen. In landen waar waterpokkenvaccinatie wordt toegepast neemt het aantal waterpokkenpatiënten sterk af. Er is geen consensus in hoeverre een tijdelijke toename van gordelroos kan ontstaan door vermindering van circulatie van varicellazostervirus na grootschalige waterpokkenvaccinatie. In 2016 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om gordelroosvaccinatie niet op te nemen in een publiek programma of het via zorgverzekering te vergoeden. (Her)adviesing door de Gezondheidsraad ten aanzien van gordelroos (vanwege de beschikbaarheid van een nieuw subunitvaccin) en waterpokken staat op de agenda van de Gezondheidsraad.

Abstract

Varicella zoster virus (VZV) infection occurs at relatively low age in the Netherlands and leads to chickenpox. The number of general practitioners consultations and hospital admissions due to chickenpox are highest among children less than

5 years of age. Complications such as bacterial superinfection can result in hospital admission. Reactivation of the VZV causes herpes zoster. The risk of herpes zoster increases from 50 years of age onwards. Post herpetic neuralgia (PHN) is seen as most frequent complication and can have a long duration.

Vaccination against chickenpox as well as herpes zoster are not used on large scale in the Netherlands, but only for specific risk groups. In a considerable number of European countries chickenpox vaccination is incorporated in the vaccination programme for children. In a limited number of countries herpes zoster vaccination has been implemented for older adults. There is no consensus whether a temporary increase in herpes zoster occurs after decrease in circulation of VZV after large-scale vaccination against chickenpox. In 2016 the Health Council advised not to include herpes zoster vaccination in a public programme or to compensate vaccination by the health insurance.

A new advise of the Health Council on herpes zoster (as a result of new subunit vaccine) as well as on chickenpox vaccination is on the agenda of the Health Council.

Inleiding

Waterpokken komt op kinderleeftijd veelvuldig voor en is het gevolg van een primaire infectie met varicellazostervirus (VZV). Gordelroos of

Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, Epidemiologie en Surveillance, dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd Epidemiologie en Surveillance RVP, ir. E.A. van Lier, epidemioloog RVP; Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziekten Bestrijding, dr. W.L.M. Ruijs, arts infectieziektebestrijding. Correspondentieadres: dr. H.E. de Melker (Hester.de.Melker@rivm.nl).

herpes zoster wordt veroorzaakt door reactivatie van dit virus, dat latent aanwezig blijft in het zenuwstelsel na een primaire infectie. Gordelroos treft vooral oudere volwassenen. Er zijn vaccins beschikbaar ter preventie van zowel waterpokken als gordelroos. In het huidige artikel wordt na de pathogenese en epidemiologie van varicellazostervirusinfecties, ingegaan op beschikbare vaccins, werkzaamheid en effectiviteit van deze vaccins. Vervolgens wordt de infectieziektedynamiek beschreven aan de hand van modellerings- en kosteneffectiviteitsgegevens, en ten slotte het huidige vaccinatiebeleid in Nederland en internationaal.

Varicellazostervirus: pathogeen, transmissie en ziektebeeld

VZV is een alfa herpesvirus met een genoom van ongeveer 125.000 bp die coderen voor minimaal 70 unieke open reading frames (ORF's).¹ Het alfa herpesvirus heeft een stabiel genoom en kent een lage mutatiefrequentie. Het virus blijft na een primaire infectie latent aanwezig in de sensibele ganglia. Bij een reactivatie verspreidt het virus zich unilateraal via een dermatoom om gordelroos te veroorzaken. VZV kent een hoge besmettelijkheid en wordt overgebracht via druppels uit de farynx of via de huidlaesies van een patiënt met waterpokken. Overdracht bij gordelroos komt minder vaak voor omdat het virus bij een reactivatie bij een immunocompetente persoon niet via druppels uit de farynx wordt uitgescheiden. De huidlaesies zijn echter wel besmettelijk en veroorzaken bij direct contact bij niet-immune personen een primaire VZV-infectie (waterpokken).

Waterpokken

Waterpokken kenmerkt zich door een plotseling optredende gegeneraliseerde rash met huidlaesies op hoofd en romp. Op de extremiteiten treden minder huidlaesies op. Dit kan gepaard gaan met koorts en algemene malaise. De rash ontwikkelt zich over een paar dagen van vlekjes naar bultjes, blaasjes en korstjes. De diverse stadia kunnen naast elkaar optreden. De ziekteduur is ongeveer vijf tot zeven dagen bij immunocompetente personen en varieert van mild (weinig rash) tot ernstig (meer dan 1000 blaasjes).

De kans op een ernstig beloop is bij volwassenen vele malen hoger dan bij kinderen. Zij hebben een hoger risico op het ontwikkelen van ernstige varicellapneumonie. Ook kunnen bacteriële

superinfecties zoals streptokokken- en stafylokokkeninfecties optreden, die kunnen leiden tot bacteriële cellulitis, pneumonie en/of sepsis. Zeldzame complicaties zijn cerebellaire ataxie (1 op 4000) en encefalitis (1 op 10.000).

Waterpokken kan zeer ernstig of zelfs fataal verlopen bij immuungecompromitteerden met een langdurige ziekteverloop met hoge koorts, uitgebreide rash met hemorragie, pneumonie, hepatitis en encefalitis.^{1,2} Vrijwel uitsluitend bij ernstig immuungecompromitteerden kan een herhaling optreden van waterpokken.

Congenitaal varicellasyndroom (huiddefecten, oogafwijkingen en hypoplastische ledematen, al dan niet met afwijkingen van het centraal zenuwstelsel) komt voor bij kinderen van zwangeren die een primaire varicellazostervirusinfectie doormaken tijdens de zwangerschap; ongeveer 2 procent van de kinderen is aangedaan wanneer de infectie optreedt tussen de 8^e en 26^e week van de zwangerschap.¹

Gordelroos

Gordelroos ontstaat door reactivatie van VZV na een eerdere VZV-infectie waarbij het virus latent aanwezig blijft in sensibele ganglia. Gordelroos uit zich in een of meerdere dermatomen met een rash waarbij blaasjes in groepjes bij elkaar optreden. Na 10 tot 14 dagen drogen de blaasjes in tot korstjes. De patiënt krijgt veelal unilaterale radicaire pijn. Het ziektespectrum varieert van pijn zonder rash, milde rash of forse rash.¹ Postherpetische neuralgie (PHN) is de meest voorkomende complicatie waarbij pijn na het verdwijnen van de rash soms nog maanden of zelfs jaren kan aanhouden.³

Minder frequent voorkomende complicaties zijn parese, vasculopathie, meningitis, encefalitis, cerebellitis, pneumonie, hepatitis en oogziekten waaronder retinaneecrose.

Epidemiologie van waterpokken en gordelroos

Sero-epidemiologie

VZV-infecties worden in Nederland op zeer vroege leeftijd opgelopen. De seroprevalentie neemt - na het verdwijnen van maternale antistoffen in het eerste levensjaar - snel toe met de leeftijd.⁴ Serologisch onderzoek onder de Nederlandse bevolking (Pienter-project) uitgevoerd in 1995/1996 en 2006/2007 laat zien dat op driejarige leeftijd bijna 70 procent van de kinderen seropositief is. Dit neemt toe tot meer dan 95 procent onder zesjarigen. De gemiddelde leeftijd ligt daarmee lager - zo blijkt uit Europees seroprevalentie onderzoek - dan in andere Europese landen.⁵ De oorzaak hiervan is niet precies bekend, maar mogelijk speelt frequenter crèchebezoek of hogere urbanisatiegraad een rol.⁴ Op volwassen leeftijd heeft circa 99 procent antistoffen tegen VZV. De seroprevalentie onder de Nederlandse bevolking bedraagt overall 94,6 procent (0- tot 79-jarigen).⁴

Huisartsconsulten en ziekenhuisopnames

Het aantal huisartsconsulten wegens waterpokken in de periode 2010 tot 2015 bedraagt 250 tot 310 per 100.000 personen per jaar en 480 tot 530 per 100.000 personen per jaar wegens gordelroos.⁶ De incidentie van ziekenhuisopnames is eveneens iets lager voor waterpokken (1,4 tot 1,9 per 100.000 in de periode 2005 tot 2014; absoluut aantal per jaar 211 tot 231) ten opzichte van herpes zoster (1,9 tot 2,7 per 100.000; absoluut aantal per jaar 317 tot 451). De incidentie van waterpokken is zowel voor huisartsconsulten als ziekenhuisopnames het hoogste onder kinderen jonger dan 5 jaar, terwijl de incidentie van gordelroos toeneemt met de leeftijd vanaf circa 50 jaar.

Ten opzichte van andere landen is het aantal huisartsconsulten relatief laag. Dit is mogelijk gerelateerd aan een conservatiever gedrag ten aanzien van huisartsbezoek en de relatief jonge leeftijd van infectie.⁷

Statusonderzoek liet zien dat bij ziekenhuisopnames wegens waterpokken, bij circa driekwart van de patiënten sprake was van complicaties.⁸ Bacteriële superinfecties van huidlaesies (28 procent), (dreigende) uitdrogingsverschijnselen (19 procent), febrile convulsies (7 procent), pneumonie (7 procent) en gastro-enteritis (7 procent)

werden het meest frequent gevonden. Drie procent van de opgenomen patiënten had ernstige restverschijnselen. De ernst van ziekte onder de opgenomen patiënten was vergelijkbaar met die in andere landen, ondanks de lagere incidentie van ziekenhuisopnames in Nederland. Het aantal sterfgevallen volgens het CBS bedraagt voor waterpokken tussen 0 en 6 per jaar (1997 tot 2016) en voor gordelroos tussen de 13 en 33 per jaar (1997 tot 2016).⁶ Mahamud et al. vonden aan de hand van doodsoorzakenregistratie dat het aantal sterfgevallen ten gevolge van gordelroos overschat wordt.⁹ Als we hiermee rekening houden, wordt het aantal sterftegevallen ten gevolge van gordelroos geschat op 4,2 in plaats van 27 in 2016.⁴

Vaccins

Waterpokken

In de jaren 70 en 80 van de 20^e eeuw werd een VZV-vaccin ontwikkeld en klinisch getest. Het werd in Duitsland en Zweden geregistreerd in 1984. Momenteel zijn er diverse levend verzwakte vaccins beschikbaar, zowel monovalent (varicella) als in combinatie met bof, mazelen en rodehond (BMRV).¹⁰

Er zijn drie vaccins geregistreerd in Nederland. Het betreft Priorix-Tetra® (BMRV), Provarivax® (Varicella) en ProQuad® (BMRV). Priorix-Tetra is geregistreerd voor gebruik bij kinderen vanaf 11 maanden tot en met 12 jaar. De andere twee vaccins zijn geregistreerd voor gebruik bij personen vanaf de leeftijd van 12 maanden. Voor alle drie de vaccins geldt dat gebruik bij kinderen vanaf 9 maanden onder speciale omstandigheden, zoals bij een uitbraak, kan worden overwogen.¹¹

In een meta-analyse onder 40 studies bedroeg de gepoolde vaccineffectiviteit van één dosis varicellavaccin 81 procent tegen waterpokken en 98 procent tegen matige, ernstige varicella. De gepoolde vaccineffectiviteitsschatting voor twee doses met monovalent varicellavaccin was 92 procent tegen waterpokken.¹⁰

Lopez rapporteerde een afname van 85 procent van waterpokken in de Verenigde Staten vanaf 2005/2006 (invoering twee dosesschema in 2006) tot 2013/2014.¹² In Duitsland werd een afname gezien van varicellageassocieerde neurologische complicaties van 60 procent tijdens de

eerste zeven jaar na de introductie van universele varicellavaccinatie in Duitsland.¹³

Wutzler et al. rapporteren dat waterpokkenvaccins een aanvaardbaar veiligheidsprofiel hebben, wat aansluit bij de conclusie van een systematische review dat de tolerabiliteit van waterpokkenvaccins goed is, waarbij de meest voorkomende klachten bij gezonde kinderen mild zijn, zoals roodheid en rash bij de injectieplaats.¹⁴ Contra-indicaties die er vooral ook zijn doordat het een levend verzwakt vaccin is, zijn onder meer ernstige immuundeficiënties.²

Gordelroos

Er zijn twee vaccins beschikbaar tegen gordelroos. Zostavax is een levend verzwakt vaccin dat sinds 2006 is geregistreerd en kan worden toegepast in één dosis ter preventie van herpes zoster en PHN onder immuuncompetente personen van 50 jaar en ouder.¹⁵ In 2018 is een recombinant subunitvaccin geregistreerd (Shingrix) in een tweedoseschema voor personen van 50 jaar en ouder.

Zostavax

Uit een gerandomiseerde studie blijkt dat de vaccineffectiviteit van Zostavax tegen gordelroos 51,3 procent bedroeg en tegen PHN 66,5 procent.¹⁶ De effectiviteit was voor gordelroos hoger (63,9 procent) in de leeftijdsgroep 60 tot 69 jaar ten opzichte van de personen van 70 jaar en ouder (37,6 procent). De effectiviteit tegen PHN was voor beide leeftijdsgroepen vergelijkbaar.

Na een follow-up van 3,3 tot 7,8 jaar nam de vaccineffectiviteit tot 39,6 procent af voor gordelroos en 60,1 procent voor PHN. Bij langere follow-up (4,7 tot 11,6 jaar) bedroeg de effectiviteit tegen PHN 35,4 procent, terwijl er geen bescherming meer werd aangetoond na acht jaar tegen gordelroos.

Diverse andere observationele studies naar vaccineffectiviteit lieten onder 70-plussers soms een wat hogere effectiviteit zien dan in de oorspronkelijke trial. Zo werd in een Engelse studie een effectiviteit gerapporteerd van 62 procent bij zowel 70- en 71-jarigen als bij 79- en 80-jarigen tegen herpes zoster, en een effectiviteit van 88 respectievelijk 70 procent tegen PHN voor beide leeftijdsgroepen.¹⁷

Auteurs van een review over veiligheid na 10 jaar postmarketinggebruik van meer dan 34 miljoen

doses rapporteerden dat het veiligheidsprofiel gunstig was en in lijn met de klinische trials en post-registratiestudies.¹⁸ Zostavax is gecontra-indiceerd voor immuungecompromitteerde personen.

Shingrix

Een fase III-studie met een follow-up van 3,2 jaar onder meer dan 15.000 oudere volwassenen (ouder dan 50 jaar) schatte de vaccineffectiviteit van Shingrix tegen herpes zoster op 97,2 procent voor twee doses.¹⁹ Dit was onafhankelijk van de leeftijd van toediening.

Een fase III-studie onder bijna 14.000 volwassenen van 70 jaar en ouder liet een vaccineffectiviteit zien van twee doses van 89,8 procent. De effectiviteit tegen herpeszostergerelateerde complicaties was 93,7 procent en 91,6 procent, respectievelijk voor personen van 50 jaar en 70 jaar en ouder.²⁰ Na een follow-up van negen jaar werden geen doorbraakepisodes van herpes zoster gerapporteerd. Er zijn nog geen data gepubliceerd na invoering in de praktijk.

Reactogeniciteitsonderzoek binnen de trial liet zien dat bij een groot deel van de gevaccineerden (84 procent versus 38 procent in placebogroep) klachten werden gerapporteerd zoals pijn, roodheid en zwelling op de injectieplaats en spierpijn, moe zijn en hoofdpijn.¹⁹ De meeste klachten waren matig of mild en van voorbijgaande aard. Na een follow-up van 3,5 jaar was het voorkomen van ernstige klachten vergelijkbaar in de vaccin- en de placebogroep.

Mogelijke verandering dynamiek door varicellazostervaccinatie

Het VZV-vaccin zou in theorie de gordelroosincidentie kunnen beïnvloeden. Ten eerste zou er na verloop van tijd reactivatie kunnen optreden van het vaccinvirus waardoor gordelroos zou kunnen optreden bij gevaccineerde personen. In-vitrostudies laten zien dat de vaccinstam en het wildtype VZV in dezelfde mate kunnen leiden tot latentie van het virus. De vaccinstam is echter in veel mindere mate in staat tot reactivatie. Deze in-vitrobevindingen worden ondersteund door studies onder zowel immuuncompetente als immuungecompromitteerde kinderen, waarbij significant minder vaak herpes zoster optreedt onder gevaccineerde kinderen ten opzichte van kinderen die geïnfecteerd zijn met het wildtypevirus.²¹

Ten tweede zou door vermindering van viruscirculatie na grootschalige vaccinatie tegen waterpokken de kans op exogene boosting door contact met waterpokkenpatiënten kunnen afnemen.^{21,22} Dit zou dan kunnen resulteren in een tijdelijke toename van gordelroos bij de bevolking, die immers eerder een primaire VZV-infectie heeft doorgemaakt en gedurende het leven minder in contact komt met het virus, waardoor de immuniteit minder wordt gestimuleerd. Warren-Gash geeft aan dat zowel endogene als exogene boosting een rol speelt bij reactivatie maar dat de relatieve bijdragen van deze mechanismen controversieel blijven.²¹ Zo is in de Verenigde Staten in 2005 waterpokkenvaccinatie geïntroduceerd en sindsdien is er geen sterke toename van gordelroos gerapporteerd. Dit zou echter ook verklaard kunnen worden door de start met een éénodosisschema en een lage vaccinatiegraad, waardoor VZV-transmissie in stand is gebleven. Andere onderzoekers geven aan dat de rol van exogene boosting minder belangrijk is dan in eerste instantie geschat.

Met behulp van transmissiemodellen is bestudeerd wat het (mogelijke) effect is van exogene boosting op de impact van invoering van varicellavaccinatie op het voorkomen van gordelroos bij de bevolking. Na de invoering van waterpokkenvaccinatie neemt de incidentie af, terwijl de incidentie van herpes zoster zou kunnen toenemen of kan afnemen afhankelijk van de aanname met betrekking tot exogene boosting. Zonder boostingeffect is vaccinatie in Nederland waarschijnlijk kosteneffectief, terwijl met boostingeffect de invoering van waterpokkenvaccinatie niet kosteneffectief is en ook kan leiden tot gezondheidsverlies.²³ In scenario's met boosting kan er ongelijkheid ontstaan in gezondheidseffecten afhankelijk van de generatie. De gezondheidswinst zou gevaccineerde cohorten ten goede komen, maar zou gepaard kunnen gaan met extra ziektebelasting en kosten ten gevolge van gordelroos in de nog ongevaccineerde cohorten. De auteurs van een dynamische modelleringsstudie concludeerden dat in het Verenigd Koninkrijk het vaccineren van oudere volwassenen tegen herpes zoster, na invoering van waterpokkenvaccinatie, maar een deel van de toename zou kunnen voorkomen, omdat de nieuwe gordelroospatiënten jonger zijn.²⁴

Nederlandse studies naar kosteneffectiviteit van gordelroosvaccinatie met Zostavax geven aan

dat vaccinatie voor 70-jarigen de gunstigste kosteneffectiviteit laat zien. De kosteneffectiviteit is afhankelijk van de gehanteerde grenswaarde. Bij een grenswaarde van 20.000 euro werd gerapporteerd dat deze marginaal kosteneffectief²⁵ of niet kosteneffectief is.²⁶ Bij een grenswaarde van 50.000 euro is deze in beide studies wel kosteneffectief. Bovendien zal door de beperkte vaccineffectiviteit een groot deel van de ziektebelasting niet worden voorkomen.

Tot slot moeten we er alert op zijn dat varicella ernstiger verloopt bij volwassenen dan bij mensen op jonge leeftijd. Dit impliceert dat bij universele waterpokkenvaccinatie een hoge vaccinatiegraad met voldoende reductie van circulatie van belang is, om te voorkomen dat infectie pas op volwassen leeftijd optreedt.²⁷ Bij afname van immuniteit na waterpokkenvaccinatie en weinig boosting door vermindering van circulatie van het virus, zouden volwassenen die blootgesteld worden aan varicellazostervirus ook ernstige waterpokken kunnen oplopen.²⁸

Vaccinatiebeleid in Nederland en internationaal

Wutzler et al. rapporteerden dat eind 2014 in 33 landen waterpokkenvaccinatie werd aanbevolen.¹⁴ Het Europese Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) geeft aan dat in 13 lidstaten waterpokkenvaccinatie wordt aanbevolen.²⁹ In negen lidstaten geldt een algemeen vaccinatieadvies (kinderen tussen circa 12 en 23 maanden) waarbij in ongeveer de helft ook enige vorm van inhalen is geïntroduceerd. In de overige vier lidstaten is er een aanbeveling voor specifieke groepen. Volgens het ECDC wordt herpeszostervaccinatie in zes lidstaten over het algemeen aanbevolen voor volwassenen van 50 jaar en ouder.

Vaccinatie tegen waterpokken en gordelroos is in Nederland op dit moment niet opgenomen in een vaccinatieprogramma en komt ook niet in aanmerking voor vergoeding via de zorgverzekering. Vaccinatie is op eigen kosten beschikbaar binnen de individuele zorg.² In 2016 heeft de Gezondheidsraad advies uitgebracht over herpeszostervaccinatie.³⁰ Op dat moment was alleen Zostavax geregistreerd. De raad heeft geadviseerd herpeszostervaccinatie niet op te nemen in een publiek programma en ook geen

onderdeel te laten vormen van essentiële zorg. De raad was van oordeel dat de vaccineffectiviteit onvoldoende was en de duur van de bescherming te beperkt. De commissie gaf aan dat het beschikbaar komen van een nieuw vaccin een reden kan zijn om vaccinatie tegen gordelroos opnieuw af te wegen. Deze nieuwe afweging staat op de agenda van de Gezondheidsraad.

Advisering over waterpokkenvaccinatie staat eveneens op de agenda van de Gezondheidsraad. Er zijn een aantal medische risicogroepen waarvoor waterpokkenvaccinatie is geïndiceerd conform de richtlijn van NVMM en LCI.^{2,31} Dit betreft:

- seronegatieve personen (meestal kinderen) die een immuunsuppressieve behandeling zullen ondergaan;
- seronegatieve kinderen met leukemie, minimaal één jaar in volledige remissie;
- hiv-positieve kinderen die nog VZV-seronegatief zijn, voor zover zij een aantal CD4-T-lymfocyten hebben van $> 0,40 \times 10^9/l$ ($400/mm^3$);
- broertjes en zusjes van kinderen die een chemotherapiebehandeling ondergaan, die nog geen waterpokken hebben gehad;
- seronegatieve vrouwen met een zwangerschapswens om ernstige waterpokken tijdens de zwangerschap te voorkomen evenals congenitaal varicellasyndroom.

Ook zijn er beroepsgebonden risico's waarbij waterpokkenvaccinatie aan te raden is. Dit betreft:

- seronegatieve personen die werken met patiënten die een verhoogd risico op ernstige waterpokken hebben, om te voorkomen dat zij deze patiënten besmetten;
- seronegatieve volwassenen die werken met jonge kinderen ter bescherming van deze volwassenen.

Tot slot kan vaccinatie worden overwogen bij personen afkomstig uit laag-endemische gebieden als blijkt dat zij geen waterpokken hebben doorgemaakt en seronegatief zijn. In verband met het ernstigere beloop van waterpokken op volwassen leeftijd kan voor seronegatieve personen van 12 jaar en ouder waterpokkenvaccinatie worden overwogen.

Referenties

1. Gershon AA, Gershon MD. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:728-43.
2. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/waterpokken-en-gordelroos> (geraadpleegd 14 augustus 2018).
3. Oxman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. In: Arvin AM, Gershon AA, editors. *Varicella-zoster virus: virology and clinical management.* Cambridge: Cambridge University Press; 2000;246-75.
4. van Lier A, Smits G, Mollema L, et al. H. Varicella zoster virus infection occurs at a relatively young age in The Netherlands. *Vaccine.* 2013;31:5127-33.
5. Nardone A, de Ory F, Carton M, et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine.* 2007;25:7866-72.
6. T.M. Schurink-van 't Klooster, H.E. de Melker (editors). *The National Immunisation Programme in The Netherlands. Surveillance and developments in 2016-2017.* National Institute of Public Health and The Environment. RIVM Report 2017-0143.
7. van Lier A, van Erp J, Donker GA, van der Maas NA, Sturkenboom MC, de Melker HE. Low varicella-related consultation rate in the Netherlands in primary care data. *Vaccine.* 2014;32:3517-24.
8. van Lier A, van der Maas NA, Rodenburg GD, Sanders EA, de Melker HE. Hospitalization due to varicella in the Netherlands. *BMC Infect Dis.* 2011;11:85.
9. Mahamud A, Marin M, Nickell SP, Shoemaker T, Zhang JX, Bi-alek SR. Herpes zoster-related deaths in the United States: validity of death certificates and mortality rates, 1979-2007. *Clin Infect Dis.* 2012;55:960-6.
10. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137:e20153741. 11.
11. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/waterpokkenvaccinatie> (geraadpleegd 14 augustus 2018).
12. Lopez AS, Zhang J, Marin M. Epidemiology of Varicella During the 2-Dose Varicella Vaccination Program - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:902-5.
13. Streng A, Grote V, Rack-Hoch A, Liese JG. Decline of Neurologic Varicella Complications in Children During the First Seven Years After Introduction of Universal Varicella Vaccination in Germany, 2005-2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:79-86.
14. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, Gershon A, Sáfy MA, Casabona G. Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16:833-43.
15. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/gordelroosvaccinatie> (geraadpleegd 14 augustus 2018).
16. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352:2271-84.
17. Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, et al. Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. *Lancet Public Health.* 2018;3:e82-e90.
18. Willis ED, Woodward M, Brown E, et al. Herpes zoster vaccine live: A 10 year review of post-marketing safety experience. *Vaccine.* 2017;35:7231-9.
19. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372:2087-96.
20. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016;375:1019-32.
21. Warren-Gash C, Forbes H, Breuer J. Varicella and herpes zoster vaccine development: lessons learned. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16:1191-201.

22. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med.* 1965;58:9-20.
23. van Lier A, Lugnér A, Opstelten W, et al. Distribution of Health Effects and Cost-effectiveness of Varicella Vaccination are Shaped by the Impact on Herpes Zoster. *EBioMedicine.* 2015;2:1494-9.
24. van Hoek AJ, Melegaro A, Gay N, Bilcke J, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella and combined varicella and herpes zoster vaccination programmes in the United Kingdom. *Vaccine.* 2012.
25. van Lier A, van Hoek AJ, Opstelten W, Boot HJ, de Melker HE. Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in the Netherlands. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:237.
26. de Boer PT, Pouwels KB, Cox JM, Hak E, Wilschut JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination of the elderly against herpes zoster in the Netherlands. *Vaccine.* 2013;31:1276-83.
27. Germinario C, Gallone MS, Cappelli MG, Tafuri S. Clinical benefits of routine varicella vaccination for adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:1426-8.
28. Duncan JR, Witkop CT, Webber BJ, Costello AA. Varicella seroepidemiology in United States air force recruits: A retrospective cohort study comparing immunogenicity of varicella vaccination and natural infection. *Vaccine.* 2017;35:2351-7.
29. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/> (geraadpleegd 14 augustus 2018).
30. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen gordelroos. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/09.
31. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/varicella/varicella_-_startpagina.htm.

Wanneer is testen op CMV-cellulaire immuniteit zinvol?

Frans Verduyn Lunel, Greet Boland

Samenvatting

Het meten van cellulaire immuniteit tegen cytomegalovirus (CMV) na een transplantatie wordt steeds vaker toegepast maar heeft tot nu toe geen vaste plaats verworven in de routinefollow-up van transplantatiepatiënten. Idealiter kan het meten van cellulaire immuniteit helpen bij de beslissing om bij een actieve infectie met CMV antivirale behandeling te beginnen of juist een afwachtend beleid te voeren. Ook zou het kunnen helpen bij het uitvoeren van een meer geïndividualiseerd beleid voor de patiënt. De ontwikkelingen lijken veelbelovend. Er zijn inmiddels commercieel verkrijgbare testen die zijn toegepast bij patiënten die een orgaan- of een stamceltransplantatie hebben ondergaan. Er zijn diverse strategieën binnen het post-transplantatiebeleid mogelijk voor toepassing van deze testen, zoals het inschatten of een antivirale profylaxe gestaakt kan worden of het beoordelen of bij een actieve infectie antivirale therapie noodzakelijk is. De studies tot nu toe zijn echter heterogeen over methoden en gebruikte definities, zodat een uniforme benadering nu nog moeilijk aan te geven is. In individuele gevallen is het mogelijk gebleken het beleid op geleide van de resultaten van de testen aan te passen.

Abstract

An increasing number of studies of monitoring of cell mediated immunity (CMI) against cytomegalovirus (CMV) after organ- or stem cell transplantation has been published. However, measurement of CMI has not become part of the basic management in post-transplantation monitoring. Measurement of CMI should be helpful in individualizing patient management of antiviral prophylaxis or therapy after transplantation. Recent developments are promising. Tests for measurement of CMI after transplantation have become commercially available. Several applications in

post-transplantation strategies are possible such as considering whether antiviral prophylaxis can be suspended or not, or whether antiviral therapy in the presence of CMI is warranted or not. Studies of CMI are heterogeneous with respect to methodology or applied definitions. Therefore, it is difficult to recommend a universal approach for monitoring of CMI. However, in individual cases, CMI test results have been used successfully for individual patient management.

Inleiding

Het humane cytomegalovirus (CMV) is een van de belangrijkste pathogenen die een infectie kunnen veroorzaken na een orgaan- (OT) of stamceltransplantatie (SCT). CMV is een β -herpesvirus en blijft, net als andere herpesvirussen, na een primaire infectie latent aanwezig in de gastheer. Een primaire infectie kan bij voorheen gezonde personen symptomloos verlopen maar kan ook een mononucleoseachtig ziektebeeld veroorzaken. Seroprevalentie varieert tussen 30 en 90 procent.¹ Na de primaire infectie wordt CMV bij immunocompetente personen onder controle gehouden door de innate maar vooral ook de adaptieve, cellulaire immuniteit. De rol van de innate immuniteit is nog beperkt bekend.

Een specifieke cellulaire immuniteit van T-cellen tegen CMV ontstaat meestal rond de vier tot zes weken na de infectie. Deze cellulaire immuniteit is afhankelijk van interacties tussen presentatie van peptiden van CMV door antigeen presenterende cellen via het 'major histocompatibility'-complex

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, sectie Virologie, Utrecht, F.M. Verduyn Lunel, arts-microbioloog, G.J. Boland, klinisch microbioloog. Correspondentieadres: F.M. Verduyn Lunel (f.m.verduynlunel@umcutrecht.nl).

