

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema Immunotherapeutica

Interacties met het immuunsysteem
Verschillende reacties op therapeutica
Infectieuze complicaties bij RA
Microbioom bij axiale spondyloartritis

Interview

Met NVMM-voorzitter Heiman Wertheim

Tuberculose

Optimale dosering rifampicine





nederlandsche vereniging voor medische microbiologie

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

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. Bert Mulder

Redactie

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

Redactiesecretariaat

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

Coverbeeld: Hans den Boer

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

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

Inhoud

Pagina

Van de redactie

Bob Meek, Bert Mulder 99
Dörte Hamann 100

Transmissieroute

“Ga je de patiënten niet missen?” 101
Rocio Ramos

Thema Immunotherapeutica

Interacties tussen monoklonale antistoffen 102
en het immuunsysteem
Marcel van den Broek, Aurelia de Vries Schultink

Drugs and microbes: Why drugs affect people differently 110
Laura Bolte, Valerie Collij, Rinse Weersma

Infectieuze complicaties van biologicals bij de behandeling 114
van reumatoïde artritis
*Barbara Bergmans, Jean-Luc Murk, Eugène van Puijenbroek,
Esther de Vries*

Darmmicrobiota als oorzaak van axiale spondyloarthritis 119
en de invloed op therapie
Zohra Kerami, Marleen van de Sande

Voortgangstoets

Opgaven Mycologie 125
Antwoorden en uitleg 141
Ditmer Talsma, Esther van Wezel

Thema Tuberculose (vervolg)

Dosisoptimalisering van rifampicine in de behandeling 126
van tuberculose - Een update
*Martin Boeree, Jodie Schildkraut, Jessica Aguilar Diaz,
door en namens de RCI TB-groep*

Interview

Met de voorzitter van de NVMM, prof. dr. Heiman Wertheim 132
Gro Vlaspolder, Marina Kapteyn

Ingezonden

Physician assistant medische microbiologie in 139
Jeroen Bosch Ziekenhuis
Peter Wever

Promoties & oraties

143

Editorial

Bob Meek, Bert Mulder

Beste lezers,

In dit en het volgende nummer van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie (NTMM)* verschijnt een aantal artikelen rond het thema immunologie. Deze gaan met name over de rol van het microbioom bij verschillende auto-immuunziekten, en over de wisselwerking tussen het microbioom en de effectiviteit van nieuwe generaties immunotherapeutica in de behandeling van de diverse auto-immuunziekten. Gastredacteur professor Dörte Hamann van het Centrum voor Translationele Immunologie (UMC Utrecht), tevens voorzitter van het College van Medisch Immunologen, heeft enkele apothekers en diverse jonge onderzoekers bereid gevonden hun ervaringen en de laatste stand van het onderzoek met ons te delen. Opvallend is dat de ervaringen met en kennis over de interactie tussen microbioom en geneesmiddel erg verschillend zijn per ziektebeeld. Voor een belangrijk deel wordt dit verklaard door verschillen in prevalentie en de complexiteit van een ziekte.

De grote vraag is wanneer microbioomanalyse onderdeel wordt van de diagnostische praktijk. Afgezien van betere werking van immunotherapeutica of controle van het auto-immuunontstekingsproces, kunnen bepaalde microbioomanalysetechnieken gebaseerd op next-generation sequencing (NGS) ook helpen bij het opsporen van multidrugresistentie bij micro-organismen. Van de moderne analysetechnieken is 16S minder geschikt voor zowel microbioom als multidrugresistentieanalyses; waarschijnlijk hebben metagenomische analysemethoden zoals shotgun DNA of microbiële RNA-analyse dan meerwaarde. Voor geïnteresseerde lezers zijn twee referenties toegevoegd bij dit onderwerp [1,2].

Naast de thema-artikelen verzorgt Rocío Ramos, arts-microbioloog in het Meander Medisch Centrum, de Transmissieroute met haar overwegingen voor de keuze van de opleiding tot arts-microbioloog, bieden Martin Boeree en zijn collega's van de Radboudumc Center for Infectious Diseases Expertisegroep voor mycobacteriële infecties (RCI TB-groep) een update over dosisoptimalisering van rifampicine in de behandeling van tuberculose.

Een volgend hoogtepunt in dit nummer is een zeer enthousiast interview met de recentelijk benoemde voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), prof. dr. Heiman Wertheim. Duidelijk is dat hij z'n schouders zal zetten onder het uitdragen van het positieve verhaal: de toegevoegde waarde van de arts-microbioloog en moleculair microbioloog in de infectiezorg. Wat dit betekent voor het veranderende landschap als gevolg van de komst van commerciële laboratoria en de IVDR, leest u ook in dit interview.

In een korte bijdrage licht Peter Wever daarna de meerwaarde toe van het besluit van het Jeroen Bosch Ziekenhuis om een physician assistant voor de medische microbiologie aan te stellen.

Tot slot bespreken aios uit het UMCG Groningen twee mycologievragen uit de Voortgangstoets.

Referenties

1. Damhorst GL, Adelman MW, Woodworth MH, Kraft CS. Current Capabilities of Gut Microbiome-Based Diagnostics, and the Promise of Clinical Application. *J Infect Dis.* 2021;223:S270-S275.
2. Wensel CR, Pluznick JL, Salzberg SL, Sears CL. Next-generation sequencing: insights to advance clinical investigations of the microbiome. *J Clin Invest.* 2022;132:e154944.

Immunotherapeutica en het microbioom: er is nog veel te ontdekken

Dörte Hamann, gastredacteur

Geachte lezers,

Voor u ligt het themanummer 'Immunotherapeutica; over (bij)werking en wisselwerking met het microbioom'. Onder immunotherapeutica verstaan wij geneesmiddelen met een specifieke werking op het immuunsysteem. De grootste groep wordt gevormd door monoklonale antistoffen maar recent zijn ook zogeheten 'small molecules' gericht tegen intracellulaire signaleringseiwitten beschikbaar. Hoewel de behandeling met immunotherapeutica zeer effectief is, werken de middelen lang niet bij iedereen en kunnen ernstige bijwerkingen optreden. In de zoektocht naar voorspellende factoren voor effectiviteit en bijwerkingen en het vinden van nieuwe aangrijpingspunten voor therapie is er groeiende aandacht voor de wisselwerking tussen het immuunsysteem en het microbioom. Bij mensen met chronische ontstekingsziekten zijn veranderingen van het microbioom beschreven vergeleken met gezonde mensen. Maar wat is de kip en wat is het ei? Is de veranderde samenstelling van het microbioom een trigger voor het ontstaan van de ziekte of zorgt chronische ontsteking voor een veranderd microbioom? Heeft het microbioom invloed op de werking van immunotherapeutica of op het optreden van bijwerkingen? Hier hebben we nog geen definitief antwoord op maar dát er een wisselwerking is tussen microbioom en immuunsysteem wordt duidelijk uit de artikelen in dit themanummer, dat in twee delen verschijnt, in september en in december.

In deel één van het themanummer beschrijven Marcel van den Broek en Aurelia de Vries Schultink het werkingsmechanisme en de bijwerkingen van veelgebruikte immunotherapeutica.

Laura Bolte, Valerie Collij en Rinse Weersma delen in hun artikel hun visie op de rol van het microbioom hierin. Recente studies laten een verband zien tussen

de samenstelling van het microbioom en de respons op immunotherapie bij inflammatoire darmziekten en bij kanker. Daaruit volgt de vraag of we de effectiviteit kunnen verhogen door gerichte veranderingen van het microbioom, een veelbelovend concept.

Barbara Bergmans, Jean-Luc Murk, Eugène van Puijenbroek en Esther de Vries geven een overzicht van het gebruik van immunotherapeutica bij de behandeling van reumatoïde artritis (RA) en de relatie met het optreden van infecties. Bij RA staat het onderzoek naar het microbioom nog in de kinderschoenen maar dysbiose in de slijmvliezen kan mogelijk leiden tot veranderingen van de lokale immuunrespons en zo bijdragen aan het ontstaan van RA.

Zohra Kerami en Marleen van de Sande bespreken ten slotte de link tussen genetische factoren en het microbioom en de rol van beide in de pathogenese van axiale spondyloarthritis.

In de decembereditie volgen meer artikelen over immunotherapeutica. Daarbij zal de rol van de microbioloog aandacht krijgen.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Centraal Diagnostisch Laboratorium, prof. dr. D. Hamann, hoogleraar Integrale immunologische diagnostiek, laboratoriumspecialist medische immunologie.
Correspondentieadres: D.Wenzlau@umcutrecht.nl

“Ga je de patiënten niet missen?”

Rocío Ramos

Ik had die vraag natuurlijk verwacht. Het kan bijna niet anders als je solliciteert voor een opleidingsplek bij de microbiologie met een interne opleiding achter de rug. Toch werd ik een beetje zenuwachtig toen hij mij door de opleider werd gesteld.

Natuurlijk ging ik de patiënten missen!, maar daar kon ik inmiddels best goed tegen.

Ik had bij de microbiologie mee mogen lopen als zojuist gelande buitenlandse arts (vanuit een - prachtig - land waar de labs al lang buiten het ziekenhuis worden geplaatst, waar ik amper een interpretatie van een uitslag had gezien, en de microbioloog - uitzonderingen op één hand te tellen - niet buiten het lab komt). Dat was per toeval, moet ik erkennen. Mijn doel was infectioloog te worden (nee, in dat mooie land bestaat er ook geen officiële opleiding infectieziekten) en na heel veel brieven kreeg ik een 'meeloopstage infectieziekten' aangeboden. Ik was er echt blij mee, en gelukkig had ik genoeg geld gespaard om de kinderopvang drie maanden lang zonder toeslag te kunnen betalen.

Toen ik het rooster van mijn stage kreeg, zag ik verbaasd 1,5 maand infectieziektenafdeling / 1,5 maand microbiologieconsulten. Wat bedoelen ze met 'microbiologieconsulten? Nou, vooruit, we zien het wel. En zo zette ik mijn eerste stap in de Nederlandse zorg.

Wat miste ik mijn moedertaal toen ik in mijn gebrekkige Nederlands visite op de afdeling moest lopen in mijn eerste week in het ziekenhuis (zal de semiartsen die mij hielpen nooit vergeten)! Ik miste een grot om in te verdwijnen toen een lachende verpleegkundige naar mij toe kwam omdat ik "urineproductie in de 'gat' houden" als opdracht had opgeschreven. Ik miste een normale warme lunch om 15 uur, een knuffel van een collega, de zon, een ononderbroken nacht...

Gelukkig kwamen mijn beste vrienden (de protozoa) mij precies op tijd helpen, en dankzij een diagnose viscerale leishmaniase die niemand had bedacht, gingen mijn animo en mijn zelfvertrouwen omhoog en de patiënt niet dood. Een win-winsituatie.

Helemaal blij begon ik aan mijn tweede deel van de stage: microbiologieconsulten. Ik mocht een paar keer achter de microscoop zitten, en meekijken bij het autoriseren. Aan het begin snapte ik er helemaal niets van, maar wat was de microscoop leuk, en wat een interessante verhalen over allerlei beestjes! Na een paar dagen dacht ik: "hoe heb ik ooit gedurfd om te denken dat ik iets van micro-organismen wist?". Vaak zag ik uitslagen voorbijkomen die ik in het verleden foutief had geïnterpreteerd... waarschijnlijk had ik daardoor bij sommige patiënten de verkeerde diagnose gesteld! En groep-A-streptokokken met ceftriaxon behandeld! Ik overdrijf niet (of niet veel) als ik zeg dat sommige oude casussen in mijn dromen terugkwamen (ik droom helaas niet van wat ik goed doe). Dat triggert je om echt te willen leren.

Op dat punt was de vraag voor mij niet zozeer of ik de patiënten ging missen maar of ik (opnieuw) vijf jaar opleiding (waarvan 1,5 jaar lab) ging volhouden. Zo gezegd klonk het heftig (met name het deel van opnieuw arts-assistent worden), maar ik wilde het echt. Ik was zo verbaasd hoe laboratorium en kliniek hand in hand kunnen gaan en hoe de zorg hierdoor beter wordt. Dat wilde ik gewoon ook.

Dus ik neem aan dat ik zoiets (vast veel simpeler, mijn Nederlands was toen op het niveau van mijn microbiologische kennis) op DE vraag bij het sollicitatiegesprek heb beantwoord. Blijkbaar was het wel het juiste antwoord, want hier ben ik nu, en heb er geen enkele dag spijt van (en ik loop toch af en toe bij de patiënten langs...).

De pen van deze *Transmissieroute* geef ik door aan Lieke Reubsæet.

Meander Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie, drs. M.R. Ramos, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: mariarro@yahoo.es.

Interacties tussen monoklonale antistoffen en het immuunsysteem

Marcel van den Broek, Aurelia de Vries Schultink

Samenvatting

Monoklonale antilichamen hebben diverse farmacologische en immunologische aangrijpingspunten en worden ingezet bij de behandeling van verschillende aandoeningen. Bij auto-immuunziekten worden monoklonale antilichamen gebruikt om pro-inflammatoire signalen te onderbreken, waardoor de auto-immunreacties worden onderdrukt met als gevolg een verhoogd infectierisico. Infectieuze complicaties in de oncologie vinden voornamelijk plaats bij de toepassing van de biologicals in de hemato-oncologie omdat immuunceldepletie hier het hoofddoel is van de behandeling. Ook bij behandeling met antilichamen die interfereren in allergie-sigtaaltransductieroutes worden infecties waargenomen. Voor de veilige toepassing van biologicals is een risicobeoordeling van de mogelijke infectiologische complicaties noodzakelijk. Adequate screening en antimicrobiële profylaxe kunnen worden gebruikt om deze complicaties te beperken. Omgekeerd kan (de samenstelling van) het microbiom ook een effect hebben op de werking van monoklonalen. Dit lijkt voornamelijk een rol te spelen bij antilichamen waarbij Fc-effectorfuncties relevant zijn voor therapeutische effectiviteit. Ook infuusreacties zijn immunologische reacties waarbij het voornamelijk om het cytokine-releasesyndroom gaat. Bij geneesmiddelen met een groot risico hierop wordt standaard profylaxe gegeven.

Summary

Monoclonal antibodies have different pharmacological and immunological modes of actions and targets and can be used to treat many diseases. In auto-immune diseases monoclonal antibodies can be used to disrupt pro-inflammatory pathways and thereby suppressing auto-immune reactions. Because of this, patients have an increased infection risk during treatment with these biologicals. Infectious complications of monoclonal antibodies in oncology predominantly occur in hemato-

oncology patients where monoclonal antibodies are used to deplete immune cells. Monoclonal antibodies that interfere in allergy pathways can also cause infections. For the safe application of these biologicals a risk assessment of potential infectious complications is required since a part of these complications can be mitigated by adequate screening and antimicrobial prophylaxis. Conversely, the (composition of the) gut microbiome can also affect efficacy of monoclonal antibody therapy, predominantly for antibodies in which Fc-effector functions are required for therapeutic efficacy. Infusion reactions to monoclonal antibodies are also immunological adverse events since these are mostly due to the cytokine-release syndrome. Routine prophylaxis is recommended for drugs with a high incidence of infusion reactions.

Inleiding

Sinds de registratie van de eerste monoklonale antistof midden jaren 80, heeft de ontwikkeling van monoklonale antistoffen een enorme vlucht genomen. Dankzij technologische ontwikkelingen worden tegenwoordig antistoffen geproduceerd die zich met een zeer hoge specificiteit richten tegen een farmacologisch target. Deze antistoffen zijn door het lichaam nauwelijks nog van endogene immunoglobulines te onderscheiden. Bovendien kunnen de sterktes van de Fc-effectorfuncties van de immunoglobulines gemodificeerd worden, waarbij het immuunsysteem geactiveerd wordt na interactie met het Fc-gedeelte op de antistof. Fc-effectorfuncties zijn

St. Antoniusziekenhuis Nieuwegein/Utrecht, afdeling Klinische Farmacie, dr. M.P.H. van den Broek, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, dr. A.H.M. de Vries Schultink, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Dr. Van den Broek is ook verbonden aan de Universiteit Utrecht, faculteit Bètawetenschappen, departement Farmaceutische Wetenschappen. Correspondentieadres: M.P.H. van den Broek (mp.van.den.broek@antoniuziekenhuis.nl)

de antistofafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC), de complementafhankelijke cytotoxiciteit (CDC) en interactie met de neonatale Fc-receptor (FcRn). ADCC en CDC zijn respectievelijk effecten van de verworven en aangeboren afweer. Binding aan de FcRn-receptor zorgt voor langere circulatietijd van antistoffen in het bloed en fungeert als transportmechanisme, bijvoorbeeld via de placenta van moeder naar het ongeboren kind. In *box 1* staan voorbeelden van antistoffen waarbij de Fc-effectorfunctie is gemodificeerd. Eiwitformuleringen die het mogelijk maken dat patiënten deze zelf thuis subcutaan kunnen toedienen in plaats van een intraveneuze toediening in het ziekenhuis betekenen een vooruitgang. De meest gebruikte monoklonale antistoffen worden in de praktijk toegepast bij aandoeningen waarbij een zekere mate van onderdrukking van de activiteit van het immuunsysteem nodig is zoals bij inflammatoire darmziekten, reuma, eczeem en multiple sclerose (MS). Ook worden monoklonale antistoffen veelvuldig ingezet als (onderdeel van een) oncologische behandeling om het immuunsysteem te activeren of om een immunoglobuline-effectorfunctie uit te oefenen tegen een maligne cel. In dit artikel bespreken wij enkele van de meest gebruikte antistoffen die voor de praktijk een relevante interactie met het immuunsysteem hebben (*tabel 1*) en hun bijwerkingen.

Functionaliteiten van monoklonale antistoffen

Depletie van lymfocyten

Anti-CD20-antistoffen

Anti-CD20-antistoffen grijpen aan op B-cellen die CD20 tot expressie brengen met als gevolg dat deze cellen vernietigd worden. Deze middelen worden ingezet bij B-celmaligniteiten (rituximab, obinutuzumab) maar ook bij enkele auto-immuunaandoeningen, waaronder ocrelizumab bij multiple sclerose. Binnen de groep van anti-CD20-antistoffen wordt rituximab het meeste toegepast. Het gebruik van rituximab gaat gepaard met een zes tot negen maanden durende B-celdepletie [1]. Hoewel rituximab een B-cellymopenie veroorzaakt, is de incidentie van infecties (graad 3 of hoger) (*box 2*) beperkt omdat er in principe geen hypogammaglobulinemie of T-cellymopenie optreedt [2]. Opportunistische infecties

Box 1. Voorbeelden van modificaties van Fc-effectorfuncties om de farmacodynamiek te veranderen [34]

- Aanpassingen in de glycosylatie (i.e. 'glycoengineering') van het Fc-gedeelte om bindingsaffiniteit voor FcγRIII-receptor op immuuncel te verhogen (bijv. obinutuzumab).
- Weglaten van glycosylatie om geen Fc-effectorfuncties te verkrijgen (bijv. atezolizumab).
- Aanpassingen in het Fc-gedeelte om Fc-effectorfuncties uit te schakelen (bijv. durvalumab).
- Aanpassingen in het Fc-gedeelte om interactie met de neonatale Fc-receptor (FcRn) te verhogen en daarmee de halfwaardetijd te verlengen (en potentieel verhoogde penetratie in longweefsel te bereiken) (bijv. sotrovimab).
- Keuze van IgG-isotype (IgG1 voornamelijk ADCC, IgG3 voornamelijk CDC, IgG2 en IgG4 kennen beperkte tot geen ADCC/CDC effectorfuncties) (bijv. trastuzumab IgG1, desnosumab IgG2, nivolumab IgG4).

worden voornamelijk gezien bij patiënten die gelijktijdig andere immunosuppressiva gebruiken of bij hiv. Hypogammaglobulinemie kan echter wel na langdurige behandeling optreden vanwege verlies van plasmacellen. Routinematige antimicrobiële profylaxe rondom de behandeling met rituximab is niet geïndiceerd. Omdat anti-CD20-antistoffen het risico op reactivatie van een doorgemaakte hepatitis B-infectie verhogen, wordt bij rituximab-behandeling binnen de hematologie voorafgaand aan de therapie op hepatitis B-virus (HBV) gescreend [3,4]. Obinutuzumab wordt in toenemende mate in de hemato-oncologie toegepast omdat het een diepere B-celdepletie bewerkstelligt dan rituximab doordat bij obinutuzumab Fc-effectorfuncties zijn gemodificeerd (*box 1*). In een meta-analyse naar bijwerkingen is geconstateerd dat neutropenie niet vaker ontstaan bij obinutuzumab gebruikers [6]. Bij het nieuwere ocrelizumab wordt wel een hogere incidentie gezien van zowel bovenste-luchtweginfecties (10,9 versus 5,9 procent) als orale herpesinfecties (2,3 versus 0,4 procent) in vergelijking met placebo [7].

Box 2. Internationale stadiering van infecties en infestaties volgens CTCAE

Om op een gestandaardiseerde wijze de ernst van bijwerkingen en complicaties van behandelingen weer te geven wordt internationaal gebruikgemaakt van de internationale Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), waarbij een score van 1 (beperkte ernst) tot en met 5 (overlijden) wordt gebruikt.

