

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

# MEDISCHE MICROBIOLOGIE



## Thema Immunotherapeutica

Infliximab bij kinderen met ziekte van Crohn

Immuundeficiënte kinderen: rol arts-microbioloog

Cutaan microbioom en behandeling dupilumab

## Ingezonden

BRMO-screening

## NVAMM / NVMM

Verslag NVAMM-symposium

Abstracts Najaarsvergadering



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](mailto:secretariaat@nvmm.nl)  
Internet: [www.nvmm.nl](http://www.nvmm.nl)

Hoofredactie  
Dr. Bert Mulder

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

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

Coverbeeld: Hans den Boer

*Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden.  
Op deze uitgave is het redactiereglement van  
toepassing.  
Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd,  
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

Communicatie in de medische microbiologie **147**  
*Bert Mulder, Jan Kaan*

### Transmissieroute

De kracht van de arts-microbioloog **148**  
*Lieke Reubsæet*

### Thema Immunotherapeutica

Infliximab, effectiviteit en intestinaal microbiom bij kinderen **149**  
met ziekte van Crohn  
*Stephanie Vuijk, Lissy de Ridder*

Immuundeficiëntie bij kinderen, de rol van de arts-microbioloog **154**  
*Esther de Vries*

Het cutane microbiom bij constitutioneel eczeem en **160**  
de invloed van dupilumabbehandeling  
*Celeste Boesjes, Daphne Bakker, Judith Thijs, Marlies de Graaf,  
Fernanda Paganelli, Marjolein de Bruin-Weller, Femke van Wijck*

### Mycologie

De opkomst van *T. mentagrophytes* ITS genotype VIII/ **167**  
*T. indotineae*  
Jochem Buil, Thijs Bosch, Eelco Meijer, Willem Melchers,  
Paul Verweij

### Ingezonden

BRMO-screening op de (poli)kliniek **174**  
*Jacqueline Lankelma, Rosa van Mansfeld*

### NVAMM-symposium 2022

In de schaduw van de pandemie **180**  
*Stephanie Popping, Sam Kleinsteuber, Laura Huyveneers,  
Kinki Jim, Christien Rondaan, Charlotte de Bree,  
Sacha de Stoppelaar*

### Verenigingsnieuws

Abstracts Najaarsvergadering 2022 **184**

### Voortgangstoets

Vraag en uitleg **187**  
*Sofie Tops, Matthew McCall*

### Promoties & oraties

**191**

# Communicatie in de medische microbiologie

Bert Mulder, Jan Kaan

De Transmissieroute wordt dit keer geschreven door Lieke Reubsæet, die na tweeënhalft jaar corona blij is met mooie diagnoses als *Nocardia*-hersenenabscessen, malaria, toxoplasmose en het overstijgend meedenken van de arts-microbioloog. Binnen het thema Immunotherapeutica belichten Stephanie Vuijk en Lissy de Ridder infliximabgebruik bij kinderen met ziekte van Crohn, het belang van deze TNF-alfablokker en het effect op hun microbiom. Esther de Vries behandelt het microbiom en de rol van de arts-microbioloog bij kinderen met infectieuze aanwijzingen voor een immuundeficiëntie. Celeste Boesjes en haar coauteurs richten zich op het cutane microbiom bij constitutioneel eczeem en de invloed van IL-4-receptorblokker dupilumab-behandeling.

Jochem Buil en coauteurs bespreken een nieuwe soort *Trichophyton mentagrophytes*. In India is dit inmiddels de meest voorkomende verwekker van tinea corporis en deze verspreidt zich nu ook razendsnel richting Europa. Jacqueline Lankelma en Rosa van Mansfeld vergelijken de (poli)klinische BRMO-screening in twee ziekenhuizen en trekken conclusies voor verbetering van de werkwijze.

Met het verslag van het NVAMM-symposium van mei 2022, abstracts van de najaarsvergadering en de virologische voortgangstoetsvraag door Sofie Tops en Matthew McCall sluiten we deze editie af.

Het *NTMM* is een belangrijk communicatiemedium voor de NVMM. Het belang van goede communicatie is tijdens de pandemie gebleken. Communicatie was het onderwerp van het eerste lustrumsymposium van de Commissie Communicatie op 1 november jl. Welke lessen kunnen wij trekken uit de pandemie en over interne en externe communicatie van de NVMM?