(MHC) en T-cellen specifiek gericht tegen deze epitopen.²⁻⁴ De reactiviteit tegen bepaalde CMV-peptiden kan echter verschillen per HLA-type.

CMV en transplantatie

Na een transplantatie wordt de adaptieve cellulaire immuniteit onderdrukt voor rejectieprofylaxe na een OT of profylaxe van 'graft versus host' (GVH) na een SCT. Bij een verlaagde cellulaire immuniteit kunnen latent aanwezige virussen zoals CMV reacteren. Zonder profylaxe kan 30 tot 60 procent van de ontvangers een CMV-infectie of -ziekte krijgen,⁵⁻⁷ waarbij het hoogste risico bestaat bij ontvangers die zelf seronegatief zijn (R⁻) en vervolgens een orgaan krijgen van een seropositieve donor (D⁺). Een actieve CMV-infectie na transplantatie kan symptomloos verlopen maar kan ook resulteren in orgaanschade zoals retinitis, colitis of hepatitis. Daarnaast zijn er indirecte effecten, zoals de kwaliteit van het getransplanteerde orgaan op de langere termijn, of een nadelige invloed op de weerstand tegen infecties door andere pathogenen zoals een verhoogde kans op opportunistische schimmelinfecties na een stamceltransplantatie.⁸ Om de nadelige effecten van een CMV-infectie te ondervangen kan na een orgaantransplantatie bij patiënten die een hoog risico hebben op een actieve infectie, gekozen worden uit twee strategieën, namelijk universele profylaxe met een antiviraal middel gedurende drie tot zes maanden na de transplantatie, of preëemptieve therapie onder monitoren van de viral load in het bloed.⁹ Nadelen van universele profylaxe zijn de kans op soms ernstige bijwerkingen, zoals leukopenie door onderdrukking van het beenmerg, en de extra kosten voor medicatie. Ten slotte zou door de voortdurende blootstelling aan antivirale medicatie de kans om een resistentie tegen antivirale middelen te ontwikkelen groter worden. Daarnaast blijft de mogelijkheid bestaan dat sommige ontvangers van transplantaat voldoende hebben aan een kortere profylaxe. Gezien de beperkte keuze aan antivirale middelen is dit een belangrijk nadeel. Een alternatieve strategie is om frequent de viral load in volbloed of plasma te vervolgen en preëemptieve therapie te beginnen zodra de viral load boven een vooraf gedefinieerde afkapwaarde komt. Nadeel van deze strategie is de grotere kans op een actieve CMV-infectie.

Het aanvullend monitoren van de cellulaire immuniteit tegen CMV zou kunnen helpen bij het meer individualiseren van het te voeren beleid. Het aantonen van cellulaire immuniteit zou kunnen helpen bij het voorspellen van optreden van een CMV-infectie nadat de profylaxe gestaakt wordt, of de mogelijkheid creëren om eerder antivirale profylaxe te staken. Ook zou overwogen kunnen worden om bij een CMV-infectie in aanwezigheid van een cellulaire immuniteit een afwachtend beleid te voeren zonder antivirale therapie.

Over de ontwikkeling van cellulaire immuniteit tegen CMV na een transplantatie zijn meerdere studies gepubliceerd. In dit artikel wordt vooral gekeken naar recente ontwikkelingen met het gebruik van commercieel verkrijgbare testen.

Testen

Het aantonen van specifieke cellulaire immuniteit (CMI) tegen CMV gebeurt door de reactie van T-cellen na blootstelling aan CMV-antigenen te meten. Daarvoor zijn de CMV-QuantiFERON-test (CMV-QFT)¹⁰ en enkele ELISPOT-testen (T-Track ELISPOT, Lophius Biosciences GmbH, Regensburg, en de T-SPOT.CMV test, Oxford Immunotec Ltd., UK)^{11,12} commercieel verkrijgbaar. Deze testen zijn vergelijkbaar met testen die voor de tuberculosedagnostiek gebruikt worden (respectievelijk QuantiFERON-TB en TB ELISPOT) en kunnen tot de interferon-gamma release-assays (IGRA) gerekend worden. De CMV-QFT gebruikt volbloed dat afgenomen wordt in drie verschillende buizen, waarvan één buis 22 verschillende synthetische peptiden bevat, afkomstig van zes verschillende immuundominante CMV-eiwitten.¹⁰ De eventueel aanwezige CMV-specifieke lymfocyten worden door blootstelling aan CMV-peptiden aangezet tot interferonproductie, wat vervolgens gemeten kan worden met behulp van standaard ELISA-technieken. Wanneer de lymfocyten inert zijn door immuunsuppressie zal ook de mitogeencontrole geen interferonproductie opleveren en wordt de testuitslag als onbepaald ('indeterminate') afgegeven. De CMV-QFT meet alleen de reactiviteit van CD8⁺-T-cellen vanwege de keuze van de gebruikte peptiden. Verder is de reactiviteit beperkt tot een selectie van meest voorkomende HLA-types.¹³ Dat kan betekenen dat bij gezonde personen een CMV-QFT negatief kan zijn ook al is een cellulaire immuniteit aanwezig.

Voor de ELISPOT moeten eerst de perifere bloedmonocyten (PBMC) geïsoleerd worden. Deze PBMC worden blootgesteld aan geactiveerde CMV-antigenen (IE-1 en pp65) die normaliter via antigeenpresenterende cellen als peptiden aan T-cellen gepresenteerd worden. De antigenen die in deze test aan het immuunsysteem worden aangeboden zijn echter anders geprepareerd dan de antigenen in de CMV-QFT. Deze aangepaste antigenen zetten naast CD8⁺ ook CD4⁺ en NK-cellen aan tot interferonproductie. Bij aanwezigheid van CMV-specifieke T-cellen komt interferonproductie op gang, wat zichtbaar gemaakt kan worden in een spot-ELISA.

Praktisch gezien is de CMV-QFN-test eenvoudig en goed gestandaardiseerd uit te voeren. Het testresultaat kan binnen 24 tot 48 uur bekend zijn, afhankelijk van hoe vaak de ELISA voor detectie van interferon wordt uitgevoerd. De uitvoering van een ELISPOT-test is bewerklijker en minder goed te automatiseren vanwege de celisolatie, celtelling en resultaatinterpretatie (spots tellen). Directe vergelijkingen van beide testen zijn tot nu toe alleen bij dialyse- en niertransplantatiepatiënten uitgevoerd.¹⁴⁻¹⁶ De resultaten zijn door verschillen in methodologie echter niet eenduidig, waardoor er geen voorkeur voor een van deze testen aangetoond kan worden. Beide testen meten de cellulaire immuniteit en gezien het bovenstaande wordt de keuze welke test geïmplementeerd kan worden, mede afhankelijk van de voorzieningen op en expertise van een laboratorium.

Klinische toepassingen

Pretransplantatierisico-inschatting

Enkele studies toonden een verband tussen de resultaten verkregen met CMV-QFT of een ELISPOT voorafgaande aan de transplantatie en de kans op het ontstaan van een actieve infectie met CMV na de transplantatie. Een deel van de patiënten in deze studies kreeg antivirale profylaxe en bij een deel werd de preëemptieve monitoringstrategie toegepast. Bij al deze studies werd waargenomen dat een hoge interferonuitscheiding gepaard ging met minder CMV-infecties na de transplantatie (*tabel 1*). Een deel van de analyses was gedaan op monsters afgenomen voorafgaand aan de transplantatie. Hoewel er verschillen zitten in de onderlinge observaties en toegepaste methodologie, wordt in deze

publicaties gesuggereerd dat op geleide van pretransplantatieresultaten duidelijk kan worden welke patiënt bijvoorbeeld wel of geen profylaxe hoeft te krijgen na de transplantatie.¹⁷⁻¹⁹

Gezien de diversiteit in methodologie en resultaten lijken er op dit moment nog onvoldoende concrete aanwijzingen te zijn om een risico-inschatting in de dagelijkse klinische praktijk toe te passen.

Monitoren van CMV-immuniteit na de transplantatie

CMV-seronegatieve ontvangers van organen van CMV-seropositieve donoren ontwikkelen vaak een primaire CMV-infectie na de orgaantransplantatie en zullen primaire immuniteit moeten opbouwen tegen CMV in de weken na de orgaantransplantatie. Deze primaire infecties kunnen ernstiger verlopen dan een CMV-reativatie bij CMV-positieve ontvangers. Bij een selectie van seronegatieve ontvangers van organen van een seropositieve donor was de incidentie van een CMV-infectie die gepaard ging met CMV-ziekte, lager wanneer na het staken van antivirale profylaxe de CMV-QFT positief was, vergeleken met de incidentie waar de CMV-QFT negatief of onbepaald was (respectievelijk 6,4, 22,2, en 58,3 procent, $p < .001$).²⁰ Soortgelijke waarnemingen werden gedaan bij toepassing van de T-SPOT-CMV bij patiënten die gevolgd werden na een niertransplantatie.¹² Wanneer de T-SPOT-CMV, afgenomen net voor het staken van de profylaxe, niet reactief was werd vaker een actieve CMV-infectie (al dan niet symptomatisch) aangetoond dan wanneer een positieve testreactie werd gemeten op zowel IE1 als pp65-antigenen, namelijk respectievelijk 20 versus 0 procent.

Onderscheid van patiënten die zonder antivirale therapie in staat zijn om een actieve infectie weer onder controle te krijgen

In diverse studies is aangetoond dat de CMV-infectie beter onder controle gehouden kan worden bij patiënten bij wie de testen op cellulaire immuniteit positief zijn. Bij een aantal patiënten met een allogene SCT werd de cellulaire immuniteitsontwikkeling gedurende een jaar na de SCT gevolgd²¹ met de CMV-QFT en de ELISPOT. De hoogte van de interferonproductie na stimulatie met CMV-antigenen was geassocieerd met het onder controle krijgen van de CMV-infectie, al

Tabel 1.

Transplantatie-type	CMV-beleid	CMV-detectie	Test	Aantal patiënten	Opmerkingen	Referentie
Long en nier	Longtransplantatie: profylaxe voor alle patiënten. Niertransplantatie: Profylaxe indien D ⁺ /R ⁻ en preëemptief indien R ⁺ .	PCR	CMV-QFT	44	Van de CMV-R ⁺ -patiënten met een niet-reactieve CMV-QFT en een reactieve CMV-QFT ontwikkelden respectievelijk 7/14 (50%) versus 4/30 (13%) een actieve infectie met CMV na de Tx. De combinatie D ⁺ /ontvanger plus CMV-QFT 'niet-reactief' was in een multivariate analyse significant t.o.v. de combinatie D ⁺ /ontvanger plus CMV-QFT 'reactief' (OR 10,49, CI 1,88-55,46)	17
Nier	Profylaxe voor alle R ⁻ /D ⁺ -patiënten en R ⁺ -patiënten welke ATG ontvingen. Preëemptieve behandeling bij overige R ⁺ -patiënten	pp65-antigeen	ELISPOT	137	Pretransplantatieve T-celrespons tegen IE1-eiwit was significant verschillend tussen patiënten die wel of niet een antigenemie na de Tx ontwikkelden: Respectievelijk 21,5 ± 44 en 54,4 ± 90 per 3 x 10 ⁵ PBMC's in de preëemptief behandelde groep en respectievelijk 4 ± 4,8 versus 52 ± 103 spots per 3 x 10 ⁵ PBMC's in de profylaxegroep.	18
Nier en pancreas	Preëemptieve behandeling	pp65-antigeen	ELISPOT	69	Alleen CMV-R ⁺ -patiënten. Pretransplantatieve T-celrespons tegen pp65-eiwit was significant verschillend tussen patiënten die wel of niet een antigenemie na de Tx ontwikkelden. Een actieve CMV-infectie werd waargenomen bij 15/48 (31%) patiënten indien de ELISPOT positief was (> 10 spots/2,0 x 10 ⁵ PBMC's) versus 12/21 (57%) patiënten indien de ELISPOT negatief was (< 10 spots/2,0 x 10 ⁵ PBMC's).	19

CMV-QFT = CMV-QuantIFERON-test; R+ = CMV-seropositieve ontvanger; R- = CMV-seronegatieve ontvanger; D+ = CMV-seropositieve donor; PBMC = perifere bloedmonocyten.

dan niet met antivirale therapie. Bij patiënten met een SCT bij wie de CMV-QFT drie maanden na de SCT een positief, negatief of onbepaald resultaat gaf, was bij respectievelijk 49, 0, en 10 procent geen antivirale therapie nodig. Dergelijke observaties waren er ook bij patiënten na een

OT.^{22,23} Er bestaan echter geen internationaal geldende afkapwaarden voor de viral load van CMV in bloed na een SCT of orgaantransplantatie waarboven antivirale therapie begonnen moet worden. In de praktijk stelt ieder instituut

afzonderlijk afkapwaarden vast die min of meer op de lokale situatie afgestemd zijn. Deze waarnemingen tonen wel aan dat bij aanwezigheid van cellulaire immuniteit tegen CMV na een SCT of orgaantransplantatie, niet altijd antivirale therapie nodig is en dat daarmee een afwachtend beleid gevoerd kan worden. Het blijft echter tot op heden onduidelijk boven welke waarde van de viral load in bloed antivirale therapie gestart moet worden in aanwezigheid van een reactieve CMV-QFT.

Het voorspellen van opvlamming van CMV-replicatie of CMV-ziekte

Een van de eerste publicaties over toepassing van de CMV-QFT na een allogene SCT toonde een overeenkomst tussen de reactiviteit van deze test en het optreden van een CMV-infectie. Hoewel niet beschreven werd wanneer de testen afgenomen werden na de transplantatie, werd wel een late (meer dan 100 dagen na SCT) CMV-infectie waargenomen bij patiënten bij wie het testresultaat negatief of onbepaald was.²⁴ Ook 16 seropositieve patiënten die een SCT hadden ondergaan en gedurende een jaar gevolgd werden, ontwikkelden allen een CMV-reactivatie. Patiënten bij wie de CMV-QFT voorafgaand aan of tijdens de CMV-activatie positief was, hadden een lagere viral load dan patiënten bij wie de CMV-QFT negatief was. Antivirale therapie was bij respectievelijk de CMV-QFT-positieve en CMV-QFT-negatieve categorie niet nodig in 67 en 15 procent van de gevallen.²⁵

In drie andere studies met respectievelijk 63 volwassenen en 37 en 16 kinderen die een SCT hadden ondergaan, werd een significant verband gevonden tussen een positieve ELISPOT of CMV-QFT en het optreden van een CMV-infectie.^{26,27}

In een studie met 86 niertransplantatiepatiënten die allen valganciclovir-profylaxe kregen werd het verband onderzocht tussen de resultaten van de CMV-QFT en het ontwikkelen van een CMV-infectie na het staken van de profylaxe. In een multivariate analyse bleek dat een negatieve CMV-QFT geassocieerd was met het ontwikkelen van een CMV-infectie (OR 4,2CI:1,1-15,6).²⁸ Soortgelijke verbanden werden gevonden bij andere studies met andere patiënten na een orgaantransplantatie.²⁹⁻³²

Uit deze studies blijkt dat, indien er cellulaire immuniteit tegen CMV aantoonbaar is, de kans op

CMV-activatie lager is.

Toepassing klinische praktijk

Kneidinger et al. beschreven in 2014 een patiënt die een longtransplantatie had ondergaan en vervolgens een primaire, symptomatische infectie met CMV opliep.³³ De auteurs gebruikten de resultaten van de testen op cellulaire immuniteit in hun beleid, waarbij na de ontwikkeling van immuniteit een afwachtend beleid zonder antivirale therapie werd gevoerd.

Binnen het UMC Utrecht hebben wij soortgelijke ervaringen. Een 49-jarige harttransplantatiepatiënt ontwikkelde een primaire, symptomatische infectie met CMV na het staken van profylaxe. Na maandenlange antivirale behandeling werd deze gestaakt nadat de CMV-QFT reactief werd. De viral load is spontaan gedaald en de patiënt had daarna geen CMV-gerelateerde klachten meer.

Conclusie

Het meten van cellulaire immuniteit tegen CMV na een transplantatie is vooral onderzocht bij transplantatiepatiënten. Er zijn inmiddels commercieel verkrijgbare testen die toepassing buiten referentielaboratoria toelaten. De testen lijken vooralsnog vooral behulpzaam bij het bepalen of er verhoogde kans is op CMV-activatie bij afwezigheid van aantoonbare cellulaire immuniteit, en of antivirale therapie achterwege kan blijven bij een reactivatie. De studies tot nu toe zijn echter heterogeen als het gaat om methoden en gebruikte definities, zodat een uniforme benadering nu nog moeilijk aan te geven is. Structurele toepassing van de test staat nog in de kinderschoenen. In individuele gevallen kan een test op cellulaire immuniteit tegen CMV wel behulpzaam zijn bij het bepalen van het beleid.

Referenties

1. Razonable RR, Hayden RT. Clinical Utility of Viral Load in Management of Cytomegalovirus Infection after Solid Organ Transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:703-27.
2. Egli A, Humar A, Kumar D. State-of-the-Art Monitoring of Cytomegalovirus-Specific Cell-Mediated Immunity After Organ Transplant: A Primer for the Clinician. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1678-89.
3. Sester M, Sester U, Gärtner BC, et al. Dominance of Virus-Specific CD8 T Cells in Human Primary Cytomegalovirus Infection. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2577-84.
4. Snyder CM. Buffered memory: a hypothesis for the maintenance of functional, virus-specific CD8+ T cells during cytomegalovirus infection. *Immunol Res.* 2011;51:195-204.

5. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. A prospective study of the natural cause of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2000;70:1166-74.
6. Hartmann A, Sagedal S, Hjeltnes J. The Natural Course of Cytomegalovirus Infection and Disease in Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2006;82:S15-7.
7. McDevitt LM. Etiology and impact of cytomegalovirus disease on solid organ transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63:S3-9.
8. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High Risk of Death Due to Bacterial and Fungal Infection among Cytomegalovirus (CMV)—Seronegative Recipients of Stem Cell Transplants from Seropositive Donors: Evidence for Indirect Effects of Primary CMV Infection. *J Infect Dis*. 2002;185:273-82.
9. Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation: Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14:633-41. 1
10. Walker S, Fazou C, Crough T, et al. Ex vivo monitoring of human cytomegalovirus-specific CD8+ T-cell responses using QuantiFERON®-CMV. *Transpl Infect Dis*. 2007;9:165-70.
11. Barabas S, Spindler T, Kiener R, et al. An optimized IFN- γ ELISpot assay for the sensitive and standardized monitoring of CMV protein-reactive effector cells of cell-mediated immunity. *BMC Immunol*. 2017;18:14.
12. Chanouzas D, Small A, Borrows R, Ball S. Assessment of the T-SPOT.CMV interferon- γ release assay in renal transplant recipients: A single center cohort study. *PLOS ONE*. 2018;13:e0193968.
13. Cantisán S, Rodelo-Haad C, Páez-Vega A, et al. Factors Related to the Development of CMV-Specific CD8+ T cell Response in CMV-Seropositive Solid Organ Transplant Candidates. *Am J Transplant*. 2015:715-22.
14. Abate D, Saldan A, Mengoli C, et al. Comparison of Cytomegalovirus (CMV) Enzyme-Linked Immunosorbent Spot and CMV Quantiferon Gamma Interferon-Releasing Assays in Assessing Risk of CMV Infection in Kidney Transplant Recipients. *J Clin Microbiol*. 2013;51:2501-7.
15. Banas B, Böger CA, Lückhoff G, et al. Validation of T-Track® CMV to assess the functionality of cytomegalovirus-reactive cell-mediated immunity in hemodialysis patients. *BMC Immunol*. 2017;18:15.
16. Lee H, Park KH, Ryu JH, et al. Cytomegalovirus (CMV) immune monitoring with ELISPOT and QuantiFERON-CMV assay in seropositive kidney transplant recipients. *PLOS ONE*. 2017;12:e0189488.
17. Cantisán S, Lara R, Montejó M, et al. Pretransplant Interferon- γ Secretion by CMV-Specific CD8+ T Cells Informs the Risk of CMV Replication After Transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:738-45.
18. Bestard O, Lucia M, Crespo E, et al. Pretransplant Immediately Early-1-Specific T Cell Responses Provide Protection for CMV Infection After Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:1793-805.
19. Kim S-H, Lee H-J, Kim S-M, et al. Diagnostic Usefulness of Cytomegalovirus (CMV)-Specific T Cell Immunity in Predicting CMV Infection after Kidney Transplantation: A Pilot Proof-of-Concept Study. *Infect Chemother*. 2015;47:105-10.
20. Manuel O, Husain S, Kumar D, et al. Assessment of Cytomegalovirus-Specific Cell-Mediated Immunity for the Prediction of Cytomegalovirus Disease in High-Risk Solid-Organ Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2013;56:817-24.
21. Yong MK, Lewin SR, Manuel O. Immune Monitoring for CMV in Transplantation. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:4.
22. Lisboa LF, Kumar D, Wilson LE, Humar A. Clinical Utility of Cytomegalovirus Cell-Mediated Immunity in Transplant Recipients With Cytomegalovirus Viremia. *Transplantation*. 2012;93:195.
23. Páez-Vega A, Poyato A, Rodríguez-Benot A, et al. Analysis of spontaneous resolution of cytomegalovirus replication after transplantation in CMV-seropositive patients with pretransplant CD8+IFN γ response. *Antiviral Res*. 2018;155:97-105.
24. Fleming T, Dunne J, Crowley B. Ex vivo monitoring of human cytomegalovirus-specific CD8+ T-Cell responses using the QuantiFERON®-CMV assay in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients attending an Irish hospital. *J Med Virol*. 82:433-40.
25. Bono P, Orlandi A, Zoccoli A, et al. Quantiferon CMV assay in allogeneic stem cell transplant patients. *J Clin Virol*. 2016;79:10-1.
26. Neshar L, Shah DP, Ariza-Heredia EJ, et al. Utility of the Enzyme-Linked Immunospot Interferon- γ -Release Assay to Predict the Risk of Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *J Infect Dis*. 2016;213:1701-7.
27. Paouri B, Soldatou A, Petrakou E, et al. Quantiferon-Cytomegalovirus assay: A potentially useful tool in the evaluation of CMV-specific CD8+ T-cell reconstitution in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2018;22:e13220.
28. Deborska-Materkowska D, Perkowska-Ptasinska A, Sadowska A, et al. Diagnostic utility of monitoring cytomegalovirus-specific immunity by QuantiFERON-cytomegalovirus assay in kidney transplant recipients. *BMC Infect Dis*. 2018;18:179.
29. Chierighin A, Potena L, Borgese L, et al. Monitoring of Cytomegalovirus (CMV)-Specific Cell-Mediated Immunity in Heart Transplant Recipients: Clinical Utility of the QuantiFERON-CMV Assay for Management of Posttransplant CMV Infection. *J Clin Microbiol*. 2018;56:e01040-17.
30. Sood S, Haifer C, Yu L, et al. Early viral-specific T-cell testing predicts late cytomegalovirus reactivation following liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2018;0:e12934.
31. Thompson G, Boan P, Baumwol J, et al. Analysis of the QuantiFERON-CMV assay, CMV viraemia and antiviral treatment following solid organ transplantation in Western Australia. *Pathology*. 2018;50:554-61.
32. Kneidinger N, Giessen C, von Wulffen W, et al. Trip to immunity: resistant cytomegalovirus infection in a lung transplant recipient. *Int J Infect Dis*. 2014;28:140-2.

Herpes simplexvirus en centraal zenuwstelselinfecties bij volwassenen

Fardau Anema, Ann Vossen

Samenvatting

Bij volwassenen zijn er drie soorten herpes simplexvirus (HSV)-infecties van het centraal zenuwstelsel te onderscheiden, te weten HSV-meningitis, HSV-encefalitis (HSVE) en HSV-myelitis. Deze laatste is een zeer zeldzame entiteit. HSV-meningitis en HSVE zijn twee verschillende ziektebeelden met een van elkaar te onderscheiden kliniek en een andere prognose. Bij HSVE is, gezien de aanzienlijke mortaliteit en morbiditeit, snel empirisch starten van aciclovir noodzakelijk. HSV-meningitis kent een mild beloop en een veel betere prognose, hoewel recidieven tot de mogelijkheden behoren.

Summary

In adults we recognize three kinds of Herpes simplex virus (HSV) infections of the central nervous system; HSV meningitis, HSV encephalitis (HSVE) and the very rare isolated HSV myelitis. HSV meningitis and HSVE are distinct disorders with different clinical symptoms and prognosis. HSVE is known to potentially cause significant mortality and morbidity, therefore prompt initiation of empirical therapy is crucial. HSV meningitis has a milder course although recurrences can take place.

Introductie

Herpes simplexvirus (HSV) is een dubbelstrengs DNA-virus met envelop dat relatief makkelijk van mens tot mens overgedragen wordt en levenslange infectie veroorzaakt (latentie). Regelmatig zijn mensen onbewust geïnficeerd, hebben zij geen symptomen en kan het virus ongemerkt uitgescheiden en overgedragen worden. In symptomatische gevallen uiten HSV-infecties zich bijvoorbeeld als een herpes labialis (koortslip), keratitis of genitale herpes.

We onderscheiden verschillende soorten HSV-infecties van het centraal zenuwstelsel, te weten

herpes simplexencefalitis (HSVE), HSV-meningitis en HSV-myelitis.

Pathofysiologie HSV-zenuwstelselinfecties

HSV krijgt toegang tot de gastheer via de slijmvliezen of kapotte huid, alwaar het een lokale infectie veroorzaakt. Infectie leidt tot een immunrespons van de gastheer waarbij verschillende signaalcascades in werking treden en er productie ontstaat van pro-inflammatoire cytokines. Deze gastheerrespons, vooral het aantrekken van geactiveerde leukocyten, is essentieel voor uiteindelijke viruscontrole, maar draagt ook bij aan weefseldestructie en ziektelast.¹

Na de primaire infectie komt het virus via retrograad axonaal transport in een latente fase in het neurale cellichaam van het dorsale ganglion. Tijdens reactivatie kan het virus naburige neuronen infecteren en kan het zich via de sensibele zenuwen naar de geïnnerveerde huid/slijmvliezen bewegen om daar opnieuw infectie te veroorzaken. De lokaal uitgescheiden viruspartikels zijn infectieus voor anderen.¹

Hoe HSV toegang krijgt tot het zenuwstelsel is niet precies bekend. Het tropisme van het virus voor de orbitofrontale en mesiotemporale hersenkwabben bij HSV-encefalitis maakt hematogene verspreiding onwaarschijnlijk. Mogelijke andere routes zijn retrograad transport door de nervus olfactorius of nervus trigeminus maar hiervoor zijn nog geen harde bewijzen.^{1,2} Zo liggen bijvoorbeeld de sensorische kernen van de N.

Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie, Leiden, drs. F. Anema, aios medische microbiologie, dr. Ann C.T.M. Vossen, arts-microbioloog. Correspondentieadres: drs. F. Anema (F.Anema@lumc.nl).

Tabel 1. Globale verschillen tussen HSV-meningitis en -encefalitis.

	HSV-meningitis	HSV-encefalitis
Verwekker	Overwegend HSV-2	Overwegend HSV-1
Populatie	Immuuncompetente (en immuungecompromitteerde) personen	Immuuncompetente (en immuungecompromitteerde) personen
Kliniek	Snel ontstaan; hoofdpijn, koorts, meningeale prikkeling (nekstijfheid), eventueel. fotofobie. Vaak in relatie met genitale herpes	Snel ontstaan, binnen een week; veranderde mentale toestand, cognitieve stoornissen, koorts, focale neurologische verschijnselen, insulpen
Prognose	In principe geen restverschijnselen	Aanzienlijke mortaliteit en morbiditeit
Recidieven	Met enige regelmaat gerapporteerd, meerdere recidieven mogelijk bij dezelfde persoon	Zelden

trigeminus in de hersenstam, maar is hersenstambetrokkenheid bij HSVE relatief zeldzaam.

Of HSVE veroorzaakt wordt door een primo-infectie of een reactivatie/re-infectie valt niet eenduidig te beantwoorden, waarschijnlijk kan het beide² maar overtuigende studies ontbreken. Ook bij HSV-meningitis is het aannemelijk dat beide opties mogelijk zijn. In een studie onder 40 patiënten met HSV-2-meningitis was de serologie bij 20 personen suggestief voor primo-HSV-infectie en bij de andere 20 leek het te gaan om een reactivatie.³ In deze laatste gevallen kan het theoretisch ook nog een herinfectie (met een andere stam) betreffen.

Wat wel duidelijk is, is dat zowel immuungestoorde als immuuncompetente personen een HSVE of HSV-meningitis kunnen ontwikkelen.

Encefalitis versus meningitis

Bij encefalitis is er naast een veranderde mentale toestand (zoals desoriëntatie, verwardheid, gedrags- en cognitieve stoornissen) sprake van tekenen van ontsteking van het hersenparenchym zoals koorts, insulpen en focale neurologische verschijnselen. Bij deze ontsteking van het hersenparenchym is vaak ook sprake van bijkomende ontsteking van de meningen. In dat geval wordt er gesproken van meningo-encefalitis.