Grofweg wordt voor algemene infecties de volgende stadiering aangehouden

Graad	Omschrijving van infectieuze bijwerking
1	Localized, local intervention indicated
2	Moderate symptoms, oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)
3	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated
4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
5	Death

Anti-CD52-antistoffen

Alemtuzumab is een anti-CD52 monoklonale antistof en heeft een (zeer beperkte) plaats bij relapsing-remittent MS. Alemtuzumab zorgt voor depletie van rijpe lymfocyten via binding aan de CD52-receptor. Hoewel een behandeling met alemtuzumab slechts één dagelijkse toediening betreft gedurende vijf opeenvolgende dagen éénmaal per jaar, zijn de effecten op de lymfocyten langdurig. De nadir (de laagste waarde in een reeks metingen) wordt een maand na de behandeling bereikt, maar repopulatie vindt zeer geleidelijk plaats; de B-cellen zijn binnen zes maanden op het uitgangsniveau maar de CD4+-T-cellen zijn pas na meer dan één jaar op het uitgangsniveau. Neutrofielen, monocytten, eosinofielen, basofielen en NK-cellen worden slechts kortdurend beïnvloed. Ongeveer 60 procent van de patiënten ervaart gedurende het eerste jaar een infectie waarvan 40 procent een graad 3 of hoger. De Nederlandse Vereniging voor Neurologie adviseert in haar MS-richtlijn om rondom alemtuzumab-infusies profylaxe tegen herpesinfecties te geven en adviseert ook aan patiënten een *Listeria*-vrij dieet rondom de kuur. Voorafgaand aan de behandeling dient de tuberculose (tbc)-status getest te worden alsmede de aanwezigheid van varicellazostervirus (VZV)-antistoffen. Bij patiënten die negatief testen op VZV-antistof dient varicellazostervaccinatie overwogen te worden.

Anti-CD38-antistoffen

Bij de behandeling van het multipel myeloom kunnen de anti-CD38-antistoffen daratumumab en isatuximab

worden gebruikt. Aangezien CD38 naast de plasmacellen waartegen het gericht is ook op andere type immuuncellen zit, zoals NK-cellen, gaat toevoeging van een anti-CD38-antistofbehandeling gepaard met lymfopenie. Mede door de afgenomen aantallen NK-cellen en een functionele hypogammaglobulinemie, hebben patiënten gedurende behandeling verminderde immunocompetentie. Dit uit zich in infecties met voornamelijk virale verwekkers [8]. De richtlijn Behandeling Multipel Myeloom van de HOVON geeft aan dat herpeszosterprofylaxe met valaciclovir is vereist.

Interferentie met pro-inflammatoire routes

Het blokkeren van ontstekingscytokines

Anti-TNF-alfa-antistoffen

TNF-alfa is een cytokine dat een belangrijke rol speelt bij onder andere de verdediging tegen intracellulaire organismen, de vorming en onderhoud van granulomata en de afbraak van immuuncomplexen. TNF-alfa wordt geproduceerd door diverse cellen waaronder macrofagen, granulocyten en T-cellen en het komt zowel in de oplosbare als de membraan-gebonden vorm voor. Doordat TNF-alfaremmers TNF-alfa binden, wordt de signalering via TNF-alfa onderbroken en worden alle onderliggende processen geremd, waardoor infectiologische complicaties in de lijn der verwachting liggen. De in de praktijk meest toegepaste voorbeelden hiervan zijn infliximab en adalimumab. Reactivatie van een latente tuberculose-infectie of eerdere niet of inadequaat behandelde tuberculose dient voorafgaand aan de behandeling te

Tabel 1. Veelgebruikte monoklonale antistoffen met een voor de praktijk relevante wisselwerking met het immuunsysteem.

Groep	Voorbeelden van geneesmiddelen
Depletie van leukocyten (subsets)	
- CD20	Rituximab*, ocrelizumab, obinutuzumab
- CD52	Alemtuzumab
- CD38	Daratumumab, isatuximab
Neutraliseren van cytokinen	
• Ontstekingsmediatoren	
- TNF-alfa	Adalimumab*, etanercept*, infliximab*
- IL-1	Anakinra
- IL-6	Sarilumab, tocilizumab
- IL-12/23	Ustekinumab
- IL-17A	Bimekizumab, ixekizumab, secukinumab
- IL-23	Guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, ustekinumab
• Astma/allergie	
- IL-4/13	Dupilumab
- IL-5(R)	Benralizumab, mepolizumab, reslizumab
Migratie van leucocyten	
- α 4 β 1-integrine	Natalizumab*
Checkpointremmers	
- CTLA-4	Ipilimumab
- PD-1	Nivolumab, pembrolizumab
- PD-L1	Atezolizumab, avelumab, durvalumab
Overige werkingsmechanismen	
- Anti-EGFR	Cetuximab, panitumumab
- RANKL	Denosumab

*Van dit geneesmiddel zijn (anno 2022) biosimilars beschikbaar.

worden onderzocht. De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) heeft in 2014 hierover een herziene verklaring uitgebracht waarin zij adviseert tuberculosescreening uit te voeren voorafgaand aan het starten van anti-TNF-therapie, bestaande uit een mantouxtest, een interferon gamma release assay (IGRA) en een X-thorax [9]. Een positieve bevinding is voldoende voor een verdenking op een latente tuberculose-infectie of (in)actieve tuberculose. Het RIVM-surveillancerapport 'Tuberculose in Nederland' uit 2020 laat zien dat het aantal tbc-patiënten dat TNF-alfamedicatie gebruikt halveerde in de periode 2010-2020, waarbij in 2020 1 procent van het totaal aantal tbc-patiënten TNF-alfamedicatie gebruikte [10]. Naast reactivatie van tbc

is er ook kans op reactivatie van HBV, waardoor testen op een HBV-infectie voor aanvang van de behandeling dient plaats te vinden. Het risico op HBV-activatie bij gebruik van TNF-alfaremmers wordt geschat op 1 tot 10 procent [4]. Invasieve schimmelinfecties, waaronder histoplasmose, coccidioidomycose, candidiasis, aspergillose, blastomycose, en pneumocystose komen ook voor bij gebruikers. Deze infecties kunnen zich aandienen als gedissemineerde ziekte in plaats van lokale ziekte, en antigeen- en antistoffen kunnen bij sommige patiënten met actieve infectie negatief zijn [11]. Antifungale profylaxe wordt in de literatuur voorgesteld bij patiënten met een hoog risico op een ernstig beloop van een dergelijke infectie, maar wordt in de Nederlandse praktijk beperkt toegepast.

Anti-IL-6-antistoffen

Anti-interleukine (IL-)6-antistoffen (tocilizumab, sarilumab) worden toegepast bij actieve reumatoïde artritis en bij COVID-19-patiënten [12]. Door de rol van IL-6 in de acutefaserespons hebben patiënten die IL-6-remmers gebruiken een verhoogd infectierisico. Een Amerikaans cohortonderzoek liet zien dat ernstige bacteriële, huid- en wekedeleninfecties en diverticulitis in de praktijk vaker voorkwamen bij tocilizumab in vergelijking met TNF-alfaremmers [13]. Doordat IL-6-remmers een CRP-respons kunnen maskeren, kan het zijn dat infecties pas laat worden opgemerkt. Daarnaast wordt bij COVID-19-patiënten die met IL-6-remmers worden behandeld een verhoogde incidentie van schimmelinfecties gezien [14].

Overige anti-cytokine-antistoffen

Naast de IL-6-remmers zijn er voor verschillende immunologische aandoeningen binnen de reumatologie, IBD en dermatologie remmers geregistreerd van andere cytokines zoals IL-17, IL-23 en de combinatie IL-12/23. Deze remmers interfereren in de pro-inflammatoire routes en hebben effect op de activatie van NK-cellen en differentiatie van CD4+-T-cellen maar ook op neutrofielenmobilisatie en -activatie (IL-17).

De infectieuze bijwerkingenprofielen van deze middelen zijn in vergelijking met eerder besproken IL-remmers iets milder en de bijwerkingen binnen deze overige groep zijn grofweg vergelijkbaar. Een vergelijking van de Summary of Product Characteristics (SmPC's) van deze middelen laat zien dat bovensteluchtweginfecties zeer vaak (bij meer dan 10 procent van de gebruikers) voorkomen en dat cutane schimmelinfecties (waaronder tinea, orofaryngeale en genitale) vaak (1 tot 10 procent) voorkomen. Tevens geldt voor deze middelen dat er vooraf een onderzoek dient plaats te vinden op de aanwezigheid van tuberculose, hoewel er geen duidelijk bewijs is dat deze middelen een verhoogde kans op reactivatie geven.

Het beïnvloeden van de migratie van lymfocyten

Anti- α 4 β 1-integrine-antistof

Natalizumab wordt toegepast bij de behandeling van multiple sclerose (MS). Natalizumab is een selectieve remmer van adhesiemoleculen en bindt aan de α 4-subeenheid van humane integrinen (voornamelijk aan het α 4 β 1-integrine), die hoog tot expressie komen op

het oppervlak van bepaalde leukocyten. Hierdoor wordt de interactie van het integrine met de verwante receptor VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) geblokkeerd. Bij MS ontstaan laesies in het centraal zenuwstelsel doordat geactiveerde T-lymfocyten de bloed-hersenbarrière passeren (BHB). Bij de migratie van leukocyten door de BHB is de interactie tussen adhesiemoleculen op deze ontstekingscellen en VCAM-1 op endotheelcellen van de vaatwand betrokken. Een zeer ernstige infectiologische complicatie van behandeling met natalizumab is progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), die wordt veroorzaakt door het JC-virus. Daarom wordt voorafgaand aan de behandeling onderzocht op aanwezigheid van dit virus. Draggers van het virus hebben bij een behandelduur van meer dan zes jaar een cumulatieve kans van 27 gevallen per 1000 gebruikers tegenover minder dan 0,07 gevallen per 1000 gebruikers bij seronegatieve patiënten [15]. PML leidt bij gebruikers van natalizumab in de meerderheid van de gevallen tot (ernstige) neurologische uitvalsverschijnselen en bij ongeveer 25 procent tot overlijden [16].

Interferentie met astma/allergiesignaal-transductieroutes

Anti-IL-4-/13-antistoffen

Dupilumab is een antistof die de signaaltransductie van IL-4 en IL-13 blokkeert door te binden aan de receptor. IL-4 en IL-13 spelen een belangrijke rol bij ziekten door inflammatie van de CD4-T-helpercel type 2, zoals atopische dermatitis, astma en chronische rhinosinusitis met neuspoliepen. De meest voorkomende infectiologische bijwerkingen zijn conjunctivitis en orale herpes (bij meer dan 10 procent van de gebruikers). Ook moeten patiënten die dupilumab krijgen en een actieve intestinale worminfectie hebben, daarvoor behandeld worden voordat men dupilumab toedient. Dupilumab-therapie dient tijdelijk onderbroken te worden wanneer tijdens de behandeling een intestinale worminfectie wordt geconstateerd.

Anti-IL-5-antistoffen

De anti-IL-5-antistoffen mepolizumab en benralizumab en de anti-IL-5-receptorantistof reslizumab worden ingezet bij de behandeling van eosinofiel astma doordat IL-5 een sleutelrol heeft bij de maturatie, proliferatie en overleving van eosinofielen. Behandeling

met anti-IL-5-antistoffen heeft als neveneffect een sterk verlaagd aantal neutrofielen in het bloed [17]. Hierdoor zijn (virale) luchtweginfecties zeer frequent voorkomende bijwerkingen bij patiënten die behandeld worden met anti-IL-5-antistoffen. Een langetermijnstudie met mepolizumab bij patiënten met ernstig eosinofiel astma liet bijvoorbeeld een incidentie zien van 608 gevallen per 1000 patiëntjaren [18].

Anti-IgE-antistoffen

Door IgE-gemedieerde immuunrespons speelt een rol in de pathogenese van allergische symptomen bij astma en rinitis. De anti-IgE-antistof omalizumab wordt daarom ingezet bij de behandeling van ernstig astma en rinosinusitis. Omalizumab verhindert de binding van IgE aan mestcellen en basofielen, waardoor degranulatie van deze cellen en het vrijkomen van histamine en andere ontstekingsmediatoren worden voorkomen. Hoewel langdurige behandeling met omalizumab leidt tot een verlaagde IgE-concentratie, werden in een Braziliaanse studie niet meer parasitaire (helminthische) infecties gezien [19].

Checkpointremming

Checkpointremmers worden ingezet bij de behandeling van een toenemend aantal (immunogene) tumoren waaronder melanoom, nierkanker en longkanker. Deze tumoren zijn in staat om met name specifieke T-cellen te beïnvloeden door expressie van activatieremmende eiwitten op de T-cel of de tumorcel zelf te bevorderen, de zogeheten checkpointreceptoren. Momenteel worden in de praktijk cytotoxisch T-lymfocytantigeen-4 (CTLA-4) en programmed death (ligand) PD-(L)1 als belangrijkste targets gezien.

CTLA-4 is een negatieve regulator van T-lymfocyt priming in de interactie met een antigeen presenterende cel. Blokkade van CTLA-4 door middel van een monoklonale antistof leidt tot een onderbreking van een inhiberend signaal voor T-celactivatie, met als resultaat dat de balans naar activatie van T-cellen verschuift/priming plaatsvindt. Tumoren kunnen ook PD-L1 tot expressie brengen, wat leidt via interactie met PD-1 op de T-lymfocyt tot inactivatie en soms zelfs tot apoptose van de T-lymfocyt. Door de blokkade van deze interactie met een monoklonale antistof gericht tegen PD-1 of PD-L1 te voorkomen, blijft de T-lymfocyt geactiveerd, wat leidt

tot celdood van tumorcellen.

Combinatie van blokkade van CTLA-4 en PD-(L)1 wordt in toenemende mate toegepast, hoewel de toxiciteit van deze combinatiebehandeling aanzienlijk is. De belangrijkste toxiciteiten zijn rash en auto-immunreacties, waaronder colitis en hypothyreoïditis, die tot onderbreking of zelfs soms tot het definitief staken van de behandeling kunnen leiden en waarbij een hoge dosering corticosteroiden noodzakelijk is om het ontregelde immuunsysteem te onderdrukken.

Onderzoeken laten zien dat er een associatie is tussen de effectiviteit van checkpointremmers en de samenstelling van het darmmicrobioom [20]. De diversiteit van het microbioom lijkt een rol te spelen maar ook het voorkomen van bepaalde species kunnen voorspellen zijn voor een gunstigere of ongunstige respons. Proefdierstudies laten zien dat door modulatie van het microbioom van een niet-responderend proefdier op checkpointremming alsnog een respons kan worden verkregen [21]. Gebruik van antibiotica is geassocieerd met een slechtere klinische uitkomst na het gebruik van checkpointremmers [22]. Het microbioom speelt waarschijnlijk geen klinisch relevante rol bij geneesmiddelen waarbij de Fc-effectorfuncties van de monoklonalen geen directe rol hebben bij de werking, zoals bijvoorbeeld bij interleukineremmers. Bij geneesmiddelen waarbij de Fc-effectorfuncties wel belangrijk zijn voor de werking, zoals trastuzumab, is er een toenemend bewijs dat er ook een associatie is tussen het microbioom en effectiviteit [23].

Overige mechanismen

Anti-EGFR-antistoffen

Colorectaalcarcinomen en plaveiselcelcarcinomen met expressie van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) kunnen worden behandeld met de anti-EGFR-antistoffen cetuximab en panitumumab. EGFR wordt niet alleen tot expressie gebracht in deze tumoren maar is een receptor in normaal epitheelweefsel zoals in de huid en op haarfollikels. Blokkade van de EGFR-receptor leidt tot remming van celgroei, inductie van apoptose en verminderde lokale productie van vascular endothelial growth factor (VEGF). Deze blokkade kan de inflammatie waarbij de neutrofielen betrokken zijn, verminderen zonder de antivirale afweer te beïnvloeden [24]. Huidreacties, waaronder acneïforme erupties en paronychia, ontwikkelen zich

bij meer dan 80 procent van de patiënten. Ongeveer 15 procent van de huidreacties is ernstig, met inbegrip van enkele gevallen van huidnecrose. Het grootste gedeelte van de huidreacties ontstaat in de eerste drie weken van de behandeling [25]. Antimicrobiële profylaxe wordt in principe niet toegepast omdat de ernst van eruptie tevens wordt gebruikt als vroege voorspeller voor de effectiviteit van de behandeling. Lokale behandeling met metronidazol, al dan niet aangevuld met een oraal tetracycline, wordt ingezet zodra de acneïforme erupties ontstaan [26].

Trastuzumab, een anti-HER2-antistof die voornamelijk wordt ingezet bij HER2+-tumoren zoals bij borstkanker, is ook gericht tegen een EGFR-receptor. HER2 is ook bekend als EGFR2-receptor. Hierbij treedt geen huidtoxiciteit op, maar worden veelal milde bovensteluchtweginfecties en urineweginfecties gemeld. Hoewel het toevoegen van trastuzumab bij gebruikers van chemotherapie een iets hoger risico op febrile neutropenie gaf, was het infectierisico bij monotherapie-trastuzumab ten opzichte van observatie slecht 0,9 procent hoger in een grote studie [27,28].

Anti-RANKL-antistof

Denosumab wordt toegepast als osteoporoseprofylaxe en bij botcomplicaties bij gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken. Het is gericht tegen 'receptor activator of nuclear factor-kappa-B ligand' (RANKL) en voorkomt daarmee activering van de receptor RANK op de osteoclast(precursor). Hierdoor worden de vorming, functie en overleving van osteoclasten geremd en neemt de botresorptie af. Behandeling met denosumab heeft volgens een recente meta-analyse een verhoogd risico (RR 2,66) op het krijgen van een bovensteluchtweginfectie [29]. Het exacte mechanisme hierachter is niet helemaal opgehelderd maar RANKL is onder andere betrokken bij T-celactivatie en dendritische celoverleving [30].

Infuusreacties

Infuusreacties, met symptomen als misselijkheid, rillen, dyspnoe en koorts, kunnen optreden door de toediening van monoklonale antilichamen. De kans op een infuusreactie verschilt sterk per monoklonaal antilichaam, maar de kans is het grootst na de eerste toedieningen. In de meeste gevallen is er sprake van het cytokinereleasesyndroom als gevolg van de acute activatie van het immuunsysteem via de Fc-effectorfuncties van de eiwitten [31]. Bij monoklonalen

met een relatief hoge prevalentie van infuusreacties wordt standaard profylaxe gegeven voor elke toediening (paracetamol, een antihistaminicum en een corticosteroïd). Dit is veelal het geval bij de monoklonalen die direct aangrijpen op de lymfocyten, waaronder rituximab, alemtuzumab en daratumumab. Wanneer een infuusreactie tijdens toediening optreedt, wordt de toediening onmiddellijk gestaakt, wordt gewacht tot de reactie voorbij is, waarna de toediening op halve snelheid wordt voortgezet.

Beschouwing

Infectieuze bijwerkingen van monoklonale antilichamen kunnen diverse oorzaken hebben. Wanneer vermindering van het aantal circulerende immunocellen of pro-inflammatoire cytokines het hoofddoel is van de behandeling, is het evident dat er immunogelateerde bijwerkingen kunnen optreden. Maar ook bij geneesmiddelen waarbij het immuunsysteem niet het primaire target is kunnen infectieuze bijwerkingen optreden doordat het target toch zichtbaar een (beperkte) rol speelt in immunologische routes (RANKL en denosumab) of doordat het target via onderliggende mechanismen een infectie kan uitlokken (EGFR en cetuximab). Hoewel de meeste beschikbare monoklonale antilichamen antagonisten zijn, kunnen deze antilichamen ook pro-inflammatoir werken door inhiberende signalen te antagoniseren zoals de checkpointremmers doen. Infuusreacties zijn ook voorbeelden van immunologische bijwerkingen, maar komen in de praktijk beperkt voor. Standaard profylaxe voor een infuusreactie wordt toegepast bij monoklonale antistoffen met een bekend risico hierop. Voor steeds meer aandoeningen worden monoklonale antistoffen ontwikkeld. Een voordeel van monoklonale antilichamen is dat ze zeer specifiek zijn voor een bepaald farmacologisch target en door hun relatief lange halfwaardetijd over het algemeen minder vaak gedoseerd hoeven te worden dan niet-biologische geneesmiddelen. Naast specificiteit voor het target worden steeds vaker Fc-effectorfuncties gemodificeerd om te bepalen wat er na binding aan het target met het target gebeurt. Een nadeel van monoklonale antilichamen is dat ze parenteraal toegediend moeten worden en vrij kostbaar zijn. Door patentverloop komen er echter steeds meer biosimilars op de markt (*tabel 1*). Een biosimilar is, anders dan een generiek geneesmiddel, geen exacte kopie van het origineel maar wel functioneel hetzelfde. Het is namelijk niet

mogelijk om een exacte kopie te maken [32]. Een toenemend arsenaal aan klinische studies laat zien dat biosimilars in de praktijk een vergelijkbare werkzaamheid hebben als de innovator, met vergelijkbare bijwerkingen [33]. In Nederland wordt op grote schaal overgestapt van originator naar biosimilar en zelfs van biosimilar naar een ander biosimilar. Op deze wijze probeert men deze therapieën betaalbaar en toegankelijk te houden.