Communicatieadviseur Kirstin Verdel schetste welke vragen aan iedere campagne ten grondslag liggen: doel, doelgroep (omvang, jong, oud, sociale klasse), middelen, media en tijdspad.

Marion Koopmans kreeg tijdens de coronapandemie grote ervaring in publieke voorlichting als deskundige

uit de wetenschap. Marion illustreerde dit met de onverwachte gevolgen: uit hun context gehaalde citaten die worden misbruikt. Als betrokkene word je geraakt wanneer je op een oneerlijke manier in de hoek wordt gedwongen. Praatprogramma's presenteren graag contrasterende meningen. Als een wetenschapper naast een niet-deskundige feitenontkenner wordt geplaatst, ontstaat ten onrechte het beeld dat de waarheid ergens in het midden ligt.

Wetenschapsjournalist Maarten Keulemans (*Volkskrant*) communiceert wetenschap naar het algemene publiek. Hij relativeerde de bekendheid van de NVMM: vrienden vroegen waarom hij een voordracht moest houden voor 'die NVM-makelaars'. Als voorbeeld van complottheorieën tijdens pandemieën noemde hij een artikel uit 1918 waarin de Spaanse griep door een Duitse U-boot naar New York zou zijn gebracht. Hij wees op het belang van het je publiekelijk onthouden van commentaar buiten het eigen vakgebied: Een infectioloog die speculeert over gedragsverandering bij het dragen van een masker of een politicus die zich uitspreekt over de timing van een vaccin ('dansen met Janssen'). Met een fragment uit *Op1* van Andreas Voss en Maurice de Hond over aerosolen werd getoond hoe effectief het is om goed te luisteren naar een betoog en op punten beargumenteerd te nuanceren of ontkrachten.

De vierde presentatie betrof de toekomst. Drie jonge dokters richtten de podcast 'KoffieCo' op. Hierin voeren zij gesprekken met diverse medisch specialisten over het vak. Opvallend was een medisch specialist die besloot om een ander vak te kiezen, met als voorbeeld een neurochirurg die kort voor registratie besloot om bakker te worden. De jonge dokters gingen er met een open blik in en slaagden erin om ons een inkijkje te geven in de omgang met sociale media.

De avond leverde boeiende discussies op met de toehoorders waardoor de visie op communicatie die we intern, maar vooral extern bedrijven, bij het publiek een duidelijke sprong lijkt te maken.

# De kracht van de arts-microbioloog

Lieke Reubsaet

In 1993 startte ik met de opleiding Biologie met als doel na mijn propedeuse Milieugezondheidskunde te gaan studeren. Ik had het echter erg naar mijn zin en ben blijven hangen bij Biologie. Tijdens mijn keuzevakken en stages kwam mijn interesse voor gezondheid en ziekte weer naar boven en richtte ik me op medisch georiënteerd onderzoek. Promotieonderzoek in het lab zag ik echter niet zitten en ik ging aan het werk in Londen, waar ik onderzoek deed naar CD4-T-cel-responsen tegen malaria bij kinderen. Dit leidde ertoe dat ik, nadat ik nog een jaar op reis was geweest, in 2002 meedeed met de decentrale selectie voor de opleiding Geneeskunde. Zoals ik schreef in mijn motivatiebrief, met het streven arts-microbioloog te worden. Ik wilde graag het werken in het laboratorium combineren met klinisch denken en dat dacht ik te kunnen bereiken als arts-microbioloog. Ik werd toegelaten en stroomde in in het tweede jaar van een nieuw curriculum in Utrecht, waarbij het idee is dat je vroegtijdig start met je klinische stages. Gedurende de geneeskundeopleiding ligt de focus op grote klinische specialismen, microbiologie zit minimaal verstopt in het vak 'Infectie en Afweer'. Ik wilde in mijn keuzestage graag klinisch laboratoriumonderzoek doen en kwam terecht bij de afdeling kinderimmunologie. Het klikte en zo rolde ik daar mijn promotietraject in. De interesse voor microbiologie en infectieziekten bleven. Na een half jaar als anios kindergeneeskunde te hebben gewerkt, concludeerde ik dat gemiddeld genomen artsen te weinig tijd hebben om zich echt te verdiepen in de patiënt, althans in mijn optiek. Dus ging ik terug naar waar het allemaal mee begon. Ik solliciteerde voor de opleiding tot arts-microbioloog.