Bij meningitis is er een ontsteking van de meningen, die zich uit in koorts en hoofdpijn met daarbij vaak nekstijfheid als gevolg van meningeale prikkeling. Soms is er sprake van fotofobie en misselijkheid en/of braken. Een belangrijk verschil met encefalitis is het ontbreken van focale neurologische verschijnselen en cognitieve afwijkingen. Daarnaast werd in het Verenigd Koninkrijk onder 231 virale meningitiden geen enkele insult gezien. Dit was soms wel het geval bij meningitis met een bacteriële of onbekende verwekker.⁴

Encefalitis kan ontstaan als gevolg van infecties, maar kan ook post-infectieus optreden, in het kader van auto-immuunziekten of als paraneoplastisch syndroom.⁵

In 32 tot 75 procent van de gevallen van encefalitis wordt, ondanks uitgebreid diagnostisch onderzoek, geen verwekker gevonden.^{5,6} Van de bewezen encefalitiden is het merendeel viraal.^{5,6}

In studies tussen 2000 en 2015 was in de meeste omliggende Europese landen HSV de meest gevonden virale verwekker gevolgd door varicellazostervirus. Andere, minder vaak voorkomende verwekkers zijn enterovirus (met name in Azië), arbovirussen, 'tick-borne encephalitis' virus, japanse-encefalitisvirus, en west-nijlvirus.⁶

Meningitis wordt in de meerderheid van de

gevallen veroorzaakt door een virus, hoewel ook een aanzienlijk deel onbegrepen blijft. In een recente multicentrische observationele studie uit het Verenigd Koninkrijk bleek het merendeel van de virale meningitiden bij personen van 16 jaar en ouder te berusten op een enterovirus (20 procent) gevolgd door HSV-2 (8 procent) en VZV (7 procent). Andere, minder vaak voorkomende verwekkers waren HSV-1, EBV, CMV, mazelen en bof.⁴

HSV-encefalitis

HSV-encefalitis is geen typische ziekte van immuungecompromitteerde personen. Het kan uiteraard ontstaan tijdens immuundeficiëntie maar zeker ook bij immunocompetente personen. Er wordt een hogere incidentie gezien bij personen onder de 20 jaar en boven de 60 jaar.⁷

De methodologie in de epidemiologische studies naar HSVE varieert. De incidentie van HSVE wordt desondanks geschat op 2,2 tot 4,3 per miljoen inwoners per jaar.^{6,8}

Onder immunocompetente personen wordt meer dan 90 procent van de HSVE veroorzaakt door HSV-type 1.¹

Klachten van HSVE ontstaan vrij acuut, binnen een week, en de infectie is vaak gelokaliseerd in de (fronto)temporale hersenkwabben. In sommige gevallen is sprake geweest van prodromale verschijnselen suggestief voor bovensteluchtweginfectie of andere systemische infectie. Bij immuungecompromitteerde patiënten ontbreken deze prodromale verschijnselen veelal en staan ook de focale neurologische verschijnselen doorgaans minder op de voorgrond. De omvang van de afwijkingen op beeldvorming is vaak uitgebreider en bevindt zich dikwijls ook buiten de typische temporale kwabben. Ook wordt bij immuungecompromitteerde personen minder vaak pleiocytose gezien in de liquor.¹

Bij een virale encefalitis (evenals bij HSVE) wordt in ongeveer 10 procent van de gevallen geen afwijking gevonden in de liquor.^{5,9,10} Meestal is er echter een milde lymfocyttaire pleiocytose (tot 500 cellen/mm³) met vaak ook een mild tot matig verhoogd eiwit. Vroeg in het ziektebeeld overheersen soms de polymorfonucleaire cellen. Ook kunnen rode bloedcellen in de liquor gezien worden als gevolg van intracerebrale bloedingen. Een verlaagd glucosegehalte in de liquor is een

ongebruikelijke bevinding bij virale encefalitis en kan duiden op een bacteriële oorzaak.^{5,10}

Vooralsnog blijkt uit epidemiologische studies geen van de (combinaties van) symptomen specifiek te zijn voor HSVE. Op basis van liquorbepalingen kan eventueel onderscheid gemaakt worden tussen verschillende virale verwekkers. Bij verdenking op encefalitis moet dus met diverse verwekkers rekening worden gehouden.¹

De bevinding van herpetische huidlaesies tijdens een encefalitis hoeft niet direct te impliceren dat HSV eveneens de verwekker van de encefalitis is, aangezien HSV-reativatie ook kan optreden bij andere (CZS-)infecties.⁵

Aanvullend onderzoek HSVE

MRI is sensitiever en specifieker dan CT en verdient dus de voorkeur bij beeldvormend onderzoek in geval van HSVE. Bij verdenking op HSVE kiest men diffusiegewogen MRI om vroege afwijkingen aan te kunnen tonen. Bij meer dan 90 procent van de PCR-bewezen HSV-encefalitiden zijn uiteindelijk afwijkingen zichtbaar op MRI. Dit betreft dan met name oedeem en bloedingen in de (fronto)temporale kwabben.^{5,10} De betrokkenheid van de bilaterale temporaalkwab is uiterst suggestief voor HSVE maar ontstaat mogelijk pas later in het ziektebeloop.¹

EEG is een sensitieve methode om cerebrale dysfunctie aan te tonen en kan al vroeg in het beloop van encefalitis afwijkingen laten zien, zelfs wanneer MRI nog een normaal beeld geeft. Bij HSV-encefalitis kunnen vanaf dag twee na het ontstaan van symptomen vrij typische afwijkende patronen gezien worden in de temporale kwabben. Dit betreft 'sharp and slow wave complexes' die plaatsvinden met een interval van twee tot drie seconden. Verder zijn de bevindingen op EEG niet-specifiek.⁵

Microbiologische diagnostiek HSVE

De gouden standaard voor HSVE-diagnostiek was PCR op hersenbiopsiemateriaal, maar dit is geen wenselijk diagnosticum. PCR op liquor is de hedendaagse gouden standaard.

De aanwezigheid van HSV-DNA in de liquor is in principe bewijzend voor infectie. Voor HSVE is de sensitiviteit en specificiteit van PCR op liquor respectievelijk 96 tot 98 procent en 95 tot 99 procent bij volwassenen, waarbij men er op bedacht moet zijn dat bij een celgetal van minder dan 10 leukocyten/mm³ of bij een traumatische liquorafname (dus 'gecontamineerd' met bloed en hemoglobine-afbraakproducten), er een grotere kans is op een foutnegatieve PCR.^{5,9} Foutpositieve resultaten kunnen met name ontstaan door contaminatie vanuit andere positieve monsters.

De PCR op liquor kan bij een HSVE doorgaans positief blijven tot ten minste één week na de start van behandeling maar kan vroeg in het beloop nog negatief zijn.¹² Het wordt daarom aanbevolen om bij een hoge klinische verdenking op HSVE maar initieel negatieve PCR, deze diagnostiek te herhalen één tot drie dagen nadat de therapie is gestart (dus op dag 2 tot 4).^{5,12,13}

Therapie HSVE

Sinds het gebruik van antivirale therapie, in de vorm van aciclovir, is de mortaliteit aanzienlijk verminderd, van voorheen soms wel 70 procent tot momenteel ongeveer 5 tot 20 procent.⁶ Een voorspeller voor een slechtere uitkomst is onder andere de duur van symptomen tot aan de aanvang van de behandeling. Daarom moeten alle patiënten met klinische verschijnselen passend bij encefalitis empirisch behandeld worden met aciclovir.

Verder is er in het beloop van HSVE een grote plaats voor ondersteunende behandeling bij klinische uitingen als insulten en intracranieële drukverhoging.

De SWAB adviseert als behandeling van HSV-encefalitis om aciclovir i.v. 3 dd 10 mg/kg gedurende 10 tot 14 dagen te geven. Zowel de richtlijn van de Infectious Diseases Society of America (IDSA) als van de French Infectious Diseases Society (SPILF) adviseert een therapieduur van 14 tot 21 dagen.^{5,13} Er wordt hierbij gewezen op de geschatte recidiefkans van 5 tot 8 procent bij kinderen die 10 dagen behandeld waren en op een casus uit 1988 van een volwassene met een

verondersteld recidief na tiendaagse behandeling.^{14,15} Een negatieve PCR-uitslag aan het eind van HSVE-therapie is geassocieerd met een betere uitkomst. Toch valt te overwegen bij patiënten die geen overduidelijke klinische respons laten zien, een PCR-onderzoek op liquor te herhalen en bij een positief resultaat de therapieduur te verlengen.⁵

Bij verdenking op HSVE en bij herhaling van de negatieve PCR kan volgens de IDSA-richtlijn de aciclovir-behandeling worden gestaakt.⁵

HSV kan onder therapiedruk resistentie ontwikkelen tegen (val)aciclovir. Bij immunocompetente personen die geen 'voorbehandeling' hebben gehad, hoeft geen rekening gehouden te worden met resistentie. Bij immunogecompromitteerde personen die langdurig (val)aciclovir-profylaxe gekregen hebben, wordt de HSV-resistentie voor aciclovir in mucocutane laesies geschat op 5 tot 25 procent.¹⁶ Centralezenuwstelselinfecties met een aciclovir-resistente HSV-stam zijn echter uitermate zeldzaam.¹⁷ Bij aciclovir-resistente HSV zou men kunnen kiezen voor foscarnet (SWAB; bij aciclovir-resistentie foscarnet i.v. 2 dd 90 mg/kg gedurende minimaal 10 dagen).

Corticosteroiden toevoegen?

Het effect van het toevoegen van corticosteroiden aan de antivirale therapie van HSVE is onderzocht in een niet-gerandomiseerde retrospectieve studie (2005) onder 45 personen met een HSVE die behandeld werden met aciclovir. In deze studie werden slechtere uitkomsten gezien onder personen die geen corticosteroiden hadden gekregen.¹⁸

De enige multicentrische, placebogecontroleerde, gerandomiseerd-gecontroleerde studie om het effect van aciclovir met en zonder corticosteroiden te onderzoeken, is helaas stopgezet vanwege te weinig inclusies.¹⁹

Bij dierstudies vond men aanwijzingen dat corticosteroiden beter pas later in het ziektebeloop begonnen konden worden. Dan zou het kunnen bijdragen aan de symptomatische therapie, vooral wanneer bijvoorbeeld sprake is van aanzienlijk hersenoedeem.^{6,7}

Gevolgen HSVE

Vóór het gebruik van aciclovir was de mortaliteit bij HSVE ongeveer 70 procent.⁵ Op dit moment wordt de mortaliteit geschat op 5 tot 20 procent.^{6,8} Ook de morbiditeit in de vorm van cognitieve en neurologische restafwijkingen is aanzienlijk. Een studie rapporteert bijvoorbeeld dat slechts 20 procent van de patiënten zijn of haar normale werk kan hervatten, en een andere meldt dat 40 procent van de overlevenden kampt met matig tot ernstige restafwijkingen of zelfs in een vegetatief stadium verkeert.²⁰⁻²²

Voorspellers van een slechtere uitkomst zijn met name een leeftijd van jonger dan 30 jaar, een glasgowcomascore lager dan 6 en de duur van symptomen tot de aanvang van de behandeling.^{5,13,19}

Recidieven na initieel herstel zijn gemeld in soms wel 25 procent van de HSVE-gevallen.²³ Bij deze episodes wordt zelden HSV-DNA in de liquor aangetoond, waardoor het doet denken aan een postviraal immuungemediateerde encefalitis. Verondersteld wordt dat deze 'recidieven' berusten op auto-antistoffen tegen onder andere de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor.^{23,24}

HSV-meningitis

HSV-meningitis, geschaard onder de aseptische meningitiden, kan voorkomen bij zowel immuuncompetente als immuungecompromitteerde personen. Het wordt doorgaans veroorzaakt door HSV-2; slechts in enkele gevallen wordt HSV-1 als verwekker gevonden.^{3,4,25}

In Denemarken was de berekende incidentie van HSV-meningitis in de periode van januari 2015 tot juni 2016 0,7/100.000 inwoners per jaar;²⁶ daarmee komt het beduidend vaker voor dan HSVE.

Een opmerkelijk gegeven is dat HSV-meningitis in de gezonde populatie vaker bij vrouwen lijkt voor te komen dan bij mannen.^{3,4,25,27,28}

Bij HSV-meningitis presenteren patiënten (veelal in de leeftijd van 25 tot 40 jaar)^{4,25,27} zich met symptomen van meningitis (zie 'encefalitis versus meningitis'). Er wordt gemiddeld genomen een hogere cel telling in de liquor gezien dan bij HSV-encefalitis.^{25,27} Daarnaast is doorgaans sprake van (matig) verhoogd eiwit en een normaal tot iets verlaagd glucose.

Regelmatig worden voorafgaand aan of tijdens

de meningitis mucocutane (veelal genitale) herpetische laesies gezien.^{3,27,28} Omdat het retrospectieve studies betreft en de beoordeling van aanwezigheid van genitale herpes bij vrouwen een speculumonderzoek vereist (wat niet standaard uitgevoerd wordt op de SEH) is het echter goed mogelijk dat dit fenomeen ondergerapporteerd is.

Tijdens de meningitis kunnen er tekenen zijn van myel(oradicul)itis, hetgeen zich bijvoorbeeld uit in blaasparese en/of paresthesie van de billen en onderste ledematen;³ dit staat ook wel bekend als het syndroom van Elsberg. Een op zichzelf staande HSV-myelitis is een zeldzame entiteit maar kan zeer indrukwekkend verlopen.²⁹

HSV(-2)-meningitis wordt beschouwd als een doorgaans milde, zelflimiterende vorm van meningitis met weinig klinische consequenties nadien. In sommige gevallen kan sprake zijn van vermoeidheid of moeite met concentreren.^{3,4,26}

Daarnaast is een bekend fenomeen na een HSV-meningitis het recidief. Toen de diagnostische technieken nog niet zo vergevorderd waren stond dit bekend als 'benign recurrent lymphocytic meningitis' of 'Mollaret's meningitis'.

In drie retrospectieve studies werden recidieven gezien bij ongeveer 19 procent van de HSV-meningitispatiënten.^{3,25,28} Ook kunnen andere symptomen recidiveren, zoals hoofdpijnaanvallen (waarvoor weer ziekenhuispresentatie) en neurologische klachten passend bij myel(oradicul)itis zoals blaas- en bilparese.³

Diagnostiek HSV-meningitis

Beeldvorming wordt vaak niet verricht, maar als het wel verricht wordt, zijn er in de meeste gevallen geen afwijkingen te zien.²⁷ PCR op liquor is gouden standaard voor de diagnose HSV-meningitis. Data over de sensitiviteit en specificiteit ontbreken.

Therapie HSV-meningitis

Iemand met HSV-meningitis knapt vaak snel op, soms ook zonder antivirale therapie.³⁰ Onder gezonde personen met HSV-meningitis werd in een retrospectieve observationele studie onder 42 PCR-bewezen HSV-meningitiden geen verschil gezien in restverschijnselen tussen wel of geen antivirale therapie, aangezien er in zijn geheel geen restverschijnselen vastgesteld werden in deze immunocompetente groep. Wel werd een significant effect gezien in de groep immungecompromiteerde personen, waarbij er in de behandelde groep minder restverschijnselen vastgesteld werden.²⁵

Er is geen eenduidige richtlijn voor de behandeling van HSV-meningitis, maar gezien bovenstaande bevindingen is het wenselijk om HSV-meningitis bij gestoorde immuniteit te behandelen met aciclovir. Ondanks het gebrek aan bewijs zal ook bij immunocompetente personen veelal met antivirale behandeling worden begonnen.

Conclusie

HSVE en HSV-meningitis zijn twee verschillende ziektebeelden (*tabel 1*). Er kan er nog geen zekere uitspraak gedaan worden over de precieze ontstaanswijze. De mortaliteit en morbiditeit als gevolg van HSVE is nog aanzienlijk en het is de vraag of het al dan niet toevoegen van corticosteroïden die kunnen verbeteren. Enerzijds blijft vroegtijdig starten van antivirale therapie bij HSVE een belangrijk uitgangspunt. Anderzijds zou het welkom zijn wanneer op basis van klinische en/of biochemische markers beter kan worden voorspeld of er een reële kans is op HSVE. Op deze manier zou overdiagnostiek en overbehandeling tegengegaan kunnen worden.

Voor HSV-meningitis blijft de vraag bestaan of antivirale behandeling geïndiceerd is bij immunocompetente personen. Om medisch-ethische redenen zal dit niet eenvoudig onderzocht kunnen worden, met daardoor mogelijk onnodige opnames en behandeling tot gevolg.

Referenties

1. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics*. 2016;13:493-508.
2. Menendez CM, Carr DJJ. Defining nervous system susceptibility during acute and latent herpes simplex virus-1 infection. *J Neuroimmunol*. 2017;308:43-9.
3. Aurelius E, Forsgren M, Gille E, Sköldenberg B. Neurologic morbidity after herpes simplex virus type 2 meningitis: a retrospective study of 40 patients. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:278-83.
4. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, et al. UK Meningitis Study Investigators. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:992-1003.
5. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;47:303-27.
6. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect*. 2017;47:221-235.
7. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol*. 2007;6:1015-28.
8. Jørgensen LK, Dalgaard LS, Østergaard LJ, Nørgaard M, Mogens TH. Incidence and mortality of herpes simplex encephalitis in Denmark: A nationwide registry-based cohort study. *J Infect*. 2017;74:42-9.
9. Whitley RJ. Herpes simplex virus infections of the central nervous system. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21:1704-13.
10. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes*. 2004;11 Suppl 2:57A-64A.
11. Domingues RB, Fink MC, Tsanaclis AM, et al. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci*. 1998;157:148-53.
12. Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis*. 2004;1:169-78.
13. Goulenok T, Buzelé R, Duval X, Bruneel F, Stahl JP, Fantin B. Management of adult infectious encephalitis in metropolitan France. *Med Mal Infect*. 2017;47:206-20.
14. Valencia I, Miles DK, Melvin J, et al. Relapse of herpes encephalitis after acyclovir therapy: report of two new cases and review of the literature. *Neuropediatrics*. 2004;35:371-6.
15. VanLandingham KE, Marsteller HB, Ross GW, Hayden FG. Relapse of herpes simplex encephalitis after conventional acyclovir therapy. *JAMA*. 1988;259:1051-3.
16. Chen Y, Scieux C, Garrait V, et al. Resistant herpes simplex virus type 1 infection: an emerging concern after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2000;31:927-35.
17. Inagaki T, Satoh M, Fujii H, et al. Acyclovir sensitivity and neurovirulence of herpes simplex virus type 1 with amino acid substitutions in the viral thymidine kinase gene, which were detected in the patients with intractable herpes simplex encephalitis previously reported. *Jpn J Infect Dis* 2018;Epub ahead of print.
18. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1544-9.

19. Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, et al; GACHE Investigators. Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-simplex-virus-encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial. *BMC Neurol*. 2008;8:40.
20. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2002;35:254-60.
21. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:321-6.
22. Gordon B, Selnes OA, Hart J Jr, Hanley DF, Whitley RJ. Long-term cognitive sequelae of acyclovir-treated herpes simplex encephalitis. *Arch Neurol*. 1990;47:646-7.
23. Armangue T, Spatola M, Vlagea A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2018;17:760-72.
24. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:327-33.
25. Noska A, Kyrillos R, Hansen G, Hirigoyen D, Williams DN. The role of antiviral therapy in immunocompromised patients with herpes simplex virus meningitis. *Clin Infect Dis*. 2015;60:237-42.
26. Bodilsen J, Storgaard M, Larsen L, et al; DASGIB study group. Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: a prospective nationwide observational cohort study (DASGIB). *Clin Microbiol Infect*. 2018; online ahead of print.
27. Miller S, Mateen FJ, Aksamit AJ Jr. Herpes simplex virus 2 meningitis: a retrospective cohort study. *J Neurovirol*. 2013;19:166-71.
28. Omland LH, Vestergaard BF, Wandall JH. Herpes simplex virus type 2 infections of the central nervous system: A retrospective study of 49 patients. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:59-62.
29. Nardone R, Versace V, Brigo F, et al. Herpes Simplex Virus Type 2 Myelitis: Case Report and Review of the Literature. *Front Neurol*. 2017;8:199.
30. Kaewpoowat Q, Salazar L, Aguilera E, Wootton SH, Hasbun R. Herpes simplex and varicella zoster CNS infections: clinical presentations, treatments and outcomes. *Infection*. 2016;44:337-45.

Pre- en perinatale infectie met cytomegalovirus en varicellazostervirus

Ann Vossen

Samenvatting

Cytomegalovirus (CMV) en varicellazostervirus (VZV) kunnen worden overgedragen van moeder op (ongeboren) kind. Prenatale CMV-infectie kan leiden tot congenitale CMV-infectie bij het kind, hetgeen wereldwijd de meest voorkomende congenitale infectie is. Van de levendgeboren kinderen in Nederland heeft 0,5 procent congenitale CMV-infectie, die veelal asymptomatisch is bij geboorte. In totaal zal 12 tot 17 procent van de kinderen met congenitale CMV-infectie langetermijngevolgen ondervinden, zoals gehoorverlies en psychomotorische retardatie. De prenatale en postnatale interventiemogelijkheden zijn helaas nog beperkt. Postnatale CMV-infectie komt frequent voor, maar leidt zelden tot symptomen en heeft geen langetermijnconsequenties. Prenatale VZV-infectie komt in Nederland zelden voor, wegens de hoge VZV-seroprevalentie. Indien waterpokken in de eerste 20 weken van de zwangerschap optreedt, is er een kleine kans (minder dan 1 procent) dat dit leidt tot vruchtdood of het congenitale varicellasyndroom. Ook perinatale VZV-infectie is zeldzaam, maar kan in de periode van vijf dagen vóór tot twee dagen ná de bevalling leiden tot een levensbedreigende gedissemineerde neonatale infectie. Ter preventie van ernstige pre- en perinatale VZV-infectie wordt geadviseerd om zwangeren zonder VZV-IgG na contact met waterpokken varicella-immunoglobulinen toe te dienen.

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) and varicella zoster virus (VZV) may be transmitted from mother to child in the prenatal and perinatal period. Prenatal CMV infection may lead to congenital CMV infection in the child, which is the most common congenital infection worldwide. The birth prevalence of congenital CMV infection in the Netherlands is 0.5 percent. Although most children have no

symptoms at birth, around 12 till 17 percent will suffer from long term impairment, such as hearing loss and developmental delay. Unfortunately, the preventive and therapeutic possibilities are limited. Postnatal CMV infection occurs frequently, is mostly asymptomatic and does not have long-term consequences. Prenatal VZV infection is rare in the Netherlands, due to the high VZV seroprevalence. If primary VZV infection occurs during the first 20 weeks of pregnancy, the chance of stillbirth or congenital varicella syndrome is small (< 1 percent). Also perinatal VZV infection is rare, but if the infection takes place in the period from 5 days before until 2 days after delivery, the child may suffer from a life-threatening generalised neonatal infection. In order to prevent severe pre- or perinatal VZV infection, a non-immune pregnant woman should be offered varicella immunoglobulins after contact with a person with chickenpox.

Inleiding

Binnen de familie van de humane herpesvirussen zijn er meer virussen die kunnen worden overgedragen van moeder naar (ongeboren) kind en aanleiding kunnen geven tot een prenatale of intra-uteriene dan wel een perinatale infectie.

Bij een prenatale infectie vindt na een maternale infectie overdracht van het virus plaats via de placenta naar de foetus. Bij de pasgeborene spreken we dan van een congenitale infectie. Cytomegalovirus (CMV) is wereldwijd de meest voorkomende oorzaak van congenitale infecties. Ook varicellazostervirus (VZV) kan leiden tot

Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie, Leiden, dr. A.C.T.M. Vossen, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: dr. A.C.T.M. Vossen
(a.vossen@lumc.nl).

congenitale infecties, met als uiting vruchtdood of het congenitale varicellasyndroom (CVS). En in zeer zeldzame gevallen is een intra-uteriene infectie met herpes simplex virus (HSV) beschreven.

Naast intra-uteriene infecties kunnen deze virussen, HSV, VZV en CMV, ook perinatale (of postnatale) infecties veroorzaken, waarbij met name HSV- en VZV-infecties tot ernstige neonatale ziekte aanleiding kunnen geven. Gezien het recente overzichtsartikel van neonatale herpessimplexvirus infecties in het NTMM zal de aandacht nu uitgaan naar CMV- en VZV-infecties.¹

Cytomegalovirus

Epidemiologie

Verticale transmissie van CMV kan zowel optreden na primaire CMV-infectie als na CMV-reïnfectie of reactivatie. De seroprevalentie onder Nederlandse vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd is ongeveer 40 procent.² De geschatte seroconversiekans bij seronegatieve zwangeren varieert tussen 1 en 7 procent, afhankelijk van de risico's in de bestudeerde populatie.³ De verticale transmissiekansen bij een primo-infectie hangen af van het trimester van infectie met een kans van ongeveer 16 procent bij maternale infecties in de periconceptieperiode, 35 procent in het eerste trimester, 40 procent in het tweede en 65 procent in het derde trimester.⁴ Hierbij moet gezegd worden dat vooral infectie in de eerste helft van de zwangerschap de langetermijnschade veroorzaakt. Over reïnfectie-/reactivatiekansen tijdens de zwangerschap is veel minder bekend, mede omdat dit lastig is vast te stellen. Ook de daadwerkelijke verticale transmissiekansen zijn onduidelijk.⁵ De eerder beschreven 'verticale transmissiekans' van 1,4 procent is eigenlijk de kans op congenitale CMV-infectie (cCMV) bij een seropositieve populatie.⁶ Al met al is inmiddels duidelijk dat van alle kinderen geboren met cCMV in Nederland minstens 50 procent het gevolg is van een reïnfectie/reactivatie.⁷ Het is niet duidelijk hoe vaak een intra-uteriene CMV-infectie aanleiding geeft tot intra-uteriene vruchtdood en miskraam. De geboorteprevalentie van cCMV, dat wil zeggen het percentage van levendgeborenen met cCMV, is in Nederland 0,5

procent.⁸ Met bijna 170.000 levendgeborenen kinderen (2017, NL) betekent dit dat er jaarlijks 850 kinderen worden geboren met cCMV. De geboorteprevalentie varieert sterk wereldwijd, van zo'n 0,2 procent in bepaalde geïndustrialiseerde landen tot wel 6 procent in ontwikkelingslanden.⁹

Kliniek, diagnostiek, behandeling en preventie

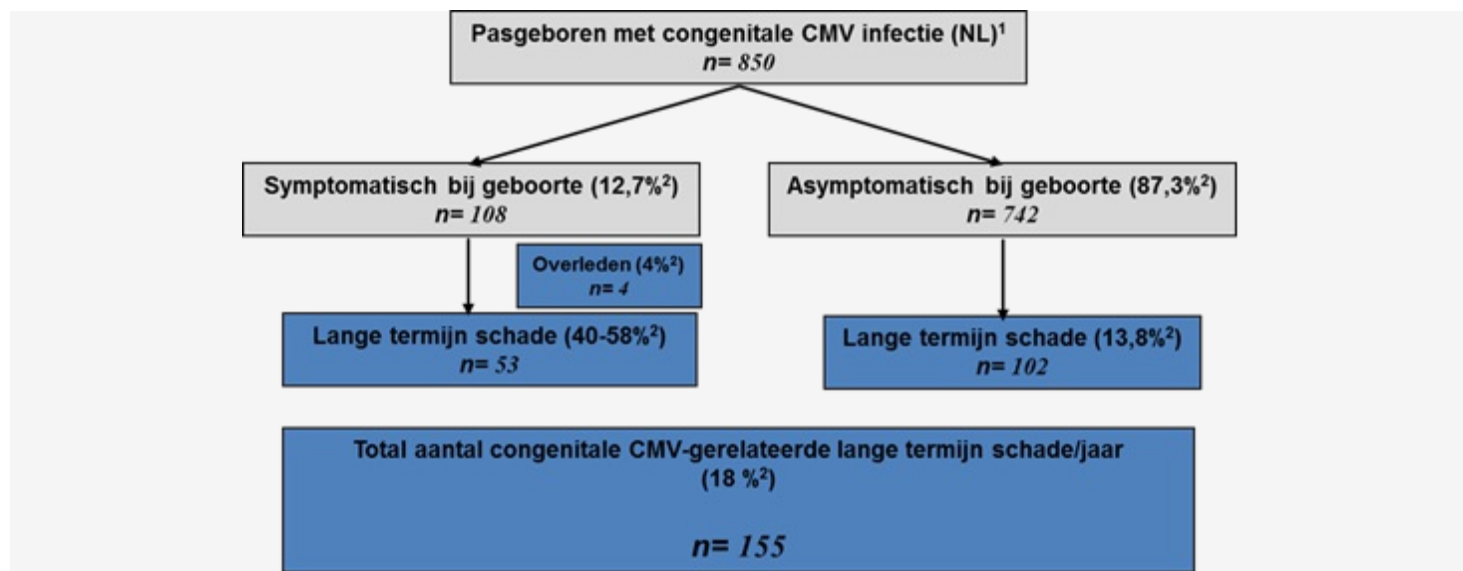
Kliniek van congenitale CMV-infectie

Foetale infectie kan gedetecteerd worden met foetale beeldvorming, zoals echoscopie of MRI. Hoe frequent welke afwijkingen aantoonbaar zijn, is onduidelijk en hangt onder andere af van het tijdstip van de beeldvorming. Foetale infectie kan zich uiten met echodense darmen, maar ook als intra-uteriene groeiretardatie of hydrops foetalis. Intracerebrale afwijkingen kunnen variëren van milde ventriculomegalie tot polymicrogyrie.¹⁰

De meeste kinderen met cCMV zijn asymptomatisch bij geboorte, naar schatting 87 procent.^{11,12} Symptomen in de neonatale periode kunnen mild zijn en worden makkelijk over het hoofd gezien. De symptomen passend bij cCMV kunnen klinisch aantoonbaar zijn, zoals prematuriteit, dysmaturiteit, microcefalie, hepatosplenomegalie, icterus en petechiën of purpura. Andere verschijnselen zijn te vinden bij laboratorium- of aanvullend onderzoek, zoals trombocytopenie, leverenzymstijging, geconjugeerde hyperbilirubinemie, afwijkingen bij cerebrale beeldvorming (echo, MRI) en sensorineuraal gehoorverlies. Slechts zelden wordt de gegeneraliseerde 'cytomegalic inclusion disease' waargenomen, waarbij er sprake is van multi-organbetroffenheid met slechte prognose.

Langetermijnschade kan bestaan uit meestal ernstig uni- of bilateraal gehoorverlies, algehele ontwikkelingsachterstand, waarbij zowel de taal/spraak, het leervermogen als de motorische ontwikkeling vertraagd kunnen zijn, slechtziendheid en neurologische verschijnselen, zoals epilepsie of cerebrale parese. Van de kinderen die symptomatisch waren bij geboorte zal ongeveer de helft langetermijnschade ondervinden.^{11,12} Belangrijk is dat naar schatting ook 13,5 procent van de asymptomatische kinderen langetermijngevolgen zal hebben.¹¹ Ook al is de kans op langetermijnschade in deze groep beduidend kleiner

Figuur 1. Geschatte aantallen kinderen per jaar in Nederland met congenitale CMV-infectie die symptomen bij geboorte en langetermijnschade hebben, gebaseerd op de systematische review van 15 prospectieve studies van Dollard et al.¹¹



¹ Aantal kinderen met CMV in Nederland per jaar, gebaseerd op de geboorteprevalentie van 0,5 % en een geboortecohort van 170.000 kinderen.

² Percentages uit de systematische review van Dollard.

dan in de symptomatische groep, het absolute aantal kinderen met langetermijnschade komt grotendeels voort uit de asymptomatische groep (*figuur 1*).