Referenties

- van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, van Oers MHJ. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood*. 2002;100:2257-9.
- Gea-Banacloche JC. Rituximab-Associated Infections. *Semin Hematol*. 2010;47:187-98.
- Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2007;136:699-712.
- Roon AHC van, Hoed CM den, Man RA de. Screenen op hepatitis-B-virusinfectie voorafgaand aan start van immuunsuppressieve therapie: niet denken maar doen! *Ned Tijdschr voor Oncol*. 2016;13:264-71.
- Marshall MJE, Stopforth RJ, Cragg MS. Therapeutic Antibodies: What Have We Learnt from Targeting CD20 and Where Are We Going? *Front Immunol*. 2017;8:1245.
- Amitai I, Gafter-Gvili A, Shargian-Alon L, Raanani P, Gurion R. Obinutuzumab-related adverse events: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol*. 2021;39:215-21.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:209-20.
- Johnsrud AJ, Johnsrud JJ, Susanibar SA, et al. Infectious and immunological sequelae of daratumumab in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2019;185:187-9.
- NVALT. NVALT Statement "Tuberculose En TNF- α Blokkerende Therapie."; 2014.
- Slump E, van Beurden KM. Tuberculose in Nederland 2020. *Surveillancerapport Inclusief Rapportage Monitoring van Interventies*; 2020.
- Summary of Product Characteristics (SmPC) Flixabi.
- Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020;76:31-5.
- Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:456-64.
- Peng J, Fu M, Mei H, et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. Published online September 24, 2021:e2295.
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leuko-encephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017;16:925-33.
- Clerico M, Artusi CA, Di Liberto A, et al. Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:963-72.
- Moran AM, Ramakrishnan S, Borg CA, et al. Blood Eosinophil Depletion with Mepolizumab, Benralizumab, and Prednisolone in Eosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:1314-6.
- Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1742-1751.e7.
- Cruz AA, Lima F, Sarinho E, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:197-207.
- Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal Bacteria Control Cancer Response to Therapy by Modulating the Tumor Microenvironment. *Science* (80-). 2013;342:967-70.
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* (80-). 2018;359:91-7.
- Tsikala-Vafea M, Belani N, Vieira K, Khan H, Farmakiotis D. Use of antibiotics is associated with worse clinical outcomes in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;106:142-54.
- Di Modica M, Gargari G, Regondi V, et al. Gut Microbiota Condition the Therapeutic Efficacy of Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *Cancer Res*. 2021;81:2195-206.
- Salvana EMT, Salata RA. Infectious Complications Associated with Monoclonal Antibodies and Related Small Molecules. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:274-90.
- Summary of Product Characteristics (SmPC) Eribitux.
- Montfrans E, Dalen E van, Galimont-Collen JJ, et al. Behandeling van huidafwijkingen bij doelgerichte medicijnen in de oncologie. *Ned Tijdschr voor Dermatologie en Venereol*. 2012;22:289-98.
- Funakoshi T, Suzuki M, Muss HB. Infection risk in breast cancer patients treated with trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149:321-30.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72.
- Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, Shepshelovich D, Tsvetov G, Gafter-Gvili A. Risk for Infections During Treatment With Denosumab for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:1641-58.
- Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*. 1997;390:175-9.
- Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, Treacy G, Bouman-Thio E. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5:499-521.
- Kunkel JP, Jan DCH, Butler M, Jamieson JC. Comparisons of the Glycosylation of a Monoclonal Antibody Produced under Nominally Identical Cell Culture Conditions in Two Different Bioreactors. *Biotechnol Prog*. 2000;16:462-70.
- Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018;78:463-78.
- Saunders KO. Conceptual Approaches to Modulating Antibody Effector Functions and Circulation Half-Life. *Front Immunol*. 2019;10.

Drugs and microbes: Why drugs affect people differently

Laura Bolte, Valerie Collij, Rinse Weersma

Summary

Why do drugs work well for one patient while failing to have an effect or inducing severe side effects on the other? One factor that could be at the root of this variability are the micro-organisms inhabiting our gastrointestinal tract, in other words, the gut microbiome. This microbiome is opening a new dimension in adjuvant treatment possibilities in the near future. We shed light on recent breakthrough studies that demonstrate how the gut microbiome influences drug response and the perspectives arising for patients using two examples: cancer immunotherapy and biologicals in inflammatory bowel disease.

Samenvatting

Waarom werken geneesmiddelen goed bij de ene patiënt en bij de ander niet of met ernstige bijwerkingen? Een factor die aan de basis van deze variabiliteit kan liggen, zijn de micro-organismen in ons maag-darmkanaal, ofwel het darmmicrobioom. Dit geeft in de nabije toekomst een nieuwe dimensie aan mogelijke complementaire behandelingen. We belichten recente baanbrekende studies die laten zien hoe het darmmicrobioom het effect van geneesmiddelen kan beïnvloeden, en bespreken de mogelijke vooruitzichten voor patiënten aan de hand van twee voorbeelden: kankerimmunotherapie en biologicals bij inflammatoire darmziekten.

Background: the gut microbiome is shaped by environmental factors

The gut microbiome, a term used to describe all micro-organisms that collectively inhabit the gastrointestinal tract, is a major player in health and disease. The gut microbiome is involved in critical functions of the host, such as digesting the food we eat, participating in the immune response and metabolizing drugs. Advances in high-throughput sequencing have led to greater sample sizes to elucidate the role of the gut microbiome

for cancer, inflammatory bowel disease (IBD) and a broad range of other diseases. Besides the composition of the microbiome, the functions of the gut microbiome such as metabolism of nutrients, drugs or xenobiotics, are increasingly being investigated through metabolomic profiling of stool samples. The Dutch Microbiome Project, that included questionnaires and stool samples from over 8000 participants, showed that environmental factors such as diet, cohousing, drug use and early life all influence the gut microbiome composition and function [1]. It follows that the gut microbiome is an interesting modifiable target that is expected to play a crucial role in the development of new treatments and diagnostics.

In recent years, there has been growing recognition of the interactions between drugs and the gut microbiome. There are three main mechanisms of this interaction which we will illustrate in the following:

- Direct effect of the drug on the gut microbiome composition.
- Direct effect of the gut microbiome on the drug through microbial metabolism.
- Indirect effect of the gut microbiome on drug response by modulating the immune system.

Commonly-prescribed drugs have a substantial effect on the gut ecosystem

Besides antibiotics, commonly used drugs including proton pump inhibitors (PPIs), metformin and statins influence the gut microbiome composition substantially.

Universiteit of Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Maag-, Darm-, en Leverziekten, drs. L.A. Bolte, PhD-kandidaat en diëtiste, dr. V. Collij, arts en onderzoeker (post-doc), prof. R.K. Weersma, MDL-arts en hoogleraar.
Correspondentieadres: L.A. Bolte (l.a.bolte@umcg.nl).

Several of the disease-associated bacteria reported in early studies were actually a result of the prescribed medications rather than the underlying disease itself. A drug can affect the gut microbiome composition by promoting translocation of microbiota from other body sites to the gut. An example of this phenomenon has been shown by our research group for PPIs [2]. PPIs are prescribed for acid-related disorders such as gastro-esophageal reflux disease since they increase the pH of gastric acid. Reduction of gastric acidity enables bacteria that usually reside in the oral cavity, to colonize the intestine. As a result, PPIs alter up to 20 per cent of bacterial taxa, with an increase of bacteria predominantly found in the oral cavity and a decrease in intestinal commensal bacteria. Another mechanism through which drugs can influence the microbiome composition is by changing the intestinal micro-environment which directly affects bacterial growth. For example, metformin induces an increased growth of bacteria capable of producing short chain fatty acids (SCFA) which have been shown to contribute to the therapeutic effect of metformin by increasing insulin sensitivity [3]. In contrast, a number of antineoplastic agents and antirheumatic drugs have been shown to decrease bacterial growth, which may contribute to the intestinal side effects of these drugs.

The concept of pharmacomicrobiomics

Importantly, the gut microbiome itself also impacts the efficacy and toxicity of a drug by metabolizing it. Microbial metabolism of drugs can produce bioactive, inactive or toxic metabolites, which directly influences an individual's response to a drug. This concept is referred to as pharmacomicrobiomics and is a natural expansion of pharmacogenomics. An example is illustrated by the oral antiviral drug brivudine. Brivudine can be enzymatically transformed to bromovinyluracil by both host and the gut microbiota, with the latter exerting hepatic toxicity. 70 per cent of brivudine toxicity is attributable to the gut microbiota, particularly to certain *Bacteroides* species [4]. In contrast to the long-standing field of pharmaco-genomics, which studies how human genomic variations affect drug metabolism, pharmaco-microbiomics considers how variability in the gut microbiome affects drug metabolism. The gut microbiome, as opposed to human genetics, is modifiable, making it an attractive target for complementary strategies to improve drug responses.

The gut microbiome has an important role in the immune homeostasis and cancer immune response

Finally, the gut microbiome can indirectly impact a patient's response to cancer immunotherapy through its effects on the immune system. The postulated mechanism lies in the role of the gut microbiome in fine-tuning the general host immune status, subsequently promoting the anti-tumor immune response. As an example, a low abundance of specific gut commensals such as Bifidobacteria has been shown to result in decreased priming of dendritic cells through immune checkpoint inhibition and hence a decreased anti-tumor T-cell activation.

The gut microbiome may dictate interindividual variation in drug efficacy

There is increasing evidence that the gut microbiome could be of help in predicting which patients will respond to the prescribed therapy. We will illustrate this concept by using the example of cancer immunotherapy and biologicals in IBD.

Recent evidence shows that the gut microbiome may predict response to biologic therapy in IBD and immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients. These studies have identified differences in the composition and function of the gut microbiome between patients for whom treatment was effective and those who did not respond or developed drug-induced side effects. Biologicals and ICIs are affecting the immune system in contrasting ways. While the former acts immunosuppressive, the latter causes a heightened immune response, targeted at the tumor.

The gut microbiome in IBD management

IBD, with the two main forms Crohn's disease and ulcerative colitis, is a chronic disorder of the gastrointestinal (GI) tract in which patients experience periods of inflammation alternating with periods of remission. Collectively, drugs used for IBD management are aimed at 1) reducing inflammation during a disease exacerbation and 2) maintaining remission after induction therapy. In recent years, biologicals have tremendously improved the management of IBD. Biologicals are monoclonal antibodies that may block the function of pro-inflamma-

tory cytokines such as TNF- α (infliximab) or affect T-cell migration (vedolizumab) to reduce intestinal inflammation. On average, around 30 per cent of patients treated with biologicals show long term remission, indicating that there is still room for improvement for a large remainder of patients. In an attempt to improve remission rates of biologicals in IBD, the gut microbiota has received a lot of attention for predicting therapy response and as a (complementary) therapeutic option. For example, the gut microbiome has been shown to be of use in predicting therapy response in IBD patients treated with vedolizumab, response to therapy was associated with wider microbiological diversity and higher abundance of the butyrate producer *Roseburia inulinivorans* [5]. Our group has demonstrated an increase in α -diversity after 14 weeks in IBD patients responding to vedolizumab [6]. This has also been observed in studies investigating other biologicals, indicating that microbial richness increases in responders over the treatment course.

The gut microbiome and efficacy of cancer immunotherapy

Immunotherapy has revolutionized the treatment of advanced cancer. The most widely used form of cancer immunotherapy are ICIs. Immune checkpoints are proteins expressed on T-cells and important gatekeepers of the immune system. In order to prevent an immune response from being so strong that it damages healthy cells, negative immune checkpoints such as CTLA-4 can act as a 'brake' to shut off T-cell activity. While immune checkpoint activity consist of an important self-tolerance mechanism, the immune system relies on T-cells to eliminate intracellularly infected or cancerous cells.

In 1995 Jim Allison found that by blocking CTLA-4, T-cells continued their work and eliminated cancer in a laboratory setting. This discovery has since led to the development and approval of several immune checkpoint inhibitors including ipilimumab, which blocks the immune checkpoint protein CTLA-4, pembrolizumab and nivolumab, which block the protein PD-1. Durable tumor responses are seen for ~40 per cent of cancer patients treated with ICIs. Yet, a large remainder of patients is resistant to treatment or develops drug-induced toxicity. As immune checkpoints are an important self-tolerance mechanism, patients treated with ICIs also often develop intestinal

inflammation of varying degrees.

To elucidate the role of the gut microbiome for cancer immunotherapy, we recently completed a large multi-cohort study, associating pre-treatment gut microbiome composition to response in melanoma patients treated with ICI's [7]. While there is still variability seen in microbial signatures across different countries, three types of bacteria were consistently associated with response: *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Roseburia* spp. and *Akkermansia muciniphila*. The precise mechanisms through which the gut microbiome impacts immunotherapy response still have to be elucidated. It is currently thought that the microbiome is in part responsible for general peripheral immune homeostasis and that microbial antigens induce exaggerated T-cell reactivity which can promote the anti-tumor response. In mice it has been shown that both innate and adaptive immune cells exposed to specific gut microbes can infiltrate the tumor micro-environment and produce chemotactic factors which induce trafficking of immune cells to the tumor site. Another hypothesis is the cross-reactivity between microbial and tumor-associated antigens. Finally, the gut microbiome can produce metabolites such as SCFAs [8]. SCFAs are the end products of gut microbial fermentation of fiber and have been shown to modulate host immunity in various ways. For example, they stimulate regulatory T-cells and have anti-inflammatory roles in the intestine. Moreover, pre-clinical studies have shown that SCFAs can recover an impaired immune response and aid in invigorating a tumor specific T-cell response, raising the efficacy of cancer immunotherapy. For example, butyrate and propionate can affect the gene expression of cytotoxic T-cells and T-helper 17 cells, while butyrate and valerate inhibit histone deacetylases, subsequently upregulating PD-1 ligands in cancer cells [8].

Potential for enhancing treatment responses via microbiome-targeted strategies

Since the gut microbiome is modifiable, strategies such as fecal microbiota transplantation (FMT), probiotics, targeted diets or prebiotics can be foreseen to complement the use of immunotherapy and biologicals in the future. Baruch et al. recently published promising results of FMT in a phase 1 clinical trial in 10 patients with immunotherapy refractory melanoma [9].

Recipients underwent oral antibiotics with vancomycin and neomycin for 72 hours, followed by FMT with stool from two responders. Upon reintroduction of immunotherapy, three patients achieved a response, with favourable changes in immune cell infiltrates and gene expression in the gut lamina propria and the tumor microenvironment. In IBD, FMT has been shown to be more beneficial in ulcerative colitis than in Crohn's disease. While there is currently not enough evidence to support FMT in the management of IBD, studies are underway to bring more certainty regarding the selection of the right stool donors and the frequency and (long-term) safety of the procedure.

Another promising strategy to maximize efficacy of ICIs and biologicals could be the diet. A recent observational study in melanoma patients treated with anti-PD-1 immunotherapy indicated that patients with a high-fiber diet could be up to five-times more likely to respond to treatment, while consumption of commercially available probiotics was associated with a lower probability [10]. Other diets or prebiotics currently under investigation to enhance ICI efficacy include ketogenic diet, fasting mimicking diet combined with metformin, Omega-3 fatty acid supplementation and fermented foods. SCFAs have also been linked to treatment responses to biologicals. In IBD patients treated with infliximab or adalimumab, Aden et al. found significantly higher levels of butyrate in fecal samples of responders compared to non-responders, both before and after treatment [11]. Given previously described associations of SCFA-producing bacteria with dietary factors [12], it can be speculated that consumption of a plant-dominated Mediterranean diet increases the abundance of these gut microbiota, further augmenting treatment responses.

Conclusion

Summarized, an increasing body of evidence shows that the variability in efficacy of biologicals and cancer immunotherapy may be related to the patients' gut microbiome. FMT, gut microbiome-targeted diets or prebiotics offer exciting new avenues to extend the reach of these drugs to more patients in the future.

References

1. Gacesa R, Kurilshikov A, Vich Vila A, et al. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population. *Nature*. 2022;604:732-9.
2. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect

the gut microbiome. *Gut*. 2016;65:740-8.

3. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun*. 2020;17;11:362.
4. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity. *Science*. 2019;8:363:eaat9931.
5. Ashwin N Ananthakrishnan, Chengwei Luo, et al. Gut Microbiome Function Predicts Response to Anti-integrin Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Cell Host & Microbes*. 2017;21:603.
6. Collij, V. 2021. The gut microbiota and inflammatory bowel disease: From exploration to clinical translation. Chapter 7: Gut microbiome and proteomic changes as biomarker of response to vedolizumab treatment in patients with inflammatory bowel disease. University of Groningen.
7. Lee KA, Thomas AM, Bolte LA, et al. Cross-cohort gut microbiome associations with immune checkpoint inhibitor response in advanced melanoma. *Nat Med*. 2022;28:535-44.
8. Ansaldo E, Belkaid Y. How microbiota improve immunotherapy. *Science*. 2021;373:966-7.
9. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*. 2021;371:602-9.
10. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science*. 2021;374:1632-40.
11. Aden K, Rehman A, Waschina S, et al. Metabolic Functions of Gut Microbes Associate With Efficacy of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2019;157:1279-92.e11.
12. Bolte LA, Vich Vila A, Imhann F, et al. Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome. *Gut*. 2021;70:1287-98.

Infectieuze complicaties van biologicals bij de behandeling van reumatoïde artritis

Barbara Bergmans, Jean-Luc Murk, Eugène van Puijenbroek, Esther de Vries

Samenvatting

De behandeling van reumatoïde artritis heeft een revolutie ondergaan sinds de introductie van biologicals. Een bekende complicatie van deze middelen is een verhoging van het risico op ernstige infecties, wat in verschillende mate bij de verschillende klassen voorkomt. Doordat TNF-alfaremmers onder andere granuloomvorming tegengaan, vormen ze een belangrijke risicofactor voor de reactivatie van latente tuberculose (tbc). Tocilizumab remt interleukine-6. Abatacept remt de T-celcostimulatie, waardoor een robuuste T-celrespons wordt tegengegaan. Rituximab, een monoclonaal dat CD20-positieve B-cellen depleteert, heeft als belangrijk risico reactivatie van hepatitis B-virus. Ook hepatitis C-virus- en JC-virus-activatie zijn bij rituximab beschreven. Het risico op overige ernstige infecties lijkt bij alle biologicals ongeveer even hoog. Een bijzondere categorie zijn de Janus-kinase (JAK)-remmers, die zorgen voor een verminderde expressie van pro-inflammatoire genen. Van deze middelen is bekend dat ze waarschijnlijk een sterk verhoogd risico op herpes zoster geven. Onderzoek naar de invloed van deze middelen op het microbiom staat nog in de kinderschoenen: alleen van TNF-alfaremming is onderzocht wat dit doet op de darmkolonisatie.

Summary

The treatment of rheumatoid arthritis has been revolutionized by the advent of biologicals. A known complication of these agents is an increase in the risk of serious infections. This risk is variable depending on the biological class in question. The oldest and most well-known biologicals are the TNF-alpha inhibitors. Because these agents prevent granuloma formation, they form an important risk factor for the reactivation of latent tuberculosis. Tocilizumab inhibits interleukin 6. Abatacept targets T-cell costimulation, inhibiting a robust T-cell response. Rituximab is a monoclonal

antibody that depletes CD20 positive B cells and increases the risk for hepatitis B virus reactivation. Hepatitis C virus and JC virus reactivation have also been described with rituximab use. The risk of other serious infections appears to be about the same for all biologicals. A newer category are the Janus kinase inhibitors, which inhibit the expression of pro-inflammatory genes. These drugs probably greatly increase the risk of herpes zoster. Research on the influence of biological and targeted synthetic agents on the microbiome is still in its infancy: only TNF-alpha inhibitors have been investigated regarding their effect on intestinal colonization.

Inleiding

Reumatoïde artritis (RA) is een systemische inflammatoire ziekte die met name de kleine gewrichten van de handen en voeten aantast. Zonder adequate therapie leidt RA tot aanzienlijke morbiditeit waarbij extra-articulaire manifestaties en deformatie van gewrichten kan voorkomen.

De pathogenese van RA is complex en nog gedeeltelijk onbekend. Waarschijnlijk is een combinatie van genetische, omgevings- en immunologische factoren doorslaggevend voor het ontstaan van de ziekte.

Tranzo, Tilburg School of Social and Behavioral Sciences, Tilburg University, Tilburg, B. Bergmans, aios medische microbiologie, prof. dr. E. de Vries, bijzonder hoogleraar. Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg, B. Bergmans, aios medische microbiologie, dr. J-L. Murk, arts-microbioloog, prof. dr. E. de Vries, kinderarts, immunoloog. Microvida, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg, dr. J-L. Murk, arts-microbioloog. Lareb Centrum voor Bijwerkingen, 's-Hertogenbosch, prof. dr. E. van Puijenbroek, Hoofd Wetenschap en Onderzoek. Correspondentieadres: B. Bergmans (b.bergmans@etz.nl).

RA kenmerkt zich door synovitis, angiogenese en destructie van kraakbeen en bot in de gewrichten, wat ontstaat door een opeenvolging van inflammatoire reacties. Citrullinatie is een belangrijke eerste stap in de pathogenese van RA, waarbij in lichaamseigen eiwitten het aminozuur arginine vervangen wordt door citrulline. Deze eiwitten worden vervolgens door het lichaam als lichaamsvreemd beschouwd ('auto-antigenen'), en er komt een afweerrespons op gang. Activatie van het innate immuunsysteem, T-cellen en B-cellen en de continue productie van pro-inflammatoire cytokinen (zoals TNF-alfa en verschillende interleukines (IL)) zorgen uiteindelijk voor een vicieuze cirkel van steeds sterkere inflammatie. Hierdoor worden de synoviale cellen gestimuleerd tot deling en invasie van het naastgelegen kraakbeen en raken chondrocyten in apoptose, waardoor kraakbeen degenerereert; vervolgens worden osteoclasten geactiveerd met boterosie tot gevolg.