Het geluk was aan mijn zijde, waardoor ik eind 2010 begon met de opleiding tot arts-microbioloog in combinatie met mijn promotieonderzoek bij de kinderimmunologie. In de opleiding tot arts-microbioloog kwam steeds meer aandacht voor samenwerking met de afdeling Infectieziekten en deelname aan multidisciplinaire overleggen.

Dit was voor mij de bevestiging dat ik het meedenken met de kliniek, het verdiepen in de casuïstiek, het

mooiste vind dat er is. Samen tot de beste diagnostiek en meest passende behandeling komen voor de patiënt. Na het afronden van mijn opleiding heb ik drie jaar in het Gelre mogen werken, waar ik kon deelnemen aan veel multidisciplinaire besprekingen, en weer bleek dat ik blij word van korte lijnen met de kliniek. Sinds eind 2019 werk ik in het Haaglanden Medisch Centrum, een stadsziekenhuis met een grote migrantenpopulatie, veel reizigersziekten, tuberculose en een groot centrum voor acute zorg. Ik keek uit naar de complexe casuïstiek, startte daarbij als medisch manager en werd achterwacht voor de infectiepreventie. Dat laatste werd al snel een extra taak, omdat het werk dat te verzetten was gedurende de covidpandemie te veel was voor één persoon.

Hoewel ik echt veel geleerd heb in de afgelopen tweeënhalve jaar, veel andere dingen dan vakinhoudelijke microbiologie, ben ik heel blij dat de patiëntenpopulatie die wordt opgenomen in ons ziekenhuis weer aan het veranderen is. We kunnen weer bijdragen aan het stellen van mooie diagnoses als *Nocardia*-hersenenabscessen, malaria en toxoplasmose. We kunnen weer meedenken over complexe infectieproblematiek, hoera! Want dat overstijgend meedenken is wat mij betreft dé kracht van de arts-microbioloog in het ziekenhuis.

Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag, afdeling  
Medische Microbiologie en Infectiepreventie.  
Dr. L. Reubsaet, arts-microbioloog.

Correspondentieadres: l.reubsaet@haaglandenmc.nl

# Infliximab, effectiviteit en intestinaal microbiom bij kinderen met ziekte van Crohn

Stephanie Vuijk, Lissy de Ridder

## Samenvatting

Ziekte van Crohn (ZvC) is een immuungemedieerde chronische ziekte waarbij ontsteking kan ontstaan in het gehele gastro-intestinale stelsel. Het immuunsysteem heeft een complexe balans. Bij ZvC is deze verstoord, waardoor een te sterke reactie op de darmflora ontstaat. Het microbiom speelt hierbij een cruciale rol. Bij patiënten met ZvC is er onder andere een verminderde biodiversiteit in vergelijking met gezonde controlepersonen. Het is onduidelijk of veranderingen in het microbiom onderdeel zijn van de oorzaak of juist ontstaan ten gevolge van dysregulatie van het immuunsysteem bij ZvC. Infliximab (IFX) speelt een belangrijke rol in de behandeling van de ZvC bij kinderen. Uit de TISKids-studie (n = 97), een unieke gerandomiseerde trial van kinderen met ZvC, blijkt dat patiënten na primaire infliximabtherapie na 52 weken significant vaker klinische remissie bereiken zonder behandelintensivering in vergelijking met de conventionele behandelgroep. Daarnaast leidt IFX tot grotere biodiversiteit en tot een intestinaal microbiom dat meer vergelijkbaar is met gezonde controlepersonen. Van enkele andere interventies (onder andere exclusieve voedingstherapie en antibiotica) is het effect op het intestinaal microbiom onderzocht. Er is echter meer onderzoek nodig naar de effectiviteit van interventies op modificatie van het microbiom.