Deze geschatte percentages van symptomen bij geboorte en langetermijngevolgen zijn afkomstig van een systematische review van 15 prospectieve studies waarin de gegevens van 117.986 kinderen zijn bestudeerd.¹¹ Een Nederlandse retrospectieve cohortstudie (studiepopulatie 31.484 kinderen) vergelijkt de klinische uitkomsten van kinderen met cCMV met een niet-geïnfecteerde controlegroep en komt zo tot een risicoverschil op langetermijngevolgen van 12,8 procent.¹² Uitgaand van 850 kinderen met cCMV die jaarlijks in Nederland geboren worden, zou dit betekenen dat in ieder geval bij 109 kinderen langetermijnschade is toe te schrijven aan cCMV.

Diagnostiek

Bij verdenking op een intra-uteriene infectie tijdens de zwangerschap zal eerst serologie worden uitgevoerd bij de zwangere. Door het testen van IgM-, IgG- en IgG-aviditeit (bij een positieve IgM) kan een maternale primaire CMV-infectie worden vastgesteld. Het vaststellen van een maternale reïnfectie/reactivatie is niet goed mogelijk. Wel kan serologie helpen om een CMV-infectie

uit te sluiten indien er geen CMV-IgG aantoonbaar is. Bij een aantoonbare IgG zonder IgM kan een intra-uteriene infectie niet worden uitgesloten. CMV-IgG-aviditeit heeft in dit geval geen toegevoegde waarde. CMV-PCR op vruchtwater kan worden uitgevoerd ter bevestiging van foetale infectie. De sensitiviteit hiervan neemt toe indien er minstens acht weken tussen de primaire infectie en de vruchtwaterpunctie zit en bij een amenorroeduur van 21 weken of langer. De sensitiviteit varieert van 75 tot 100 procent, waarbij een negatieve PCR een congenitale CMV niet helemaal uitsluit, maar naar het zich nu laat aanzien wel een symptomatische infectie onwaarschijnlijk maakt.^{10,13} CMV-PCR op vruchtwater kan worden overwogen bij ernstige foetale afwijkingen om, bij bevestiging van de intra-uteriene infectie, zwangerschapsafbreking met de ouders te bespreken. Ook kan een vruchtwaterpunctie worden gedaan bij een bewezen primaire CMV-infectie bij de zwangere zonder foetale afwijkingen, om meer informatie te krijgen over mogelijke infectie bij de foetus.

De infectie bij de pasgeborene kan het best worden gediagnosticeerd met PCR-CMV op urine in de eerste twee tot drie weken na geboorte. Als alternatief kan speeksel worden getest, waarbij het advies is om een positief resultaat te

bevestigen met een PCR op urine. Na deze periode kan PCR-CMV op de hielprikkaart worden uitgevoerd tot de leeftijd van 5 jaar (bewaartermijn van hielprikkaarten). Een positieve PCR op de hielprikkaart is bewijzend voor cCMV, een negatieve PCR sluit een infectie niet helemaal uit, omdat de sensitiviteit van deze techniek rond de 85 procent ligt.¹⁴ In een laagprevalente populatie zal de negatief voorspellende waarde desalniettemin hoog zijn (meer dan 99 procent).

Behandeling

Helaas zijn er op dit moment geen aantoonbaar effectieve interventies beschikbaar ter preventie van verticale transmissie of foetale behandeling indien bij een zwangere een CMV-infectie wordt vastgesteld. Omdat ganciclovir in proefdierstudies teratogeen bleek te zijn, bestaat er een contra-indicatie voor behandeling met ganciclovir tijdens de zwangerschap.

Een pasgeborene met cCMV kan wel in aanmerking komen voor antivirale behandeling. Er zijn twee gerandomiseerde gecontroleerde studies uitgevoerd naar (val)ganciclovir-behandeling bij symptomatische pasgeborenen met cCMV. De studies tonen dat zes weken ganciclovir iv, gestart in de neonatale periode, resulteert in minder progressie van gehoorverlies, en dat zes maanden behandeling een geringe toename in effectiviteit toont ten opzichte van zes weken valganciclovir.^{15,16} Beide studies zijn uitgevoerd op pasgeborenen met klinische redenen om CMV-diagnostiek uit te voeren. De tweede studie heeft enkele methodologische problemen.¹⁷ Om die reden adviseert de richtlijn van de NVK om neonaten met klinisch manifeste infectie in de neonatale periode te behandelen met zes weken (val)ganciclovir met als doel (progressie van) gehoorverlies te voorkomen en mogelijk ontwikkelingsachterstand te verminderen.¹⁸ Zes maanden behandeling kan in individuele gevallen worden overwogen na overleg met een expert. Voor behandeling van kinderen met asymptomatische infectie, of milde of geïsoleerde verschijnselen is geen bewijs van effectiviteit. Onafhankelijk van behandeling wordt follow-up van een kind met cCMV geadviseerd, met name frequente audiologische follow-up.¹⁸

Preventie

Er zijn meerdere CMV-vaccins in ontwikkeling, maar deze zijn momenteel nog niet beschikbaar. Wel is aangetoond dat hygiënische adviezen aan zwangeren, zoals het vermijden van contact met speeksel van jonge kinderen, en handhygiëne na contact met speeksel of urine, de kans op primaire CMV-infectie kan verminderen.¹⁹

Postnatale CMV-infectie

Een belangrijke transmissieroute van CMV is de postnatale verticale transmissie via de borstvoeding. Bijna alle seropositieve moeders zullen CMV via de borstvoeding gaan uitscheiden in de loop van de weken na de bevalling. Vervolgens zal ongeveer 40 procent van de pasgeborenen een postnatale (primaire) CMV-infectie oplopen.²⁰ Deze infectie verloopt bij a-terme pasgeborenen asymptomatisch. Bij prematuur geboren kinderen zijn ernstige infecties beschreven. Van belang is dat men zich bewust is van de hoge prevalentie van virale *shedding* bij pasgeborenen en daarmee het risico dat men met het aantonen van hoge viral load een CMV-infectie (ten onrechte) aanduidt als oorzaak van de verschijnselen bij de premature neonaat. Het zogeheten 'CMV-sepsis-like-syndroom', bestaand uit apneu, bradycardie en grauwheid, is zeldzaam en zou bij 4,5 procent van de prematuren en pasgeborenen met zeer laag geboortegewicht voorkomen.²¹ Trombocytopenie wordt frequent aangetoond bij een postnatale CMV-infectie. Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde trials naar antivirale behandeling van postnatale CMV-infectie. Bij verdenking op ernstige levensbedreigende infectie zal met ganciclovir worden behandeld.¹⁸ Een recente Nederlandse cohortstudie heeft aangetoond dat postnatale CMV-infectie geen langetermijngevolgen heeft voor gehoor of psychomotorische ontwikkeling.²²

Varicellazostervirus (VZV)

Epidemiologie

Verticale transmissie van VZV treedt uitsluitend op bij een primaire VZV-infectie bij de zwangere, oftewel waterpokken. Omdat de VZV-seroprevalentie op volwassen leeftijd in Nederland erg hoog is, bij de autochtone populatie 97 tot 100 procent en bij eerstegeneratie immigranten 90 tot 92 procent, komt waterpokken op volwassen leeftijd weinig voor.²³ Met een geschatte jaarlijkse incidentie van primaire VZV-infectie van 18 per 100.000 (95% CI: 2-36) in de leeftijdscategorie van 20 tot 39 jaar in Nederland, zal waterpokken tijdens de zwangerschap zelden voorkomen.²⁴ Daarnaast zijn er twee risicoperiodes binnen de zwangerschap waarbinnen de VZV-infectie kan leiden tot nadelige gevolgen voor het kind. Dit betreft de eerste 20 weken van de zwangerschap en de periode van vijf dagen voor tot twee dagen na de bevalling.

Het feit dat alleen bij waterpokken en niet bij gordelroos VZV verticaal wordt overgedragen wordt verklaard door de aanwezigheid van viremie tijdens waterpokken. Omdat de viremie optreedt vóór het ontstaan van de blaasjes kan een waterpokken kort na de bevalling toch tot verticale transmissie leiden.

Kliniek, diagnostiek, behandeling en preventie

Prenatale infectie

Waterpokken tijdens de eerste twintig weken van de zwangerschap leidt in minder dan 1 procent van de gevallen tot vruchtdood of het congenitale varicellasyndroom (CVS), waarbij het risico op CVS het hoogst is (ongeveer 2 procent) bij infecties tussen de 13 en 20 weken zwangerschapsduur. Dit syndroom kenmerkt zich door ernstige afwijkingen zoals atrofie van een of meer ledematen en beschadigingen van het centrale zenuwstelsel en de ogen.²⁵ Waterpokken is een klinische diagnose, maar indien gewenst kan de diagnose worden bevestigd met PCR-VZV op een blaasjesvocht. Verticale transmissie van het virus kan worden vastgesteld met PCR op vruchtwater, hoewel een positieve PCR niet altijd geassocieerd is met foetale ziekte. Op klinische indicatie, bij ernstige gedissemineerde infectie of varicellapneumonie, wordt geadviseerd om de zwangere te behandelen met (val)aciclovir. Er zijn

onvoldoende aanwijzingen dat antivirale behandeling CVS kan voorkomen. Indien een zwangere in contact komt met waterpokken, dient er, indien de immunstatus onbekend is, zo snel mogelijk een VZV-IgG-bepaling te worden gedaan. Ter preventie van ernstige waterpokken (de gehele zwangerschapsperiode) en CVS (in de eerste 20 weken) wordt in de huidige Variëcellarichtlijn geadviseerd om niet-immune zwangeren binnen 96 uur na contact met waterpokken Varicellazoster-immunoglobuline (VZIG) toe te dienen.²⁶ Deze richtlijn wordt momenteel herzien, waarbij het optimale tijdstip van de toediening van VZIG één van de uitgangsvragen is.

Perinatale infectie

Maternale waterpokken in de periode van vijf dagen voor tot twee dagen na de bevalling kan leiden tot levensbedreigende neonatale ziekte, die zich presenteert als een gedissemineerde infectie met, naast de blaasjes, pneumonie, hepatitis, encefalitis en coagulopathie.²⁵ De diagnose zal in het algemeen kunnen worden gesteld op klinische gronden bij moeder en kind, maar kan bevestigd worden met PCR-VZV op een blaasjesvocht.

Toediening van VZIG aan de pasgeborene kan het ziektebeloop mitigeren.²⁶ Indien er ondanks VZIG klinische verschijnselen optreden bij de pasgeborene, dient met aciclovir-behandeling gestart te worden.

Conclusie

Diverse herpesvirussen kunnen via verticale transmissie worden overgedragen naar het (ongeboren) kind. Congenitale CMV-infectie is wereldwijd de meest voorkomende congenitale infectie en heeft daarmee een grote ziektelast. Er is steeds meer bekend over transmissiekansen, optimale diagnostiek en natuurlijk beloop. Blijvende uitdagingen zijn het vaststellen van een reïnfectie/reactivatie, het voorspellen van de klinische uitkomst en een onderbouwde keuze van welke kinderen baat hebben bij antivirale behandeling en welke behandelduur dan optimaal is. Congenitale en perinatale VZV-infecties zijn zeer zeldzaam, maar kunnen leiden tot ernstige ziekte. De diagnostiek is eenvoudig, vaak op kliniek gebaseerd. Voor preventie van deze zeldzame infecties zal regelmatig VZV-IgG worden getest bij zwangeren wegens de frequente contacten met

waterpokken en het niet kennen van de eigen immuunstatus.

Referenties

1. Keuning M, Pajkrt D. Neonatale herpes simplex virus infecties. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2018;26:92-6.
2. Korndewal MJ, Mollema L, Tcherniaeva I, et al. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications. *J Clin Virol.* 2015;63:53-8.
3. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol.* 2010;20:311-26.
4. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn.* 2013;33:751-8.
5. Britt WJ. Congenital Human Cytomegalovirus Infection and the Enigma of Maternal Immunity. *J Virol.* 2017;91:e02392-16.
6. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:253-76.
7. de Vries JJ, van Zwet EW, Dekker FW, Kroes AC, Verkerk PH, Vossen AC. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Rev Med Virol.* 2013;23:241-9.
8. de Vries JJ, Korver AM, Verkerk PH, et al. Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: birth prevalence and risk factors. *J Med Virol.* 2011;83:1777-82.
9. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis.* 2014;22:44-8.
10. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:97-107.
11. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:355-63.
12. Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, van der Sande MAB, de Melker HE, Vossen ACTM. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59:1261-8.
13. Bilavsky E, Pardo J, Attias J, et al. Clinical Implications for Children Born With Congenital Cytomegalovirus Infection Following a Negative Amniocentesis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:33-8.
14. Wang L, Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J. Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Virol J.* 2015;12:60-71.
15. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143:16-25.
16. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015;372:933-43.
17. Wieringa JW, Schornagel FAJ, Murk JLAN, Vossen ACTM. Zes maanden valganciclovir voor congenitale cytomegalovirusinfectie? *Tijdschr Infect.* 2016;11:52-6.
18. NVK Richtlijn congenitale cytomegalovirus infectie, 3 mei 2015, <https://www.nvk.nl/Nieuws/articleType/ArticleView/articleId/1226/Richtlijn-congenitale-cytomegalovirus-infectie>.
19. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G et al; CCPE Study Group. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine.* 2015;2:1205-10.
20. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet.* 2001;357:513-8.
21. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breastmilk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics.* 2013;131:e1937-45.
22. Gunkel J, de Vries LS, Jongmans M, et al. Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2018;141:e20170635.
23. van Rijckevorsel GG, Damen M, Sonder GJ, van der Loeff MF, van den Hoek A. Seroprevalence of varicella-zoster virus and predictors for seronegativity in the Amsterdam adult population. *BMC Infect Dis.* 2012;12:140-7.
24. Bollaerts K, Riera-Montes M, Heining U, et al. A systematic review of varicella seroprevalence in European countries before universal childhood immunization: deriving incidence from seroprevalence data. *Epidemiol Infect.* 2017;145:2666-77.
25. Smith CK, Arvin AM. Varicella in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:209-17.
26. Richtlijn Varicella 2010. https://www.nvmm.nl/media/1053/2011_varicella.pdf

Cytomegalovirus-reactivatie bij intensiverecare-patiënten

David Ong

Samenvatting

Cytomegalovirus (CMV)-reactivatie veroorzaakt directe cytopathologische effecten in verschillende organen en heeft tevens indirecte immunomodulerende effecten. Deze effecten zijn welomschreven bij patiënten na een orgaan- of stamceltransplantatie. CMV-activatie blijkt echter ook op te treden bij 14 tot 71 procent van voorheen immunocompetente intensiverecare (IC)-patiënten. Hoewel er nog geen definitief bewijs is voor CMV-pathogeniciteit bij IC-patiënten, blijkt uit klinisch-observatie studies dat CMV-activatie geassocieerd is met een langere beademings- en ligduur. Bovendien wordt in de grotere observatie studies een onafhankelijke associatie met mortaliteit gevonden. Dit heeft geleid tot gerandomiseerde fase II-studies die de effecten van antivirale behandeling tegen CMV hebben bestudeerd. Hieruit blijkt dat profylactisch ganciclovir effectief is in het voorkomen van CMV-activatie en dat de bijwerkingen van ganciclovir beperkt zijn. Fase III-gerandomiseerde studies zijn nodig om de toegevoegde waarde te bepalen van profylactische en preëemptieve antivirale behandeling. Vooral nog wordt routinematige antivirale behandeling bij IC-patiënten afgeraden. Echter in specifieke casuïstiek kan men overwegen om diagnostiek naar CMV-activatie te verrichten en antivirale behandeling te beginnen. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de laatste inzichten in CMV-activatie bij voorheen immunocompetente IC-patiënten.

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) reactivation may cause direct cytopathologic effects in many organs and initiate indirect immunomodulating effects. These effects are mainly known in patients after solid organ- or stem cell transplantation. Interestingly, CMV reactivation also occurs in 14 to 71 percent of previously immunocompetent intensive care

unit (ICU) patients. A final proof of CMV pathogenicity in ICU patients is lacking, but many clinical observational studies show that CMV reactivation is associated with prolonged mechanical ventilation and ICU stay. Moreover, in the larger and adequately powered observational studies an independent association with increased mortality was found. These findings led to phase II randomized controlled trials with antiviral treatment for the prevention of CMV reactivation. These proof-of-concept studies showed that prophylactic ganciclovir was effective in reducing the rate of CMV reactivation in plasma and ganciclovir appeared to be safe with regards to adverse effects. Phase III randomized controlled trials are necessary to determine the effectiveness of prophylactic and preemptive antiviral treatment on clinical endpoints. Based on current available evidence routine clinical use of antiviral treatment cannot be recommended in ICU patients. However, in specific cases diagnostics and treatment for CMV may be considered. This review provides an overview of the latest findings on CMV reactivation in previously immunocompetent ICU patients.

Inleiding

Het cytomegalovirus (CMV) is een dubbelstrengs DNA-virus behorende tot de groep van bètaherpesvirussen. Meestal vindt de primaire infectie met CMV plaats gedurende de kinderleeftijd of adolescentie, waarna het virus latent in de gastheer aanwezig blijft. De CMV-seroprevalentie neemt toe van 50 procent bij jongvolwassenen tot 90 procent bij oudere volwassenen.^{1,2} Wanneer

Franciscus Gasthuis & Vlietland, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Rotterdam; Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum, dr. D.S.Y. Ong, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. D.S.Y. Ong (d.ong@franciscus.nl).

het immuunsysteem verminderd is, krijgt CMV de kans om te reactiveren.

Bij patiënten die een orgaan- of stamceltransplantatie hebben ondergaan en bij patiënten met hiv-infectie openbaart een CMV-infectie zich voornamelijk door cytopathologische effecten in organen.² Doordat CMV geïnficeerde gastheercellen vergroot en intranucleaire insluitels veroorzaakt die omgeven worden door een halo, ontstaan er de klassieke 'uilenogen' die in histopathologische preparaten waarneembaar zijn. Naast deze directe effecten heeft CMV ook immunomodulerende effecten; zowel weefselschade door een overmatige pro-inflammatoire reactie als een verhoogd risico op meer opportunistische bacteriële en fungale infecties door een toegenomen anti-inflammatoire reactie.³ Om deze pathologische effecten te voorkomen, is profylactische of preëemptieve antivirale therapie dan ook de standaardbehandeling geworden voor deze klassieke groep van immuungecompromitteerde patiënten.^{4,5}

CMV-activatie komt echter ook voor bij andere patiëntengroepen. De afgelopen twee decennia is in een groeiend aantal studies het optreden van CMV-activatie beschreven bij intensievecare (IC)-patiënten. Toch worden IC-patiënten over het algemeen niet beschouwd als immuungecompromitteerd en wordt er meestal niet gedacht aan eventuele opportunistische infecties door virale verwekkers.

IC-patiënten met een verhoogd risico op CMV-activatie

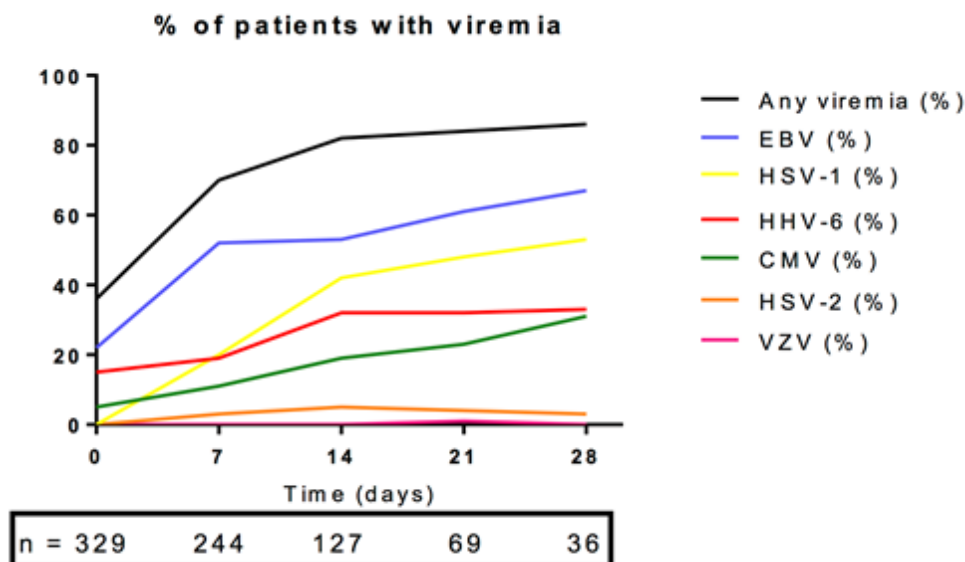
Bij volwassen IC-patiënten betreft het bijna altijd CMV-activatie en geen primaire infectie als onderliggende mechanisme van een aangetoonde viremie of een viral load in de lagere luchtwegen.⁶⁻¹¹ Er zijn diverse risicofactoren voor CMV-activatie bekend, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), sepsis en ernstige brandwonden. In open longbiopten van 100 patiënten met een ARDS zonder respiratoire verbetering na vier dagen en waarin geen bacteriële verwekker was aangetoond, werden bij 30 procent van deze voorheen immunocompetente patiënten de karakteristieke CMV-'uilenogen' in histologische biopten gezien.¹² Daarnaast is in een experiment met immunocompetente muizen geobserveerd dat CMV-activatie een

exacerbatie van cytokine- en chemokine-expressie in het longweefsel veroorzaakte, wat vervolgens resulteerde in longfibrose.¹³ Wanneer er vervolgens op gerandomiseerde wijze profylactisch ganciclovir werd toegediend, was ganciclovir effectief in het voorkomen van CMV-activatie en de ontwikkeling van deze pulmonale fibrose. Naast ARDS is het klinisch beeld van sepsis een veelvoorkomende indicatie voor IC-opname. Tijdens sepsis ondergaat het immuunsysteem dynamische veranderingen, met als gevolg dat virussen kunnen reactiveren.^{14,15} Hierdoor wordt virusreactivatie veelal als een marker van het immuunsysteem gezien.⁹ Omgekeerd zouden de immunomodulerende effecten van CMV ook een rol kunnen spelen in de pathogeniciteit van CMV.^{9,16,17} Ook bij patiënten met ernstige brandwonden komt CMV-activatie opmerkelijk vaak voor.^{8,18}

Belangrijkste bevindingen uit klinische observationele studies

CMV-activatie blijkt bij 14 tot 71 procent van voorheen immunocompetente IC-patiënten op te treden en is geassocieerd met een langere beademings- en/of IC-ligduur (*tabel 1, zie aan het eind van het artikel*).^{6-8,10,18-27} In de grotere studies is zelfs een onafhankelijke associatie met mortaliteit aangetoond.^{6,7,9-11,18,20,24,25,27} In de grootste observationele studie waarin gecorrigeerd werd voor de ernst van ziekte in de analyse, droeg CMV-activatie bij aan de toegenomen mortaliteit van patiënten met ARDS.²⁷ Op basis van mathematische modellen bleek dat de absolute 30-dagenmortaliteit met 4,4 procent (95% BI 1,1-7,9%) verhoogd werd door CMV-activatie. Bij patiënten met septische shock waren ook andere herpesvirussen, zoals epstein-barrvirus (EBV), humane herpesvirus-6 (HHV-6) of herpes simplexvirus (HSV) aantoonbaar in het bloed van 68 procent van de patiënten.¹¹ Uit uitgebreide multivariabele analyse van deze gegevens bleek dat enkel gecombineerde CMV- en EBV-activatie onafhankelijk geassocieerd is met toegenomen mortaliteit bij patiënten met een septische shock, terwijl activaties met andere herpesvirussen niet onafhankelijk geassocieerd waren met een verhoogde mortaliteit. In deze laatstgenoemde studie had meer dan 80 procent van de patiënten die vier weken of langer op de

Figuur 1. Percentages van patiënten met een viremie.

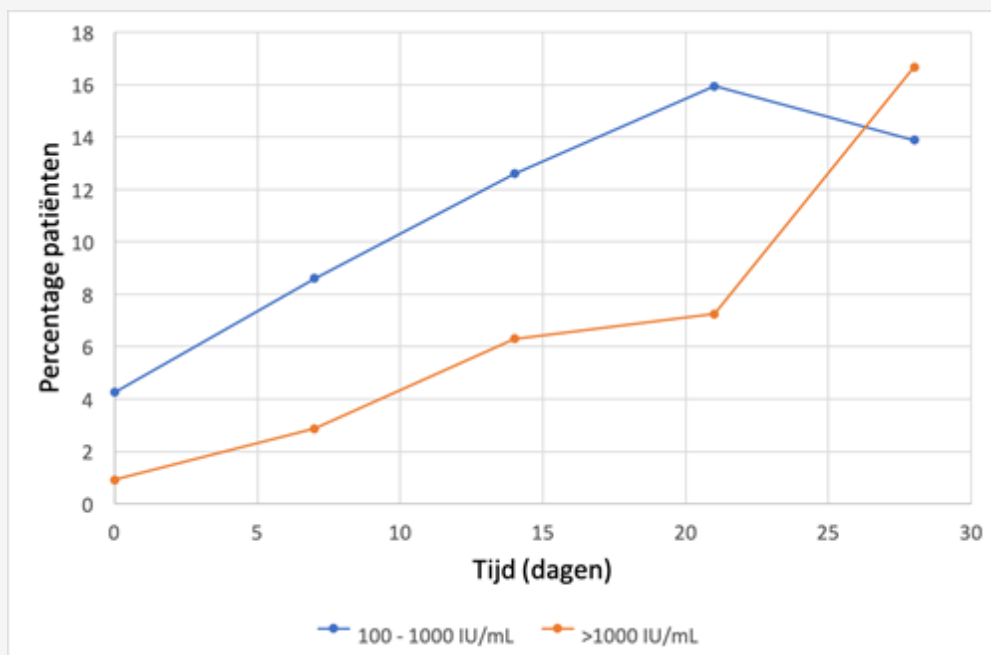


Percentages waren berekend op dag 1, 7, 21 en 28 van IC-opname. Bij de berekening betrof de noemer steeds het aantal levende IC-patiënten in het cohort op dat specifieke tijdstip. Onder de grafiek is het aantal patiënten (n) op elk tijdstip weergegeven. CMV- en EBV-viremie waren gedefinieerd als een viral load hoger dan 100 internationale units per ml; HHV-6-viremie als een viral load van meer dan 100 kopieën per ml. HSV en VZV waren kwalitatieve bepalingen (wel/geen viremie). (Bron: Ong et al. 2017, Clin Infect Dis.)¹¹

IC lagen een viremie met een of meer herpesvirussen (figuur 1). Op populatieniveau steeg ook de CMV-load gedurende de IC-opname (figuur 2

). Bovenstaande observaties komen overeen met bevindingen uit andere studies waarbij is

Figuur 2. CMV-load tijdens IC-opname op populatieniveau.



Percentages waren berekend op dag 1, 7, 21 en 28 van IC-opname. De percentages waren steeds berekend onder enkel de levende IC-patiënten op dat tijdstip. Patiënten die eerder dan het betreffende tijdstip waren overleden of ontslagen van de IC, droegen niet bij aan de tellers en noemers op latere tijdstipen.

gebleken dat de gemeten CMV-load in het bloedplasma van IC-patiënten vaak onder de 1000 IU/ml ligt gedurende de eerste twee weken van IC-opname. Uit de huidige data is geen harde afkapwaarde voor de viral load af te leiden voor een betrouwbare vertaling naar klinische relevantie.

De relatie tussen systemische reactivatie in het bloed en lokale reactivatie in bijvoorbeeld de longen is ook nog onvoldoende opgehelderd. De meeste studies hebben de viral load in het bloed onderzocht en op basis van deze studies is de onafhankelijke associatie met morbiditeit en mortaliteit geconstateerd.

Gerandomiseerde studies met antivirale behandeling

Er zijn tot op heden twee gerandomiseerde klinische studies gepubliceerd die de effecten van antivirale behandeling tegen CMV hebben bestudeerd bij IC-patiënten (tabel 2).^{28,29} Aangezien ganciclovir geassocieerd is met

beenmergtoxiciteit zou deze bijwerking nadelige gevolgen kunnen hebben voor IC-patiënten, die al instabiel zijn wegens hun ernstige acute ziekte. De twee gerandomiseerde studies beoogden dan ook om meer informatie te verschaffen over de werkzaamheid van antivirale therapie tegen CMV-reactivatie, de veiligheid van antivirale therapie en de haalbaarheid van een grotere fase III-studie. Omdat deze trials dus proof-of-conceptstudies waren (fase II-studies), zijn er geen klinische uitkomsten gebruikt als primaire eindpunten. In de eerste studie werd profylactisch ganciclovir in een groep van 84 CMV-seropositieve patiënten met sepsis, trauma of ARDS vergeleken met placebo in een controlearm van 72 patiënten.²⁸ Ganciclovir was effectief in het voorkomen van CMV-activatie: 12 procent in de ganciclovir-groep versus 39 procent in de placebogroep ($p < 0.001$). Bovendien was er geen verschil in bijwerkingen tussen beide groepen en ontstond er bij geen enkele patiënt neutropenie. Een belangrijke

Tabel 2. Overzicht van gerandomiseerde studies.

Studie	Jaar van publicatie	Studieopzet	IC-patiëntenpopulatie	CMV-activatie	Bijwerkingen
Cowley	2017	Fase II-RCT: profylactisch valaciclovir versus valganciclovir versus placebo	124 CMV-seropositieve patiënten met mechanische beademing > 1 dag	6% versus 3% versus 35% ($p < 0,001$)	Hogere mortaliteit in valaciclovir-groep. Geen verschil tussen valganciclovir versus placebo
Limaye	2017	Fase II-RCT: profylactisch (val)ganciclovir versus placebo	156 CMV-seropositieve patiënten met sepsis, trauma of ARDS	12% versus 39% ($p < 0,001$)	Geen verschil tussen ganciclovir versus placebo
PTH trial NC-T02152358		RCT: Indien CMV viral load in bloed > 500 IU/ml dan randomisatie ganciclovir (studiearm 1) versus placebo (studie-arm 2). Indien HSV in orofarynx dan randomisatie aciclovir (studiearm 3) versus placebo (studie-arm 4)	480 patiënten met mechanische beademing > 4 dagen	Resultaten nog onbekend	Resultaten nog onbekend

RCT = randomized controlled trial.

kanttekening was echter dat het gemiddeld drie dagen duurde voordat de CMV-seropositiviteitsuitslag bekend werd in de centra die hebben meegedaan in de studie, waardoor met ganciclovir-profylaxe vertraagd werd begonnen, hetgeen er waarschijnlijk toe heeft bijgedragen dat bij 6 procent van de geïncludeerde patiënten CMV-reactivatie al begonnen was op het moment van randomisatie. Ten slotte was de studie niet groot genoeg om een eventueel verschil in mortaliteit aan te kunnen tonen. Wel was er een significante verkorting van de beademingsduur in de ganciclovir-groep ten opzichte van de placebogroep, wat zou kunnen passen bij de hypothese dat ganciclovir door het voorkomen of reduceren van CMV-activatie de overmatige pro-inflammatoire reactie in de longen vermindert.