Een mogelijke verklaring voor het ontstaan van RA hangt samen met dysbiose – een verstoring in de samenstelling en functie van de micro-organismen. Zo kan de orale bacterie *Porphyromonas gingivalis* de citrullinatie van lichaamseigen eiwitten induceren [1], en is een associatie aangetoond tussen periodontitis en RA. In de darm leidt dysbiose mogelijk tot inflammatie en daardoor tot een verzwakking van de epitheliale barrière, waardoor inflammatoire cellen de bloedbaan kunnen verlaten en auto-antistoffen zich kunnen vormen en/of kunnen migreren naar de synovia.

Behandeling

Zonder tijdige remming van de inflammatoire reactie die bij RA plaatsvindt, kan blijvende schade aan de gewrichten ontstaan. Er bestaan verschillende medicamenten om RA te behandelen. Meestal is een combinatie van (tijdelijke) corticosteroïden, conventionele synthetische 'disease modifying antirheumatic drugs' (csDMARDS) en biologicals of JAK-remmers nodig om tot voldoende lage ziekteactiviteit te komen, waarbij de therapie gedurende de behandeling afhankelijk van de balans tussen de bijwerkingen en de ziekteactiviteit wordt bijgesteld. Het remmen van het immuunsysteem kent echter risico's, zoals een verhoogde kans op infecties. Voor RA-patiënten betekent dit een langdurig verhoogd risico, aangezien zij jarenlang worden

behandeld met vaak diverse middelen tegelijkertijd.

Dit artikel richt zich op de infecties en microbiomveranderingen die optreden als gevolg van het gebruik van de verschillende biologicals en JAK-remmers in de behandeling van RA.

Klassen biologicals: werkingsmechanismen en infecties

TNF-alfaremmers

TNF-alfaremmers kwamen op de markt in de jaren 90, en zijn de oudste en meest onderzochte klasse biologicals. Bekende middelen zijn onder andere infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept en certolizumab pegol. TNF-alfaremmers zijn monoklonale antilichamen die binden aan het TNF-alfa cytokine. TNF-alfa heeft een belangrijke functie in de activatie van een robuuste inflammatie reactie: het stimuleert leukocytmigratie door vasodilatatie en expressie van adhesiemoleculen, stimuleert secretie van pro-inflammatoire cytokinen (onder meer IL-1 en IL-6), activeert neutrofielen en eosinofielen en heeft een rol in de differentiatie van monocytten en macrofagen. Daarnaast remt TNF-alfa effectief de groei van intracellulaire pathogenen en speelt het een belangrijke rol in granuloomvorming- en -integriteit.

Doordat TNF-alfa betrokken is bij veel aspecten van de immuunrespons, is de verwachting dat het remmen ervan invloed heeft op het ontstaan van allerlei soorten infecties. Het meest berucht bij TNF-alfaremmersgebruik is het ontstaan van actieve tbc. RA-patiënten die behandeld worden met TNF-alfaremmers hebben een twee tot vijf keer verhoogd risico op het ontwikkelen van tbc in vergelijking met RA-patiënten die deze middelen niet krijgen [2,3]. Mogelijk is het risico op infecties door andere intracellulaire bacteriën ook vergroot; een verhoogde incidentie van zowel *Listeria monocytogenes* als *Histoplasma* en *Pneumocystis jirovecii*-infecties is beschreven bij patiënten die TNF-alfaremmers gebruiken [4-7].

De oddsratio (OR) van het ontwikkelen van een zogeheten 'ernstige infectie' (een infectie die resulteerde in opname of overlijden of waarbij er intraveneuze antimicrobiële middelen werden toegepast) tijdens TNF-alfaremmersgebruik is circa 1,27 ten opzichte van gebruik van alleen csDMARD [8].

Dit vertaalt zich in een incidentie van vier tot zes gevallen per 100 patiëntjaren [9]. Dit risico neemt toe bij een hogere dosis. De literatuur over het vóórkomen van herpes zoster laat geen eenduidig beeld zien, waarbij Amerikaanse literatuur geen verhoogd risico rapporteert [10], en Europese literatuur wel (HR 1,8-1,82) [11,12]. Mogelijk is een verschil in het voorschrijven van corticosteroïden hiervoor een verklaring. Doordat TNF-alfa een belangrijke rol speelt in de respons tegen hepatitis B-virus (HBV), komt reactivatie van chronische HBV-infecties frequent voor, vooral als er sprake is van HBsAg-positiviteit: 37 procent van HBsAg-positieve patiënten reactiveert onder behandeling met TNF-alfaremmers, tegenover slechts 5 procent van de patiënten die alleen anti-HB-core-positief zijn [13].

T-celremming

T-celactivatie vindt plaats door een primair activatiesignaal na binding van het MHC-complex met de T-celreceptor en wordt versterkt door een costimulatorisch signaal na binding van de CD80/86-receptor op de APC met de CD28-receptor op de Th-cel. Naast de activatie van de T-cellen zelf zorgt deze costimulatie voor de productie van IL-6 en TNF-alfa door directe interactie met synoviocyten en macrofagen. Ook regulatoire T-cellen worden gestimuleerd. Ongeveer twee dagen na activatie beginnen T-cellen met de expressie van cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4), die met een hogere affiniteit met de CD28-receptor bindt en daarmee de T-celgemedieerde immuunrespons weer afzwakt. Abatacept is een fusie-eiwit dat het effect van CTLA-4 nabootst door zich met hogere affiniteit aan de CD28-receptor te binden dan CD80/86, waardoor T-celactivatie en productie van IL-6 en TNF-alfa worden geremd.

De incidentie van ernstige infecties bedraagt 1,79 per 100 patiëntjaren bij abatacept-gebruik. Herpes zoster komt voor met een incidentie van 0,09 per 100 patiëntjaren [14,15]. Een studie die RA-patiënten met abatacept langere tijd opvolgde, toonde geen verhoogde load van het Epstein-Barrvirus aan [16].

B-celremmers

Rituximab bindt aan de CD20-receptor op het oppervlak van de B-cel. Ondanks de decennialange succesvolle behandeling van maligniteiten en auto-immuunziekten met rituximab is het nog altijd

onduidelijk wat de precieze functies van deze receptor zijn en wat de expressie ervan reguleert. Ook is niet duidelijk wat de exacte rol van B-cellen is in het ontstaan van RA. Binding aan de CD20-receptor leidt tot B-celdepletie door apoptose of cytotoxiciteit. CD20 komt tot expressie op de rijpende en rijpe B-cel, maar verdwijnt wanneer deze differentieert naar een plasmacel. Na behandeling wordt de B-celpool binnen zes tot negen maanden door het beenmerg aangevuld. De serumantistoftiters blijven meestal intact of nemen gradueel af, doordat plasmacellen niet worden aangetast. Hypogammaglobulinemie wordt beschreven bij een klein deel van de patiënten, vooral na herhaalde toediening van rituximab, en is geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige infecties [17].

Het risico op ernstige infecties lijkt variabel, waarbij vroege studies geen verhoogd risico lieten zien, maar inmiddels lijkt de incidentie circa 3,94 tot 5,2 per 100 patiëntjaren [15].

De meeste kennis van hepatitis B- en C-activatie bij rituximab is opgedaan als onderdeel van behandeling van hematologische maligniteiten, waarbij rituximab hoger en intensiever wordt gedoseerd. Hepatitis B-activatie is ook bij RA een gekende bijwerking van rituximab, vooral bij HBsAg-positieven. Ook hepatitis C-virusexacerbatie is bij oncologische behandelingen frequent beschreven. Verder zijn meerdere gevallen van progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML) bij rituximab-gebruik gemeld.

Interleukine-6-remmers

Ook interleukine 6 (IL-6) is een cytokine met veel belangrijke functies. Kort na een infectie beginnen macrofagen en monocyten met de productie van IL-6, die CD4+- en CD8+-T-cellen en B-cellen stimuleert. Ook remt IL-6 regulatoire T-cellen, die de afweerrespons onderdrukken. Verder stimuleert het de osteoclasten en synoviocyten tot de afbraak van bot en kraakbeen. IL-6-remmers zoals tocilizumab zijn gericht tegen de IL-6-receptor.

Ernstige infecties komen bij tocilizumab ongeveer even vaak voor als bij andere biologics. Er zijn slechts weinig data over het voorkomen van herpes zoster of tbc bij tocilizumabgebruik [18]. Door het ontbreken van grootschalig onderzoek is er ook weinig bekend over het risico op HBV-activatie. Waarschijnlijk is dit risico laag [19].

JAK-remmers

Veel cytokinen die betrokken zijn bij de inflammatoire respons bij RA zijn afhankelijk van kinasen voor de intracellulaire signaaltransductie. Veelal zijn dit Janus-kinasen (JAK's), die kunnen binden op het intracellulaire deel van de cytokinereceptor. Na binding van een ligand aan de receptor treedt een cascade op waarbij uiteindelijk pro-inflammatoire genexpressie wordt gestimuleerd. Tofacitinib is een JAK-remmer die deze signaaltransductie kan remmen. Dit zorgt voor een onderbreking van de inflammatoire vicieuze cirkel door leukocytenactivatie en chemotaxis te stoppen en door het afremmen van pro-inflammatoire cytokineproductie.

Remming van JAK heeft een grote invloed op meerdere componenten van de adaptieve immuniteit [20]. Zo lijkt de hoeveelheid NK-cellen tijdelijk af te nemen en neemt de hoeveelheid Th1- en Th17-cellen af. Ook de mogelijkheid van deze cellen om pro-inflammatoire cytokinen te produceren neemt af. Daarentegen stijgt de hoeveelheid B-cellen om onduidelijke redenen, met juist een verlaging van de hoeveelheid circulerende immuunglobulinen tot gevolg.

Uit klinische studies blijkt dat het risico op een ernstige infectie circa 2,7 tot 3,1 per 100 patiëntjaren bedraagt, waarbij het risico op tbc 0,15 per 100 patiëntjaren lijkt [21]. Daarnaast blijkt er wel een verhoogd risico op herpes zoster te zijn [22,23], ruim tweemaal hoger dan bij de overige RA-populatie en hoger dan bij biologicals.

Effect van biologicals en JAK-remmers op het microbiom

Hoewel dysbiose mogelijk aan de basis staat van RA, is er nog maar weinig onderzoek gedaan naar de invloed van biologicals en JAK-remmers op het microbiom en een mogelijke normalisatie als gevolg hiervan. Slechts over TNF-alfaremmergebruik is iets bekend. Bij patiënten die werden behandeld met etanercept is een verandering in het intestinale microbiom waargenomen: een verhoging van de hoeveelheid *Cyanobacteriae* en *Nostocophycideae* en een verlaging van *Clostridiaceae* en *Delta-proteobacteriae* [24]. Het nader onderzoeken van deze kennishiaten zou kunnen leiden tot meer kennis over potentiële behandelstrategieën voor RA.

Conclusie

RA is een chronische inflammatoire aandoening met een complexe pathogenese. De introductie van

biologicals en kinaseremmers heeft niet alleen gezorgd voor een revolutie in de behandeling van RA, maar ook voor een beter begrip van de verschillende immunologische routes die een rol spelen bij het ontstaan ervan.

Tegenover de goede effectiviteit van biologicals staat helaas ook een verhoogde kans op ernstige infecties, die in verschillende mate zijn beschreven bij de verschillende middelen. De genoemde getallen moeten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden: de methodologie van de studies loopt erg uiteen en deze zijn veelal samengesteld voor het analyseren van de effectiviteit, en niet de bijwerkingen, in sterk geselecteerde populaties. Opvallend is ook dat er relatief veel bekend is over het voorkomen van ernstige infecties, terwijl er weinig aandacht wordt besteed aan welke specifieke infecties dit betreft. Tevens is vaak onduidelijk in hoeverre de biological alleen verantwoordelijk is voor de verhoogde kans op ernstige infecties, aangezien patiënten geregeld met meerdere immuunsuppressiva worden behandeld. Ook over de kans op reactivatie van chronische virale infecties is weinig bekend. Daarnaast staat onderzoek naar het microbiom bij RA-patiënten die met biologicals worden behandeld nog in kinderschoenen: alleen naar de implicaties van TNF-alfaremmergebruik is onderzoek gedaan. Al deze zaken zijn belangrijke kennishiaten bij de behandeling van RA-patiënten en zullen in toekomstig onderzoek beter moeten worden uitgezocht.

Referenties

1. Mei F, Xie M, Huang X, et al. Porphyromonas gingivalis and Its Systemic Impact: Current Status. *Pathogens*. 2020;9(11).
2. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;11;345:1098-104.
3. Askling J, Forede CM, Br, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1986-92.
4. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:616-23.
5. Peña-Sagredo JL, Hernández MV, Fernandez-Llanio N, et al. Listeria monocytogenes infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy: the Spanish Study Group experience. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:854-9.
6. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor-α blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis*. 2015;61:409-17.
7. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Infection risk associated with anti-TNF-α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:571-82.

8. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:258-65.
9. Raychaudhuri SP, Nguyen CT, Raychaudhuri SK, et al. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents. *Autoimmun Rev*. 2009;9:67-81.
10. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *Jama*. 2013;309:887-95.
11. Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:229-34.
12. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *Jama*. 2009;301:737-44.
13. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:359-71.
14. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(4):Cd007277.
15. Lahiri M, Dixon WG. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29:290-305.
16. Balandraud N, Texier G, Massy E, et al. Long term treatment with abatacept or tocilizumab does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis - A three years retrospective study. *PLoS one*. 2017;12:e0171623.
17. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, et al. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e184169.
18. Ogata A, Kato Y, Higa S, et al. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol*. 2019;29:258-67.
19. Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: a multicentre, prospective, observational study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1051-6.
20. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:318-28.
21. Harrington R, AlNokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *J Inflamm Res*. 2020;13:519-31.
22. Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1843-7.
23. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2675-84.
24. Zaiss MM, Joyce Wu H-J, Mauro D, et al. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021;17:224-37.

Darmmicrobiota als oorzaak van axiale spondyloartritis en de invloed op therapie

Zohra Kerami, Marleen van de Sande

Samenvatting

De immunopathologische link tussen het maag-darmstelsel en axiale spondyloartritis (axSpA) is nog niet volledig opgehelderd. Mechanismen die een rol kunnen spelen, zijn het verstoorde darmmicrobioom of dysbiose, een gestoorde intestinale barrièrefunctie en afwijkende type-17-immuniteit. Het is niet bekend of dysbiose een oorzaak of een gevolg is bij axSpA. HLA-B27 speelt mogelijk een rol bij het ontstaan van dysbiose. Tot op heden is er geen specifieke verandering gevonden in genus of species van het microbiom van axSpA-patiënten. In vrijwel alle studies wordt wel een afname gezien van diversiteit in het darmmicrobioom bij SpA-patiënten. Indien er een oorzakelijk verband met axSpA wordt aangetoond zou dit een aangrijpingspunt voor therapie kunnen zijn. Dit artikel geeft een overzicht van de rol van genetische factoren, het microbiom en het samenspel tussen beide in de pathogenese van axSpA.

Summary

The immunopathological link between the gut and axial spondyloarthritis (axSpA) is not completely understood. Different mechanisms like disturbances of gut microbiota or dysbiosis, gut barrier dysfunction, and abnormal type-17 immunity may play a role. So far, it is not known if dysbiosis is a cause or consequence of axSpA. HLA-B27 is an important risk factor in axSpA and may play a role in development of gut dysbiosis. Although a reduction of microbial biodiversity has been observed in most studies, the observed alterations in specific genus or species vary between the different studies. If dysbiosis proves to be causally linked to axSpA, then this provides opportunities for therapeutic interventions. In this manuscript, we will focus on the role of genetic factors and gut microbiota, and the interplay between them in the pathogenesis of axSpA.

Introductie

Axiale spondyloartritis (axSpA) is een chronische inflammatoire gewrichtsaandoening met een geschatte prevalentie van 0,5 tot 1 procent, die tot de groep van de spondyloartritis (SpA) behoort [1]. SpA wordt gekenmerkt door een combinatie van musculoskeletale manifestaties, zoals sacroiliitis, spondylitis, artritis en enthesitis, vaak met extra-musculoskeletale manifestaties zoals uveïtis, psoriasis of inflammatoire darmziekten (IBD). De pathogenese van axSpA is nog niet volledig opgehelderd, maar er zijn aanwijzingen voor een complex samenspel tussen genetische factoren, omgevingsfactoren, het microbiom en biomechanische factoren [2]. Bij het ontstaan van axSpA wordt het immuunsysteem geactiveerd in de darm, huid of enthesen. Daarbij is er interactie tussen het maag-darmstelsel en de gewrichten, waarbij veranderingen in het microbiom mogelijk een belangrijke rol spelen. Daarnaast kunnen veranderingen in het microbiom de effectiviteit van bepaalde medicijnen beïnvloeden. Inzicht in de verschillende processen kunnen mogelijk bijdragen aan het verder verbeteren van de behandeling van axSpA-patiënten.

Dit artikel geeft een overzicht van genetische factoren en veranderingen in het microbiom die een rol spelen bij het ontstaan van axSpA, en van het effect van het microbiom op de behandeling.

Amsterdam Universitair Medische Centra, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam, afdeling Klinische immunologie en reumatologie, Z. Kerami, reumatoloog in opleiding, M.G.H. van de Sande, reumatoloog.
Correspondentieadres: Z. Kerami
(z.kerami@amsterdamumc.nl).

Rol van genetica bij het ontstaan van spondyloartritis

Bepaalde genetische factoren vormen een risicofactor voor het ontwikkelen van axSpA [3]. HLA-B27, een gen dat codeert voor oppervlakteantigeen op kernhoudende cellen en trombocyten en belangrijk voor antigeenpresentatie, is de belangrijkste genetische factor bij axSpA [4]. 80 tot 90 procent van de AS-patiënten, de radiografische vorm van axSpA, is HLA-B27 positief. HLA-B27 komt echter bij ongeveer 8 tot 10 procent van de Europese bevolking voor, van wie 1 tot 5 procent uiteindelijk AS ontwikkelt [1].

De werkelijke pathofysiologische rol van HLA-B27 bij het ontstaan van axSpA is nog onduidelijk. Er zijn drie hypothesen [5]:

- Er is sprake van abnormale peptidebinding, waarbij binding van een specifiek peptide aan CD8+-T-cellen activatie van een cytotoxische respons veroorzaakt.
- Er is sprake van abnormale ontplooiing van HLA-B27, waarbij accumulatie van abnormaal ontplooid HLA-B27 in het endoplasmatisch reticulum zorgt voor het ontstaan van een stressrespons en productie van pro-inflammatoire cytokines.
- Er is sprake van homodimerisatie, waarbij homodimeren van HLA-B27 via interactie met T-cellen en NK-cellen een interleukine (IL)-17-respons activeren.

Rol van darmmicrobioom bij het ontstaan van spondyloartritis

In verschillende epidemiologische studies wordt een link gezien tussen het maag-darmstelsel en axSpA [6]. De prevalentie van IBD bij patiënten met axSpA is 5 tot 10 procent [7]. Verder blijkt dat 60 procent van de SpA-patiënten een subklinische darmontsteking heeft zonder klachten, maar met endoscopische en histologische inflammatie [8]. Het risico op het ontwikkelen van IBD is twintigmaal hoger bij patiënten met axSpA in vergelijking met de gezonde populatie [8]. Het causale verband is duidelijker bij reactieve artritis (ReA), waarbij een gastro-intestinale infectie met onder andere *Campylobacter*-, *Salmonella*- of *Shigella*-species een perifere artritis kan uitlokken [9]. De precieze pathogenetische mechanismen die de link tussen de darmen en axSpA kunnen verklaren zijn nog

niet bekend. Mechanismen die mogelijk een rol spelen zijn: dysbiose [10], gestoorde intestinale barrière-functie en afwijkende type-17-immuniteit [11]. In de volgende paragrafen zullen wij deze factoren toelichten.

Microbiële dysbiose

Het darmmicrobioom is een complex homeostatisch ecosysteem dat uit miljarden bacteriën, schimmels, protozoa en virussen bestaat. Verstoring in normale samenstelling en functie van het darmmicrobioom, wordt dysbiose genoemd. Dysbiose is beschreven bij inflammatoire aandoeningen zoals IBD, axSpA, artritis psoriatica en psoriasis [12].

Diverse studies, met verschillende methodologische technieken in verschillende type monsters (zoals feces en darmbiopten), hebben laten zien dat het darmmicrobioom van axSpA-patiënten qua samenstelling verschilt van dat van gezonde personen [13].

In een Franse studie naar het microbioom in fecesmonsters met twee cross-sectionele cohorten, die elk bestonden uit drie groepen – SpA, reumatoïde artritis (RA) en gezonde controlepersonen – bleken *Ruminococcus gnavus* en *Blautia*-species in verhoogde mate aanwezig te zijn bij SpA-patiënten [14].

Bij een andere studie, waarbij de biopten uit terminale ileum van anti-TNF naïeve AS-patiënten via 16S-rDNA-sequensen werden vergeleken met gezonde controlepersonen, bleken *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* en *Bacteroidaceae* toegenomen, en *Veillonellaceae* en *Prevotellaceae* afgenomen zijn [15].

Daarnaast liet in drie Chinese studies een analyse van fecesmonsters van SpA-patiënten via metagenomic shotgun sequencing een afname zien van *Coprococcus comes* en *Eubacterium rectale* en een toename van *Bifidobacterium adolescentis* [16-18].

Verder werd in een systematische review een significant verschil gezien in bètadiversiteit (een maat voor soortendiversiteit) tussen SpA-patiënten en controlepersonen. Dit geeft aan dat SpA een duidelijk afwijkend microbioomprofiel heeft. Alfadiversiteit (het aantal soorten binnen een monster) leek afgenomen of onveranderd te zijn [13]. Verder werden op taxaniveau diverse verschillen gevonden tussen het darmmicrobioom van SpA (en de subtypen)-patiënten en dat van controlepersonen.