## Summary

Crohn's disease (CD) is an immune mediated, chronic relapse-remitting disease and inflammation can develop in any part of the gastrointestinal tract. This may result in transmural inflammation, which may be complicated by strictures, fistulas, abscesses, and perforations. The immune system maintains a complex balance of reacting to dangerous pathogens and tolerating commensal antigens, in which gut microbiota plays a crucial role. CD patients are known to have decreased biodiversity of the microbiota compared to healthy controls. Infliximab (IFX) has an important role in the treatment of CD. Results of the TISKids study (n = 97), a unique randomised controlled trial, shows that

first-line infliximab is more effective in achieving clinical remission without treatment escalation at 52 weeks compared to conventional treatment in children with moderate-to-severe CD. IFX increases the biodiversity and leads to a composition of gut microbiota more similar to healthy controls. Additionally, several other therapies have been shown to affect the microbiota, such as exclusive enteral nutrition or use of antibiotics. However, more research is necessary in order to better understand the role and impact of treatment on gut microbiota in children with CD.

## Introductie

Inflammatoire darmziekte (Inflammatory Bowel Disease; IBD) omvat de aandoeningen colitis ulcerosa en ziekte van Crohn. Ziekte van Crohn (ZvC) is een immuungemedieerde chronische ziekte waarbij ontsteking kan ontstaan in het gehele gastro-intestinale stelsel. ZvC komt relatief weinig voor bij kinderen. Binnen Europa is een incidentie gerapporteerd van 0,3 tot 10 patiënten met ZvC per 100.000 [1]. Rond 15 procent van de patiënten met ZvC presenteert zich voor de leeftijd van 18 jaar, van wie de meeste patiënten worden gediagnosticeerd rondom de adolescentie [2]. Patiënten kunnen zich presenteren met klachten als buikpijn, diarree, vermoeidheid en gewichtsverlies. Het ziektebeloop gaat gepaard met afwisselende periodes van opvlammingen en remissie. Kinderen met ZvC hebben over het algemeen een ernstiger ziektebeloop dan volwassenen [3]. De ontsteking kan zich transmuraal manifesteren, met het risico op ontwikkeling van abscessen, fistels, stricturen en zelfs perforatie van de darm [4]. Daarnaast kan puberteit- en groeivertra-

Erasmus MC/Sophia kinderziekenhuis, Rotterdam, afdeling Kindermaag-, darm- en leverziekten, S. Vuijk, arts-onderzoeker, L. de Ridder, kinderarts maag-, darm- en leverziekten, universitair hoofddocent.  
Correspondentieadres: L. de Ridder  
(l.deridder@erasmusmc.nl).



ging bij kinderen optreden. Het is daarom essentieel om tijdig effectieve therapie te starten. Het doel van de behandeling is het verminderen van de symptomen, het herstellen van groei en het bereiken van endoscopisch en mucosaal herstel van de darm [5].

Het immuunsysteem heeft een complexe balans, die bij ZvC verstoord is. Daardoor ontstaat er een te sterke reactie op de darmflora. De exacte pathofysiologie van de disregulatie van het immuunsysteem is onbekend. Wel weten we dat er een relatie is met een combinatie van genetische gevoeligheid, omgevingsfactoren en de samenstelling van het microbiom [4]. Het feit dat het microbiom een belangrijke rol speelt in de pathogenese wordt ondersteund door de bevindingen van de volgende studie. Volwassen patiënten na darmoperatie met tijdelijk stoma, waarbij passage van feces door terminale ileum en colon werd vermeden, hadden een sterk verminderde kans op de terugkeer van ZvC in vergelijking met patiënten zonder tijdelijk stoma na een darmoperatie [6]. In de huidige richtlijn bij kinderen met ZvC zijn diverse interventies gericht op modificatie van het microbiom, zoals gebruik van exclusieve voedingstherapie (EVT) en antibiotica [7]. EVT bestaat uit zes tot acht weken kunstmatige vloeibare voeding, zonder dat hierbij andere voedingsmiddelen mogen worden gebruikt. Daarnaast kan behandeld worden met antibiotica bij patiënten bij wie EVT geen optie is [7].

Naast bovenstaande interventies spelen ook andere behandelstrategieën, zoals infliximab, een belangrijke rol bij de behandeling bij patiënten met de ZvC. Infliximab is een chimerisch monoklonaal antilichaam tegen tumornecrosefactor-alfa en is in 2007 goedgekeurd door de US Food and Drug Administration voor kinderen met ZvC [8].