Het tweede gerandomiseerde onderzoek betrof een vergelijking tussen drie studie-armen: 34 patiënten met valaciclovir versus 46 met valganciclovir versus 44 met placebo.²⁹ Opmerkelijk was dat de behandelarm met valaciclovir vroegtijdig werd gestopt vanwege een onverwachte verhoogde mortaliteit geconstateerd in de interimanalyse. Daarentegen was ganciclovir effectief in het reduceren van CMV-activatie van 35 procent naar 3 procent en er was geen verschil in neutropenie of trombocytopenie in vergelijking met de placebogroep.

Bovengenoemde twee studies laten zien dat profylactisch ganciclovir effectief is in het voorkomen van CMV-activatie en dat de bijwerkingen van ganciclovir beperkt lijken te zijn in deze studiepoging voor zover beoordeelbaar in fase II-studies. Dit maakt de weg vrij voor de volgende stap om in fase III-studies de effecten van antivirale profylaxe op klinisch relevante eindpunten te bestuderen.

Op dit moment is er één lopende gerandomiseerde studie die in tegenstelling tot de eerdergenoemde studies een preëemptieve strategie onderzoekt [PTH trial NCT02152358]. In deze studie worden patiënten die langer dan vier dagen mechanisch beademd worden, en een CMV-load hoger dan 500 IU/ml in het bloed of een positieve PCR op HSV in de orofarynx vertonen, gerandomiseerd in vier studiearmen: (1) ganciclovir (2) placebo voor ganciclovir (3) aciclovir en (4) placebo voor aciclovir. De primaire uitkomst van de studie is een gecombineerd eindpunt van mechanische beademingsduur en mortaliteit. Er is

gekozen voor een dergelijk gecombineerd eindpunt, omdat er anders een veel grotere studiepoging nodig zou zijn voor het kunnen aantonen van een verschil in mortaliteit. Tevens is gekozen voor een preëemptieve strategie, omdat de meerderheid van patiënten geen CMV-activatie laat zien, waardoor voor het evalueren van een profylactische strategie veel meer patiënten nodig zijn.^{30,31}

Een vertaling voor de klinische praktijk

Voor de vertaling van deze onderzoeksresultaten naar de praktijk is het belangrijk om twee vragen van elkaar te onderscheiden: (a) veroorzaakt CMV-activatie een slechtere prognose bij IC-patiënten? en (b) is profylactische of preëemptieve antivirale behandeling effectief in het reduceren van morbiditeit en mortaliteit bij IC-patiënten? De eerste betreft een etiologische vraag. Aangezien CMV-activatie niet te randomiseren is, is men voor het beantwoorden van deze vraag afhankelijk van observationeel-klinisch, translationeel en fundamenteel onderzoek. De tweede vraag gaat over de pragmatische toepassing van antivirale medicatie in de klinische praktijk, wat wel onderzocht kan worden in een gerandomiseerde setting. Indien er geen verschil gevonden wordt tussen de behandel- en controlegroep betekent dit niet dat een oorzakelijk verband is uitgesloten. De geobserveerde klinische eindpunten zijn namelijk het resultaat van zowel de effectiviteit van het geteste antivirale middel (die niet 100 procent is) als de eventuele negatieve effecten die het middel veroorzaakt. Daarnaast is het uiteraard afhankelijk van het type patiënten dat geïncludeerd wordt in de studie. Hierdoor is het mogelijk dat huidige interventies om CMV-activatie te voorkomen niet tot een gezondheidswinst leiden, terwijl CMV wel etiologisch gerelateerd is aan een slechtere uitkomst.

Een profylactische strategie op basis van CMV-seropositiviteit in combinatie met eenvoudige klinische criteria heeft het voordeel dat deze niet afhankelijk is van de mogelijkheid tot frequente monitoring op de aanwezigheid van CMV in het bloed. Een tweede voordeel is dat antivirale therapie gestart wordt in een zo vroeg mogelijk stadium, wat hoogstwaarschijnlijk de effectiviteit verhoogt. Een belangrijk nadeel is dat bij 60 tot 75 procent van de IC-patiënten geen CMV-activatie zal optreden, zelfs in een situatie zonder antivirale profylaxe, en dat de meerderheid

onnodig wordt blootgesteld aan antivirale medicatie. Bij een preëemptieve benadering wordt eerst getest of een viral load detecteerbaar is in het bloed (of eventueel in de lagere luchtwegen), voordat antivirale behandeling gestart wordt. Deze strategie heeft het voordeel dat onnodige blootstelling aan ganciclovir wordt voorkomen bij patiënten bij wie geen CMV-reactivatie optreedt. Een nadeel is dat therapie pas laat gestart wordt, als CMV-activatie al is begonnen.

Vanwege de veronderstelling onder vele professionals dat CMV-activatie alleen bij de klassiek gelabelde immunocompromitteerden relevant is, wordt er niet routinematig diagnostiek naar CMV in het bloed of de longen van IC-patiënten uitgevoerd. Enerzijds is dit begrijpelijk omdat er geen absolute zekerheid bestaat dat CMV-activatie meer dan alleen een marker is van een verminderd immuunsysteem of ernst van ziekte. Anderzijds is het echter onhoudbaar om te beweren dat een rol van CMV-activatie in voorheen immunocompetente IC-patiënten uitgesloten is wanneer gekeken wordt naar de toenemende aanwijzingen uit verschillende studies voor CMV-pathogeniciteit.

Als volgende stap zijn gerandomiseerde fase III-studies nodig om de toegevoegde waarde van profylactische of preëemptieve antivirale behandeling bij IC-patiënten te verduidelijken. Op dit moment kan op basis van klinische risicofactoren (bijvoorbeeld langdurige mechanische beademing in combinatie met een ARDS of klinische verdenking op sepsis) een studiepopulatie geselecteerd worden met een risico op CMV-activatie van ongeveer 25 tot 40 procent. De grootste uitdaging voor een gerandomiseerde studie die een profylactische antivirale strategie evalueert, ligt daarom in de vereiste studiegrootte. Dit zal afnemen wanneer op basis van bijvoorbeeld de combinatie van klinische risicofactoren en misschien aanvullende biomarkers beter voorspeld zou kunnen worden bij wie CMV-activatie gaat optreden. Totdat dit mogelijk is, lijkt een preëemptieve strategie vooralsnog het meest voor de hand te liggen, maar dit vereist in ieder geval de beschikbaarheid van een optimaal logistiek proces, waarbij moleculaire diagnostiek op regelmatige basis verricht kan worden. Er zijn tevens meer studies nodig die specifiek de pathologische mechanismen van CMV bij IC-patiënten verder ontrafelen. Hopelijk kunnen in de nabije toekomst veel specifiekere subgroepen binnen de

heterogene groep geïdentificeerd worden, waarin CMV-activatie in een veel hoger percentage optreedt en de meeste nadelige effecten veroorzaakt. Kortom, het zou interessant zijn om een nog specifiekere groep te kunnen identificeren, waarin het grootste voordeel gehaald zou kunnen worden met antivirale behandeling.

Conclusie en aanbeveling

Hoewel er geen definitief bewijs is voor CMV-pathogeniciteit bij voorheen immunocompetente IC-patiënten zijn er veel studies die dit suggereren. Aangezien gerandomiseerde fase III-studies nog ontbreken, wordt routinematige profylactische of preëemptieve behandeling met antivirale medicatie zoals ganciclovir afgeraden. In specifieke casuïstiek kan echter overwogen worden om diagnostiek naar CMV-activatie in het bloed en in de longen te verrichten. Hierbij moet men vooral denken aan IC-patiënten met langdurig respiratoir falen in de aanwezigheid van pulmonaire infiltraten, waarbij bacteriële kweken negatief zijn en andere verklaringen voor het klinisch beeld ontbreken. In dergelijke situaties zou bij aanwezigheid van CMV-activatie antivirale behandeling met ganciclovir overwogen kunnen worden mits er geen cytopenie of andere contra-indicaties aanwezig zijn.

Referenties

1. Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1143-51.
2. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:725-38.
3. Varani S, Landini MP. Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences. *Herpesviridae.* 2011;2:6.
4. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GFM, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD003774.
5. Erard V, Guthrie KA, Seo S, et al. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clin Infect Dis.* 2015;61:31-9.
6. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, Schmucker P, Hennig H. Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med.* 2008;36:3145-50.
7. Chiche L, Forel J-M, Roch A, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2009;37:1850-7.
8. Bordes J, Maslin J, Prunet B, et al. Cytomegalovirus infection in severe burn patients monitoring by real-time polymerase chain reaction: A prospective study. *Burns.* 2011;37:434-9.

9. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, et al. Reactivation of Multiple Viruses in Patients with Sepsis. *PLoS ONE*. 2014;9:e98819.
10. Lopez Roa P, Perez-Granda MJ, Muñoz P, et al. A Prospective Monitoring Study of Cytomegalovirus Infection in Non-Immunosuppressed Critical Heart Surgery Patients. *PLoS ONE*. 2015;10:e0129447.
11. Ong DSY, Bonten MJM, Spitoni C, et al. Epidemiology of Multiple Herpes Viremia in Previously Immunocompetent Patients With Septic Shock. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1204-10.
12. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2007;35:755-62.
13. Cook CH, Zhang Y, Sedmak DD, Martin LC, Jewell S, Ferguson RM. Pulmonary cytomegalovirus reactivation causes pathology in immunocompetent mice. *Crit Care Med*. 2006;34:842-9.
14. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840-51.
15. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:862-74.
16. Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2016;42:28-37.
17. Limaye AP, Boeckh M. CMV in critically ill patients: pathogen or bystander? *Rev Med Virol*. 2010;20:372-9.
18. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. 2008;300:413-22.
19. Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001;29:541-7.
20. Jaber S, Chanques G, Borry J, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest*. 2005;127:233-41.
21. Müller von L, Klemm A, Weiss M, et al. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1517-22.
22. Chilet M, Aguilar G, Benet I, et al. Virological and immunological features of active cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in a surgical and trauma intensive care unit. *J Med Virol*. 2010;82:1384-91.
23. Heininger A, Haeblerle H, Fischer I, et al. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Critical Care*. 2011;15:R77.
24. Coisel Y, Bousbia S, Forel J-M, et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus effect on the prognosis of mechanically ventilated patients suspected to have ventilator-associated pneumonia. *PLoS ONE*. 2012;7:e51340.
25. Roa PL, Hill JA, Kirby KA, et al. Coreactivation of Human Herpesvirus 6 and Cytomegalovirus Is Associated With Worse Clinical Outcome in Critically Ill Adults. *Crit Care Med*. 2015;43:1415-22.
26. Osawa R, Wagener M, Singh N. Cytomegalovirus infection in patients with sepsis due to bloodstream infections: lower risk and better outcomes in new versus already hospitalised intensive care unit admissions. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44:571-80.
27. Ong DSY, Spitoni C, Klein Klouwenberg PMC, et al. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2016;42:333-41.
28. Limaye AP, Stapleton RD, Peng L, et al. Effect of Ganciclovir on IL-6 Levels Among Cytomegalovirus-Seropositive Adults With Critical Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318:731-40.
29. Cowley NJ, Owen A, Shiels SC, et al. Safety and Efficacy of Antiviral Therapy for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:774-83.
30. Kailil AC, Florescu DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37:2350-8.
31. Ong DSY, Klein Klouwenberg PMC, Verduyn Lunel FM, et al. Cytomegalovirus seroprevalence as a risk factor for poor outcome in acute respiratory distress syndrome*. *Crit Care Med*. 2015;43:394-400.

Tabel 1. Overzicht van observationele studies bij immunocompetente IC-patiënten met diagnostiek (PCR of pp65-antigenemie) naar CMV-reactivatie.

Studie	Jaar van publicatie	Studie opzet	IC-patiëntpopulatie	Methode determinatie CMV-reactivatie	Incidentie CMV-reactivatie	Correctie voor confounding	Associatie met mortaliteit	Associatie met overige klinische uitkomsten
Kutza	1998	Prospectieve cohortstudie	34 CMV-seropositieve patiënten met sepsis	pp65 en PCR in bloed	32%	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Heininger	2001	Prospectieve cohortstudie	56 CMV-seropositieve patiënten met 'simplified acute physiology score' > 40	PCR en virale kweek in plasma en lagere luchtwegen	36%	Nee	Nee; 55% versus 36% (p = 0,17)	IC-ligduur
Jaber	2005	Retro-spectieve case-control studie	237 patiënten met koorts > 72 uur zonder bewezen bacteriële of fungale infectie	pp65 in bloed	17%	Ja (multi-variabel model)	Nee ^a	Beademingsduur, IC-ligduur, infecties
Von Muller	2006	Prospectieve cohortstudie	25 CMV-seropositieve patiënten met septische shock en IC-ligduur > 7 dagen	pp65 in bloed	32%	Nee	Nee; 63% versus 33% (p > 0,05)	Beademingsduur, IC-ligduur
Ziemann	2008	Retro-spectieve cohortstudie	99 patiënten met IC-ligduur > 14 dagen	PCR in plasma	35%	Nee	Ja; 29% versus 11% (p < 0,05)	IC-ligduur
Limaye	2008	Prospectieve cohortstudie	120 CMV-seropositieve patiënten (medisch, chirurgisch, brandwonden)	PCR in plasma	33%	Ja (multi-variabel model)	Ja ^b ; OR 4,3 (95% BI 1,6-11,9)	N.v.t.

De tabel loopt door op de volgende drie pagina's.
Voor de legenda: zie het einde van de tabel.

Vervolg tabel 1.

Studie	Jaar van publicatie	Studie opzet	IC-patiëntpopulatie	Methode determinatie CMV-reactivatie	Incidentie CMV-reactivatie	Correctie voor confounding	Associatie met mortaliteit	Associatie met overige klinische uitkomsten
Chiche	2009	Prospectieve cohortstudie	242 patiënten met > 2 dagen mechanische beademing, waarvan 182 CMV-seropositief	pp65 in bloed en virale kweek van lagere luchtwegen	19%	Nee	Nee; 54% versus 37% (p = 0,08) ^c	Beademingsduur, bacteriële infecties
Chilet	2010	Prospectieve cohortstudie	53 CMV-seropositieve patiënten met IC-ligduur > 5 dagen	PCR in plasma en lagere luchtwegen	39%	Nee	Nee; 61% versus 46% (p = 0,40)	IC-ligduur
Bordes	2011	Prospectieve cohortstudie	29 patiënten met ernstige brandwonden, waarvan 21 CMV-seropositief	PCR in plasma	71%	Nee	Nee; 20% versus 33% (p = 0,59)	Beademingsduur, IC-ligduur
Heininger	2011	Prospectieve cohortstudie	86 CMV-seropositieve patiënten met ernstige sepsis	PCR in plasma en lagere luchtwegen	41%	Ja (multivariabel model)	Nee; HR 0,5 (95% BI 0,2-1,2)	Beademingsduur, IC-ligduur
Chiche	2012	Prospectieve cohortstudie	82 CMV-seropositieve patiënten	pp65 in bloed	27%	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Coisel	2012	Prospectieve cohortstudie	93 patiënten met verdenking pneumonie	pp65 in bloed, PCR in lagere luchtwegen	24%	Ja (multivariabel model)	Ja ^a	Beademingsduur

Vervolg tabel 1.

Studie	Jaar van publicatie	Studie opzet	IC-patiëntpopulatie	Methode determinatie CMV-reactivatie	Incidentie CMV-reactivatie	Correctie voor confounding	Associatie met mortaliteit	Associatie met overige klinische uitkomsten
Walton	2014	Prospectieve cohortstudie	560 patiënten met sepsis, waarvan 356 CMV-seropositief	PCR in plasma	24%	Nee	Ja ^d	IC-ligduur, fungale infecties
Frantzeskaki	2015	Prospectieve cohortstudie	80 CMV-seropositieve patiënten	PCR in plasma	14%	Nee	Nee; 45% versus 27% (p > 0,05)	Meer orgaan-dysfunctie
Lopez Roa	2015	Prospectieve cohortstudie	150 patiënten na grote cardiothoracale chirurgie met IC-ligduur > 3 dagen, waarvan 133 CMV-seropositief	PCR in plasma	17%	Ja (multi-variabel model)	Ja ^b ; OR 12,1 (95% BI 2,3-64)	N.v.t.
Lopez Roa	2015	Prospectieve cohortstudie	115 CMV-seropositieve patiënten	PCR in plasma	34%	Ja (multi-variabel model)	Ja ^b bij gelijktijdige HHV-6-viremie; OR 6,5 (95% BI 1,7-24,7)	N.v.t.
Osawa	2016	Prospectieve cohortstudie	100 CMV-seropositieve patiënten met minimaal 1 positieve bloedweek	PCR in plasma	20%	Ja (multi-variabel model)	Nee ^e ; OR 1,6 (95% CI 0,4-6,0)	Beademingsduur, IC-ligduur

Vervolg tabel 1.

Studie	Jaar van publicatie	Studie opzet	IC-patiëntpopulatie	Methode determinatie CMV-reactivatie	Incidentie CMV-reactivatie	Correctie voor confounding	Associatie met mortaliteit	Associatie met overige klinische uitkomsten
Ong	2016	Prospectieve cohortstudie	271 CMV-seropositieve IC-patiënten met ARDS en beademingsduur > 4 dagen	PCR in plasma	27%	Ja (multivariabel model)	Ja; SHR 2,5 (95% BI 1,3-4,7)	Beademingsduur, IC-ligduur
Ong	2017	Prospectieve cohortstudie	329 patiënten met septische shock, waarvan 214 CMV-seropositief	PCR in plasma	27%	Ja (multivariabel model)	Ja bij gelijktijdige EBV-viremie; SHR 3,2 (95% BI 1,4-7,1)	N.v.t.

OR = oddsratio; HR = hazardratio; SHR = subdistribution hazardratio; BI = betrouwbaarheidsinterval.

^a Multivariabel model niet gepresenteerd in het artikel.

^b Samengesteld eindpunt: verlengde ziekenhuisligduur of mortaliteit.

^c Bij sommige CMV-seropositieve patiënten werd ganciclovir-behandeling tijdens IC-opname gestart.

^d Exacte mortaliteitcijfers niet gepresenteerd in het artikel.

^e Samengesteld eindpunt: multiorgaanfalen of mortaliteit.

Diagnosticeren van kinkhoest: zijn er mogelijkheden voor verbetering?

Nicoline van der Maas, Laura ter Steege, Nienke Roescher, Daan Notermans, Guy Berbers, Frans Reubsæet, Hester de Melker

Samenvatting

Achtergrond: Kinkhoest komt veel voor en kan vooral bij zuigelingen zeer ernstig verlopen. Juiste diagnostiek kan helpen de diagnose tijdig te stellen. Dit artikel beschrijft en bediscussieert de diagnostiek die wordt uitgevoerd door de medische microbiologische laboratoria (MML's).

Methode: We hebben MML's gevraagd mee te werken aan een vragenlijstonderzoek naar het aantal aanvragen voor kinkhoest en naar specificaties van de gebruikte methoden voor kweek, PCR en serologie. De uitkomsten werden getoetst aan internationale adviezen over de testmethoden en analyses van verrichte diagnostiek bij kinkhoestmeldingen.

Resultaten: Negentien van de 49 aangeschreven microbiologen (39 procent) hebben de vragenlijst ingevuld. In 2015 werden bij deze 19 MML's 11.457 aanvragen voor kinkhoestdiagnostiek gedaan. In 85 procent van de aanvragen ging het om serologie, gevolgd door PCR (14 procent) en kweek (1 procent). Afname, transport en gebruikte media voor kweek en PCR werden in 53 tot 100 procent van de gevallen uitgevoerd zoals geadviseerd. De richtlijnen rondom uitvoering, controlestappen en interpretatie van de diagnostiekslagen werden in 19 tot 100 procent van de gevallen opgevolgd.

Conclusie: Kinkhoestdiagnostiek in Nederlands kan verbeterd worden. Goede voorlichting aan aanvragende artsen over het soort diagnostiek in relatie tot ziekte duur, leeftijd en vaccinatiestatus en specifieke aanbevelingen voor afname en transport samen met verdere perfectionering van de uitvoering en controles van de diagnostiek kunnen hier mogelijk een bijdrage aan leveren.

Abstract

Background: Pertussis, a respiratory infection with young infants at highest risk for a severe

course, has resurged despite high vaccination coverage. Appropriate diagnostics can help to confirm the disease in an early stage. This article describes current pertussis diagnostics, performed by medical microbiological laboratories (MML) in the Netherlands.

Method: A questionnaire was sent to all MML and upon return analysed to determine the number and type of pertussis tests and specifics of the test methods for culture, PCR and serology in the Netherlands. Results were checked for adherence to international guidelines on diagnostics and compared with data on diagnostics from pertussis notifications.

Results: Nineteen of 49 microbiologists (39 percent) returned the questionnaire. These laboratories received 11,457 requests for pertussis diagnostics (2015). Serology was performed in 85 percent, followed by PCR (14 percent) and culture (1 percent). Sampling methods, transportation requirements, as well as test procedures, such as the use of controls, were in 19 till 100 percent performed in adherence to guidelines.

Centrum voor Infectieziektebestrijding RIVM, Epidemiologie en Surveillance, dr. N.A.T. van der Maas, arts-epidemioloog, dr. H.E. de Melker, epidemioloog en hoofd afdeling Epidemiologie en surveillance van het Rijksvaccinatie programma; Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en *laboratorium* Surveillance, L.P. ter Steege, stagiaire, dr. D.W. Notermans, arts-microbioloog, dr. F.A.G. Reubsæet, microbioloog; Immunologie van Infectieziekten en Vaccins, dr. G.A.M. Berbers, biochemicus met expertise op vaccins. Vrije Universiteit, Amsterdam, Masteropleiding Biomedical Sciences, L.P. ter Steege, student biomedische wetenschappen. St Antonius ziekenhuis, Nieuwegein, afdeling Medische microbiologie en Immunologie, dr. N. Roescher, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. N.A.T. van der Maas (nicoline.van.der.maas@rivm.nl).

Conclusion: Pertussis diagnostics in the Netherlands can be improved. Supplying requesting physicians with appropriate information and recommendations on type of diagnostics in relation to age, vaccination status and duration of illness, sampling and transport together with refining test performances and using control steps may help.

Introductie

Kinkhoest wordt meestal veroorzaakt door *Bordetella pertussis* (Bp) en in veel mindere mate door andere *Bordetellae* als *B. parapertussis* (Bpp), *B. bronchiseptica* (Bb) of *B. holmesii* (Bh). De infectie kan vooral voor jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde zuigelingen zeer ernstig verlopen en kan soms zelfs leiden tot sterfte.¹

Kinkhoest is in Nederland meldingsplichtig sinds 1975; laboratoriumbevestiging is een van de meldingscriteria omdat het klinische beeld alleen niet pathognomonisch is voor kinkhoest.² De meldingsplicht dient om contacten te beschermen door middel van maatregelen, zoals antibiotische profylaxe of vaccinatie van contacten. Dit is vooral van belang als dit risicogroepen zoals jonge zuigelingen of zwangeren betreft.³ Om deze maatregelen te kunnen nemen, is snelle en juiste diagnostiek van belang. De meldingsplicht is echter ook belangrijk voor de kinkhoestsurveillance. Alle aanpassingen in het vaccinatiebeleid van de afgelopen decennia zijn mede gebaseerd op deze surveillance. Hierbij is betrouwbare diagnostiek ook van groot belang.

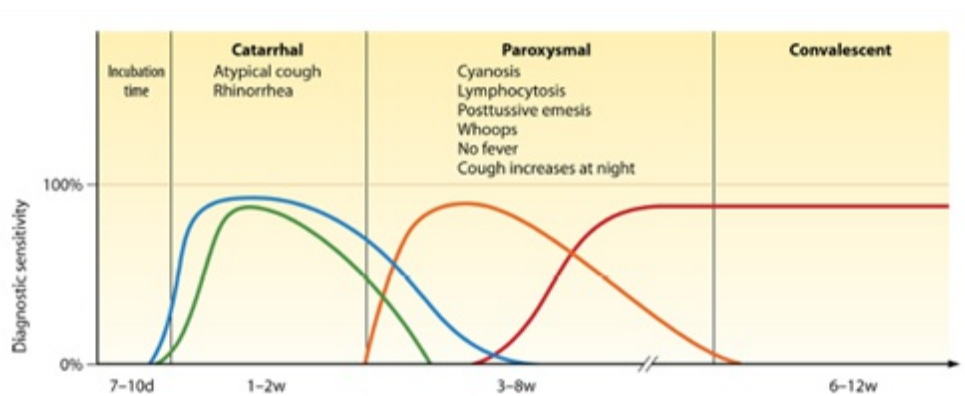
Vaccinatie tegen kinkhoest werd in 1957 onderdeel van het Rijksvaccinatie programma (RVP) door middel van een

difterie-tetanus-kinkhoest-poliomyelitis (DKTP)-combinatievaccin, dat de hele geïnactiveerde kinkhoestbacterie bevatte ('whole cell vaccin', WCV). Vanwege een gunstiger veiligheidsprofiel is het WCV in 2005 vervangen door een acellulair kinkhoestcombinatievaccin (ACV) met één tot vijf gezuiverde antigenen, waaronder pertussis toxine (PT), filamenteus hemagglutinine (FHA) en pertactine (Prn).

Ondanks een langdurige hoge vaccinatiegraad komt kinkhoest sinds 1996 weer vaker voor, met elke twee tot drie jaar een epidemische verheffing.^{4,5} Er zijn diverse aanpassingen in het RVP doorgevoerd om deze toename te stoppen.⁶ Dit heeft geleid tot een afname van kinkhoest bij kinderen van zes maanden tot ongeveer acht jaar, maar niet bij jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde zuigelingen. Waarschijnlijk worden zij geïnfecteerd door de groeiende groep adolescenten en volwassenen met (atypische) kinkhoest.^{7,8} Om de jonge zuigelingen beter te beschermen, heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport medio 2018 het advies van de Gezondheidsraad overgenomen om alle zwangeren in hun derde trimester een kinkhoestvaccinatie aan te bieden.^{9,10}

Kinkhoest kan worden aangetoond met behulp van kweek, polymerasekettingreactie (PCR) of serologie (figuur 1 en box 1).¹¹ *Bordetellae* groeien vaak pas na drie dagen en meestal niet op de reguliere kweekmedia. De aanwezigheid kan dus gemakkelijk gemist worden indien deze kweek niet specifiek wordt aangevraagd. Kweek en PCR zijn vanaf twee tot vier weken na de start

Figuur 1. Relatieve sensitiviteit van kweek (groen), PCR (blauw), serologie (rood) en klinische verschijnselen (oranje) tijdens verschillende stadia van kinkhoest. De weergegeven sensitiviteiten zijn ter verduidelijking geïdealiseerd. Omdat PCR ook DNA van dode bacteriën detecteert, is de PCR één tot twee weken langer positief dan een kweek.¹³



Soort diagnostiek in relatie tot ziekteduur, leeftijd en vaccinatiestatus (zie ook *figuur 1*):^{3,13}

- Bij kinderen jonger dan 1 jaar en ongevaccineerde kinderen jonger dan 4 jaar:
 - eerst PCR, gevolgd door serologie indien PCR negatief is.
- Bij overige groepen:
 - binnen twee tot vier weken na start hoesten: kweek en/of PCR;
 - bij hoesten meer dan drie weken: serologie.
- Bij twijfel: eerst PCR, gevolgd door serologie indien PCR negatief is.

Kweek en PCR

- Materiaal uit nasofarynx.
- Afnamewat van dacron, nylon, rayon, calciumalgi-naat (alleen kweek), katoen (alleen PCR).
- Afname vroeg in het ziektebeloop.

Kweek

- Transportmedium: Regan-Lowe, Bordet-Gengou, Amies.
- Kweekmedium: Regan-Lowe/ Bordet-Gengou/ Stainer-Scholte; alle met en zonder cefalexine.
- Incubatietijd 12 tot 14 dagen bij 37° C in een vochtige atmosfeer.

PCR

- Targets *Bordetella pertussis*: IS481, IS481+IS1002, IS481+IS1002+IS1001, IS481+PtxP.
- Targets *Bordetella parapertussis*: IS1001, IS1001+IS1002, IS481+IS1002+IS1001, IS1001+PtxP.
- Controles op positieve uitslag, remming en contaminatie.

Serologie

- Bepaling met behulp van ELISA of multiplex.
- Uitsluitend gebruikmaken van pertussis toxine (PT).
- Bepalen van IgG-antistofconcentraties.
- Gebruikmaken van WHO-referentieserum IS 06/140 of een afgeleide daarvan.

Eénpuntserologie

- Afkapwaarde positieve uitslag ≥ 100 tot 125 IU/ml.

Tweepuntserologie

- Tweede monster afnemen twee weken na eerste monster.
- Afkapwaarde positieve uitslag: drie- of meervoudige stijging van anti-PT-IgG tot een waarde hoger dan 20 IU/ml.
- Interpretatie van antistofconcentratie hangt af van leeftijd en vaccinatiestatus van de patiënt, van de ziekteduur en tijd tussen monsters.

van het hoesten vaak niet meer positief. Zo rapporteerden Van der Zee et al. 7 en 21 procent sensitiviteit voor respectievelijk kweek en PCR bij patiënten met serologisch bevestigde kinkhoest.¹² Als het hoesten langer dan drie weken heeft geduurd, kan waarschijnlijk beter serologie worden ingezet, hoewel dit afhankelijk is van de leeftijd en vaccinatiestatus van de patiënt (*figuur 1* en *box 1*).^{3,13} Bij twijfel welke diagnostiek moet worden ingezet, is het verstandig eerst een PCR in te zetten; indien deze negatief is kan serologie de uitslag definitief maken.

Het is op dit moment niet bekend hoeveel kinkhoest-aanvragen er gedaan worden in Nederland, welk percentage er positief is en wat de kwaliteit van de gebruikte diagnostische methodes is. Daarom stuurden wij een vragenlijst naar de Nederlandse medisch-microbiologische laboratoria (MML's). We toetsten de antwoorden aan de adviezen over kinkhoestdiagnostiek die nationale en internationale experts geven.¹³⁻¹⁶

Methoden

Setting en vragenlijst

In 2016 is een vragenlijst over kinkhoestdiagnostiek verstuurd naar MML's. Na twee en vijf weken werd een herinnering gestuurd. Hierin is gevraagd naar de aanvragen bij verdenking op kinkhoest (totaal aantal + aantal positieven) voor kweek, PCR en serologie in 2015. Verder is voor de drie soorten diagnostiek nadere informatie gevraagd over kenmerken van bemonstering, uitvoering, verwerking en interpretatie.