Naast verschillen tussen SpA-patiënten en controlepersonen, is aangetoond dat dysbiose bij AS-patiënten

frequenter voorkomt dan bij nr-axSpA (= groep met passende kliniek, echter zonder passende radiologie) en controlepersonen [19]. Dit suggereert dat dysbiose mogelijk ook geassocieerd is met meer structurele schade en ziekteactiviteit.

Hoewel alle studies bij axSpA-patiënten, vergeleken met controlepersonen, een veranderd fecaal microbioom met afname van diversiteit (zowel absoluut als relatief) laten zien, blijkt hier tot op heden geen sprake van specifieke verandering in species of genus [12,13].

Verder is het opmerkelijk dat de bevindingen van microbioomstudies met fecesmonsters verschillen van studies waarin darmbiopten (terminale ileum of colon) werden geanalyseerd. In de darmbiopten wordt, in tegenstelling tot in de feces, een hoge diversiteit in het darmmicrobiom gezien, met name in gebieden met een hoge mate van ontsteking [15,20]. Mogelijke verklaringen zijn:

- een gestoorde barrièrefunctie met verhoogde doorlaatbaarheid richting luminale microbiota;
- het ontbreken van de mucosa-geassocieerde darmbacteriën in fecesmonsters [12].

Rol van dysbiose bij het ontstaan van axiale spondyloarthritis

De oorzaak van dysbiose en de rol ervan bij het ontstaan van axSpA is nog niet geheel opgehelderd. Het is niet bekend of dysbiose een oorzaak of een gevolg is van het ontstekingsproces dat actief is bij axSpA. Het antwoord op deze vraag is erg relevant, aangezien een oorzakelijk verband tussen SpA en dysbiose een mogelijk aangrijpingspunt voor therapie zou kunnen zijn.

Verschiedende risicofactoren zijn betrokken bij het ontstaan van dysbiose in axSpA, zoals genetische factoren (HLA-B27), intestinale barrièredisfunctie, darmontsteking en een abnormale immuunrespons [11,12].

Onderzoek bij SpA-diermodellen heeft laten zien dat de genetische achtergrond van de gastheer een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van dysbiose [21]. HLA-B27-transgene ratten die in een bacterievrije omgeving leven, ontwikkelden alleen SpA na re-introductie van (bijvoorbeeld commensale) bacteriën [6,14]. Wildtype ratten daarentegen ontwikkelden na

deze re-introductie geen SpA. Opvallend is dat verschillende stammen van HLA-B27-transgene ratten verschillende afwijkende microbiomen laten zien, maar eenzelfde activatie van inflammatoire signaalroutes [21]. Dit suggereert dat de disbalans in de samenstelling van het microbiom belangrijker is bij het ontwikkelen van SpA dan de verandering in een specifiek type bacteriën. Het verschil in microbiom tussen gezonde HLA-B27-positieve nakomelingen van SpA-patiënten en gezonde HLA-B27-negatieve nakomelingen suggereert dat ook bij de mens HLA-B27 effect heeft op het microbiom [14].

Eenduidige interpretatie van de resultaten is momenteel niet goed mogelijk, omdat de beschikbare studies erg verschillend van opzet zijn, bijvoorbeeld wat betreft bestudeerd organisme (mens versus diermodel), ernst van de ziekte en toegepaste methode [13].

Naast deze genetische factoren speelt inflammatie mogelijk een rol bij het ontstaan van dysbiose en afname van diversiteit [22]. Hierbij leiden de toegenomen doorbloeding en oxidatieve stress in de darmmucosa, met als gevolg disfunctie van het darmepitheel, tot een veranderde samenstelling van het microbiom, bijvoorbeeld door afname van groei van strikt anaeroben en uitbreiding van facultatieve anaeroben en aerotolerante soorten. Bevindingen bij SpA-diermodellen waarbij er ook sprake is van darmontsteking ondersteunen de mogelijke rol van dit mechanisme. Data bij de mens ontbreken echter [12]. Kortom, de exacte oorzaak van de afname van diversiteit in darmmicrobiom bij axSpA-patiënten is nog niet duidelijk en aanvullende studies zijn nodig om dit te onderzoeken.

Verstoorde barrièrefunctie

De mucosale darmbarrière is de voornaamste bescherming van het lichaam tegen schadelijke factoren en vormt de eerste linie in de aangeboren immuniteit. Bij gezonde mensen wordt translocatie van bacteriën en bacteriële antigenen naar de bloedbaan gereguleerd door de epitheliale en vasculaire darmbarrière [23].

Bij patiënten met axSpA en hun eerstegraads familieleden is er sprake van toegenomen darmpermeabiliteit door een verstoorde barrièrefunctie [24]. De exacte oorzaak van toegenomen darmpermeabiliteit bij

axSpA-patiënten is nog niet bekend. In de darm komt het lichaam via voeding in contact met veel antigenen. Mucosale tolerantie zorgt ervoor dat er over het algemeen geen inflammatoire respons wordt opgewekt tegen voedselantigenen. Een aantal strikt anaerobe bacteriën uit de darmmicrobiota, zoals *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*-families, *Faecalibacterium praeunitizii*, *Coprococcus catus* en *Roseburia inulinivorans*, draagt bij aan deze mucosale tolerantie door de aanmaak van de korteketenvezuren butyraat en propionaat. Deze korteketenvezuren induceren de vorming van regulatoire T-cellen en beïnvloeden de mucusproductie door gobletcellen in de darmmucosa, waardoor de barrièrefunctie versterkt wordt [12]. Metagenomische studies laten zien dat in axSpA diverse bacteriën in mindere mate aanwezig zijn. Dat geldt bijvoorbeeld voor *Ruminococcaceae*, *Clostridiales* en *Lachnospiraceae* [16-18].

Naast korteketenvezuren kan ook de productie van polysaccharide A door onder meer *Bacterioides fragilis* bijdragen aan het behoud van mucosale immunologische tolerantie in axSpA. Eén studie heeft aangetoond dat deze anaerobe bacteriën afgenomen zijn bij patiënten met axSpA, vergeleken met gezonde controle-personen [16]. Daarnaast wordt er bij patiënten met SpA een toename van sommige bacteriën gezien die een pro-inflammatoire functie kunnen hebben [14]. Een goed voorbeeld is *R. gnavus*, die door pro-inflammatoire eigenschappen in staat is om PG mucin-2, een belangrijk onderdeel van darmmucosa, af te breken. Dit kan leiden tot verzwakking van de barrièrefunctie. Deze studies ondersteunen de mogelijke link tussen dysbiose en de barrièrefunctie bij axSpA.

Naast veranderde mucosale tolerantie kan disfunctie van 'tight junctions' tussen epitheliale cellen van de darm de darmp permeabiliteit versterken. Daarbij speelt zonulin, een endogeen enterotoxine dat uitgescheiden wordt door epitheliale cellen van het ileum en een regulator van de 'tight junctions', een belangrijke rol. In het ileum van AS-patiënten wordt toename van zonulin en duidelijke afname van 'tight junctions' gezien [23]. De afgenomen barrièrefunctie kan leiden tot translocatie van invasieve bacteriën en bacteriële endotoxines, zoals lipopolysaccharide (LPS). Toename van LPS in het serum van axSpA-patiënten kan leiden tot verhoogde expressie van IL-23 en daarmee inflammatie induceren [23].

Kortom, veranderingen in het darmmicrobioom kunnen leiden tot een verhoogde darmp permeabiliteit, wat uiteindelijk resulteert in activatie van inflammatoire processen die betrokken zijn bij pathogenese van SpA. Dat betekent dat toegenomen darmp permeabiliteit een belangrijke pathologische route is die kan bijdragen aan het ontstaan van axSpA.

IL-23-/IL-17-cytokines en de darm

Bij axSpA-patiënten zijn de cytokines IL-17A en IL-23 verhoogd in het perifere bloed, vergeleken met gezonde controlepersonen [6]. Ook is het aantal IL-17-producerende immuuncellen in het perifere bloed, gewrichten en enthesen van axSpA-patiënten toegenomen. In de darm speelt IL-17 een belangrijke rol bij het behouden van de integriteit van de epitheliale barrière. Hierbij wordt deze productie voornamelijk gereguleerd door ILC3's (type 3 innate lymphoid cells). In de context van colitis ontstaat er echter pathologische IL-17-productie met name door CD4-T-helper-17-lymfocyten (Th-17) [6]. De hypothese bestaat dat de IL-17-producerende cellen vanuit de darm kunnen recirculeren naar enthesen en gewrichten en daar het ontstekingsproces verder kunnen activeren. Tot op heden zijn er echter beperkte data die deze hypothese ondersteunen.

Effect van behandeling van spondyloarthritis op het darmmicrobioom

Dankzij nieuwe inzichten in immunologische en moleculaire mechanismen die een rol spelen in de pathogenese van axSpA, zijn er in de afgelopen drie decennia diverse nieuwe behandelingen ontwikkeld, zoals verschillende therapeutische monoklonale antilichamen gericht tegen TNF-alfa of IL-17A, en voor AS ook orale Janus-kinase (JAK)-remmers. Er is vooralsnog geen plaats voor probiotica in de behandeling van SpA. In een recente meta-analyse van het effect van probioticumsuppletie op symptomen van patiënten met inflammatoire ziekten, werd alleen een mogelijk effect gezien bij patiënten met reumatoïde artritis [25].

Het effect van de behandeling op het darmmicrobioom bij SpA-patiënten is nog niet goed onderzocht. In een studie met AS-patiënten die met anti-TNF waren behandeld, werd verbetering van de darmmicrobioom gezien in fecesmonsters, vergeleken met de

controlegroep [18]. Ook in een AS muis-model, waarbij de ziekte met proteoglycan-injectie wordt geïnduceerd, resulteerde behandeling met anti-TNF in veranderingen in de samenstelling van het darmmicrobioom waardoor deze overeen ging komen met dat van gezonde muizen [26]. Dit suggereert dat het gunstige effect van behandeling op het darmmicrobioom secundair is aan de onderdrukking van inflammatie.

Sinds de laatste jaren is er toegenomen bewijs dat ook de effectiviteit van medicatie en bijwerkingen sterk gerelateerd zijn aan het microbioom van de patiënt. Verschillende studies laten zien dat variabiliteit in de samenstelling van het darmmicrobioom hierbij een unieke rol speelt [27]. Dit heeft er mee te maken dat de modificatie van de chemische structuur van een medicament afhankelijk is van enzymatische activiteit van het darmmicrobioom. Dat betekent dat men door manipulatie van het darmmicrobioom de effectiviteit van een behandeling mogelijk kan verbeteren en dat het bijwerkingsprofiel voorspeld kan worden op basis van het microbioom (reviewed in [27]). Dit is echter nog niet aangetoond bij SpA.

In een pilotstudie werd het mogelijk voorspellende effect van het darmmicrobioom op de effectiviteit van TNF-blokkers bij SpA-patiënten niet aangetoond [28]. Verder onderzoek naar de voorspelbaarheid van therapierespons op basis van het microbioom is nodig om meer duidelijkheid te krijgen over de toepassingsmogelijkheden.

De verandering in darmmicrobiota kan tevens van invloed zijn op het ontstaan van bepaalde bijwerkingen tijdens de behandeling. Hoewel de directe link ontbreekt, bestaat de hypothese [29] dat de toename van *Candida albicans* in het microbioom, die gezien wordt bij een deel van de patiënten onder behandeling met anti-IL17A, gerelateerd is aan een opvlaming van IBD. Verbetering van kennis op dit gebied kan veelbelovend zijn voor microbioomgebaseerde gepersonaliseerde geneeskunde.

Conclusie

In dit artikel hebben we beschreven dat er een nauwe link bestaat tussen het maag-darmstelsel en inflammatie bij axSpA, en dat HLA-B27 een mogelijke rol speelt bij het ontstaan van dysbiose. Tevens is er een rol voor intestinale barrièredisfunctie en darmontsteking. Indien in toekomstige studies een oorzakelijk verband kan worden aangetoond tussen

het ontstaan van dysbiose en het ontstaan van axSpA, geeft dit mogelijkheden voor nieuwe behandelstrategieën gericht op het herstellen van dysbiose of van de onderliggende processen zoals intestinale barrièredisfunctie. Daarnaast kan een beter begrip van de invloed van het microbioom op de effectiviteit van medicamenteuze therapie positieve gevolgen hebben voor behandelkeuzes.

Referenties

1. European League Against Rheumatism, B.J.W.J.H.r.S.J.A.P.d., EULAR textbook on rheumatic diseases. 2018, London: BMJ publishing group.
2. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules*. 2020;10(10).
3. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1823-8.
4. Amer Wahed AD. *Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control: A Comprehensive Review for Board Preparation, Certification and Clinical Practice*. 2021.
5. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377:2127-37.
6. Gracey E, Dumas E, Yerushalmi M, Qaiyum Z, Inman RD, Elewaut D. The ties that bind: skin, gut and spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:62-9.
7. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewe R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:196.
8. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, de Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol*. 1991;18:1542-51.
9. Ajene AN, Fischer Walker CL, Black RE. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of *Campylobacter*, *salmonella* and *Shigella*-associated reactive arthritis. *J Health Popul Nutr*. 2013;31:299-307.
10. Lin P, Bach M, Asquith M, et al. HLA-B27 and human beta2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One*. 2014;9:e105684.
11. Sharif K, Bridgwood C, Dubash S, McGonagle D. Intestinal and enthesitis innate immunity in early axial spondyloarthropathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:iv67-iv78.
12. Breban M, Beaufriere M, Glatigny S. Intestinal dysbiosis in spondyloarthritis - chicken or egg? *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33:341-7.
13. Wang L, Wang Y, Zhang P, et al. Gut microbiota changes in patients with spondyloarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;52:151925.
14. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1614-22.
15. Costello ME, Ciccio F, Willner D, et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:686-91.
16. Wen C, Zheng Z, Shao T, et al. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis. *Genome Biol*. 2017;18:142.
17. Zhou C, Zhao H, Xiao XY, et al. Metagenomic profiling of the pro-inflammatory gut microbiota in ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2020;107:102360.
18. Yin J, Sternes PR, Wang M, et al. Shotgun metagenomics reveals

an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:132-4.

19. Sagard J, Olofsson T, Mogard E, et al. Gut dysbiosis associated with worse disease activity and physical function in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2022;24:42.

20. Tito RY, Cypers H, Joossens M, et al. Brief Report: Dialister as a Microbial Marker of Disease Activity in Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:114-21.

21. Gill T, Asquith M, Brooks SR, Rosenbaum JT, Colbert RA. Effects of HLA-B27 on Gut Microbiota in Experimental Spondyloarthritis Implicate an Ecological Model of Dysbiosis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:555-65.

22. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:128-39.

23. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1123-32.

24. Martinez-Gonzalez O, Cantero-Hinojosa J, Paule-Sastre P, Gomez-Magan JC, Salvatierra-Rios D. Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives. *Br J Rheumatol.* 1994;33:644-7.

25. Sanchez P, Letarouilly JG, Nguyen Y, et al. Efficacy of Probiotics in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2022;14(2).

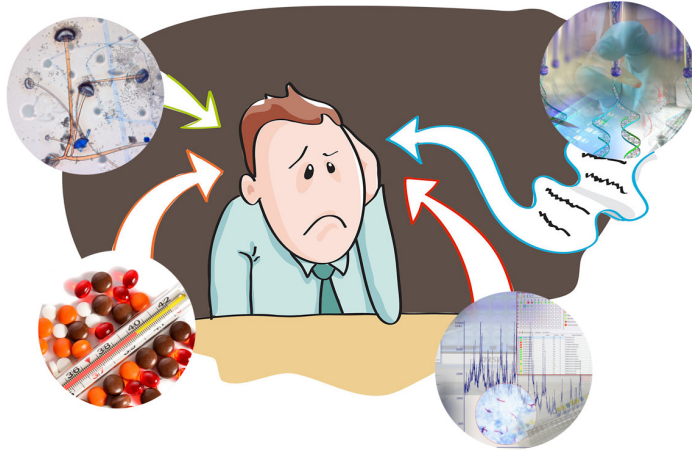
26. Liu B, Yang L, Cui Z, et al. Anti-TNF-alpha therapy alters the gut microbiota in proteoglycan-induced ankylosing spondylitis in mice. *Microbiologyopen.* 2019;8:e927.

27. Scher JU, Nayak RR, Ubeda C, Turnbaugh PJ, Abramson SB, et al. Pharmacomicrobiomics in inflammatory arthritis: gut microbiome as modulator of therapeutic response. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:282-92.

28. Bazin T, Hooks KB, Barnette T, et al. Microbiota Composition May Predict Anti-Tnf Alpha Response in Spondyloarthritis Patients: an Exploratory Study. *Sci Rep.* 2018;8:5446.

29. Colombel JF, Sendid B, Jouault T, Poulain D. Secukinumab failure in Crohn's disease: the yeast connection? *Gut.* 2013;62:800-1.

Opgaven Mycologie



VRAAG 1

Welke bewering(en) ten aanzien van *Candida auris* is/zijn waar?

I. *Candida auris*-stammen zijn vaak resistent voor antifungale middelen: meer dan 90 procent van de geteste stammen is resistent tegen twee of meer klassen van antifungale middelen.

II *Candida auris* kan uitbraken veroorzaken en derhalve zijn infectiepreventiemaatregelen belangrijk om verspreiding in ziekenhuizen te voorkomen.

- a. Stelling I en II zijn beide waar.
- b. Stelling I is waar en stelling II is niet waar.
- c. Stelling II is waar en stelling I is niet waar.
- d. Stelling I en II zijn beide niet waar

De juiste antwoorden en de toelichting lees je op pagina 141 e.v

VRAAG 2

U komt op de intensiverebespreking waar de heer VW besproken wordt. De heer VW had gisteren een positieve bloedkweek met gisten en vandaag weet u dat het gaat om een *Candida parapsilosis*. U had gisteren het advies gegeven om met micafungine te behandelen. Welk advies geeft u ten aanzien van het vervolgbeleid?

- a. *Candida parapsilosis* is doorgaans goed gevoelig voor echinocandines en de behandeling met micafungine kan gecontinueerd worden.
- b. *Candida parapsilosis* is meestal verminderd gevoelig voor echinocandines, maar de behandeling met micafungine kan worden voortgezet.
- c. *Candida parapsilosis* is meestal verminderd gevoelig voor echinocandines, dus dient de behandeling omgezet te worden in fluconazol.
- d. *Candida parapsilosis* is ongevoelig voor de echinocandines en behandeling met liposomaal amfotericine B heeft de voorkeur.

Dosisoptimalisering van rifampicine in de behandeling van tuberculose - Een update

Martin Boeree, Jodie Schildkraut, Jessica Aguilar Diaz, door en namens de RCI TB-groep*

Samenvatting

In de jaren 70 van de vorige eeuw werd een dagelijkse dosering van 600 mg rifampicine als basis gekozen voor de behandeling van tuberculose. De keuze voor deze dosering was gebaseerd op betaalbaarheid, verdraagzaamheid en bereikte concentraties in het bloed. Sindsdien heeft preklinisch onderzoek laten zien dat het effect van rifampicine tijds- en dosisafhankelijk is en dat hogere doseringen waarschijnlijk effectiever zijn. In het begin van de 20e eeuw leidde bij Indonesische patiënten met longtuberculose een verhoging van de dosering van 450 mg (~10 mg/kg lichaamsgewicht) naar 600 mg (~13 mg/kg in deze populatie) tot meer dan proportioneel hogere piekspiegels (+49 procent) en totale blootstelling (+65 procent). Bij patiënten met een tuberculeuze meningitis, waar weinig rifampicine de hersenen bereikt, resulteerde 600 mg rifampicine intraveneus tot 30 procent afname van sterfte in vergelijking met de standaard orale dosering (450 mg of omgerekend ~10 mg/kg). Hierop volgend lieten studies in Afrika, uitgevoerd door het PanACEA consortium, zien dat een dosis tot wel 40 mg/kg goed werd verdragen en dat 35 mg/kg de tijd tot kweekomslag naar negatief significant verminderde. Populatie-farmacokinetische modellen lieten echter zien dat het maximale effect bij 35 mg/kg nog niet behaald was. Daarom is een vervolgstudie gepland die gedurende vier maanden de effectiviteit van 2100 mg rifampicine bestudeert. In onze klinische setting in Nijmegen worden op basis van blootstelling hogere doseringen rifampicine regelmatig voorgeschreven en ook goed verdragen.

Samenvattend kan worden beargumenteerd dat een hogere dosis rifampicine bijdraagt aan een betere en mogelijk kortere behandeling door het verhogen van de geneesmiddelblootstelling. Deze bevinding kan een belangrijke stap zijn in de eliminatie van tuberculose.

Summary

Initially in the 1970s a daily dose of 600 mg rifampicin for tuberculosis was chosen based on affordability, tolerability and achieved peak concentrations. However, preclinical studies have indicated that the effect of rifampicin is time- and dose-dependent and higher concentrations are likely more effective. Indeed, in the early 2000s, an increase from standard dose (450 mg or ~10mg/kg body weight) to 600 mg (~13 mg/kg in this population) of rifampicin in pulmonary tuberculosis patients in Indonesia led to a more than proportional increase in peak concentrations (+49 per cent) and exposure (+65 per cent). Furthermore, in tuberculosis meningitis patients, where exposure is limited by the brain-blood barrier, 600 mg intravenous rifampicin was successful in decreasing morbidity by 30 per cent compared to standard oral dose. Following these findings, subsequent studies conducted in Africa through the PanACEA consortium showed that doses up to 40 mg/kg were well-tolerated and that 35 mg/kg significantly decreased the time to culture conversion.