Behandeling met infliximab is zeer effectief bij deze

patiëntengroep [8,9]. De 'Top-down Infliximab Study in Kids with Crohn's disease' (TISKids) is het eerste gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek (RCT) dat de effectiviteit van primaire infliximabtherapie in vergelijking met conventionele therapie heeft onderzocht bij kinderen met ZvC [10].

In dit artikel worden kort de resultaten van de TISKids-studie toegelicht ter inleiding en illustratie van het gebruik van infliximab bij kinderen met ZvC. Vervolgens wordt een overzicht uit de literatuur gegeven van het effect van infliximabtherapie en andere interventies bij kinderen met ZvC op het intestinaal microbiom.

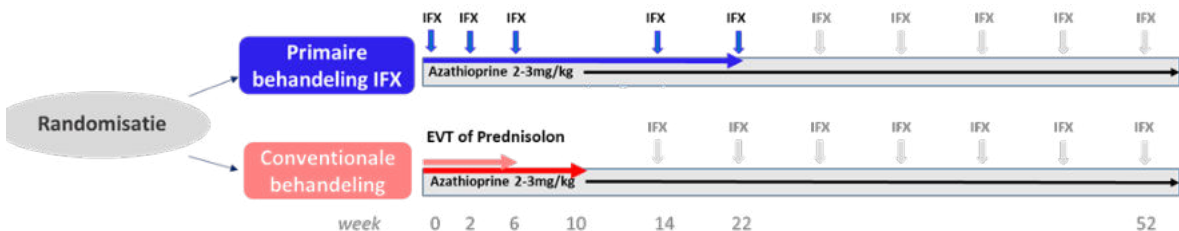
## TISKids-studie

### Methode

De TISKids-studie is een internationaal, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek waarbij kinderen met nieuw gediagnosticeerde, matige tot ernstige ZvC werden geïnccludeerd [10]. Patiënten werden gerandomiseerd in de behandelgroep met primaire infliximabtherapie (first-line infliximab, FL-IFX) dan wel de conventionele behandelgroep (figuur 1). De behandeling met primaire infliximabtherapie bestond uit vijf infusen met infliximab gecombineerd met azathioprine-onderhoudsbehandeling. De conventionele behandeling bestond uit EVT of orale prednison en azathioprine-onderhoudsbehandeling. Bij beide groepen kon de behandeling geïntensiveerd worden als er onvoldoende respons op de behandeling was volgens vooraf vastgestelde criteria. De primaire uitkomstmaat van de studie was klinische remissie (wPCDAI < 12,5) na 52 weken zonder behandelintensivering of operatie.

De secundaire uitkomstmaten waren endoscopische

**Figuur 1.** Studieopzet TISKids. IFX = infliximab; EVT = exclusieve voedingstherapie.

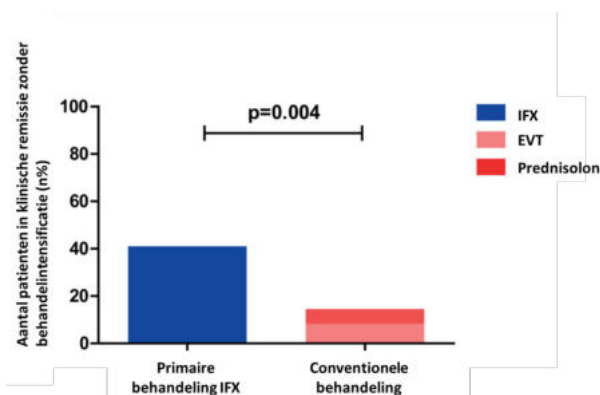


remissie (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease' (SES-CD) < 3) in week 10 en biochemische remissie (fecaal calprotectine (fcal) < 100 ug/g) in week 10.