Analyse

De gebruikte diagnostische methoden zijn vergeleken met adviezen van (inter)nationale experts (*box 1*).¹³⁻¹⁶

Resultaten

De resultaten zijn ook samen gevat in *tabel 1* (geaggregeerde data, zie einde van het artikel).

Respons en aantallen diagnostiek

Er zijn 49 vragenlijsten verstuurd, waarvan er 19 ingevuld zijn geretourneerd (respons 39 procent). Hieruit blijkt dat negen MML's de kweek uitvoeren in de reguliere diagnostiek. Voor PCR en serologie was dit aantal respectievelijk 14 en 16 (*tabel 1*).

In 2015 hebben de 19 MML's in totaal 11.457 aanvragen voor kinkhoestdiagnostiek ontvangen. Hiervan was 85 procent een aanvraag voor serologie, 14 procent voor PCR en 1 procent voor kweek.

Kweek

Van de negen MML's die kweek uitvoerden, ontving 70 procent monsters die, zoals geadviseerd, afgenomen waren vanuit de nasofarynx. Bovendien was 80 procent van de monsters afgenomen met het juiste afnamemateriaal (dacron, nylon, rayon of calciumalgi-naat).

Bijna 80 procent van de MML's kreeg de kweken binnen in een correct transportmedium (Regan-Lowe, Bordet-Gengou of Amies). Als kweekmedia werden charcoal agar, Regan-Lowe of Bordet-Gengou gebruikt, waarbij ruim de helft (56 procent) van de MML's zowel media met als zonder cefalexine gebruikte. Ruim 40 procent van de MML's hanteerde een incubatietijd van 12 tot 14 dagen.

PCR

Bij de 14 MML's die PCR als kinkhoestdiagnostiek uitvoerden, waren de anatomische herkomst en afnamemateriaal vergelijkbaar met de kweek; 53 procent ontving monsters uit de nasofarynx, die bij alle MML's ook met geadviseerd afnamemateriaal waren afgenomen. Zesentachtig procent van de MML's gebruikte een combinatie van targets die geadviseerd werd voor het aantonen van *B. pertussis* (IS481, IS481+IS1002, IS481+IS1002+IS1001, IS481+PtxP), terwijl 71 procent van de MML's een goede combinatie gebruikte om *B. parapertussis* (IS1001, IS1001+IS1002, IS481+IS1002+IS1001, IS1001+PtxP) aan te tonen.

Drieënnegentig procent van de MML's heeft de vragen over het gebruik van controlestappen ingevuld. Alle MML's controleerden op contaminatie en op remming, maar slechts 31 procent

gebruikte een positieve controle conform de aanbeveling.

Serologie

Alle 16 MML's die serologie uitvoerden, gebruikten hiervoor een ELISA, één MML combineerde dit met een immunoblot. Negentien procent van de MML's gebruikte een referentieserum. Bij alle testen werd in overeenstemming met het advies de IgG-concentratie gemeten, bij twee testen ook de IgA-concentratie. Vierennegentig procent van alle MML's volgde het advies op om een test met uitsluitend PT te gebruiken.

Ruim 80 procent van de MML's gebruikte een test die werd afgelezen in IU/ml. Bij 85 procent van deze MML's was de afkapwaarde voor seropositiviteit van IgG in overeenstemming met het advies van 100 IU/ml of hoger. Ruim 60 procent van de MML's testte de twee serummonsters van een gepaarde afname tegelijkertijd, waarbij bijna 70 procent van de MML's, zoals geadviseerd, als voorwaarde stelde dat er 14 dagen tussen de afname van de twee monsters moest zitten. Voor de overige MML's was dit korter. Zesenvijftig procent van de MML's gebruikte ook de minimaal geadviseerde drievoudige concentratiestijging tot minimaal 20 IU/ml in het tweede serum als bewijs voor een kinkhoestinfectie. Ruim 60 procent van de MML's interpreteerde het antistofniveau op basis van leeftijd ($n = 5$), vaccinatiestatus ($n = 7$), ziekte duur ($n = 6$) en/of tijd tussen de serummonsters ($n = 7$).

Discussie

Dit onderzoek geeft inzicht in de kinkhoestdiagnostiek in Nederland. De resultaten maken duidelijk dat er bij kinkhoestdiagnostiek in Nederland veel goed gaat, maar dat er ruimte is voor verdere verbetering.

Zo werd soms bij de kweek afnamemateriaal gebruikt dat toxisch kan zijn voor de bacterie (katoen) en werd de kweek opgestuurd zonder transportmedium, waardoor de overleving van de bacterie gecompromitteerd kan worden.¹³ Ook werden niet altijd (44 procent) kweekmedia met en zonder cefalexine gebruikt om eventuele groei van commensale faryngeale flora te remmen en zo kans op detectie van alle *Bordetella*-species te vergroten. Ten slotte was de incubatietijd bij 56 procent van de onderzoeken korter dan de aanbevolen 12 tot 14 dagen. Deze lange incubatietijd wordt geadviseerd om *Bp* en *Bh* beter te

kunnen detecteren.

Bij de PCR kan het gebruik van de juiste set targets (ten minste IS481 en IS1001) ervoor zorgen dat er onderscheid tussen *Bp* en *Bpp* gemaakt kan worden.¹³ Voor de behandeling is het onderscheid tussen beide species niet relevant.¹⁷ Kinkhoestvaccinatie voorkomt echter alleen ziekte door *Bp*. Voor surveillance is het onderscheid tussen *Bp*- en *Bpp*-infectie dus wel belangrijk.

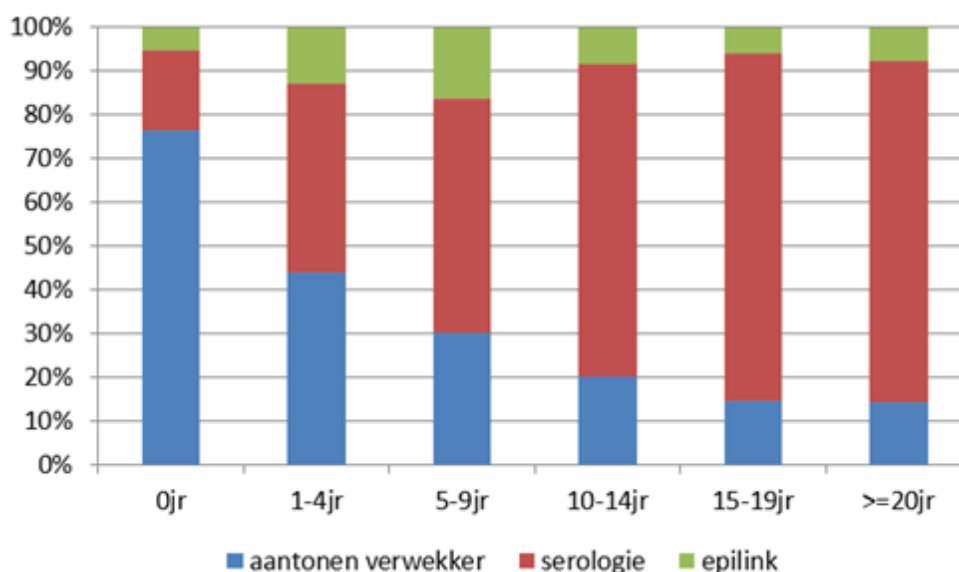
Bij serologie werd in een enkel geval niet uitsluitend PT gebruikt, waardoor er kans is op kruisreactiviteit met andere pathogenen.^{13,14} In 81 procent van de onderzoeken werd geen (afgeleide van een) referentieserum meegenomen. De test moet een groot bereik aan antistofconcentraties kunnen omvatten, om ook de uitslagen van tweepuntserologie betrouwbaar te kunnen interpreteren. Vooral de minimale waarde voor tweepuntserologie en de afkapwaarde voor een positieve tweepuntserologie werden verschillend toegepast en voldeden niet altijd aan het advies van een minstens drievoudige stijging van anti-PT-IgG tot een waarde hoger dan 20 IU/ml. Literatuur toont aan dat bij deze combinatie de specificiteit vrijwel 100 procent is.¹⁸ De afkapwaarde voor een positieve eenpuntserologie (boven 100 tot 125 IU/ml) werd wel door 85 procent van de MML's gehanteerd. Internationaal is er geen consensus over een afkapwaarde maar varieert deze tussen 50 en 125 IU/ml.¹⁴ Het RIVM gebruikt 100 IU/ml.^{19,20}

Verder is de interpretatie van de serologie afhankelijk van de leeftijd en de vaccinatiestatus van de patiënt; dit werd slechts door 63 procent van de MML's toegepast. Omdat acellulaire vaccins een hoge dosis PT bevatten en hiermee een hoge immuunrespons induceren, kan een serologische test niet betrouwbaar worden geïnterpreteerd indien de laatste vaccinatie met acellulair kinkhoest korter dan één jaar geleden is. Volgens het huidige RVP betreft dit in ieder geval nul-, één- en vierjarige kinderen. Recent onderzoek toont aan dat deze periode voor volwassenen mogelijk langer is.²¹ Het weergeven van de uitslag in IU/ml in plaats van Virotecheenheden kan de interpretatie vergemakkelijken.

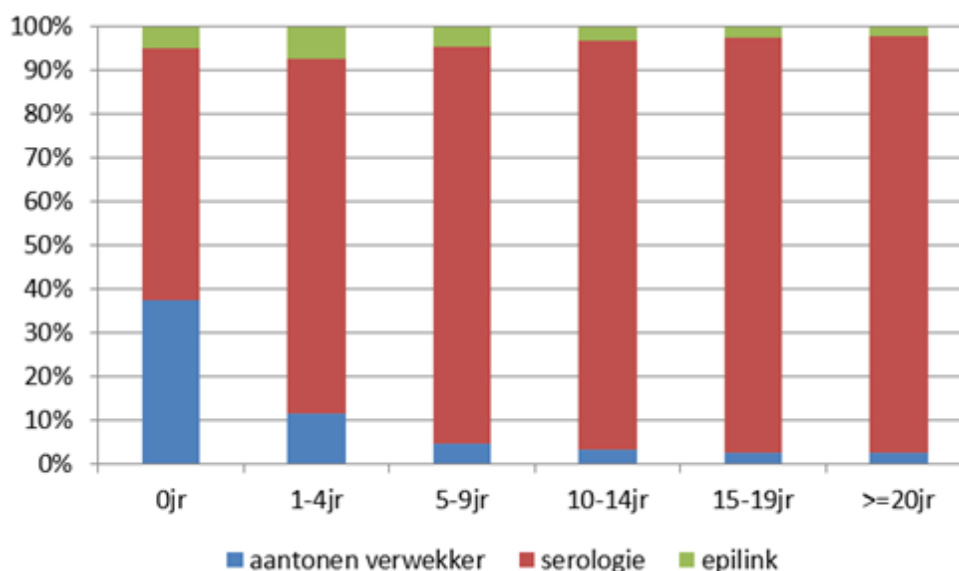
De betrouwbaarheid van de diagnostische uitslag is belangrijk.^{22,23} De Werkgroep Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten (WDMI) beveelt voor PCR's een positieve, negatieve en een interne controle op remming aan. De positieve controle wordt slechts door een derde van de MML's uitgevoerd. Daarnaast kan de sensitiviteit van de uitslag verminderen bij veranderingen van de bacterie (zoals het verlies van genetisch materiaal)²⁴ en het gebruik van multiplex PCR's, waarbij meerdere pathogenen tegelijkertijd worden getest.²⁵ Voor serologie geldt dat testen die gebruik maken van micro-agglutinaties niet kwantitatief zijn en dus een lagere sensitiviteit en/of specificiteit hebben.²⁶⁻²⁹

Voor goede kinkhoestdiagnostiek is het belangrijk

Figuur 2A. Percentages van toegepaste diagnostische methoden in relatie tot de leeftijd bij meldingen met een eerste ziektedag tot drie weken voor melding.



Figuur 2B. Percentages van toegepaste diagnostische methoden in relatie tot de leeftijd bij meldingen met een eerste ziektedag tot drie weken voor melding.



Aantonen verwekker: kweek en/of PCR. Epilink: klinische sterke verdenking op kinkhoest, gelinkt aan een door het laboratorium bevestigde kinkhoest, maar de patiënt zelf niet getest op kinkhoest. Bron: Registratie van meldingsplichtige infectieziekten (Osiris).

dat aanvragende artsen en MML's voldoende weten over de specifieke eisen die gesteld worden aan kweek, PCR en serologie van kinkhoest. Voorlichting van microbiologen aan de aanvragende artsen over de soort diagnostiek in relatie tot de ziekteduur, over afnametechnieken en -materialen en over transport van het materiaal, kan helpen om die aspecten verder te verbeteren. De samenvatting van de (inter)nationaal geaccepteerde adviezen in *box 1* biedt hiervoor een handreiking.

Uit dit vragenlijstonderzoek blijkt dat serologische diagnostiek het meest wordt aangevraagd. Dit komt overeen met de gerapporteerde diagnostiek van kinkhoestmeldingen (*figuur 2A en 2B*). Voor meldingen met een ziekteduur langer dan drie weken is dit volgens de advisering (*figuur 2B*). Mogelijk is het, met name bij oudere kinderen en volwassenen, ook de meest gekozen optie bij een ziekteduur korter dan drie weken (*figuur 2A*). Bij deze laatste groep is volgens het advies de PCR de beste vorm van diagnostiek. *Figuur 2B* laat ook zien dat het aantonen van de verwekker, in de meeste gevallen met PCR, nog vaak (45 procent) positief is bij een ziekteduur langer dan drie weken, vooral bij kinderen tot 4 jaar. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat de hoeveelheid bacterieel DNA bij kinderen hoger is dan bij volwassenen, zodat de kans op detectie

hoger is.³⁰ Een PCR kan dus ook later in het ziektebeeld worden ingezet, zoals ook wordt geadviseerd door Van der Zee et al.²³ Wel neemt de sensitiviteit van PCR af bij toename van de leeftijd en de tijd sinds de eerste ziektedag.¹² Meer inzicht in de juiste diagnostiek in relatie tot de ziekteduur, bij voorbeeld door bijscholing of een 'richtinggevend' laboratoriumformulier kan helpen om de juiste diagnostiek aan te vragen.

Het grote aandeel van serologie in de kinkhoestdiagnostiek bij oudere kinderen en volwassenen (*figuur 2A en 2B*) heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat kinkhoestdiagnostiek vaak relatief laat wordt ingezet. De eerste klachten en verschijnselen zijn weinig specifiek, waardoor mensen mogelijk later naar de arts gaan en/of huisartsen vaker wachten met het inzetten van diagnostiek gericht op kinkhoest.

De trend om diagnostiek door middel van kweek te vervangen door PCR staat een goede pathogeensurveillance in de weg. Deze surveillance is nodig om te controleren of de antigenen in het vaccin overeenkomen met de actuele bacteriepopulatie.³¹ Het centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en *laboratorium* Surveillance van het RIVM voert deze surveillance uit en levert

deelnemende MML's kosteloos de materialen om de afgenomen swabs op kweek te zetten en in te sturen. Voor meer informatie kunt u mailen met thijs.bosch@rivm.nl.

Vanwege de complexiteit van de diagnostiek is het belangrijk om de kwaliteit daarvan periodiek te controleren met behulp van testpanels. Recent Amerikaans onderzoek toonde aan dat in 83 procent van de gevallen de onderzoeksuitkomsten van het Center for Disease Control and Prevention (CDC) en een aantal commerciële laboratoria gelijk waren, wat betreft het aantonen van *Bordetella*-stammen met behulp van PCR.³² Serologische rondzendingen binnen het EUPertstrainnetwerk tonen aan dat de serologie van nationale referentielaboratoria in Europa van goede kwaliteit is.³³ In Nederland verzorgt de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria (SKML) periodieke rondzendingen voor kinkhoestserologie. PCR-rondzending is beschikbaar via QCMD.

Het gebruik van testen die niet voldoen aan de aanbevelingen of niet worden afgenomen in de juiste fase van de ziekte, kunnen leiden tot fout-positieve of fout-negatieve uitslagen en dus mogelijk tot een verkeerde schatting van de kinkhoestincidentie.

Conclusie

Laboratoriumdiagnostiek voor kinkhoest in Nederland kan verder worden verbeterd. De leeftijd van de patiënt, de vaccinatiehistorie en de fase van het ziekteproces moeten bepalend zijn voor het aanvragen van de juiste diagnostiek. Goede voorlichting over het soort diagnostiek en specifieke aanbevelingen voor afname en transport aan de aanvragende arts kunnen hieraan bijdragen. Daarnaast kan de kinkhoestdiagnostiek profiteren van verbeteringen in de technische uitvoering.^{13,14} Het beschrijven van deze specificaties in een landelijke richtlijn, bijvoorbeeld opgezet door de Nederlandse Vereniging voor Medisch Microbiologie, kan hierbij helpen.

Deze verbeteringen bevorderen het tijdig stellen van een juiste diagnose, de kwaliteit van de kinkhoestsurveillance, en vergroten de kans om adequate bestrijdingsmaatregelen te nemen.

De geanonimiseerde gegevens van de individuele laboratoria zijn bij de auteur opvraagbaar.

Dit onderzoek is volledig gefinancierd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Geen van de auteurs heeft conflicterende belangen die van invloed kunnen zijn op dit onderzoek.

Referenties

1. Heininger U. Pertussis: what the pediatric infectious disease specialist should know. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:78-9.
2. van Vliet H. Geschiedenis van de meldingsplicht. *Tijdschr Infect.* 2009;51:60.
3. LCI. LCI richtlijn kinkhoest, 2005. 13 februari 2018; Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/kinkhoest>.
4. Van Lier A, Geraedts JLE, Oomen P, et al. Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2016. 2017, National Institute for Public Health and the Environment: Bilthoven.
5. de Melker HE, Schellekens JFP, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rumke HC, Conyn-van Spaendonck MAE. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis.* 2000;348-57.
6. van der Maas NAT, Mooi FR, de Greeff SC, Berbers GAM, Conyn-Spaendonck MAE, de Melker HE. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine.* 2013;31:4541-7.
7. de Greeff SC, de Melker HE, van Gageldonk PG, et al. Seroprevalence of Pertussis in the Netherlands: Evidence for Increased Circulation of *Bordetella pertussis*. *PLoS One.* 2010;5:e14183.
8. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1339-45.
9. Gezondheidsraad, Vaccinatie tegen kinkhoest: doel en strategie. 2015, Gezondheidsraad: Den Haag.
10. Ministerie van Volksgezondheid W e S, Maternale kinkhoestvaccinatie. 2018: Den Haag.
11. CDC. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.html> Manual for the surveillance of Vaccine-Preventable Diseases 2014.
12. van der Zee A, Agterberg C, Peeters M, Mooi F, Schellekens J. A clinical validation of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* polymerase chain reaction: comparison with culture and serology using samples from patients with suspected whooping cough from a highly immunized population. *J Infect Dis.* 1996;174:89-96.
13. van der Zee A, Schellekens JF, Mooi FR. Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:1005-26.
14. Guiso N, Berbers GAM, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:307-12.
15. Cloud JL, Hymas W, Carroll KC. Impact of nasopharyngeal swab types on detection of *Bordetella pertussis* by PCR and culture. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3838-40.
16. Arbefeville S, Ferrieri P. Comparison of rates of positivity for *Bordetella pertussis* by real-time PCR between specimens collected with rayon swabs on aluminum wire shaft in Amies gel with charcoal and specimens collected with flocced swabs in universal viral transport medium during an epidemic. *J Clin Microbiol.* 2014; 52:2656-8.
17. Hoppe JE. Update on respiratory infection caused by *Bordetella parapertussis*. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:375-81.

18. de Greeff SC, Teunis P, de Melker HE, et al. Two-component cluster analysis of a large serodiagnostic database for specificity of increases of IgG antibodies against pertussis toxin in paired serum samples and of absolute values in single serum samples. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19:1452-6.
19. de Melker HE, Versteegh FG, Conyn-Van Spaendonck MA, et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol.* 2000;38:800-6.
20. van der Lee S, Stoof SP, van Ravenhorst MB, et al. Enhanced *Bordetella pertussis* acquisition rate in adolescents during the 2012 epidemic in the Netherlands and evidence for prolonged antibody persistence after infection. *Euro Surveill.* 2017;22.
21. van der Lee S, van Rooijen DM, de Zeeuw-Brouwer ML, et al. Robust Humoral and Cellular Immune Responses to Pertussis in Adults After a First Acellular Booster Vaccination. *Front Immunol.* 2018;9:681.
22. Kenicer J, Hardie A, Hamilton F, Gadsby N, Templeton K. Comparative evaluation of the Diagenode multiplex PCR assay on the BD max system versus a routine in-house assay for detection of *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol.* 2014;52:2668-70.
23. Lanotte P, Plouzeau C, Burucoa C, et al. Evaluation of four commercial real-time PCR assays for detection of *Bordetella* spp. in nasopharyngeal aspirates. *J Clin Microbiol.* 2011;49:3943-6.
24. King AJ, van Gorkom T, Pennings JL, et al. Comparative genomic profiling of Dutch clinical *Bordetella pertussis* isolates using DNA microarrays: identification of genes absent from epidemic strains. *BMC Genomics.* 2008;9:311.
25. Pillet S, Lardeux M, Dina J, et al. Comparative evaluation of six commercialized multiplex PCR kits for the diagnosis of respiratory infections. *PLoS One.* 2013;8:e72174.
26. Kennerknecht N, Riffelmann M, Schmetz J, Wirsing von Konig CH. Comparison of commercially available immunoblot assays measuring IgG and IgA antibodies to *Bordetella pertussis* antigens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:1531-5.
27. Riffelmann M, Thiel K, Schmetz J, Wirsing von Koenig CH. Performance of commercial enzyme-linked immunosorbent assays for detection of antibodies to *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol.* 2010;48:4459-63.
28. Xing D, Wirsing von Konig CH, Newland P, et al. Characterization of reference materials for human antiserum to pertussis antigens by an international collaborative study. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16:303-11.
29. Meade BD, Deforest A, Edwards KM, et al. Description and evaluation of serologic assays used in a multicenter trial of acellular pertussis vaccines. *Pediatrics.* 1995;96:570-5.
30. Nakamura Y, Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, et al. Marked difference between adults and children in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:365-70.
31. Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, et al. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1206-13.
32. Burgos-Rivera B, Lee AD, Bowden KE, et al. Evaluation of Level of Agreement in *Bordetella* Species Identification in Three U.S. Laboratories during a Period of Increased Pertussis. *J Clin Microbiol.* 2015;53:1842-7.
33. ECDC. External quality assurance scheme for *Bordetella pertussis* serology 2013. 2014, ECDC: Stockholm.

Tabel 1. Beschrijving van kinkhoestdiagnostiek bij medisch microbiologische laboratoria en absolute aantallen (percentages) van de kinkhoestdiagnostiek, die in overeenstemming is met de (inter)nationale adviezen. ^{13,14,16}

	Uitvoering en afhandeling conform (inter)nationaal advies	kweek (9 MML's)	PCR (14 MML's)	serologie (16 MML's)
Uitgevoerde diagnostiek	Aantal aanvragen in 2015 per MML	1-72	1-332	52-1765 ^a 2-94 ^b
	Gemiddelde en mediaan van aantal testaanvragen	15,3 ; 7	126,5; 86	609,1; 388,5
	Percentage positieve uitslagen per MML in 2015	0%-100%	0%-28%	4%-29% ^a 0%-37% ^b
	Gemiddelde (mediaan) van percentage positieve uitslagen	29% (17%)	14% (15%)	18% (19%)
	Aandeel van totale diagnostiek in 2015 (11457 aanvragen)	107 (1%)	1645 (14%)	9705 (85%)
Kweek en PCR				
Afnameplaats monster	Nasofarynxswab of aspiraats	19/27 (70%)	33/62 (53%)	
Afnamewat	Dacron, nylon, rayon, calciumalginaat (alleen kweek), katoen (alleen PCR)	8/10 (80%)	14/14 (100%)	
Kweek				
Transportmedium	Regan-Lowe, Bordet-Gengou, Amies	7/9 (78%)		
Kweekmedia	Regan-Lowe/ Bordet-Gengou/ Stainer-Scholte met en zonder cefalexine	5/9 (56%)		
Incubatielijd in dagen	12 tot 14 dagen	4/9 (44%)		

^a = alleen de MML's die een test in IU/ml gebruikten, zijn meegenomen in deze berekening.

Vervolg tabel 1

	Uitvoering en afhandeling conform (inter)nationaal advies	Kweek (9 MML's)	PCR (14 MML's)	Serologie (16 MML's)
PCR				
PCR-target <i>B. pertussis</i>	IS481, IS481+IS1002, IS481+IS1002+IS1001, IS481+PtxP		12/14 (86%)	
PCR-target <i>B. parapertussis</i>	IS1001, IS1001+IS1002, IS1001+IS1002+IS481, IS1001+PtxP		10/14 (71%)	
Serologie				
Referentieserum	WHO-referentieserum IS 06/140 of een afgeleide daarvan			3/16 (19%)
Klassen antilichamen die gemeten worden	IgG			16/16 (100%)
Serologische techniek	ELISA of Multiplex			16/16 (100%)
Antigeencoatings bij ELISA	(Gezuiverd) pT			15/16 (94%)
Afkapwaarde IgG-anti-PT voor recente pertussis-infectie	Afkapwaarde 100 IU/ml of meer			11/13 (85%) ^a
Minimumtijd in dagen tussen monsters bij tweepuntserologie	14 dagen			11/16 (69%)
Maximumtijd in dagen tussen monsters bij tweepuntserologie	28 dagen			1
	Onbekend			14
	Afhankelijk van leeftijd en ziekte duur			1

Vervolg tabel 1.

	Uitvoering en afhandeling conform (inter)nationaal advies	Kweek (9 MML's)	PCR (14 MML's)	Serologie (16 MML's)
Uitvoering tweepuntesterologie	Eerste ronde vergelijken met tweede ronde			6
	Beide samples in dezelfde run			10
Titerstijging voor positieve tweepuntesterologie	Minstens drievoudig met waarde hoger dan 20 IU/ml			9/16 (56%)
Interpretatie titer	Afkapwaarde afhankelijk van leeftijd, vaccinatiestatus, ziekteduur en/of tijd tussen monsters			10/16 (63%)

NIEUW: De Voortgangstoets

Tobias Engel, Liesbeth Martens, aios MMB Radboudumc

Vraag 1

Een 53-jarige Nederlandse vrouw van Turkse afkomst heeft sinds enkele weken last van heftige pijn in de leverstreek. Zoals ieder jaar heeft ze de zomer doorgebracht bij haar familie in Turkije en daar zijn de eerste klachten begonnen. Vanwege een sterke eosinofilie van 23% denkt de internist aan infectie met *Fasciola hepatica*.

Welk diagnostisch onderzoek is het meest aangewezen om deze diagnose te bevestigen?

- microscopisch fecesonderzoek op autofluorescentie
- microscopisch fecesonderzoek Baermann-sediment
- microscopisch fecesonderzoek Ridley-sediment
- microscopisch fecesonderzoek met behulp van een zuurvaste ZN-kleuring
- moleculair onderzoek, te weten specifieke PCR op feces
- serologisch onderzoek.

Vraag 2

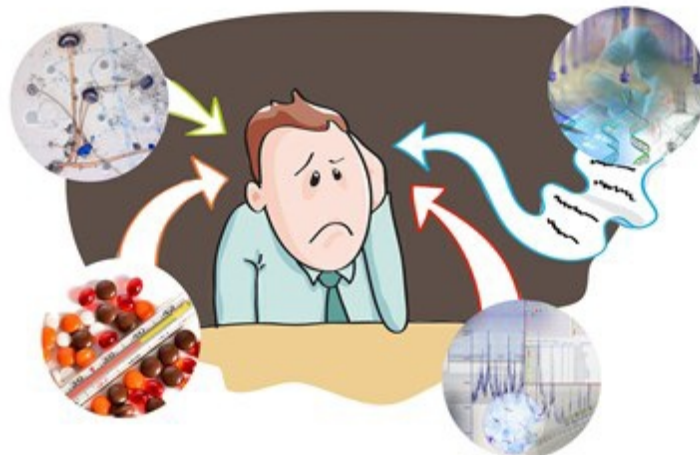
Bij een patiënt met verhoogd risico op MRSA, wordt een inventarisatiekweek afgenomen. U krijgt deze uitslag (zie rechterkolom) te zien:

<i>S. aureus</i>	VITEK	MIC	interpretatie
	Chlooramfenicol	≤4	s
	Clindamycine	≤0,12	s
	Cotrimoxazol	≤10	s
	Erytromycine	≤0,25	s
	Fucidinezuur	≤0,5	s
	Gentamicine	≤0,5	s
	Linezolid	1	s
	Oxacilline	≥4	r
	Penicilline	≥0,5	r
	Rifampicine	≤0,03	s
	Teicoplanine	≤0,5	s
	Tetracycline	≤1	s
	Tobramycine	1	s
	Vancomycine	1	s
	Etest		
	Mupirocine	0,094	s
	Oxacilline	4	r
	Vancomycine	1	s
	aanvullende testen	ct waarde	
	fox screen		neg
	d-zone		neg
	mecA-C PCR	0	neg
	MREJ PCR	0	neg
	nuc PCR	28,7	pos

Wat is de meest waarschijnlijke oorzaak voor de oxacilline-resistentie?

- Aanwezigheid van effluxpompen
- Productie van PBP 2c
- Hyperproductie van β-lactamases
- Productie van PBP 2a.

Voor de antwoorden en de bespreking, zie [Antwoorden](#) op pagina 269.