Radboudumc, Nijmegen, afdeling Longziekten, prof. dr. M.J. Boeree, longarts, J. Schildkraut, arts-assistent longziekten, J. Aguilar Diaz, arts-assistent longziekten.

*De Radboudumc Center for Infectious Diseases Expertisegroep voor mycobacteriële infecties (RCI TB-groep) bestaat uit de genoemde auteurs en Rob Aarnoutse, ziekenhuisapotheker, Lindsey te Brake, toxicoloog, Reinout van Crevel, infectioloog, Arjen van Laarhoven, infectioloog, Elin Svensson, farmacometrist, Jakko van Ingen, arts-microbioloog, Cecile Magis, longarts, Neeltje Carpaij, longarts, Wouter Hoefsloot, longarts. Correspondentieadres: prof. dr. M.J. Boeree Martin.Boeree@radboudumc.nl).

However, population-pharmacokinetic models showed that at 35 mg/kg the maximum effect is not yet reached. Currently, a novel phase 2C trial studying the efficacy of 2100 mg daily rifampicin for 4 months is being prepared. In our clinical setting in Nijmegen higher doses of rifampicin are regularly prescribed based on patients' individual drug exposures and are found to be well-tolerated. In conclusion, increasing the dose of rifampicin may contribute to better and potentially shorter treatment regimens by increasing drug exposures in plasma. This finding may prove an important step in the journey towards global tuberculosis elimination.

Inleiding

In het Radboudumc bestaat al meer dan 15 jaar interesse naar de farmacokinetiek en het gebruik van hogere doseringen rifampicine voor de behandeling van tuberculose. In dit artikel geven we een overzicht van het hoe en waarom, een bloemlezing van het Nijmeegs onderzoek, en de praktijkervaring met hoge dosis rifampicine.

Bij de introductie van rifampicine in de jaren 70 werd vanaf het begin gekozen voor een dosis van 600 mg (10 mg per kg lichaamsgewicht), die nu nog steeds wordt gebruikt. Deze keuze berustte op drie factoren: ten eerste werden rifampicinebloedspiegels met deze dosering voldoende hoog geacht aangezien ze boven de 'minimal inhibitory concentrations' (MIC) van *Mycobacterium tuberculosis* lagen. Er was daarom geen noodzaak om hogere doseringen te geven. Bovendien werd gevreesd voor bijwerkingen met het gebruik van hogere doseringen. En ten slotte speelde de prijs een rol, rifampicine was in die tijd nog erg kostbaar [1]. In de jaren 90 kwam echter het inzicht dat het effect van rifampicine concentratieafhankelijk was, en dat sommige patiënten een hele lage blootstelling (lage bloedspiegels) hadden. Dit leidde tot 13 studies in de periode tot 1985 [2], die ons leerden dat er bij hogere doseringen weinig bijwerkingen waren, maar dat er bij een lager doseerinterval (intermitterend doseren) vaak allergische reacties optraden en griepachtige verschijnselen.

Waarom hogere doses van rifampicine?

Rifampicine is een semisyntetisch antibioticum dat wordt verkregen door chemische modificatie van rifamycine B, geproduceerd door *Amycolatopsis*

rifamycinica [3]. Het heeft een bactericide werking, doordat het RNA-polymerase en daarmee de bacteriële transcriptie remt [4]. In vitro heeft rifampicine voor gevoelige *M. tuberculosis*-stammen doorgaans een MIC tussen de 0,06 en 0,5 µg / ml [5]. In vitro time-kill-kinetiek laat zien dat het effect van rifampicine op *M. tuberculosis* dosis- en tijdsafhankelijk is en dus correleert met de blootstelling (Area Under the Curve [AUC]) en de behaalde piekconcentratie (C_{max}) [6]. Daarbij is het effect van rifampicine afhankelijk van de metabole activiteit van *M. tuberculosis* en is in de stationaire fase een hogere concentratie rifampicine nodig om een vergelijkbare effect te verkrijgen [7]. Mogelijk heeft een hogere dosis rifampicine niet alleen een positieve werking op het initiële bactericide effect, maar ook op persisterende bacteriën met een lage metabole activiteit.

Door de korte halfwaardetijd van ongeveer drie uur bij herhaald doseren heeft de dosering en frequentie van de rifampicinetoediening grote invloed op de bacteriële blootstelling [8]. Door het gebruik van een preklinisch, intracellulair, hollow-fiber, farmacokinetisch-farmacodynamisch infectiemodel, kan het effect van de dosering op bacteriële killing gemodelleerd worden [9]. Eerder werd in dit model het concentratieafhankelijke effect van rifampicine bevestigd. Daarnaast werd aangetoond dat hogere concentraties effectief waren in het voorkomen van resistentie [10]. In een recente studie met hetzelfde model werd echter geen hogere antibacteriële activiteit gezien bij het verhogen van de dosering van rifampicine [11].

Dit is niet alleen in tegenspraak met het eerdere hollow-fibermodel, maar ook met de data van muismodellen. Bij muizen is gedemonstreerd dat 10 mg/kg rifampicine, overeenkomend met de huidige dosering van eenmaal 600 mg bij mensen, minder effectief is dan hogere concentraties waarbij meer en snellere killing plaatsvindt [7,12,13].

Bij BALB/c-muizen resulteerde een verhoging van rifampicine van 10 naar 80 mg/kg al na negen weken in succesvolle behandeling zonder terugval en werden concentraties tot 160 mg/kg gebruikt zonder toename van toxiciteit [13].

Ook in het Cornell-muismodel (ontwikkeld ook voor de bestudering van latente tuberculose) zorgde een dosis van 50 mg/kg bij muizen voor een kortere behandelduur, een vermindering van behandeling recidief en minder antibioticumresistentie [7].

Klinisch onderzoek algemeen

Vanaf 2007 werden er verschillende studies uitgevoerd om het concept van de hogere doses rifampicine te onderzoeken. Een overzicht van de diverse studies vindt u in *tabel 1a en 1b, op pagina 129 en 130*.

Het onderzoek in Nijmegen

Onderzoek naar hogere dosis rifampicine in Indonesië

Rond 2000 begon het onderzoek naar de farmacokinetiek van rifampicine in Indonesië. In een eerste studie in Jakarta in 2002 bleek dat 70 procent van de patiënten met longtuberculose twee uur na medicatie-inname onder 'directly observed therapy' (DOT) extreem lage piekspiegels (lager dan 4 mg/l) had [26]. Vanwege wisselende behandelresultaten werd in 2005 een hogere dosis rifampicine onderzocht in een kleine gerandomiseerde studie. De dosisverhoging (van 450 naar 600 mg/dag, corresponderend met ongeveer 9,5 versus 13 mg/kg) was bescheiden, maar leverde al veel discussie op met de lokale ethische commissie. De hogere dosis werd goed verdragen en leidde tot een gemiddeld 49 procent hogere piekspiegel (C_{max}) en een 65 procent hogere AUC [14].

Tuberculeuze meningitis

Doordat rifampicine beperkt het centraal zenuwstelsel penetreert, zou een hogere dosering rifampicine wel eens extra belangrijk kunnen zijn bij patiënten met tuberculeuze meningitis. Zo ontstond het idee van een klinische studie met een hogere dosis rifampicine met intraveneuze toediening (om voldoende 'blootstelling' te garanderen), gecombineerd met moxifloxacin, als een potent middel met goede cerebrale penetratie. In een jaar tijd werden 60 meningitis-patiënten gerandomiseerd tussen standaard 450 mg rifampicine oraal (~10 mg/kg) of 600 mg intraveneus (corresponderend met ongeveer 13 mg/kg) gedurende de eerste twee weken van de behandeling, die verder uit standaard eerstelijnsmedicatie bestond [22].

Met de 10 mg/kg orale toediening werd maar weinig rifampicine in hersenvocht gevonden; met intraveneuze van 13 mg/kg behandeling was de blootstelling in bloed en hersenvocht twee- tot driemaal hoger, zonder dat de toxiciteit toenam. Bovendien – al was dit geen primair eindpunt – was de sterfte na zes

maanden 35 procent met hoge dosis intraveneus toegediende rifampicine versus 65 procent met 10 mg/kg orale rifampicine. Omdat intraveneuze toediening van rifampicine nauwelijks beschikbaar is in tuberculose-endemische landen, onderzocht de groep uit Nijmegen en Bandung in de jaren hierna met succes de blootstelling en toxiciteit van opklimmende doseringen rifampicine oraal, tot 30 mg/kg.

Hoge dosis rifampicine in PanACEA

Inmiddels was ook onderzoek naar een hoge dosis rifampicine gestart in Afrika via PanACEA (www.panacea-tb.net). Het PanACEA-consortium is een Europees/Afrikaanse samenwerking met 11 Afrikaanse sites en zes Europese partners, gecoördineerd door het Radboudumc. Eerst werd een 'maximaal getolereerde dosis'-studie gedaan met steeds hogere doses rifampicine, eerst tot 35 mg/kg rifampicine bij kleine groepen patiënten [17]. Een fase II-onderzoek bij 150 patiënten dat 600, 900 en 1200 mg vergeleek, liet zien dat alle doseringen goed werden getolereerd maar toonde geen verschil in bacteriologisch effect [16]. In 2013-2014 werd een klinische studie uitgevoerd bij 365 patiënten met longtuberculose in Zuid-Afrika en Tanzania. Een dosering van 35 mg/kg gedurende de eerste 12 weken werd goed verdragen en leidde tot significant snellere omslag van sputumkweek [27]. Is het mogelijk nog hoger te gaan? Een dosering van 40 mg/kg werd goed verdragen en pas bij 50 mg/kg namen bijwerkingen sterk toe [21].

Op naar nog hogere doseringen op basis van farmacokinetische modellen?

Van rifampicine-spiegels en behandelresultaten bij individuele patiënten kan nog veel meer worden geleerd. Met zogeheten populatie-farmacokinetische modellen werd voor 336 Afrikaanse patiënten met longtuberculose de relatie tussen blootstelling en sputumkweekomslag bepaald. Het is gebleken dat met de dosering van 35 mg/kg nog niet het maximale effect wordt bereikt [28]. Nog hogere doseringen zouden wellicht tot nog snellere sputumkweekomslag en dus mogelijk verkorting van behandeling kunnen leiden. Binnenkort start een studie met 90 patiënten binnen PanACEA waarbij de veiligheid en effectiviteit van een vaste dosis van 2100 mg rifampicine (dus niet gewichtsgelateerd) in een standaardregime gedurende vier maanden wordt onderzocht, met als doel de totale

Tabel 1a. Overzicht van klinische studies met hogere doses rifampicine bij tuberculosepatiënten

Publicatie	Beschrijving studie	Werkzaamheid	Bijwerkingen	Farmacokinetiek
Longtuberculose				
Ruslami et al. 2007[14]	Dubbelblind gerandomiseerd fase II klinische studie. 50 patiënten met longtuberculose. Hoogste dosis rifampicine: 13 mg/kg (n = 25).	Geen significant verschil in cumulatieve kweekomslag tussen hogere (13 mg/kg) en standaarddosis (10 mg/kg). Studie was niet gepowered om verschil te detecteren.	Hogere doses (600 mg; 13 mg/kg) veroorzaakten niet meer ernstige bijwerkingen vergeleken met de standaarddosis (450 mg; 10 mg/kg). Milde (graad 1 or 2) hepatotoxiciteit kwam meer voor in de hogere-dosisgroep.	Dagelijkse dosis van 600 mg resulteerde in een meer dan proportionele toename in blootstelling dan de dosis van 450 mg.
Diacon et al. 2007[15]	1-week early bactericidal activity (eba) studie. 14 patiënten met longtuberculose. Hoogste dosis rifampicine: 20 mg/kg (n = 14).	De tweede dag eba van 20 mg/kg was bijna twee keer hoger dan de standaarddosis.	Niet beschreven.	C _{max} van 20 mg/kg in deze studie verschilde niet van C _{max} van 600 mg. De AUC van 20 mg/kg was significant hoger dan van 600 mg. (171 versus 100 µg . h/ml).
Aarnoutse et al. 2017[16]	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, fase II klinische studie. 150 patiënten met longtuberculose. Hoogste dosis rifampicine: 20 mg/kg (n = 50).	Geen significant verschil in bacteriologische respons.	Graad 3 bijwerkingen bij 2 patiënten in de 10 mg/kg-arm, 4 patiënten in de 15 mg/kg-arm en 5 patiënten in de 20 mg/kg-arm.	Hogere doses resulteerden in een non-lineaire toename in blootstelling met 3 keer hogere blootstelling in plasma vergeleken met de standaarddosis.
Boeree et al. 2015[17]	Fase IIA met doses in opklimmende dosering tot 35 mg/kg gedurende 2 weken. 68 patiënten met longtuberculose. Hoogste dosis rifampicine: 35 mg/kg (n = 15).	Hogere doses (tot 35 mg/kg) resulteerden in een afname van de bacteriële load (eba en 'time to positivity' [TTP]).	Doses tot 35 mg/kg werden goed verdragen. Graad 1, 2 en 3 bijwerkingen vergelijkbaar in de groepen.	Hogere doses resulteerden in een non-lineaire toename in blootstelling met tot 10 keer hogere blootstellingen in plasma vergeleken met de standaarddosis.
Jindani et al. 2016[18]	Gerandomiseerd fase IIB klinische studie. 300 patiënten met longtuberculose: Hoogste dosis rifampicine: - 20 mg/kg (n = 100)	Er was geen significante toename in kweekomslag na 8 weken met hogere dosering.	Geen significant verschil in bijwerkingen.	Niet beschreven
Boeree et al. 2017[19]	Gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, multi-arm, multistagestudie met doses tot 35 mg/kg gedurende 12 weken. 365 patiënten met longtuberculose. Hoogste dosis rifampicine: 35 mg/kg (n = 63)	Een dosis van 35 mg/kg reduceerde de tijd tot kweekomslag significant.	35 mg/kg was veilig. 45 (12%) graad 3-4 bijwerkingen, vergelijkbaar in alle armen.	Een toename van de doses van 10 tot 35 mg/kg resulteerde in een meer dan proportionele toename in blootstelling.
Velasquez et al. 2018[20]	Geblindeerde, gerandomiseerde, gecontroleerde fase II klinische studie met doses tot 20 mg/kg gedurende de intensieve fase.	In de hogere dosesgroep snellere kweekomslag.	In alle groepen vergelijkbare bijwerkingenprofiel en frequentie.	Hogere doses leidden tot ten minste proportionele toename in blootstelling.
Te Brake et al. 2021[21]	Fase IIA met 40 en 50 mg/kg gedurende 2 weken 32 patiënten met longtuberculose	EBA nam significant toe met hoogste in de 50 mg/kg-groep.	Bijwerkingen in beide groepen waren mild (graad 1) of matig (graad 2). Maar de hoeveelheid bijwerkingen was veel groter in de 50 mg/kg-groep. We stellen dan ook de maximaal getolereerde dosis (MTD) op 40 mg/kg.	Opnieuw een meer dan proportionele toename van blootstelling bij hogere dosering.

Tabel 1b. Overzicht van klinische studies met hogere doses rifampicine bij tuberculosepatiënten

Publicatie	Beschrijving studie	Werkzaamheid	Bijwerkingen	Farmacokinetiek
Tuberculeuze meningitis				
Ruslami et al. 2013[22]	Open-label, fase II-studie. 60 patiënten met tuberculeuze meningitis. Hoogste dosis rifampicine: 600 mg i.v. (n = 29).	Een hogere dosis van rifampicine is geassocieerd met een 50% afname in mortaliteit.	Geen verschil in bijwerkingen	Een hogere dosis (600 mg intraveneus) leidde tot een drie keer hogere plasma-AUC en C_{max} en ook tot drie keer hogere concentraties in de liquor vergeleken met de standaard orale dosis (450 mg).
Te Brake et al. 2015[23]	PK/PD-analyse van een open-label, fase II klinische studie[22].	Sterke concentratie-effectrelatie. Hogere blootstelling resulteerde in betere tuberculeuze meningitis overleving.		
Heemskerk et al. 2016[24]	Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie. 817 patiënten met tuberculeuze meningitis. Hoogste dosis rifampicine: 15 mg/kg (n = 408)	Geen verschil in overleving tussen beide armen.	Geen verschil in bijwerkingen.	Niet beschreven.
Yunivita et al. 2016[25]	Exploratieve, open-label, gerandomiseerde, 3 armen, PK en veiligheid/tolerabiliteit studie. 30 patiënten met tuberculeuze meningitis. Hoogste dosis rifampicine: 900 mg of 20 mg/kg (n = 9).	Niet beschreven.	Geen verschil in bijwerkingen.	Hogere orale doses (750 en 900 mg) resulteerden in ongeveer vergelijkbare AUC maar lagere C_{max} vergeleken met 600 mg i.v.

behandeling te verkorten [29].

Ervaring in Nijmegen

Naast het werk in Indonesië en Afrika heeft de Nijmeegse groep ook altijd interesse gehad in de farmacokinetiek en het intensiveren van de tuberculosebehandeling in Nederland. Net als in het andere tertiaire centrum voor tuberculose, Beatrixoord (UMCG; Haren, Groningen), worden laagdrempelig bloedspiegels bepaald van tuberculostatika bij patiënten die verwezen zijn naar Dekkerswald (en vanaf mei 2022 naar de Tuberculose en Longinfectie Unit in het Radboudumc), zeker bij patiënten met tuberculeuze meningitis of andere ernstige vormen van tuberculose, maar ook bij patiënten met een recidief of met risicofactoren voor lage blootstelling zoals diabetes of hiv-infectie. Inmiddels is er een standaardmethode om met drie meetmomenten een goede schatting te maken van de totale blootstelling van tuberculostatika gedurende 24 uur. Op basis van deze bepalingen worden regelmatig hogere doseringen rifampicine voorgeschreven. Ook in deze praktische toepassing worden de hogeredoses goed verdragen [30].

Discussie

Hoger gedoseerde rifampicine in combinatie met de standaardmedicamenten isoniazide, pyrazinamide en ethambutol in de behandeling van tuberculose heeft de potentie om de behandelduur te verkorten, het genezingspercentage te verbeteren en hypothetisch resistentievorming tegen rifampicine te verminderen. De maximaal verdraagzame dosis ligt waarschijnlijk bij 40 mg/kg of bij een dosis van 2100 mg, onafhankelijk van het gewicht [21]. Naast alle benoemde onderzoeken in *tabel 1* wordt het concept van de hoge dosis rifampicine, of liever optimalisering van de dosis verder onderzocht in een fase IIC-studie binnen PanACEA (2100 mg en met moxifloxacin in plaats van ethambutol) en in een fase III-studie door de onderzoeksgroep van Jindani vanuit Londen (1800 mg). De resultaten worden verwacht binnen twee tot drie jaar. Inmiddels heeft rifampentine, een klassegenoot van rifampicine binnen de klasse van rifamycines, gecombineerd met moxifloxacin in een fase III-studie bewezen dat de behandelingsduur kan worden verkort tot vier maanden. Rifampentine kan ook preventieve behandeling verkorten maar is tot op heden niet geregistreerd en verkrijgbaar in Nederland. Ondertussen behandelen we in het Radboudumc

Dekkerswald geselecteerde patiënten al met hogere doses rifampicine, meestal 35 mg/kg. De ervaringen zijn tot nu toe goed, waarbij er weinig bijwerkingen optreden en er een gunstige respons is. Om te onderzoeken of we hoge doseringen rifampicine bij alle tuberculosepatiënten kunnen toepassen, ongeacht eventuele belangrijke comorbiditeiten die de kans op toxiciteit zouden kunnen verhogen, participeren we in een internationale multicenterstudie binnen het EUSAT-RCS-consortium (NCT04768231). Bovendien gaan we een pragmatische gerandomiseerde studie, de PORT-studie, uitvoeren in diverse Europese centra, waarbij we de veiligheid van een hoge dosis rifampicine onderzoeken in een operationele setting. Een kortere behandeling met eventueel een beter resultaat en minder rifampicineresistentie zal een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de eliminatie van tuberculose, die voorzien is in 2050. Bovendien is rifampicine goedkoop en globaal gemakkelijk te distribueren.