## Resultaten

In totaal werden 97 patiënten geïnccludeerd, waarbij 50 patiënten werden behandeld met FL-IFX en 47 patiënten volgens conventionele therapie. Binnen de conventionele behandelgroep begonnen 27 patiënten met EVT en 20 patiënten met corticosteroïden. Vergeleken met de conventionele behandelgroep bereikten significant meer patiënten in de FL-IFX-groep klinische remissie op 52 weken zonder behandelintensivering. 19 van 46 patiënten (41 procent) in de FL-IFX-groep bereikten dit primaire eindpunt, in tegenstelling tot 7 van 48 (15 procent) in de conventionele behandelgroep ( $p = 0,004$ ) (figuur 2). Tien weken na aanvang van behandeling was bij 57 patiënten een herhaalendoscopie verricht. Onder hen waren significant meer FL-IFX-patiënten in endoscopische remissie vergeleken met de conventionele behandelgroep (16 van 27 (59 procent) versus 5 van 30 (17 procent),  $p = 0,001$ ). Daarnaast waren patiënten in de FL-IFX-groep na 10 weken vaker in biochemische remissie (fcal < 100 ug/g) vergeleken met de conventionele behandelgroep (13 van 39 (33 procent) versus 5 van 38 (13 procent),  $p = 0,036$ ).

**Figuur 2.** Proportie van patiënten in klinische remissie zonder behandelintensivering, bij 52 weken.



Het aantal patiënten in klinische remissie, gedefinieerd als weighted Paediatric Crohn's Disease Activity Index < 12,5, zonder behandelintensivering, 52 weken na start inductiebehandeling. IFX = infliximab, EVT = exclusieve voedingstherapie.

## Conclusie

Uit bovenstaande resultaten blijkt dat behandeling met primaire infliximabtherapie effectiever is ten opzichte van conventionele behandeling bij kinderen met matige tot ernstige ZvC. Vervolgonderzoek is van belang om de juiste patiënten te selecteren die baat hebben bij behandeling met primaire infliximabtherapie dan wel conventionele behandeling.

## Intestinaal microbiom

Zoals blijkt uit onder andere de resultaten van de TISKids-studie is infliximab een belangrijke behandeloptie bij kinderen met de ZvC. Aangezien het intestinale microbiom een grote rol speelt bij ZvC, is het van waarde om te onderzoeken wat het effect van infliximab is op het microbiom. Hierna volgt een uiteenzetting van de relatie van het intestinale microbiom en de ZvC, en hoe infliximab en andere behandelopties binnen ZvC het intestinale microbiom beïnvloeden.

### Diversiteit van het intestinaal microbiom

Het intestinale microbiom bestaat uit een enorme verscheidenheid aan bacteriën. Het ontwikkelt zich met name in de eerste levensjaren, en het totaal aantal bacteriën in de gastro-intestinale tractus op volwassen leeftijd wordt geschat op  $10^{14}$  [11,12]. Het microbiom bij volwassenen bestaat voor meer dan 90 procent uit de volgende vier stammen: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* en *Proteobacteria* [13]. Het microbiom speelt een belangrijke rol in de vertering, bij de integriteit van het epitheel en de immuunregulatie [12]. Aangezien de meerderheid van het microbiom bestaat uit bacteriën zal in dit artikel de nadruk worden gelegd op het bacterieel intestinale microbiom [14].

### Intestinaal microbiom bij kinderen met de ziekte van Crohn

Diverse studies hebben aangetoond dat het microbiom van kinderen met ZvC verschilt van gezonde controlepersonen. Bij patiënten met ZvC is er een verminderde biodiversiteit, een vermindering van de *Firmicutes*-stam en een toename van de *Proteobacteria*-stam [15]. Daarnaast laten Wang et al. zien dat er - vergeleken met gezonde controlepersonen - bij patiënten met ZvC sprake is van een toename van opportunistische bacteriën en juist een afname van bacteriën die korteketenvezuren produceren [16]. *Firmicutes* en korteketenvezuren

hebben over het algemeen een immuunregulerend effect, *Proteobacteria* zijn geassocieerd met een pro-inflammatoir effect [15,16]. Daarnaast tonen enkele studies aan dat verschillende subtypen van ZvC kunnen worden onderscheiden op basis van het intestinaal microbiom [17,18]. De vraag blijft bestaan of een dysbiose in het microbiom bijdraagt aan de pathofysiologie van ZvC, of juist ontstaat ten gevolge van de ontsteking. Toch zijn diverse onderzoeken gericht op modificatie van het microbiom, om zo potentieel het beloop van de ZvC te verbeteren [15].