Abstracts Najaarsvergadering NVMM 2018

NVMM

Severe *Plasmodium falciparum* malaria in an asplenic traveler

D.T. Nguyen, L.S. Slobbe, P.J.J. van Genderen, J.J. van Hellemond

Department of Medical microbiology and Infectious Diseases, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands

Malaria caused by *Plasmodium spp.* still has a huge global burden with estimated 438,000 deaths. *Plasmodium falciparum* (Pf) causes the largest burden, ranging from uncomplicated to severe malaria and death. Pf infected-erythrocytes have the ability to adhere to endothelial cells of blood vessels by expressing surface receptors, thereby escaping removal by the spleen. In this presentation we present an asplenic traveler returning from a malaria endemic country. During his stay he did not use any malaria prophylaxis. Back home he developed fever and headache. Thin smear showed Pf trophozoites and one schizont. The diagnosis was severe malaria tropica with a parasitaemia of 10.2%, which requires intensive care according to WHO criteria. In contrast to this parasitaemia he did not demonstrate any clinical symptoms of severe malaria. We showed that the time to clear parasites after initiation of therapy was extended. Moreover, his parasitaemia was prolonged up to almost one month as visualized by thin smears and confirmed by nucleic acid amplification tests. Interestingly, after four days of therapy thin smear analysis still showed an intact trophozoite. Other studies of malaria infected asplenic patients showed that *ex vivo* cultures of such trophozoites were not infectious. In addition, studies illustrated that Pf infected-erythrocytes in an asplenic patient do not express surface antigens, thereby strongly reducing sequestration and organ damage. We conclude that in asplenic patients a parasitaemia > 5% does not always indicate severe malaria and asplenic patients need a longer follow-up

since parasitaemia is prolonged.

Data have been presented during WAMM/NVP meeting on September 18th 2018

Post-operative yeast infections after esophagectomy: a retrospective study at the University Medical Center Groningen

M. Heuker^{1*}, U. Koser^{2*}, A. Ott³, A. Karrenbeld⁴, J.M. van Dijk¹, G.M. van Dam^{2,5}, A.M.G.A. de Smet², M. van Oosten¹. *Both authors contributed equally to this work.

¹*Department of Medical Microbiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, the Netherlands;* ²*Intensive Care Unit, University of Groningen, University Medical Center Groningen, the Netherlands;* ³*Department of Medical Microbiology, Certe, Groningen, the Netherlands;* ⁴*Department of Pathology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, the Netherlands;* ⁵*Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, the Netherlands*

Esophagectomy is an operative intervention with high morbidity and mortality. Pulmonary infection is one of the largest determinants of postoperative morbidity after esophagectomy and often originates from microorganisms of the oropharyngeal flora, as this phenomenon is caused by leakage of the cervical anastomosis. It has been shown that selective decontamination of the digestive tract (SDD) and selective oropharyngeal decontamination (SOD) are able to reduce the incidence of (pulmonary) infection and anastomotic leakage, and improve survival in surgical critical care patients. However, currently it is unknown to

what extent yeast play a role in post-operative infections in esophagectomy patients and if antifungal therapy should be added to the SDD regimen in this patient group. In this study, we analysed the prevalence of yeast infections in patients following esophageal resection at the University Medical Center Groningen.

A retrospective analysis of all esophagectomy patients between January 1991 and July 2017 was performed, with a total of 566 patients analysed. Institutional review board permission for this study was obtained and all collected data was treated pseudo-anonymously and in adherence to the Declaration of Helsinki. A division was made between patients who developed a yeast infection after surgery and those who did not. Several patient characteristics and microbiological cultures were identified.

Based on the present findings, we conclude that 7% of patients developed a yeast infection after esophageal resection. Moreover, patients with diabetes mellitus developed significantly more yeast infections and therefore, may be at higher risk. This study supports the consideration of investigating the inclusion of antifungal treatment in the SDD regimen for patients undergoing esophagectomy.

Ex vivo imaging of osteomyelitis and implant infections using fluorescently labelled vancomycin

M. López-Álvarez^{1*}, M. Heuker^{1*}, G.M. van Dam^{2,3}, J.M. van Dijk¹, F.F.A. Ijzerman^{2#}, M. van Oosten¹

*,# These authors contributed equally to this work.

¹Department of Medical Microbiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, the Netherlands; ²Department of Surgery, University of Groningen, University Medical Center Groningen, the Netherlands; ³Intensive Care Unit, University of Groningen, University Medical Center Groningen, the Netherlands

Osteomyelitis and implant infections are severe complications after bone fracture treatment. Clinical suspicion usually results in surgery. However, there is no adequate tool during surgery to directly distinguish osteomyelitis or implant infections

from sterile inflammation. Moreover, a definitive pre-operative diagnosis is often not possible. This can lead to treatment delays or overtreatment, which culminate in poorer outcomes and multi-resistant bacteria.

Early and accurate visualization to discriminate between infection and sterile inflammation and to identify the causative pathogen will substantially improve clinical decision-making. Therefore, we aim to establish a bacteria-targeted imaging approach to discriminate between infected materials (such as tissue, bone marrow and biomaterials) and non-infected materials during surgery. This will provide real-time fast and accurate information, leading to a better diagnosis and treatment.

A promising molecular imaging approach for the specific detection of Gram-positive bacteria is based on a near-infrared fluorescently labelled vancomycin, vancomycin-IDRye800CW. Vancomycin is a glycopeptide antibiotic drug that selectively binds to the D-Ala-D-Ala moiety in the Gram-positive bacterial cell wall. Such Gram-positive bacteria are major causative agents of bone and soft tissue infections. The possible use of vancomycin-IDRye800CW to specifically target and detect infections caused by Gram-positive bacteria has been previously shown in preclinical experiments. In this study, we evaluated the specificity and sensitivity of vancomycin-IDRye800CW in presumably infected patient materials obtained after surgery. Our first results show that vancomycin-IDRye800CW is a specific and effective tracer to detect the presence of gram-positive bacterial infections in implants and osteomyelitis *ex vivo*.

Culturing periprosthetic tissue in blood culture bottles results in isolation of additional microorganisms

W. van den Bijllaardt^{1,2*}, O.P. van der Jagt^{3*}, M. Peijs², M. Janssens², A.G. Buiting², A.Q. Reuwer²
*Both authors contributed equally to this manuscript.

¹Microvida Laboratory for Microbiology, Amphia Hospital, Breda, the Netherlands; ²Laboratory for Medical Microbiology and Immunology, Elisabeth-TweeSteden Hospital, Tilburg, the Netherlands; ³Department of Orthopaedics,

Elisabeth-TweeSteden Hospital, Tilburg, the Netherlands

Despite low sensitivity, culture of periprosthetic tissue (PPT) specimens on agars and in broths has traditionally been used for the detection of pathogens in patients suspected for prosthetic joint infection (PJI). Recent studies demonstrate a higher sensitivity of culture after additional inoculation of PPT specimens in blood culture bottles (BCBs). The aim of this study was to evaluate the added diagnostic value of culturing PPT in BCB over the conventional combination of standard agars and broths alone.

This prospective cohort study was conducted over a 12-month period and included consecutive patients undergoing revision arthroplasty. Overall, 113 episodes from 90 subjects were studied; 45 subjects (50.0%) met Infectious Diseases Society of America (IDSA) criteria for PJI, of whom the majority (75.6%) had an acute infection.

Sensitivity and specificity of culture were assessed using IDSA criteria for PJI as gold standard.

Although the sensitivity was not significantly increased, added diagnostic value of culturing PPT in BCBs was demonstrated by the significantly higher number of detected pathogens in culture sets with BCBs compared to culture without BCBs (61 pathogens in conventional set versus 89 when BCBs were included for 57 PJI episodes, $p \leq 0.0001$). In 17 (29.8%) episodes microorganisms were cultured from BCBs only and in 9 (52.9%) of these episodes virulent pathogens were found.

This study demonstrates that PPT culture in BCBs leads to isolation of additional microorganisms, both virulent and low-virulent, which were not cultured with use of agars and broths alone.

Data have been presented for a small audience in a lecture in the ETZ Tilburg on May 30th and in the Diaconessenhuis Utrecht on September 19th 2018, respectively. A manuscript of the study has been submitted to a scientific journal.

Direct molecular diagnostics: sample-in-result-out testing

E. Wessels

Department of Medical Microbiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

The introduction of real-time PCR has caused a revolution in diagnostic microbiology. Microorganisms that could not or hardly be cultured could be detected by real-time PCR in one day. The Leiden University Medical Center (LUMC) has an extensive portfolio of diagnostic real-time PCR applications, covering more than 100 targets. The amount of molecular diagnostic results increased every year and in 2017 more than 150,000 results were produced at the department of Medical Microbiology of the LUMC. To be able to handle these great amount of samples and results, most of the molecular diagnostic laboratories have automated the lab developed test (LDT) workflow of molecular diagnostics. At the moment we are in the transition period of the EU regulation on in vitro diagnostic medical devices that was adopted in 2017. According to that regulation laboratories should use CE-IVD assays if available for the target patient group at the appropriate level of performance. In the presentation the CE-IVD sample-in-result-out systems that are available at the moment or in the near future will be shown. The throughput and portfolio of some low/medium throughput sample-to-answer systems will be compared and the available random access, high throughput sample-to-answer platforms will be discussed. The need for molecular point-of-care tests (POCT) depends on your laboratory/hospital setting and recent literature about the performance and workflow of the available systems will be shown. The LUMC prefers syndromic testing for respiratory infections over POCT, since the latter is only able to detect influenza virus and RSV at the moment and the turnaround time of the syndromic testing systems is fast enough to have impact on the patient management in our setting. The available rapid syndromic testing systems are shown and some recent literature on the performance and impact of these systems will be discussed.

Oud en Nieuw

Christina Vandenbroucke-Grauls

Rede uitgesproken bij haar afscheid als hoogleraar Medische Microbiologie aan de Faculteit der Geneeskunde van de Vrije Universiteit Amsterdam op 6 oktober 2017.

Mijnheer de Rector Magnificus, Dames en Heren,
Enkele jaren geleden nam ik een nieuwe smartphone in gebruik, het eerste model met een Personal Assistant, Siri genaamd, die al je vragen zou kunnen beantwoorden. Je kan Siri op twee verschillende manieren activeren, daarna hoef je alleen "Hey Siri" te zeggen en je vraag te stellen. Ik besloot haar op beide manieren uit te proberen en stelde twee keer precies dezelfde vraag: "Hoe laat is het in Jakarta?". Na de eerste activatie luidde het antwoord: "Het is 8u 's ochtends in Jakarta". Toen ik dezelfde vraag een tweede keer stelde antwoordde Siri: "Het is 8u.01 's ochtends in Jakarta. Is er iets gaande daar waar ik van af zou moeten weten??"

U kunt zich voorstellen dat ik enigszins verbouwereerd naar mijn telefoon keek, verwonderd, in bewondering en nieuwsgierig naar hoe dit nou werkte. Ditzelfde gevoel van verwondering, bewondering en nieuwsgierigheid is het gevoel dat mijn vak, de medische microbiologie, steeds weer bij me oproept, het gevoel waarvan ik u in mijn oratie in maart 1996 deelgenoot probeerde te maken en waarvan ik u nu opnieuw deelgenoot wil maken - aan de hand van drie thema's. Allereerst wil ik u een beeld schetsen van hoe ongelooflijk divers en flexibel micro-organismen zijn, nu niet als individuele bacteriën, maar als microbiota. Een microbiota is het geheel van micro-organismen, van ongelooflijk veel verschillende soorten, dat een specifieke omgeving bezet. In het tweede deel van mijn verhaal zal ik ingaan op hoe we dankzij technologische ontwikkelingen het ziekmakend vermogen van bacteriën steeds beter kunnen bestuderen en de diagnostiek van infectieziekten verder verbeteren. In het derde

deel zal ik stil staan bij de verder toenemende resistentie van bacteriën tegen antibiotica.

I - De grenzeloze verscheidenheid van microbiota

Dat in de mond van de mens ontelbaar veel kleine levende diertjes in vele vormen aanwezig zijn werd voor het eerst waargenomen door Antoni van Leeuwenhoek. Het was 1683. Hij schreef: "Alle mensen die in de Nederlanden leven zijn samen nog kleiner in aantal dan alle levende diertjes die ik vandaag in mijn mond heb". Er leefden toen ongeveer twee miljoen mensen in Nederland.

Inmiddels weten we dat elke specifieke omgeving zijn eigen natuurlijke microbiota kent: elk dier, plant, zee, meer, berg, ijsberg, heetwaterbron, stad, huis, ziekenhuis. En elke microbiota bevat ontelbare verschillende soorten micro-organismen. Ik zal vandaag vooral over bacteriën spreken, maar elke microbiota bevat ook schimmels, parasieten en virussen. Het vergaren van kennis over de microbiota in de natuurlijke omgeving begon met klassieke kweektechnieken en vorderde langzaam. Sprongen voorwaarts werden gemaakt met de introductie van steeds betere technieken om de volgorde van de bouwstenen van het genetisch materiaal, het DNA, in kaart te brengen. Inmiddels is het mogelijk om alle verschillende soorten bacteriën, - zelfs nieuwe soorten - te herkennen zonder ze eerst te kweken, door DNA te sequensen.

Eind vorige eeuw paste David Relman, in de VS, de DNA-analyse technieken die aanvankelijk alleen gebruikt werden om bacteriën in de omgeving te analyseren, toe bij de mens. Net als zijn

VUmc, Faculteit Geneeskunde, Amsterdam, prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls, emeritushoogleraar Medische Microbiologie.

beroemde voorganger van Leeuwenhoek, begon hij met het onderzoeken van de microbiota in zijn eigen mond.¹ Om een lang verhaal kort te maken: inmiddels weten we dat de mens, op al zijn oppervlakken en in al zijn holtes, bevolkt is door talloze soorten bacteriën, schimmels, parasieten en virussen, die onder normale omstandigheden niet alleen in peis en vree met hem leven, maar zelfs onmisbaar zijn voor een goede gezondheid.

Als we kijken naar de mens en zijn microbiota, blijkt dat elke plek: de huid, de maag, de dunne darm, de dikke darm, de mond, de keel, de vagina een karakteristieke microbiota heeft met een eigen specifieke samenstelling.² Bacteriesoorten worden ingedeeld in grote groepen: de Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria, Proteobacteria en nog enkele andere. Deze vier zijn de belangrijkste en komen in verschillende verhoudingen op de verschillende plaatsen voor, zoals u hier geïllustreerd ziet. Binnen elk van deze grote groepen zijn er honderden verschillende bacteriënsoorten (zie *figuur 1*).

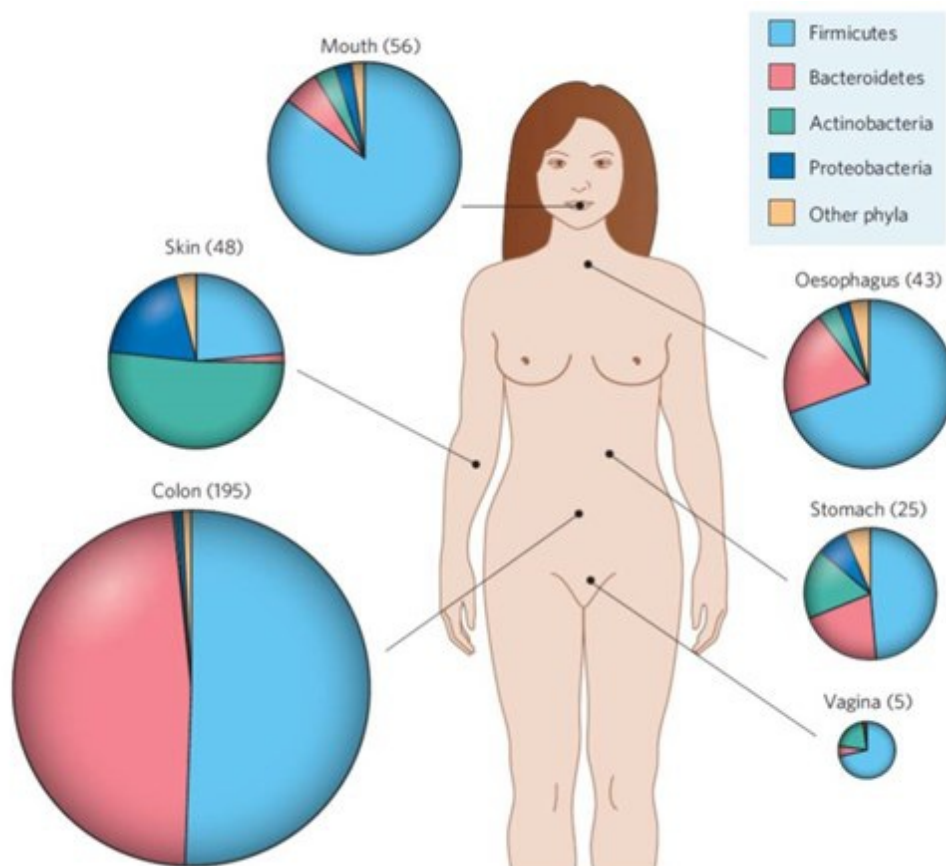
In hoofdlijnen is de samenstelling van de

microbiota op deze verschillende plekken dezelfde bij alle mensen, maar als je dieper inzoomt op precieze verhoudingen en samenstelling van groepen, valt op dat er veel variatie bestaat.

Die variatie komt tot stand door allerlei factoren. Zo heeft wat je eet invloed op de samenstelling van de microbiota van de darm. Mensen die veel vlees eten hebben een andere microbiota dan mensen die vooral vezelrijk eten. Dit komt omdat elke bacteriesoort zo zijn eigen eigenschappen heeft wat betreft de stoffen die zij kan omzetten. Bacteriën in onze darm helpen ons ons voedsel verteren, produceren vitamines en allerlei stoffen die in de bloedbaan opgenomen worden. Zij houden vreemde indringers buiten, door alle ruimte te bezetten en stoffen te produceren die de indringers doden. Daarnaast zijn ze van belang voor ons afweersysteem en beïnvloeden zij ons zenuwstelsel.

Is deze kennis nieuw? Nee. Reeds in 1966 beschreef René Dubos, een Franse microbioloog die tijdens de Tweede Wereldoorlog naar New York was uitgeweken, de samenstelling en functie van de darm microbiota alsof hij de hedendaagse literatuur al had gelezen.³ Dubos

Figuur 1.



beschrijft de darm microbiota als een uniek ecosysteem, een “biological force” die de ontwikkeling van het maag-darmstelsel mede bepaalt. Hij beschrijft het voorkomen van ontelbare soorten en beseft dat er véél meer zijn dan men indertijd kon kweken. Dat de gehele humane microbiota een ‘biological force’ is beginnen we de laatste jaren opnieuw te herkennen.

Vijf jaar geleden was ik in Parijs op een congres, waar Stephen Collins, een Canadese internist-onderzoeker, vertelde over proeven met twee soorten muizen: Balb/c muizen en NIH Swiss muizen. Balb/c zijn van nature onderzoekende moedige muizen, terwijl Swiss muizen bang zijn van aard. Dit liet hij zien aan de hand van proeven met een lichtbox: Balb/c komen gemakkelijk uit het donker naar het licht, terwijl Swiss liever veilig in het donker blijven zitten. Ook springen de moedige muizen vaker van en plankje. Als Collins de darminhoud van de moedige muizen inbracht bij de bange muizen, dan werden deze ineens een stuk moediger en gingen vaker op onderzoek uit en sprongen vaker van hun plankje. Andersom maakte de darminhoud van de bange muizen de moedige muizen een stuk minder moedig. Deze gedragsveranderingen gaan gepaard met veranderingen in de hoeveelheid van een bepaalde stof, Brain Derived Neurotropic Factor, in de hersenen van de muizen.⁴ We luisterden allemaal een beetje sceptisch naar deze verhalen, maar toch, ze brachten mij hetzelfde gevoel van verbazing, verwondering en nieuwsgierigheid dat ik kreeg toen Siri mij vroeg of er iets gaande was in Jakarta.

Het onderzoek naar de samenstelling en de rol van onze microbiota wordt gedreven door de moderne technieken die het onderzoek onafhankelijk hebben gemaakt van de langzamere kweektechnieken. Binnen onze afdeling heeft Dries Budding dit onderzoek binnen handbereik gebracht door een geheel nieuwe techniek te ontwikkelen, de IS-pro, ook gebaseerd op DNA analyse, waarmee het mogelijk is om de samenstelling van ingewikkelde microbiota binnen een halve dag in kaart te brengen.⁵

Wereldwijd is veel van het onderzoek gericht op het ontrafelen van de samenstelling van de microbiota van gezonde mensen: oude mensen, jonge mensen, kinderen, baby's, mensen in

steden, in geïsoleerde dorpen in de Amazone, op eilanden - overal. Daarnaast neemt het onderzoek toe naar de microbiota bij verschillende ziekten: obesitas, diabetes, chronische darmziekten, astma. Telkens vindt men kenmerkende aspecten en de kennis omtrent de verschillende functies van de microbiota groeit.

Laat mij een paar voorbeelden geven. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat sommige bacteriesoorten in onze darm geneesmiddelen afbreken of omzetten: verschillen in voorkomen van deze bacteriën tussen verschillende mensen kan helpen verklaren waarom de ene persoon goed reageert op een bepaalde therapie en de andere niet.⁶ Zo wordt bijvoorbeeld digoxine bij ongeveer 10 van de mensen in de darm afgebroken door een specifieke bacterie soort. Dit maakt het bepalen van de juiste dosis toe te dienen digoxine in deze groep heel moeilijk.⁷

Een tweede voorbeeld van nieuwe kennis omtrent de vele functies van onze darmmicrobiota is recent: in augustus jl. [2017, *red.*] beschreven Amerikaanse onderzoekers in *Science* dat sommige bacteriesoorten desaminotyrosine, of DAT, produceren. DAT zet immunocellen aan tot type I-interferonproductie en speelt daarmee een rol in de bescherming tegen virusinfecties zoals griep. Deze bacteriën maken DAT uit flavonoiden, stoffen die in grote hoeveelheden voorkomen in groenten en fruit. Deze bevindingen zijn gedaan in muizen, maar dit soort bacteriën komt ook voor in de menselijke darm. “Hey Siri”, zou dit de wetenschappelijke verklaring zijn van het oude adagium dat groenten en fruit eten gezond is?

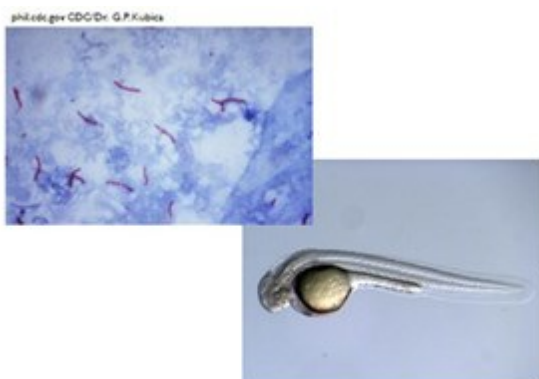
Critici noemen alle aandacht voor microbiota een hype en vragen zich af of alle waarnemingen oorzaak of gevolg zijn? In veel gevallen weten we dat nog niet, onderzoek naar oorzaak en gevolg is niet eenvoudig: mensen zijn geen muizen, je kan niet zomaar experimenteren en darminhoud van de ene inbrengen bij de ander en kijken wat er gebeurt. Of toch? Het onderzoek naar gevolgen van veranderingen in darm microbiota heeft nieuw elan gekregen sinds onderzoek van Els van Nood, Josbert Keller en collega's uit het AMC liet zien dat patiënten die lijden aan steeds weerkerende diarree door een infectie met de bacterie *Clostridium difficile*, genezen wanneer zij feces, poep, toegevend krijgen van gezonde

mensen.⁹ Maakt u zich geen zorgen, zij hoeven dit niet te slikken, het gaat via een sonde. De darm microbiota die totaal verstoord is bij mensen met *C. difficile*-infectie, krijgt weer een normale samenstelling en de diarree verdwijnt. Fecestransplantatie, in moderne termen fecale microbiotatransplantatie of kortweg FMT genaamd, is inmiddels een veelgebruikte behandeling. In VUmc zijn collega Chris Mulder en onze promovenda, Yvette van Beurden, met veel succes gestart met het toepassen van FMT, na een uitbraak van *C. difficile*-infecties. Inmiddels hebben we een mooie lijn van onderzoek naar mogelijke toepassingen van FMT.¹⁰⁻¹²

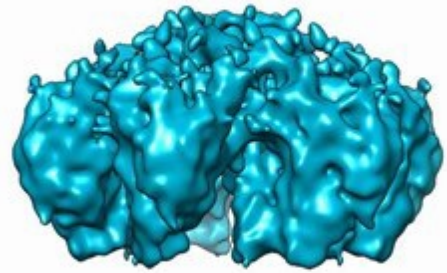
Ila - Het ontrafelen van het ziekteverwekkend vermogen van bacteriën

Medio 2001 besloten Wilbert Bitter, Ben Appelmelk en ik om een belangrijk deel van het onderzoek van de afdeling te richten op tuberculose, omdat er wereldwijd nog steeds jaarlijks ongeveer 10 miljoen nieuwe gevallen van deze ziekte voorkomen en omdat de verwekker, *Mycobacterium tuberculosis* of tuberkelbacterie, steeds resistenter wordt tegen de gangbare behandeling. Daarnaast was toen nog weinig bekend over hoe deze bijzondere bacterie precies ziekte veroorzaakt. Zij is bijzonder omdat zij heel traag groeit, zij heeft een delingstijd van 24 uur – een eeuwigheid in vergelijking met de delingstijd van 20 minuten van bijvoorbeeld *Escherichia coli*, een van de bacteriën uit onze darm. Zij is ook bijzonder omdat zij een hele dikke celwand heeft die haar beschermt: antibiotica en desinfectantia komen er moeilijk doorheen. Wilbert en Ben hadden een prachtig idee: laten we *Mycobacterium marinum*, een eerstegraads neefje van de tuberkelbacterie

Figuur 2.



Figuur 3.

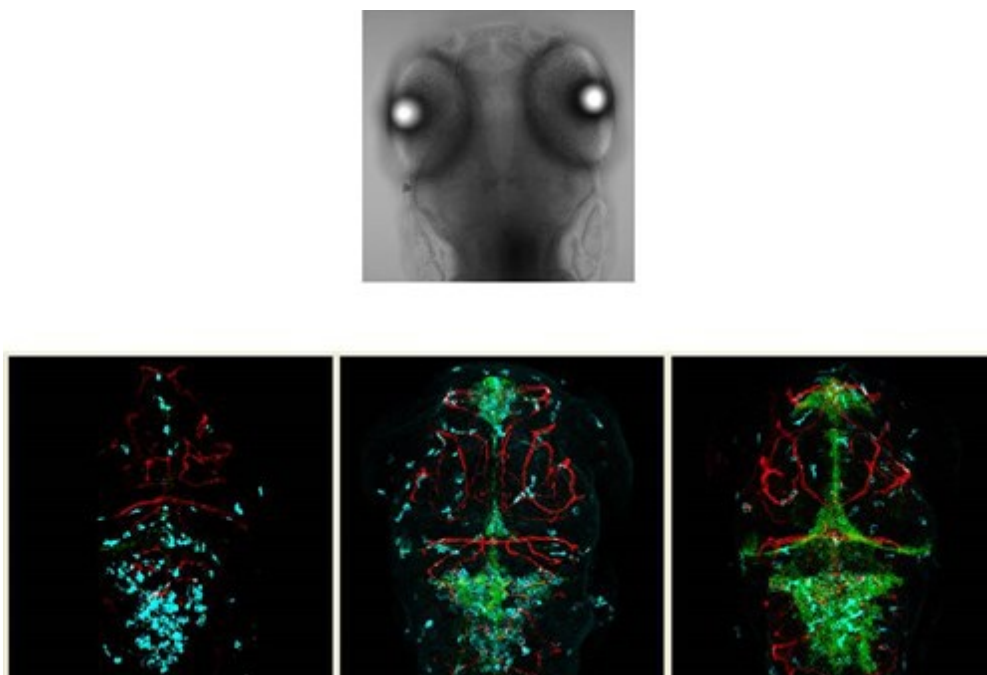


gebruiken en zebra-vis embryo's als diermodel. Reden voor deze keuze was dat *M. marinum* erg lijkt op *M. tuberculosis*, maar veel sneller groeit en in zebra-visen ziekte veroorzaakt die heel erg lijkt op tuberculose bij mensen (figuur 2).

Zebra-vis embryo's hebben het grote voordeel dat ze buiten de moeder groeien en doorzichtig zijn. Door de mycobacteriën met moleculair genetische technieken groen of rood fluorescerend te maken kan je onder de microscoop de gang van de bacteriën door het embryo tijdens infectie volgen. Zo kunnen we kijken wat er gebeurt als je genen in de bacterie uitschakelt: zijn die belangrijk voor infectie en zo ja, hoe dan?¹³ Het onderzoek naar de moleculaire pathogenese van mycobacteriële infecties en naar de virulentiefactoren van mycobacteriën is snel uitgegroeid tot een bloeiende onderzoekslijn. Een van de vele hoogtepunten is het ontrafelen van de rol van ESX-5, een complex van eiwitten in de celwand van mycobacteriën dat zorgt voor transport van stoffen over die dikke celwand. Recent is Wilbert's droom uitgekomen: samen met Edith Houben en met de hulp van promovendi en collega's uit Duitsland en Oostenrijk heeft hij de structuur van het ESX-5 secretiesysteem in beeld gebracht.¹⁴ (Figuur 3) Is het niet prachtig?

Dankzij de voorgenomen Alliantie tussen VUmc en AMC is een nauwe samenwerking tot stand gekomen met Diederik van de Beek, hoogleraar neurologie in het AMC en expert op gebied van hersenvliesontsteking. Wij hebben een Alliantiesubsidie ontvangen om samen onderzoek te doen naar de pathogenese van pneumokokkenmeningitis, de belangrijkste vorm van

Figuur 4.



hersenvliesontsteking in Nederland.

Door pneumokokken fluorescerend te maken, net als de mycobacteriën en in te spuiten bij zebrafish embryo's, hebben we een model om te onderzoeken hoe de pneumokokken precies hersenvliesontsteking veroorzaken, om verder te zoeken naar betere vaccins en betere therapieën. Onze promovendus, Kin Ki Jim, heeft dit model uitgewerkt en heeft zich ontpopt als een virtuele microscopist die met behulp van zebrafish met rood fluorescerende bloedvaten (ja, ook die kan je maken met moleculairbiologische technieken), groen fluorescerende pneumokokken en blauw fluorescerende bloedcellen prachtig laat zien hoe de infectie start en zich uitbreidt (*figuur 4*).¹⁵ U kunt zich voorstellen dat telkens wanneer Kinki met nieuwe beelden en resultaten komt, ik weer het 'Hey Siri'-gevoel krijg.