Referenties

- van Ingen J, et al. Why Do We Use 600 mg of Rifampicin in Tuberculosis Treatment? *Clin Infect Dis*. 2011;52:e194-9.
- Steingart KR, et al. Higher-dose rifampin for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:305-16.
- Sensi P. History of the development of rifampin. *Rev Infect Dis*. 1983;5 Suppl 3: p. S402-6.
- Campbell EA, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase. *Cell*. 2001;104:901-12.
- Schön T, et al. Evaluation of wild-type MIC distributions as a tool for determination of clinical breakpoints for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:786-93.
- Jayaram R, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of rifampin in an aerosol infection model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2118-24.
- Hu Y, et al. High-dose rifampicin kills persisters, shortens treatment duration, and reduces relapse rate in vitro and in vivo. *Front Microbiol*. 2015;6:641.
- Boman G. Serum concentration and half-life of rifampicin after simultaneous oral administration of aminosalicic acid or isoniazid. *Eur J Clin Pharmacol*. 1974;7:217-25.
- Sadouki Z, et al. Application of the hollow fibre infection model (HFIM) in antimicrobial development: a systematic review and recommendations of reporting. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76:2252-9.
- Gumbo T, et al. Concentration-dependent *Mycobacterium tuberculosis* killing and prevention of resistance by rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3781-8.
- Pieterman ED, et al. Higher Dosing of Rifamycins Does Not Increase Activity against *Mycobacterium tuberculosis* in the Hollow-Fiber Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(4).
- Rosenthal IM, et al. Dose-ranging comparison of rifampin and rifapentine in two pathologically distinct murine models of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4331-40.
- de Steenwinkel JE, et al. Optimization of the rifampin dosage to improve the therapeutic efficacy in tuberculosis treatment using a murine model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1127-34.
- Ruslami R, et al. Pharmacokinetics and tolerability of a higher rifampin dose versus the standard dose in pulmonary tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:2546-51.
- Diacon AH, et al. Early bactericidal activity of high-dose rifampin in patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:2994-6.
- Aarnoutse RE, et al. Pharmacokinetics, Tolerability, and Bacteriological Response of Rifampin Administered at 600, 900, and 1,200 Milligrams Daily in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11).
- Boeree MJ, et al. A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1058-65.
- Jindani A, et al. A randomised Phase II trial to evaluate the toxicity of high-dose rifampicin to treat pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20:832-8.
- Boeree MJ, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:39-49.
- Velásquez GE, et al. Efficacy and Safety of High-Dose Rifampin in Pulmonary Tuberculosis. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:657-66.
- Te Brake LHM, et al. Increased bactericidal activity but dose-limiting intolerance at 50 mg kg(-1) rifampicin. *Eur Respir J*. 2021;58(1).
- Ruslami R, et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:27-35.
- Te Brake L, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of an intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:496-503.
- Heemskerck AD, et al. Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374:124-34.
- Yunivita V, et al. Pharmacokinetics and safety/tolerability of higher oral and intravenous doses of rifampicin in adult tuberculous meningitis patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48:415-21.
- van Crevel R, et al. Low plasma concentrations of rifampicin in tuberculosis patients in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:497-502.
- Boeree MJ, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:39-49.
- Svensson RJ, et al. A Population Pharmacokinetic Model Incorporating Saturable Pharmacokinetics and Autoinduction for High Rifampicin Doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103:674-83.
- Susanto BO, et al. Rifampicin Can Be Given as Flat-Dosing Instead of Weight-Band Dosing. *Clin Infect Dis*. 2020;71:3055-60.
- Seijger C, et al. High-dose rifampicin in tuberculosis: Experiences from a Dutch tuberculosis centre. *PLoS One*. 2019;14: e0213718.

"De vraagstukken die er liggen zie ik als een mooie uitdaging"

Een gesprek met de voorzitter van de NVMM

Gro Vlaspolder, Marina Kapteyn

"De medische microbiologie zit als een spin in het web van de infectiezorg door het samenspel van preventie, diagnostiek en behandeling. Creatief zijn, op zaken inspelen, oplossingen aandragen en ook durven. En dat samen doen met iedereen die daarbij betrokken is. Ervoor zorgen dat de behandelaar tijdig van de juiste informatie wordt voorzien, waarbij de dienstverlening laagdrempelig is en er scherpte is in welk antimicrobieel middel je wanneer geeft." (Heiman Wertheim)

Kennismaking

Professor Heiman Wertheim werd op 6 april 2022 benoemd tot de nieuwe voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Hij volgde dr. Ann Vossen (Leiden Universitair Medisch Centrum) op, die zeven jaar bestuurslid is geweest, waarvan de laatste vier jaar als voorzitter. Heiman Wertheim is afdelingshoofd medische microbiologie in het Radboudumc in Nijmegen en was als secretaris al lid van het NVMM-bestuur.

Wertheim werd in 1970 geboren in Den Haag. Als kind van ouders die veel in het buitenland woonden, waaronder in Panama, kwam hij met regelmaat bij de GGD ter voorbereiding van deze verhuizingen. *"Je moest gevaccineerd worden tegen allerlei ziektes en bij de GGD hadden ze landkaartjes met overal donkere vlekken. Dan vroeg ik me af waarom die ziekte ergens voorkwam en elders niet, dat had iets mysterieus en spannends."*

Wertheim studeerde geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Leiden tot 1997. Over zijn route daarna, tot arts-microbioloog, steekt hij direct enthousiast van wal: *"Ik was eigenlijk van plan om kinderarts te worden."*



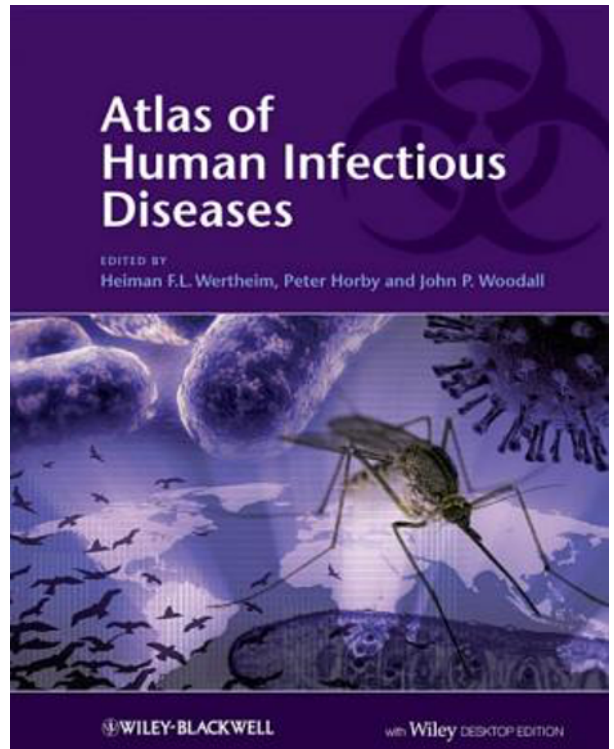
Van de medische microbiologie wist de geneeskunde-student voor de coronapandemie überhaupt niet dat het bestond. Ik werkte als arts-assistent op de intensive care van het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam. Daar kwam ik op de kinderchirurgische intensive care heel veel in aanraking met artsen-microbioloog en ik dacht: wat een mooi vak!”.

De gewekte interesse vanuit het als kind wonen in de tropen en de samenwerking met de artsen-microbioloog kwamen samen en triggerden Wertheim om de stap richting het specialisme medische microbiologie te zetten. Wijlen Kees Verduin was het microbiologische aanspreekpunt bij de kindergeneeskunde in het Sophia Kinderziekenhuis en degene die Wertheim introduceerde in het vak. Via het afdelingshoofd van de medische microbiologie, prof. dr. Henri Verbrugh, ging het vervolgens snel: enkele maanden later was Wertheim in opleiding, in een AGIKO-constructie (assistent-geneeskundige in opleiding tot klinisch onderzoeker) met een promotieonderzoek over *Staphylococcus aureus*-dragerschap in relatie tot infectie. In 2005 promoveerde hij op dit onderwerp en rondde hij zijn specialisatie tot arts-microbioloog af. Hij heeft als aios de eerste SWAB-richtlijn MRSA-dekolonisatie opgesteld en mede de term ‘gecompliceerd en ongecompliceerd dragerschap’ geïntroduceerd. *“Leuk om te zien dat deze terminologie in de dagelijkse routine wordt gebruikt in heel het land.”*

Na zijn opleiding werd Wertheim aangenomen als stafid in het Erasmus MC in Rotterdam. Al snel begon het weer te kriebelen om naar de tropen te gaan, maar met de expertise als arts-microbioloog. Toen hij dit uitsprak naar professor Verbrugh zei hij: “Dat lukt je toch niet.” Wertheims copromotor Greet Vos zag dat anders: “dat lukt hem wel”, en zij kreeg gelijk. Tijdens een vakantie met zijn gezin in Thailand in 2006 werd hij per e-mail benaderd door collega Menno de Jong dat er een mooi project in Vietnam was waarvoor zij een arts-microbioloog zochten.

Wertheim mailde Menno terug: *“Ik zit in Thailand, dus als ik een ticket en een visum kan krijgen, dan kan ik snel langskomen.”* En zo geschiedde. *“Ik heb mijn vrouw en kinderen op het strand gestald en ben in twee dagen heen en weer gereisd. Het klikte. Een paar maanden later stond de verhuiswagen voor de deur in Den Haag en zijn we vertrokken naar Vietnam.”*

In het noorden van Vietnam, in Hanoi, werd vanuit het *Welcome Trust Major Overseas program*, gelieerd aan de Oxford Universiteit, een additionele unit naast die in Ho Chi Minh City opgezet (de Oxford University Clinical Research Unit). Wertheim heeft daar de medische microbiologie verder versterkt voor zowel researchdoeleinden als routinediagnostiek voor het Nationale Infectieziektenziekenhuis en het Nationale Kinderziekenhuis en was daar tot eind 2015 het hoofd van de unit. Geïnspireerd door zijn jeugd in Panama en de GGD-landkaarten die hem fascineerden heeft hij samen met twee collega’s (Peter Horby en Jack Woodall) en een Vietnamees team een wereldatlas van infectieziekten gepubliceerd (Wiley Publishers). *“Geweldig hoe een fascinatie uit mijn jeugd tot dit heeft geleid”.*



In Vietnam lag de focus in eerste instantie op ernstige influenza-infecties, maar al snel viel op dat er een groot probleem was met infecties met multiresistente micro-organismen. Wertheim, vanuit zijn opleiding meer bacterieel georiënteerd, legde zich toen met name toe op de antibioticumresistentie, waar toentertijd totaal nog geen aandacht voor was.

Uiteindelijk resulteerde dit in een deelprogramma 'medische microbiologie in low resource settings'. "Goede medische microbiologie en een functionerende infectieziektenzorgketen is meteen goed resistentiebeleid. Je hoeft dan niet veel extra te doen."

Wertheim zou drie jaar naar Vietnam gaan; het werden er uiteindelijk negen. Zoals hij omschrijft, "een waardevolle periode in de breedste zin van het vak; van vogelgriep, malaria, hondsdolheid tot en met antibioticumresistentie."

Hij bleef de banden met Nederland aanhouden en na negen jaar Vietnam kwam het Radboudumc in Nijmegen met een mooi aanbod als afdelingshoofd, wat erin resulteerde dat Wertheim en zijn gezin terug zijn gegaan.

"Ik wilde altijd een uitdagende rol met een beetje smool. Ik ben iemand die graag handelt om zaken waar nodig te verbeteren en als afdelingshoofd kan dat goed. Nijmegen is een geweldige plek waar ontzettend veel gebeurt: zo is er expertise in mycologie, malaria en de verschillende mycobacteriën, waar het wereldwijd om bekend staat. Nu is er ook het Centrum voor Infectieziekten, waar ik voorzitter van ben. Alle disciplines werken hier echt heel hard en goed samen om goede infectieziektezorg te bieden. Recent is de 'high level isolation unit' geopend. Een hele aparte unit waar we bijvoorbeeld patiënten met ebola kunnen opvangen. Op de afdeling heb ik me onder meer ingezet om whole genome sequencing en data sciences te versterken. We zetten steeds meer in op verdieping van kennis van micro-organismen, digitalisering en het versnellen van de diagnostiek ten gunste van de patiënt en samenleving."

Voorzitter van de NVMM

Eenmaal weer in Nederland, werd Wertheim benaderd om toe te treden tot het NVMM-bestuur. Voor het voorzitterschap van de NVMM is er geen vast omschreven procedure: "Het is een wisselwerking. Er komt een positie vrij en men vraagt: "is dat niet iets voor jou?" Om ons vak goed uit te kunnen oefenen moet het systeem goed werken en ons echt steunen. Nu liggen er veel cruciale vraagstukken op tafel rondom de infectieziektenzorgketen waar ik graag mijn tanden in wil zetten en als voorzitter krijg ik nu meer die mogelijkheid. Een mooie uitdaging die ik graag aanga. Ik ben dan ook begonnen met een spreekuur waar alle

vakgroepen in gesprek kunnen gaan met het dagelijks NVMM-bestuur (bestuursvoorzitter, directeur NVMM en een bestuurssecretaris). Zo horen we wat er nog meer speelt en halen we ideeën op voor oplossingen. We merken dat vooral artsen-microbioloog zich hebben aangemeld. Maar de NVMM vindt het belangrijk ook de andere geluiden zoals die van de medisch moleculair microbiologen (MMM'ers) en de researchers te horen. Wij zijn een brede vereniging en ik zie graag iedereen betrokken. Gezien de complexiteit van alle vraagstukken zullen we elkaar ontzettend nodig hebben. Wat kunnen we leren van de coronapandemie? Hoe gaan we om met IVDR (In Vitro Diagnostics Regulation) en privacywetgeving? Hoe versnellen we digitalisering en Eenheid van Taal? Wat is de rol van meer commerciële partijen of megalabs? We moeten meer proactief handelen en anticiperen op de verschuivingen die komen. Ik vind het inspirerend om hier strategisch over na te denken, met elkaar echte keuzes te maken en een richting te durven pakken."

Wertheim vindt het van belang een voorzitter te zijn voor alle partijen. Wanneer we inzoomen op hoe hij zijn rol als voorzitter ziet specifiek voor de medische microbiologie geeft hij aan twee belangrijke speerpunten te zien. Het eerste is het uitdragen van het positieve verhaal: de toegevoegde waarde van de arts-microbioloog en moleculair microbioloog in de infectieziektenzorg. Hij blikt terug op het begin van de coronapandemie. De diagnostiek was snel op orde, bij de eerste casus van COVID-19 in het St. Elisabeth-Tweesteden ziekenhuis werd het virus door de afdeling Medische microbiologie zelf aangetoond. Gedurende de pandemie was men zichtbaar binnen de Federatie Medisch Specialisten (FMS); er werd meegedacht over infectiepreventie, diagnostiek en behandeling. Zowel landelijk (NVMM-leden in het OMT en bij de Dienst Testen) als lokaal hadden we veel inbreng, maar zijn er zeker nog lessen te leren.

"Met onze kennis en kunde konden we creatief zijn en alternatieven vinden met alle tekorten. Dat is dan met betrekking tot het coronavirus, maar als je dit breder trekt, bijvoorbeeld naar de problematiek van de antibioticumresistentie, zie je dat je daarin ook met goede diagnostiek en infectiepreventie een voorbeeld kunt zijn voor de rest van de wereld. Het is een samenspel van diagnostiek, behandeling en preventie, en daarin zijn wij een spin in het web. Door het geven van tijdige relevante diagnostische informatie aan de

behandelaar en een scherp behandeladvies hebben we veel toegevoegde waarde voor zowel goede patiëntuitkomsten als voor het laag houden van resistentie. Een mooi voorbeeld is het werk vanuit het UMC Groningen in Duitsland. In het begin wilde de Duitse dokter niet luisteren, maar op den duur begon men in te zien dat er vanuit de Nederlandse arts-microbioloog echt werd meegedacht en er zinnige adviezen kwamen en begon men deze ook op te volgen. Je ziet dan een verschuiving ontstaan. Dit bereik je met uitstekende inhoudelijke deskundigheid en door deze weer te vertalen naar pragmatische adviezen. Ik ben trots op de Nederlandse microbiologie en hoe ons systeem werkt. Dit draag ik ook internationaal uit als 'best practice'. Mijn stelling is dan ook: 'infection prevention and antibiotic stewardship without medical microbiology is like sailing a ship without a compass'."



Het tweede speerpunt dat Wertheim benoemt, is het concreet aanpakken van weeffooten binnen de infectieziektezorg.

"Om een concreet voorbeeld te geven: in het NTvG is recent het artikel verschenen 'Huisartsen op de huisartsenpost nemen geen urinekweek af bij verdenking urineweginfectie conform de richtlijn' [1]. Hier is een richtlijn voor, maar in de praktijk wordt het niet altijd gedaan.

Dit kun je doortrekken naar de verpleeghuizen – waar ook nauwelijks of geen urinekweeken worden gedaan. Mijn gedachte is dan dat je moet kijken hoe er beter urinekweeken kunnen worden afgenomen door

huisartsen of in verpleeghuizen: dit leidt tot goede zorg voor de patiënt; je weet met welk micro-organisme je te maken hebt en welke antibiotica je moet geven. Deze data zijn dan weer input voor nationale surveillance van deze relevante groep, en mogelijk hoef je dan ook geen ingewikkelde en kostbare punt-prevalentiestudie meer te doen, zoals we hebben gedaan met de ABR-zorgnetwerken. Antibioticum-resistentie heeft de aandacht van de Tweede Kamer en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, en dit is het moment om de overheid waar mogelijk te adviseren. Een mogelijke oplossing kan zijn dat de drempel voor het afnemen van urinekweeken lager wordt als het uit het eigen risico gaat. Het wegnemen van belangrijke infectieziektediagnostiek uit het eigen risico kan bijvoorbeeld helpen dat hier geen onderdiagnostiek is en dat we goed geïnformeerd blijven over verspreiding van infectieziekten."

Daarnaast geeft Wertheim aan dat de maatschappij complexer wordt, dat we moeten nadenken over hoe we naar een lerend systeem kunnen gaan, en dat daarvoor een digitaliseringsslag nodig is. Dit is ook belangrijk in het kader van de *pandemic preparedness*. "Het duurt te lang. Er moet een versnelling komen in de implementatie van Eenheid van Taal en breder dan alleen antibioticumresistentie, waarop nu vooral de focus ligt. Met standaardisatie wordt het makkelijker om informatie te delen en te leren. Om dit mogelijk te maken en duurzaam in te richten, zijn we in gesprek met relevante partijen. Met een lerend systeem kunnen we de medische micro-biologie steeds verder en sneller verbeteren. Ik doe hierbij dan ook een oproep aan alle laboratoria om hier echt actief mee aan de slag te gaan, liefst dit jaar nog."

Veranderend speelveld

Hand in hand met de complexer wordende maatschappij verandert het speelveld van de medische microbiologie in Nederland. Waar de arts-microbioloog lange tijd in relatieve rust zelf een goed functionerend systeem kon inrichten, zijn er inmiddels ook andere partijen die zich steeds meer met infectieziekten bezighouden. Wertheim denkt dat er een meerwaarde zit in het nog beter samenwerken met andere deskundigen in het veld.

"Ik denk dat we heel veel dingen goed doen, maar er is een nieuwe werkelijkheid. Het is goed om weer kritisch te kijken wie welke rol en verantwoordelijkheid

heeft. We hebben hiertoe diverse initiatieven genomen. Er zijn gesprekken geïnitieerd met infectiologen, artsen Maatschappij en Gezondheid en de kinderarts-infectiologen om te kijken naar hoe de infectiezorg er in 2030 uit moet zien en wat hiervoor nodig is. Tevens is er recent met onze inbreng een sterke 'FMS positionpaper' verschenen over diagnostiek [2]. Dit geeft zorg-professionals inzicht in het belang van goede diagnostiek. Dat is niet alleen maar het 'doen van een testje', het vraagt om expertise en deskundigheid. Dit mag meer worden gewaardeerd en dat kan alleen als we het zichtbaar maken. We moeten proactief de dialoog aangaan. Zorgen dat je vanuit 'wat er speelt' aan de juiste tafel gaat zitten en je meerwaarde laat zien."

Deze visie vertaalt hij door naar wat momenteel het gesprek van de dag is: de opkomst van commerciële, grote megalabs.

"Als verdere commercialisering doorzet, betekent dat een grote cultuurverandering. Mijn grootste zorg met commerciële partijen, waar dingen toch vaak worden gejuridiseerd, is dat daarin de randjes worden opgezocht en dat we iets authentieks in ons vak, zoals de innerlijke motivatie om laagdrempelig samen te werken, gaan verliezen. Dat moet behouden blijven, we moeten het met elkaar blijven doen. Hoe het zal gaan in de toekomst weten we natuurlijk niet, maar je kunt wel proberen te anticiperen en te sturen op dingen die we verwachten."

Wertheim heeft recent met prof. dr. Friedrich een opiniestuk geschreven in *Trouw* over commercialisering in de laboratoria maar ook in de zorg in het algemeen [3]. *"Het is een maatschappelijk vraagstuk: hoe ver wil je marktwerking laten gaan in de zorg? Dit kun je niet als NVMM alleen oplossen maar wél samen met andere partijen die met hetzelfde vraagstuk zitten. We zijn niet de enige die met het probleem kampen. Denk aan de pathologie, maar ook aan bijvoorbeeld privéklinieken, de orthopedie, de oogheelkunde. Via het FMS-bestuur komt het al hoger op de agenda te staan. Je moet coalities opzoeken en niet alleen roepende in de woestijn zijn. Bij commerciële partijen is er altijd een aandeelhoudersbelang en een winstbelang. Daar zit direct het stuk waarvoor je aandacht moet hebben, waarbij we er als NVMM voor moeten waken niet met twee maten te meten. Er zijn gewoon afspraken en er is gewoon een wet, maar waar gaat*

het knellen en de zorg uithollen? Het gaat om de proportionaliteit. Als je kijkt naar enkele privéklinieken, waar prachtige zorg wordt verricht, worden daar vaak wel de krenten uit de pap gehaald. Want de complicatie, bijvoorbeeld een infectie, is voor de reguliere zorginstellingen, aangezien de privékliniek na 17.00 uur gesloten is. Moet je dan niet terugduwen en aan een dergelijke instelling vragen om het reguliere ziekenhuis te vergoeden voor deze paraatheid? In het geval van de medische microbiologie hebben wij een publieke taak rondom infectieziektebestrijding en die wil je graag in nationale handen houden. Bij commerciële partijen kan de eigenaar veranderen en weer een heel andere richting op gaan."