### Infliximab en het intestinale microbiom

Er bestaat weinig literatuur over het effect van infliximab op het microbiom bij kinderen met de ZvC en slechts enkele studies hebben dit onderzocht. Uit deze studies blijkt dat IFX leidt tot grotere biodiversiteit van het intestinale microbiom en dat na behandeling met IFX het microbiom minder verschillen vertoonde in vergelijking met gezonde controles [16,19]. Een andere studie laat echter geen verschil zien in biodiversiteit van het intestinale microbiom tussen kinderen met ZvC die na zes weken respons hadden en patiënten die geen respons hadden na IFX-behandeling; hierbij is echter geen vergelijking gemaakt met gezonde controlepersonen [20]. Er bleek ook sprake van een toename van enkele bacteriën die korteketenvezuren produceren ten opzichte van voor behandeling met infliximab [16]. Uit deze resultaten blijkt dat een behandeling met IFX een gunstig effect heeft op het microbiom. Daarnaast speelt de samenstelling van het intestinale microbiom mogelijk ook een rol bij het voorspellen van welke patiënten wel of geen respons laten zien op infliximab [20,21].

### Overige interventies

Naast het effect van infliximab op het microbiom zijn ook andere interventies onderzocht die zijn gericht op de modificatie van het microbiom bij kinderen met ZvC. Onderzocht zijn onder andere het effect van dieet, antibiotica, fecale transplantatie en probiotica op het microbiom [7,15]. Dieetinterventie via EVT is de standaardinductiebehandeling bij kinderen met ZvC [7]. Uit een systematische review van 12 van de 14 studies bij kinderen met ZvC blijkt paradoxaal genoeg dat EVT leidt tot minder diversiteit van het microbiom, maar wel effectief is als inductietherapie [22]. Recent werd ook onderzoek gedaan naar exclusiediëten, die beter te verdragen zijn dan EVT. Dit betreft het Crohn

Disease Exclusive Diet (CDED) en Crohn Disease treatment-with-eating diet (CD-TREAT). Het CDED heeft een gunstige invloed op het microbiom: na 12 weken hadden patiënten met CDED plus partiële voedingstherapie een toename van *Firmicutes* en afname van *Proteobacteria* [23]. Het effect van CD-TREAT op het microbiom is onderzocht bij volwassenen, waarbij een matig tot sterke correlatie in vergelijking tot EVT werd gezien in veranderingen ten aanzien van operationele taxonomische eenheid [24]. Daarnaast is in enkele studies het effect van fecale transplantatie bij kinderen met de ZvC onderzocht, gebaseerd op een eerder gevonden gunstig effect hiervan op de behandeling van infectie met *Clostridium difficile* [25]. Twee open-labelstudies beschrijven een gunstig effect van fecale transplantatie; in één studie bereikten 5 van 9 (56 procent) patiënten klinische remissie zonder behandelintensivering na 12 weken [26] en in een andere studie bereikten 5 van 7 (71 procent) patiënten een klinische respons na één maand [27]. Wel bleek dat fecale monsters na zes maanden meer gingen lijken op monsters die bij aanvang werden verzameld [27]. Twee tot vier weken na fecale transplantatie had het microbiom van patiënten minder verschillen met die van donor en een grotere variabiliteit [26,27]. Beide effecten worden geassocieerd met een gezonder microbiom [27]. Deze twee studies zijn echter uitgevoerd op een zeer klein aantal patiënten, waardoor voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van de resultaten en er nog veel vragen bestaan over de toepasbaarheid, effectiviteit en veiligheid van deze interventie. Tevens is bekend dat antibiotica leiden tot veranderingen in het intestinale microbiom. In een studie bij kinderen met de ZvC is het effect van metronidazol en metronidazol + azitromycine onderzocht op het intestinale microbiom. Hierin wordt gezien dat *Lactobacillus*, behorend tot de van *Firmicutes*-stam, werd geassocieerd met klinische respons [28]. Bacteriën uit dit genus worden ook vaak gebruikt als probiotica; het effect hiervan is onderzocht in één RCT bij kinderen met de ZvC. Hierin werd echter geen verschil gevonden in de tijd tot een opvlaming tussen behandeling met probioticum *Lactobacillus* GG versus placebo bij kinderen met de ZvC [29].