Iib - Het verbeteren van de diagnostiek van infectieziekten

Vijftien jaar geleden verscheen een artikel waarvan de titel mijn aandacht trok: klinische microbiologie in het jaar 2025.¹⁶ Hierin voorspelden de auteurs dat in 2025 de diagnose van infectieziekten door de dokter aan het bed van de patiënt gesteld zal worden, met behulp van een klein, handzaam apparaatje. Hierin wordt een kleine hoeveelheid materiaal van de patiënt, bijvoorbeeld urine, of sputum of bloed gebracht. In het ene deel van het apparaatje worden DNA en

RNA geanalyseerd, in het andere eiwitten, vetten en suikers. Binnen 15 minuten volgt de uitslag: bacterie naam, gevoeligheid voor verschillende antibiotica, veranderingen in RNA en in hoeveelheden eiwitten die duiden op een reactie van het lichaam van de patiënt op een bacteriële of virale infectie.

Zou dit utopie zijn of zou het ooit waar worden, vroeg ik mij toen af. Nu, 15 jaar later, denk ik dat het jaar 2025 voor de diagnostiek van infectieziekten echt dichtbij aan het komen is. Waarom ik dat denk? Omdat de voortekenen gunstig zijn.

Allereerst is er de enorme vlucht die de technieken om DNA en RNA aan te tonen hebben genomen sinds ik als hoogleraar medische microbiologie in VUmc werkzaam ben. Het begon met de polymeraseketting reactie of PCR: in 1995 was men nog zeer sceptisch over het gebruik van de PCR voor diagnostiek omdat er veel problemen waren met contaminatie. Inmiddels hebben we deze problemen onder de knie en nu, zo'n 20 jaar later, behoort de PCR tot de routine diagnostiek en is niet meer weg te denken uit de microbiologische diagnostiek. De PCR is niet alleen snel, maar kan ook micro-organismen aantonen die we eerder niet zagen, omdat ze niet of moeilijk kweekbaar zijn. Vooral voor de diagnostiek van virale infecties heeft dit een ware revolutie met zich meegebracht.

De beroemde Nederlandse voetbalfilosoof parafraserend: elk voordeel heeft zijn nadeel. Moleculaire diagnostiek is snel, maar we krijgen nu regelmatig uitslagen waarvan we niet goed weten wat ze te betekenen hebben. Bijvoorbeeld: bij patiënten met infecties van de luchtwegen vinden we veel vaker dan vroeger verschillende soorten virussen in de keel. Zijn deze virussen de oorzaak van de symptomen, moeten we deze behandelen, of zijn het toevallige bevindingen? We zitten nog in de leerfase: alle nieuwe bevindingen in context plaatsen, zieken en gezonden vergelijken, nagaan of de aanwezigheid van deze virussen gepaard gaat met een afweerreactie van de gastheer. Dit dilemma is veel minder groot bij resultaten van klassieke microbiologische kweken. We gebruiken deze al meer dan 100 jaar en hebben inmiddels geleerd hoe de uitslagen te interpreteren. Niet elke bacterie in de keel hoeft behandeld te worden – we hebben immers een mooie microbiota in onze keel – en ook de aanwezigheid van mogelijk ziekmakende soorten moet beoordeeld worden in het licht van de klachten van de patiënt. Een pneumokok in een keel bijvoorbeeld mag daar rustig blijven zitten als de patiënt geen klachten heeft. Maar elk nadeel heeft ook zijn voordeel: het gemak en de snelheid waarmee moleculaire diagnostiek uitgevoerd wordt maakt dat de leercurve snel kan zijn.

Naast de PCR hebben twee andere moleculaire technieken hun intrede gedaan in de medische laboratoria: de analyse van complexe mengsels van eiwitten en het sequensen van DNA en RNA. Er bestaan inmiddels technieken om duizenden eiwitten in mengsels in kaart te brengen en patronen te herkennen. Een dergelijke techniek wordt gebruikt in de zogeheten MALDI-TOF. Bacteriën bevatten vele eiwitten en elke bacteriesoort heeft een eigen kenmerkend eiwitpatroon. Zo kan men bacteriën met behulp van de MALDI-TOF identificeren. Daar waar je vroeger, als bacteriën eenmaal gegroeid waren op een voedingsbodem, nog minstens 8 en meestal 18-24 uur nodig had om ze op basis van hun biochemische eigenschappen een naam te geven, kan dat nu met de MALDI-TOF binnen enkele minuten. Een groot nadeel van PCR en MALDI-TOF is dat deze technieken geen uitslag geven over gevoeligheid voor antibiotica. Daarvoor hebben we nog steeds de klassieke kweek nodig.

Figuur 5.



Wat het sequensen van DNA en RNA betreft: in 1995 was dat nog langzaam, duur en het interpreteren van de resultaten allesbehalve eenvoudig. Tegenwoordig kan het sequensen van het gehele genoom van gekweekte bacteriën binnen een aantal uren, maar de interpretatie van de gegevens heeft nog steeds zo veel voeten in de aarde dat sequensen nog geen deel uitmaakt van de routine diagnostiek.

Een volgende stap is om bacterieel DNA direct in patiëntmateriaal op te sporen en te sequensen en bij de uitslag niet alleen bacterienaam, maar ook meteen alle resistentiemechanismen en virulentiefactoren in kaart te hebben. Er is nog een lange weg te gaan, voordat 'whole genome sequencing', of WGS, de standaard zal worden in de microbiologische diagnostiek, maar de eerste stappen zijn gezet. In Engeland is men inmiddels bijna klaar om de volledige tuberculosediagnostics in het hele land om te zetten naar diagnostiek middels WGS.¹⁷ In Oxford is een nieuwe techniek ontwikkeld, het zogeheten 'nanopore sequencing', om zeer snel en eenvoudig DNA en RNA te sequensen en software om snel de resultaten te analyseren. Het bedrijf uit Oxford heeft inmiddels een klein apparaatje, de MinION, op de markt gebracht waarmee je, waar je ook bent, DNA of RNA kan sequensen en de analyses op je laptop kan uitvoeren (zie *figuur 5*). De MinION is ook ingezet in West-Afrika, tijdens de Ebola epidemie.¹⁸ Je kan hem dus zelfs voor veldwerk gebruiken. Sterker nog, je kan de MinION aan je Smartphone koppelen om de resultaten af te lezen! De mogelijkheden die de MinION in het verschiep brengt geven mij een heel groot "Hey Siri" gevoel, net als het artikel waarin voorspeld werd dat

we in 2025 aan het bed van de patiënt binnen 15 minuten een volledige diagnose zullen stellen en een behandeling starten. 2025? Dat weet ik niet, maar in een toekomst die de huidige artsen-in-opleiding zullen meemaken zeker wel.

Betekent dit het einde van de klassieke microbiologie? Zeker niet! De klassieke microbiologie met microscopie, kweken, herkennen van vormen, kleuren en geuren, biochemische reacties, gevoeligheidsbepalingen en serologische testen blijft de kern, blijft essentieel om alle informatie die we verkrijgen met de moderne technologie te ordenen en te interpreteren. Veranderende of nieuwe ziekteverwekkers en nieuwe vormen van resistentie zullen ons blijven verrassen en zullen leiden tot resultaten die we met moleculaire technieken alléén moeilijk zullen kunnen begrijpen. Daarvoor zullen we kweek, biologische en serologische waarnemingen steeds weer nodig hebben.

III - Toenemende resistentie tegen antibiotica

Daarmee kom ik tot het derde en laatste deel van mijn betoog.

Vorig jaar september werd bij de Verenigde Naties te New York, voor het eerst in haar geschiedenis een General Assembly gehouden over het probleem van resistentie tegen antibiotica. Wat was er aan de hand? Was er iets nieuws gaande dat aandacht behoefde? Nee, antibioticaresistentie is niet nieuw, maar zo oud als de wereld. Micro-organismen maken antibiotica om zich te beschermen tegen andere micro-organismen, dat is een van hun fundamentele eigenschappen. Maar dat brengt met zich mee dat ze tegelijkertijd mechanismen ontwikkelen om zich te beschermen tegen antibiotica die anderen produceren.

Reeds in 1945 waarschuwde Alexander Fleming, de ontdekker van penicilline, dat het niet moeilijk is om bacteriën resistent te maken, als je maar lang genoeg kleine doses geeft. Sindsdien is met grote regelmaat door microbiologen en infectiologen gewaarschuwd dat veelvuldig gebruik van antibiotica leidt tot toenemende resistentie. Zo waarschuwde het wetenschappelijk tijdschrift *Science* vijftieng jaar geleden al voor een postantibiotisch tijdperk en *Annals of Internal Medicine* voorspelde een wereldwijde calamiteit.¹⁹⁻²⁰ Twintig jaar later werd de alarmklok

opnieuw geluid. Verschillende tijdschriften wijdden wéér grote artikelen aan antibioticaresistentie en verschillende rapporten lieten zien dat het probleem wereldwijd nu echt groot aan het worden is.²¹⁻²³ In ziekenhuizen in Italië, Griekenland, het Midden-Oosten, India en het Verre Oosten, komen veelvuldig bacteriën voor die onbehandelbaar zijn geworden omdat zij resistent zijn tegen alle antibiotica waarover we beschikken.

Het probleem is zo groot geworden door een combinatie van factoren: overmatig en onterecht gebruik van antibiotica bij mensen, in de landbouw en in aquacultuur; lozen van antibiotica in de omgeving bij de productie; onvoldoende infectiepreventiemaatregelen in ziekenhuizen; slechte hygiëne, met name in landen met overbevolking en onvoldoende sanitaire voorzieningen. En tot slot: een groot gebrek aan echt nieuwe antibiotica. Bijna alle antibiotica die we vandaag de dag gebruiken zijn ontdekt tussen 1930 en 1980. De laatste vijftig jaar zijn er slechts enkele nieuwe bijgekomen.

Dit heeft twee belangrijke oorzaken.

De eerste is dat gemakkelijk te ontdekken antibiotica inmiddels ontdekt zijn. Nieuwe moleculen en verbindingen vinden vraagt om creatief en tijdrovend onderzoek. De tweede, wellicht belangrijkste, is dat antibiotica voor de farmaceutische industrie geen interessante medicijnen zijn: de behandeling van een infectie is meestal van korte duur, van enkele dagen tot weken, in ieder geval veel korter dan de behandeling van chronische ziekten zoals diabetes, reuma of hoge bloeddruk. Voor de farmaceutische industrie is een nieuw middel tegen hoge bloeddruk op de markt brengen financieel veel aantrekkelijker dan een nieuw antibioticum.

Hoe komt het dat er nu eindelijk wel algemeen aandacht is voor het probleem van resistentie, in tegenstelling tot 25 jaar geleden? Ten eerste is er het toenemend voorkomen van bacteriën die resistent zijn voor *alle* antibiotica die we hebben. Dat is schrikken en dat schudt wakker. Ten tweede is ook de publieke opinie wakker geschud, onder andere door de vurige pleidooien van Dame Sally Davies, hematoloog en Chief Medical Officer in het Verenigd Koninkrijk.²⁴ Zij heeft ingezien dat de toenemende antibioticaresistentie onze moderne geneeskunde bedreigt, omdat

antibiotica van groot belang zijn bij de bescherming tegen infecties van implantaten, zoals kunstgewrichten of hartkleppen en tijdens behandelingen die de afweer aantasten, denk aan chemotherapie voor kanker.

Het probleem dat ten grondslag ligt aan de toenemende resistentie is een klassiek voorbeeld van wat men in de economie kent als de tragedie van de meent, in het Engels “tragedy of the commons”. Dit houdt in dat individuen handelen in eigen belang en daarbij een gemeenschappelijk goed uitputten. Het begrip ontleent zijn naam aan de Engelse ‘commons’, weiden of meent, waar iedereen zijn koeien vrij mag laten grazen. De individuele boer heeft er baat bij om zoveel mogelijk koeien op die meent te zetten, maar daarmee schaadt hij het algemeen belang, omdat de meent uitgeput raakt. Het begrip ‘tragedy of the commons’ is oud, het werd geïntroduceerd in het economische denken door Hardin in 1968.²⁵ De toepassing op antibiotica is van Baquero en Campos zo’n 15 jaar geleden en past mijns inziens perfect: in het individuele geval is het gebruik van antibiotica maar al te makkelijk, het lijken onschuldige middelen en het ontwikkelen van resistentie zie je niet direct bij je eigen patiënt, maar pas later, bij andere patiënten.²⁶

Dit betekent niet dat je geen antibiotica moet gebruiken, het betekent dat je ze zorgvuldig moet gebruiken, alleen wanneer noodzakelijk, alleen de juiste en niet te lang. Dit geldt bij gebruik voor mensen, maar niet in het minst bij gebruik in de landbouw of aquacultuur.

In Nederland hebben we als bijkomend probleem, dat het probleem hier nog heel klein is en daarom onderschat kan worden. Nederland is één van de landen waar de minste antibiotica bij mensen gebruikt worden. Dit zie je terug in de resistentiecijfers: die behoren tot de laagste ter wereld. Het is van groot belang om dit zo te houden, om te laten zien dat zuinig zijn loont, voor onze toekomst en die van onze kinderen.

Binnen onze afdeling doen we veel onderzoek op dit gebied. Wilbert Bitter werkt met zijn groep, in internationaal samenwerkingsverband, aan het ontwikkelen van nieuwe middelen tegen tuberculose en tegen Gram negatieve bacteriën. Ook doen we onderzoek naar risicofactoren voor het oplopen van resistente stammen. Ascelijn

Reuland heeft tijdens haar promotieonderzoek laten zien dat het gebruik van middelen tegen maagzuur de kans op resistente bacteriën verdubbelt. Maagzuurremmers worden in Nederland door minstens twee miljoen mensen gebruikt.²⁷ Reden waarom we nu verder uit zoeken hoe dit precies zit.

Bij de bestrijding van resistentie is het van groot belang om de verspreiding van resistente bacteriën in het ziekenhuis te voorkomen. Naast zorgvuldig antibioticagebruik, is infectiepreventie daarom essentieel. Ik ben dan ook heel blij dat we in VUmc, samen met Michiel van Agtmael, de CIA hebben opgericht: de Commissie Infectiepreventie en Antibioticabeleid. Met de hulp van een I-team en een A-team draagt de CIA er zorg voor dat infectiepreventiemaatregelen goed uitgevoerd worden en antibiotica correct gebruikt worden. Het I-team heeft, onder leiding van Mireille Dekkers en Suzanne van der Werff een mooi netwerk opgericht van Contactpersonen Infectiepreventie, verpleegkundigen die op de verpleegafdelingen onze vooruitgeschoven posten zijn.²⁸ Een belangrijke rol heeft ook promovenda Martine Caris: zij heeft verschillende innovatieve projecten op dit gebied uitgevoerd.^{29,30} Inmiddels heeft arts-microbioloog Rosa van Mansfeld het team verhoogd. De grote stappen die in VUmc gezet worden op gebied van infectiepreventie en antibioticabeleid zijn voor mij ook een steeds weerkerende bron van ‘Hey Siri’-gevoel.

Wetenschappelijk onderzoek naar de rol van onze microbiota in ziekte en gezondheid, naar moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan het ziekmakend vermogen van bacteriën, naar hun ongekend vermogen om resistent te worden tegen antibiotica, of naar nieuwe toepassingen om de diagnostiek te verbeteren is prachtig, maar niet alleen om wetenschappelijke nieuwsgierigheid te bevredigen of een ‘Hey Siri’-gevoel op te roepen. Mijn belangrijkste drijfveer voor onderzoek is de kliniek, de patiënt met een infectieziekte die we willen herkennen, begrijpen en behandelen. Zonder goede kliniek, geen goed onderzoek. Daarom ben ik dankbaar dat ik mijn wetenschappelijke carrière heb kunnen inbedden in de afdeling Medische microbiologie en infectiepreventie van VUmc, een afdeling waar de patiënt altijd centraal staat en waar een

ongelooflijk kundig en toegewijd team van arts-microbioloog, medisch-moleculair microbiologen, deskundigen infectiepreventie, aios en analisten zich steeds weer meer dan 100% inzet om te komen tot een juiste diagnose en optimale behandeling.

Mijnheer de rector Magnificus, dames en heren, ik hoop dat het mij gelukt is om u in vogelvlucht te laten zien waarom mijn vak, de medische microbiologie, mij al heel mijn werkzame leven geboeid houdt en maakt dat ik steeds weer zeg: medische microbiologie, het mooiste vak dat er is.

Referenties

1. Kroes I, Lepp PW, Relman DA. Bacterial diversity within the human subgingival crevice. *Proc Natl Acad Sci.* 1999 7;96:14547-52.
2. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature.* 2007;449:811-18].
3. Dubos R. The microbiota of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 1966;51:868-74.
4. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology.* 2011;141:599-609.
5. Eck A, de Groot EFJ, de Meij T, et al. Robust Microbiota-Based Diagnostics for Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Microbiol.* 2017;55:1720-32.
6. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, et al. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:273-87.
7. Saha JR, Butler VP Jr, Neu HC, et al. Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut flora. *Science.* 1983;220:325-7.
8. Steed AL, Christophi GP, Kaiko GE, et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science.* 2017;357:498-502.
9. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013 31;368:407-15.
10. van Beurden YH, Dekkers OM, Bomers MK, et al. An Outbreak of *Clostridium difficile* Ribotype 027 Associated with Length of Stay in the Intensive Care Unit and Use of Selective Decontamination of the Digestive Tract: A Case Control Study. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160778.
11. van Beurden YH, Hensgens MPM, Dekkers OM, et al. External Validation of Three Prediction Tools for Patients at Risk of a Complicated Course of *Clostridium difficile* Infection: Disappointing in an Outbreak Setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38:897-905.
12. Terveer EM, van Beurden YH, Goorhuis A, et al. How to: Establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Infect.* 2017: S1198-743X(17)30275-6.
13. van der Sar AM, Appelmeik BJ, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. A star with stripes: zebrafish as an infection model. *Trends Microbiol.* 2004;12:451-7.
14. Beckham KS, Ciccarelli L, Bunduc CM, et al. Structure of the mycobacterial ESX-5 type VII secretion system membrane complex by single-particle analysis. *Nat Microbiol.* 2017; 2:17047.
15. Jim KK, Engelen-Lee J, van der Sar AM, et al. Infection of zebrafish embryos with live fluorescent *Streptococcus pneumoniae* as a real-time pneumococcal meningitis model. *J Neuroinflammation.* 2016;13:188.
16. Dunne WM, Pinckard JK, Hooper LV. Clinical microbiology in the year 2025. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3889-93.
17. Pankhurst LJ, Del Ojo Elias C, Votintseva AA, et al. Rapid, comprehensive, and affordable myco-bacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2016;4:49-58.
18. Quick J, Loman NJ, Duraffour S, et al. Real-time, portable genome sequencing for Ebola surveillance. *Nature.* 2016;530:228-32.
19. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science.* 1992;257:1050-5.
20. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs -a worldwide calamity. *Ann Intern Med.* 1993; 118:557-61.
21. The Lancet Infectious Diseases. Antibiotic resistance: long-term solutions require action now. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:995.
22. Editorial. Less talk, more action. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11:295.
23. Fauci AS, Marston ID. The perpetual challenge of antimicrobial resistance. *JAMA.* 2014; 311: 1853-4.
24. Dame Sally Davies. When the drugs don't work. 2013. Penguin Specials, September 2013.
25. Hardin G. The Tragedy of the Commons. *Science.* 1968;162:1243-8.
26. Baquero F, Campos J. The tragedy of the commons in antimicrobial chemotherapy. *Rev Esp Quimioter.* 2003;16:11-3.
27. Reuland EA, Al Naiemi N, Kaiser AM, et al. Prevalence and risk factors for carriage of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Amsterdam. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:1076-82.
28. Dekker M, Caris M, van Gunsteren AM, et al. Effectiveness of a behavioral approach to improve health care workers' compliance with hospital dress code. Geaccepteerd voor publicatie in *Infection Control & Hospital Epidemiology.*
29. Caris MG, Kamphuis PGA, Dekker M, et al. Patient Safety Culture and the Ability to Improve: A Proof of Concept Study on Hand Hygiene. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017 Oct 2:1-7. doi: 10.1017/ice.2017.209. [Epub ahead of print]
30. Caris MG, Labuschagne HA, Dekker M, et al. Nudging to Improve Hand Hygiene. *J Hosp Infect.* 2017 Sep 30. pii: S0195-6701(17)30532-7. doi: 10.1016/j.jhin.2017.09.023. [Epub ahead of print]

Antwoorden

Tobias Engel, Liesbeth Martens, aios MMB Radboudumc

Antwoord vraag 1: f

Toelichting

Fascioliasis is een zoönose met kosmopolitische verspreiding. *F. hepatica* komt vooral voor in gematigde streken en ook in Nederland zien we infectie bij vee. In Nederland zien we weinig humane infecties.

De mens raakt geïnfecteerd door het binnenkrijgen van metacercariën, die op waterplanten kunnen zitten. Met name waterkers is berucht. Voor de volledige ontwikkelingscyclus zie *figuur 1* afkomstig van de CDC-website.

Na ingestie kan de parasiet de darm penetreren en van daaruit migreren naar lever en uiteindelijk galgangen. Symptomen zoals pijn in de leverstreek, misselijkheid en koorts vinden vooral in deze periode plaats. Het is gebruikelijk dat de klachten worden begeleid door een hoge eosinofilie (tot > 50 procent).

In het chronische stadium zien we vaak een druggevoelige lever en soms een hepatitis die kan leiden tot levercirrose.

De eieren van Fasciola zijn pas aantoonbaar in feces als de volwassen leverbotten aanwezig zijn in de galgangen (ongeveer vier maanden na infectie). De eerste maanden na infectie berust

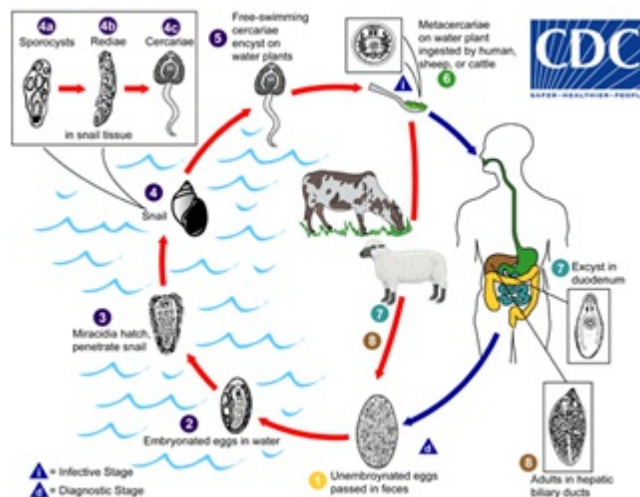
de laboratoriumdiagnostiek dan ook geheel op serologisch onderzoek.

Ook in een later stadium van de infectie, wanneer de eieren wel geproduceerd worden, blijft de serologie een belangrijk hulpmiddel, omdat meestal slecht een zeer klein aantal eieren wordt uitgescheiden. Een bijkomend nadeel van microscopische diagnostiek is dat *Fasciola*-eieren incidenteel als passant bij de mens worden aangetroffen. Dit gebeurt als er lever wordt gegeten van een door *Fasciola* geïnfecteerde eindgastheer (schaap en rund). Deze 'pseudo-fasciola' moet dan ook worden uitgesloten, met name als klinische symptomen afwezig zijn.

Er kan gebruik worden gemaakt van een sedimentatiemethode bij microscopische diagnostiek. De juiste methode wordt echter niet als antwoordoptie gegeven. Dit betreft de glycerine-sedimentatiemethode. Deze methode is vooral effectief voor het aantonen van wormeieren met een hoge dichtheid, zoals *Fasciola*- en *Schistosoma*-eieren, maar heeft geen plaats meer in de routinediagnostiek in Nederland.

Bron: Medische parasitologie, handleiding bij de laboratoriumdiagnostiek. Vijfde geheel herz. druk, 2017.

Figuur 1.



Ned Tijdschr Med Microbiol 2018;26:nr4

Antwoord vraag 2: c

Toelichting

Het gevonden resistentiepatroon is bijzonder, omdat de door EUCAST aanbevolen methode om *Staphylococcus aureus* te screenen op β -lactamresistentie niet toereikend is om deze vorm van oxacilline-resistentie op te sporen. EUCAST geeft aan dat *S. aureus*-stammen die gevoelig worden getest voor cefoxitine, gerapporteerd mogen worden als gevoelig voor β -lactam/ β -lactamaseremmercombinaties, isoxazolylicillinen (waaronder oxacilline en flucloxacilline), nafcilline en bepaalde cefalosporinen. Volgens die regel zou oxacilline bij deze stam onterecht als gevoelig zijn gerapporteerd.

Resistentie voor (flucl)oxacilline in *Staphylococcus aureus* is meestal het gevolg van de productie van PBP 2a. In aanwezigheid van PBP 2a zal de cefoxitine-screening nagenoeg altijd positief zijn en zal de PCR *mecA* of, in zeldzamere gevallen, *mecC*, positief zijn. In deze stam was sprake van een negatieve cefoxitine-screening en *mecA-C* PCR; antwoord d) is daarom onwaarschijnlijk.

Antwoord a) had theoretisch het goede antwoord kunnen zijn, maar β -lactam-effluxpompen zijn bij *S. aureus* niet of nauwelijks beschreven. Antwoord b) is een instinker: PBP 2c bestaat niet voor *S. aureus*. Ook de *mecC*-mutatie resulteert in een PBP 2a-eiwit.

Het goede antwoord is dus c) hyperproductie van β -lactamases. *Staphylococcus aureus*- β -lactamases zijn niet primair gericht tegen de isoxazolylicillinen, maar hyperproductie leidt tot borderlineresistentie: de oxacilline-MIC van deze stammen ligt meestal rond de 2-4 mg/l. Zulke stammen worden ook wel BORSA genoemd: borderline oxacillin resistant *Staphylococcus aureus*. Therapiefalen van isoxazolylicillinen bij deze stammen is beschreven, hoewel literatuur over dit onderwerp schaars is. In buitenlandse studies varieerde de prevalentie tussen de 1,4 en 12,5 procent; over prevalentie in Nederland zijn geen gegevens gepubliceerd.

Bronnen

- EUCAST clinical breakpoints table.

- Poole K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Ann Med*. 2007;39(3):162-76.
- Maalej SM, Rhimi FM, Fines M, Mnif B, Leclercq R, Hammami A. Analysis of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA) strains isolated in Tunisia. *J Clin Microbiol*. 2012;50:3345-8.
- Skinner S, Murray M, Walus T, Karlowicz JA. Failure of cloxacillin in treatment of a patient with borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2009;47:859-61.
- Hryniewicz MM, Garbacz K. Borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA) - a more common problem than expected? *J Med Microbiol*. 2017;66:1367-73.

Promoties en oraties

Najaar 2018

8 oktober - S.A. Mekonnen

On the missing links between the epidemiology and pathophysiology of *Staphylococcus aureus*

Promotoren: prof. dr. J.M. van Dijk
en prof. dr. U. Völker
UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

18 oktober - J. Roth

Moving towards improved malaria control: the position of molecular diagnostics and evaluating the efficacy of a novel treatment option

Promotor: prof. dr. M.D. de Jong
Copromotor: dr. P.F. Mens
Amsterdam UMC, afd. Medische Microbiologie

26 oktober - P. Abbink

Development and Immune Correlates of Zika Virus Vaccines

Promotoren: prof. dr. H. Schuitemaker
en prof. dr. D.H. Barouch
Amsterdam UMC, Laboratorium voor
Experimentele Virologie Harvard University (USA)

30 oktober - W.M.C. Timmermans

Immunopathogenesis of granulomas in chronic inflammatory diseases

Promotor: prof. dr. P.M. van Hagen
Copromotoren: drs. J.A.M. van Laar
en dr. M.C. van Zelm
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

30 oktober - J.J. Heeringa

The B-cell side of allergy and chronic inflammatory disease: Studies on the source of IgE and IgG4

Promotoren: prof. dr. J.J.M. van Dongen
en prof. dr. J.C. de Jongste
Copromotor: dr. M.C. van Zelm
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

31 oktober - S.E. Kareletho

On parechvirus prevalence and pathogenesis

Promotor: prof. dr. M.D. de Jong
Copromotor: dr. K.C. Wolthers
Amsterdam UMC, afd. Medische Microbiologie

12 november - W. Dong

Cross-protection induced by influenza: from infection to vaccines

Promotoren: prof. dr. A.L.W. Huckriede
en prof. dr. D. Kelvin
UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie
Shantou University Medical College,
Shantou (China)

14 november - S.A. Boers

Microbiota Analysis: from research tool to diagnostic applications

Promotor: prof. dr. J.W. Mouton
Copromotoren: dr. J.P. Hays en dr. R. Jansen
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

21 november - F.L. Komdeur

Immuno-oncology of gynecological malignancies

Promotoren: prof. dr. H.W. Nijman

en prof. dr. C.A.H.H. Daemen

Copromotor: dr. M. de Bruyn

UMC Groningen, afd. Obstetrie & Gynaecologie en
afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

7 december - T.T.H. Pham

Synthesis and characterization of lactose and

lactulose derived oligosaccharides by

glucansucrase and trans-sialidase enzymes

Promotor: prof. dr. L. Dijkhuizen

Copromotor: dr. S. van Leeuwen

Rijksuniversiteit Groningen, Groningen

Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

7 december - J. Tomar

Paving the way for pulmonary influenza vaccines

Promotoren: prof. dr. A.L.W. Huckriede

en prof. dr. H.W. Frijlink

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infec-
tiepreventie

Groningen Research Institute of Pharmacy

10 december - J. Lederhofer

Toward a virosomal Respiratory Syncytial virus vac-
cine with a built-in lipophilic adjuvant

Promotoren: prof. dr. J.C. Wilschut

en prof. dr. A.L.W. Huckriede

Copromotoren: dr. A. de Haan

en dr. A.J.H. Stegmann

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infec-
tiepreventie

11 december - R.J.G. Hulswit

Coronavirus receptor interactions and their role in
cross-species tropism

Promotor: prof. dr. F.J.M. van Kuppeveld

Copromotor: dr. B.J. Bosch

Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, afd.
Infectieziekten en Immunologie,
divisie Virologie

12 december - M.F. Vincenti Gonzalez

Spatio-temporal dynamics of dengue
and chikungunya

Promotoren: prof. dr. A.W. Friedrich

en prof. dr. M.E. Grillet

Copromotor: dr. A. Tami-Grundmann

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infec-
tiepreventie

19 december - X. Zhou

Enterococcus faecium. from evolutionary insights to
practical interventions

Promotoren: prof. dr. A.W. Friedrich

en prof. dr. J.W.A. Rossen

Copromotor: dr. E. Bathoorn

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infec-
tiepreventie