Een veranderend landschap

De coronapandemie heeft een versnelling in de verandering van het microbiologisch landschap veroorzaakt, maar ook vóór die tijd waren er al veranderingen gaande. We blikken terug op de pandemie, maar ook op de paar jaren daarvoor. De medische microbiologie staat voor kwaliteit en samenwerking, waarbij je insteek moet zijn goede zorg te leveren voor de patiënt, en tegelijkertijd ook voor de maatschappij. Dit moet worden gezien als een soort verlengsnoer. Nieuw bij de coronapandemie is het grootschalig screenen van de bevolking.

"Ik denk wel dat we iets hebben laten liggen in het kader van het opschalen van testen. De gedachte is vaak dat goede patiëntenzorg betekent dat je elke uitslag zelf moet zien. Maar als je meer op bevolkingsniveau kijkt dan is de bevolking je patiënt en dan gaat het minder om elke individuele test. In het belang van het bedwingen van, in dit geval verspreiding van een virus, is het succes dat je de transmissie reduceert met als doel de R_0 naar beneden te brengen."

Een andere ontwikkeling die mogelijk ook in een versnelling is gekomen ten gevolge van de coronapandemie, is de komst van IVDR (In Vitro Diagnostic Regulations). Dit betreft Europese regelgeving voor medische hulpmiddelen (Medical Device Regulation) en in het verlengde nu ook aanscherping van regels voor in-vitrodiagnostiek. De aanscherpingen hebben in de eerste plaats betrekking op validatie- en prestatiestudies, wat de grootste impact op fabrikanten van diagnostische producten zal hebben. Dit werkt echter ook door in ziekenhuislaboratoria.

Wertheim: “Hier zit een gevaar. Door IVDR gaan labs alleen inkopen als het IVDR-proof is en zal men beperkt worden in het aantal diagnostische systemen. Als er dan tekorten komen in bijvoorbeeld diagnostische kits, wat we ook hebben gezien in het begin van de coronapandemie, dan moet je gaan wachten tot het kitje er is. Nu heb je nog een scala aan platforms, maar als je straks maar één, of hooguit twee platforms hebt, maakt dat je kwetsbaar en afhankelijk. Vooral de grote bedrijven kunnen hieraan voldoen en het zal mij niet verbazen als zij in een lobby hebben gezeten hiervoor. Dit zal ons echt problemen geven. In het kader van pandemic preparedness moet je de ruimte hebben iets nieuws te kunnen ontwikkelen en direct op ‘in house platforms’ te kunnen draaien. Maar wie gaat dat betalen? Ik heb hier nog geen antwoord op maar hier moeten we wel iets mee.”

Back to the future

We maken een sprong naar het jaar 2030 en blikken vanuit daar terug op wat er zou zijn veranderd en waar we zullen staan. Wertheim heeft een duidelijke ambitie voor hoe onze werkzaamheden en werkomgeving eruit kunnen zien.

“Eenheid van Taal is landelijk ingericht, wat data delen vergemakkelijkt en inzicht geeft in belangrijke trends. Verder kunnen we heel eenvoudig van een patiënt die het ziekenhuis binnenkomt de testhistorie van elders inzien; de pathologen hebben een dergelijk systeem (PALGA) al sinds 1971. Lijkt me geweldig handig! Er is tevens gemakkelijke uitwisseling van gegevens met de andere specialismen. Met de hulp van datascientists kunnen we gericht diagnostiek inzetten: nog minder onnodige diagnostiek verrichten en onderdiagnostiek voorkomen. Deels kan de interpretatie en verslaglegging van bepaalde testen via artificial intelligence (AI) gebeuren. Verder zal sequensen tot de routine gaan behoren. Ik denk dat er winst te behalen valt in het vereenvoudigen van het werk, waardoor we ons meer op de complexe zaken kunnen richten, waar we ook voor zijn bedoeld.”

Meer toegespitst op laboratoriumdiagnostiek en alle veranderingen, heeft Wertheim veel ideeën over de toepassing van AI en wat dit met zich meebrengt voor het toekomstige takenpakket van de arts-microbioloog, de medisch moleculair microbioloog (MMM'er) en de laboratorumanalist.

“Zowel voor de klassieke bacteriologie als voor de

moleculaire diagnostiek zal er veel veranderen. Enerzijds zullen dingen saaier en gestandaardiseerder worden. Anderzijds zijn zoveel dingen blijven liggen die je met vereende krachten kunt oppakken. Moleculair zal er steeds meer gebeuren in genome sequencing en metagenomics. Dit is ook een aandachtspunt voor de aios, de artsen-microbioloog van de toekomst, en de MMM in opleiding, want het zijn ontzettend belangrijke verschuivingen. Je moet je daarin kunnen bekwaamen en het begrijpen. Het is zoals bij de apparatuur voor gevoeligheidsbepaling, bijvoorbeeld de Phoenix of de Vitek. Je hoeft het apparaat niet helemaal te doorgronden, maar als er mankementen zijn moet je wel weten waar deze zitten en hoe je daarop kunt handelen. Aan de andere kant zie je heel veel oude technieken (onder andere microdilutie) juist weer terugkomen door de toenemende resistentie. Dus die kennis moet men niet vergeten.”

Wertheim benoemt tevens dat hij veel voordelen ziet in de samenwerking met de internist-infectioloog.

“De één benadert een infectie vanuit de pathogeen en de ander meer vanuit de gastheer. De arts-microbioloog moet heel sterk zijn in de diagnostiek en kennis van pathogenen, en flexibel kunnen inspelen op bijvoorbeeld nieuwe resistentiefenomenen en daarbij de juiste adviezen geven. Vaak zie je dat de interessante combinaties in therapie voortkomen uit de kennis en ideeën van de microbiologie. Voor de kliniek heb je veel aan de deskundigheid van een internist-infectioloog en / of apotheker. Dit alles leidt tot betere individuele infectiezorg voor de patiënt. Door de toenemende complexiteit in de zorg ontkomen we er niet aan om met meer verschillende deskundigen naar een patiënt te kijken.”

Duurzaamheid

Wat nog niet veel aandacht krijgt in ons vak is klimaatverandering, verlies aan biodiversiteit en duurzaamheid. Het laatste congres van de International Union of Microbiological Societies dat de NVMM samen met de KNVM organiseerde, ging daar deels over.

“We kunnen dit aanvliegen op verschillende manieren. Uiteraard door verspilling tegen te gaan en energie te besparen door bijvoorbeeld vriezers op -70 in plaats van op -80 graden Celsius te zetten. Van lean teams naar green teams! Klimaatverandering en biodiversi-



Koninklijke
Nederlandse
Vereniging voor
Microbiologie

**NVMM-KNVM pledge on
Biodiversity loss and climate change
The role of microbiology**



Considering the unprecedented ecological disruption and the fundamental importance of microorganisms for the health of our planet the Dutch Society for Medical Microbiology and the Royal Dutch Society for Microbiology make the pledge to:

- support research on the role of microorganisms in a healthy global ecosystem
- stimulate activities to find microbiological solutions to improve the health of our planet
- encourage our members to conduct their work in a sustainable manner
- inform the public on the importance of microorganisms for a healthy planet
- advocate for the inclusion of the impact of microorganisms on biodiversity and climate change in authoritative reports

Signed during IUMS2022

Prof. Heiman FL Wertheim
President NVMM

Dr. Marien de Jonge
President KNVM

teit hebben ook impact op infectiedreigingen. Het zou mooi zijn als we als beroepsgroep op een meer holistische wijze met ons vak aan de slag gaan via een One Health-benadering (www.ncoh.nl). Samen met de KNVM hebben we als NVMM een belofte gedaan om hier meer aandacht aan te besteden."

Tot slot

"We gaan als NVMM zaken niet alleen oplossen, dus we moeten coalities vormen, een vooruitziende blik hebben, mensen erbij betrekken, strategisch handelen en dan komen er hopelijk hele leuke en vooral goede dingen tot bloei. Ik ben positief ingesteld en zie de vele vraagstukken die op tafel liggen als een mooie uitdaging."

Literatuur

1. Platteel TN, Knotterus B. Urineweginfecties op de huisartsenpost. Ned Tijdschr Geneesk. 2021;165:D5776.
2. Diagnostiek: koersbepalend dé schakel tussen de lijnen voor de best passende zorg. Een publicatie van de Federatie Medisch Specialisten. Juni 2022. <https://demedischspecialist.nl/nieuwsoverzicht/nieuws/positionpaper-diagnostiek>
3. Wertheim H, Friedrich A. Laat de cruciale medische testen niet over aan een onzekere markt. Trouw, 11 juli 2022.

Physician assistant medische microbiologie in Jeroen Bosch Ziekenhuis

Peter Wever

Sinds 2021 heeft het Jeroen Bosch Ziekenhuis (JBZ) te 's-Hertogenbosch een unieke functionaris in huis. Anne Robben is – mogelijk als eerste in Nederland – opgeleid tot physician assistant voor het specialisme medische microbiologie. Anne startte in 2018 de opleiding vanuit het Regionaal Laboratorium Medische Microbiologie met arts-microbioloog Peter Wever als lokale opleider.

Anne is van oorsprong HBO-verpleegkundige. Na haar opleiding is zij naast haar werk als verpleegkundige aan de slag gegaan als projectmedewerker bij de Dienst Hygiëne en Infectiepreventie van het JBZ. Haar aandachtsgebied daar betrof vooral centraal veneuze lijnen en lijnsepsis. Na een aantal jaren gewerkt te hebben bij de infectiepreventie heeft ze de overstap gemaakt naar het microbiologisch laboratorium, om zitting te nemen in het A-team met alle werkzaamheden die daarbij komen kijken.

Masteropleiding

Na verloop van tijd kwam vanuit de artsen-microbioloog de vraag om bepaalde taken over te nemen. Een voorbeeld hiervan was de MRSA-polikliniek. Om zelfstandig polikliniek te kunnen draaien, patiënten te behandelen en de artsen-microbioloog te ontlasten, is Anne in gesprek gegaan met het leerhuis van het JBZ, om na te gaan welke aanvullende opleiding het meest geschikt zou zijn. Vanwege de vooral medische taken en betrokkenheid vanuit de microbiologie bij bijna ieder specialisme is gekozen voor de masteropleiding Physician Assistant. Anne is hier in september 2018 mee gestart aan de Hogeschool van Arnhem en Nijmegen (HAN).

Indeling

De opleiding bestaat uit separate blokken gericht op bepaalde ziektebeelden of medisch specialismen. In deze blokken wordt van de studenten verwacht dat ze een behoorlijk aantal stage-uren maken binnen de



Anne Robben

afdeling waar het in dat blok om draait. Aangezien infectieziekten bij ieder specialisme voorkomen, was het voor Anne een grote meerwaarde om op deze manier haar kennis te vergroten en haar blik te verbreden. Tijdens de reguliere onderwijsmomenten gedurende de lesdagen, één vaste dag per week, was microbiologie vooral verweven in de behandelde onderwerpen, maar geen onderwerp op zich. Het was de bedoeling om daar op het laboratorium zelf tijd aan te besteden, maar vanwege de coronapandemie is voor sommige zaken helaas geen of minder tijd geweest.

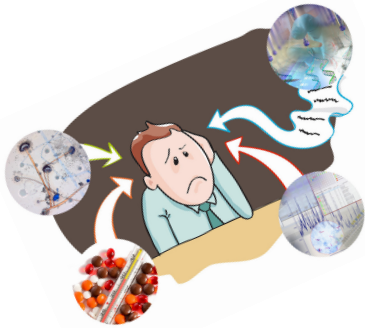
Samenwerking met artsen-microbioloog

Anne is de afgelopen jaren actief betrokken bij verschillende innovatieve initiatieven vanuit het microbiologisch laboratorium. Samen met arts-microbioloog Nicole Renders heeft zij OPAT (outpatient parenteral antibiotic therapy) opgezet om het mogelijk te maken dat patiënten hun intraveneuze antibiotische therapie thuis kunnen afmaken in plaats van daarvoor opgenomen te moeten blijven. Dit gebeurde in nauwe

samenwerking met het Transferbureau van het JBZ. Samen met arts-microbioloog Suzanne Lutgens is zij bezig te onderzoeken hoe binnen het JBZ beter omgegaan kan worden met antibioticumallergie, zodat patiënten desondanks toch met het beste antibiotische middel voor hun infectie behandeld kunnen worden. Met artsen-microbioloog Sander Leenders en Nicole Renders en deskundige infectiepreventie Maria Janssen verzorgt zij eradicatiebehandelingen vanuit de MRSA-polikliniek. Vanuit deze polikliniek behandelen zij MRSA- dan wel PVL-dragerschap van zowel medewerkers als patiënten van binnen en buiten het JBZ die anders veelal tussen wal en schip zouden

vallen. Ook patiënten met recidiverende klachten bij een MSSA-dragerschap komen op deze polikliniek of behandelt Anne op afstand in samenwerking met de huisarts of behandelend specialist. De komende jaren zal de rol van Anne binnen het microbiologisch laboratorium en binnen de behandeling van infectieziekten in het JBZ steeds meer gestalte krijgen.

Het microbiologisch laboratorium van het JBZ is trots dat Anne dit voor elkaar heeft gekregen en verwacht dat dit mogelijk navolging zal krijgen binnen Nederland.



Antwoorden & uitleg

Ditmer Talsma, Esther van Wezel

Het juiste antwoord op vraag 1 is: C

Candida auris, geïsoleerd uit een oorkweek, werd voor het eerst beschreven door Japanse wetenschappers in 2009 [1]. Er zijn tot nu toe vijf clades beschreven. Infecties met isolaten uit clade I-IV zijn op verschillende continenten beschreven, terwijl clade V alleen in Iran gezien is [2]. Resistentiepercentages voor antifungale middelen zijn gedeeltelijk cladespecifiek. Zo wordt fluconazol-resistentie* wereldwijd bij 90 procent van de *C. auris*-isolaten gezien, maar dit komt minder voor bij clade IV. Resistentie voor tweedegeneratietriazolonen wordt minder vaak beschreven. De cijfers lopen echter erg uiteen (3 tot 73 procent) tussen regio's en resistentie is afhankelijk van de daar dominante clades. Amfotericine B-resistentie komt eveneens vaak voor, met name in de Verenigde Staten. Wereldwijd is ongeveer 13 tot 39 procent van de *C. auris*-isolaten ongevoelig voor amfotericine B. Een kleiner percentage van de isolaten is echinocandine-resistent, ongeveer 2 tot 4 procent [3]. Wereldwijd zijn een aantal multi- en panresistente *C. auris*-isolaten beschreven, waarbij resistentie tegen twee of meer klassen antifungale middelen is aangetoond. Dit betreft

echter een klein deel van de geïsoleerde stammen. Daarom moet stelling I als niet waar worden beschouwd.

C. auris koloniseert bij de mens doorgaans de huid, dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld *C. albicans*, die met name het maag-darmstelsel koloniseert [4]. Overdracht van *C. auris* vindt hierdoor waarschijnlijk veel makkelijker plaats, wat resulteert in een hoger potentieel om uitbraken te veroorzaken. Zo zijn er in de afgelopen jaren in veel landen uitbraken beschreven [5-7]. Daarnaast wordt *C. auris* als virulenter beschouwd vergeleken met andere non-*albicans* candida-species. Zo kan *C. auris*, net als *C. albicans*, lipase-enzymen produceren, wat weefselinvasie bevordert [4]. Hierdoor gaan uitbraken ook regelmatig gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Concluderend moet stelling II als waar worden beschouwd.

Het juiste antwoord op de vraag is dan ook antwoord C.

* EUCAST heeft geen officiële breekpunten voor *C. auris*. Interpretatie van MIC-waarden wordt doorgaans afgeleid van *C. albicans*-breekpunten.



Groei van *Candida auris* op CHROMagar candida
Bron: CDC, Identification of *Candida auris*.

Referenties

1. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol.* 2009;53:41-4. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x. Erratum in: *Microbiol Immunol.* 2018;62:205. PMID: 19161556.
2. Naicker SD, Maphanga TG, Chow NA, Allam M, Kwenda S, Ismail A, Govender NP for GERMS-SA. Clade distribution of *Candida auris* in South Africa using whole genome sequencing of clinical and environmental isolates. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10:1300-8. doi: 10.1080/22221751.2021.1944323. PMID: 34176429; PMCID: PMC8253216.

UMC Groningen, afdeling Medische microbiologie en infectiepreventie, D. Talsma, aios medische microbiologie (d.t.talsma@umcg.nl), E. van Wezel, arts-microbioloog (e.m.van.wezel@umcg.nl).

3. Ademe M, Girma F. *Candida auris*: From Multidrug Resistance to Pan-Resistant Strains. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1287-94. Published 2020 May 5.

4. Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungalresistance, and virulence. *PloS Pathog.* 2020;16(10):e1008921.

5. García CS, Palop NT, Bayona JVM, et al. *Candida auris*: report of an outbreak. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2020;38 Suppl 1:39-44. English, Spanish.

6. Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, et al. A *Candida auris* Outbreak and Its Control in an Intensive Care Setting. *N Engl J Med.* 2018;379:1322-31. doi: 10.1056/NEJMoa1714373. PMID: 30281988.

7. Taori SK, Khonyongwa K, Hayden I, et al. *Candida auris* outbreak: Mortality, interventions and cost of sustaining control. *J Infect.* 2019;79:601-11. doi: 10.1016/j.jinf.2019.09.007. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31557493.

Het juiste antwoord op vraag 2 is: B

Diverse studies hebben laten zien dat echinocandintherapie geassocieerd is met een betere overleving bij patiënten met een candidemie. Om deze reden wordt in de SWAB-richtlijn (en internationale richtlijnen) geadviseerd om initiële therapie te starten met een echinocandine bij patiënten met een candidemie. Bij bewezen gevoeligheid voor azolen, klinische stabilisatie en negatieve vervolgbloedkweken kan na vijf dagen worden overgestapt op (oraal) fluconazol [1,2].

Candida parapsilosis laat in vitro verminderde gevoeligheid zien voor echinocandines. De fksp-subunits van het β -1,3-d-glucan synthase-enzym zijn het target van echinocandines en worden gecodeerd door de FKS1-, FKS2- en FKS3-genen. *C. parapsilosis* heeft van nature een proline naar alanine-substitutie in het FSK1-gen. Dit polymorfisme zorgt voor de intrinsiek verminderde gevoeligheid van *C. parapsilosis* voor echinocandines [3].

Het is de vraag of deze intrinsiek verminderde gevoeligheid ook leidt tot een grotere kans op klinisch falen. De meeste studies waarbij naar therapie en uitkomst gekeken is bij candidemie, hebben niet specifiek geanalyseerd op basis van het candida-species. Er zijn geen grote RCT-studies waarbij gekeken is naar behandeling met echinocandines versus azolen bij patiënten met een *C. parapsilosis*-candidemie. Een prospectieve Spaanse studie met 190 patiënten met een *C. parapsilosis*-candidemie liet geen verhoogd risico op klinisch falen zien bij initiële behandeling met een echinocandine [4].

Antwoord **B** is gezien bovenstaande het best passend, waarbij de behandeling met micafungine kan worden voortgezet in afwachting van de gevoeligheid en klinische situatie van de patiënt. Azolen-resistentie

wordt bij een klein deel van de *C. parapsilosis*-stammen beschreven. Daarom wordt ook bij *C. parapsilosis*-candidemie, conform de richtlijn, geadviseerd te wachten met de overstap naar fluconazol tot de resultaten van de gevoeligheidsbepaling bekend zijn.

Referenties

1. SWAB Guidelines for the Management of Invasive Fungal Infections. 14 December 2017.
2. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.
3. David S. Perlin, Echinocandin Resistance in *Candida*. *Clin Infect Dis.* 2015;61:S612-S617.
4. Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, et al. CANDIPOP Project; GEIH-GEMICOMED (SEIMC); REIPI. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1413-21.

PROMOTIES & ORATIES

PROMOTIES

31 mei 2022 - N.A.W. de Kok

Archaeal Lipid Biosynthesis: exploring the biosynthetic pathway towards complex membrane phospholipids

Promotoren: prof. dr. A.J.M. Driessen en prof. dr. ir. A.J. Minnaard
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

7 juni 2022 - B. Waclawiková

That gut instinct! Novel insights in the interplay between the microbiota, serotonin metabolism and gut function

Promotoren: prof. dr. S. El Aidy en prof. dr. S.J. Marrink
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

28 juni 2022 - D.P. Gonzalez Davila

Unlocking the mysterious interconnection between the gut microbiota and catestatin

Promotor: prof. dr. S. El Aidy
Copromotor: dr. S.K. Mahata
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

8 september 2022 - J.L.J.C. Assmann

Novel Molecular and Functional Insights into T-cell Large Granular Lymphocyte Leukemia

Promotor: prof. dr. A.W. Langerak
Copromotor: dr. V.H.J. van der Velden
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

22 september 2022 - A.R. Sultan

On the Passive-aggressive Behavior of *Staphylococcus aureus*

Promotor: prof. dr. A. Verbon
Copromotor: dr. W.J.B. van Wamel
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

7 oktober 2022 - P.P.A. Lestrade

Epidemiology and clinical implications of triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*

Promotor: prof. dr. P.E. Verweij
Copromotoren: dr. W.J.G. Melchers en dr. J.F.G.M. Meis
Radboudumc Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

ORATIE

30 september 2022 - Prof. dr. ir. R.P. van Rij

Leeropdracht: Experimentele Virologie
Titel rede: Let op de kleintjes!
Radboudumc Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

Uitgegeven door
de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
september 2022

www.nvmm.nl