Uit bovenstaande resultaten blijkt dat slechts weinig studies zijn verricht naar modificatie van het microbiom bij kinderen met de ZvC. Van bovenstaande interventies ter modificatie van het



microbioom wordt de exclusieve voedingstherapie geadviseerd als behandeling van eerste keus voor inductie van remissie. Gebruik van antibiotica kan overwogen worden als behandeling voor inductie van remissie bij patiënten met milde tot matige ZvC waar EVT niet mogelijk is. Probiotica en fecale transplantatie spelen nog geen rol in de behandeling van de ZvC [7].

## Conclusie

Uit de resultaten van de TISKids-studie blijkt dat primaire behandeling met infliximab effectiever is dan conventionele behandeling bij kinderen met matig tot ernstige ZvC. Daarnaast blijkt dat infliximab een gunstige invloed heeft op het microbioom bij kinderen met de ZvC. Het microbioom speelt een belangrijke rol bij ZvC, hoewel het niet duidelijk is of een dysbiose van het microbioom bijdraagt aan het ontstaan van de ZvC of juist ontstaat ten gevolge van de verstoring van het immuunsysteem. Modificatie van het intestinale microbioom kan een belangrijke factor zijn in reguleren van ziekteactiviteit. Meer onderzoek is noodzakelijk om de effectiviteit te onderzoeken van interventies die het microbioom modificeren.

## Referenties

1. Roberts SE, Thorne K, Thapar N, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across Europe. *J Crohns Colitis*. 2020;14:1119-48.
2. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:49-55.
3. Pigneur B, Seksik P, Viola S, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:953-61.
4. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169:1053-60.
5. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.
6. Rutgeerts P, Goboos K, Peeters M, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet*. 1991;338:771-4.
7. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020.
8. Winter DA, Joosse ME, de Wildt SN, Taminiau J, de Ridder L, Escher JC. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Infliximab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Revised Dosing Considerations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70:763-76.
9. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132:863-73; quiz 1165-1166.
10. Jongsma MME, Aardoom MA, Cozijnsen MA, et al. First-line treatment with infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn's disease: an open-label multicentre randomised controlled trial. *Gut*. 2020;71:34-42.
11. Luckey TD. Introduction to intestinal microecology. *Am J Clin Nutr*. 1972;25:1292-4.
12. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*. 2014;146:1449-58.
13. Brusaferrò A, Cavalli E, Farinelli E, Cozzali R, Principi N, Esposito S. Gut dysbiosis and paediatric Crohn's disease. *J Infect*. 2019;78:1-7.
14. Andoh A, Nishida A. Alteration of the Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2022;1-8.
15. Gerasimidis K, Gkikas K, Stewart C, Neelis E, Svolos V. Microbiome and paediatric gut diseases. *Arch Dis Child*. 2021;107:784-9.
16. Wang Y, Gao X, Ghozlane A, et al. Characteristics of Faecal Microbiota in Paediatric Crohn's Disease and Their Dynamic Changes During Infliximab Therapy. *J Crohns Colitis*. 2018;12:337-46.
17. Breton J, Tanes C, Tu V, et al. A Microbial Signature for Pediatric Perianal Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2022;16:1281-92.
18. Gonzalez CG, Mills RH, Zhu Q, et al. Location-specific signatures of Crohn's disease at a multi-omics scale. *Gastroenterology*. 2022;10:133.
19. Kowalska-Duplaga K, Kapusta P, Gosiewski T, et al. Changes in the Intestinal Microbiota Are Seen Following Treatment with Infliximab in Children with Crohn's Disease. *J Clin Med*. 2020;9(3).
20. Ventin-Holmberg R, Höyhty M, Saqib S, et al. The gut fungal and bacterial microbiota in pediatric patients with inflammatory bowel disease introduced to treatment with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Sci Rep*. 2022;12:6654.
21. Wang Y, Gao X, Zhang X, et al. Microbial and metabolic features associated with outcome of infliximab therapy in pediatric Crohn's disease. *Gut Microbes*. 2021;13:1-18.
22. Gatti S, Galeazzi T, Franceschini E, et al. Effects of the Exclusive Enteral Nutrition on the Microbiota Profile of Patients with Crohn's Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9(8).
23. Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157:440-50.
24. Svolos V, Hansen R, Nichols B, et al. Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition. *Gastroenterology*. 2019;156:1354-67.
25. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-15.
26. Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, et al. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:556-63.
27. Goyal A, Yeh A, Bush BR, et al. Safety, Clinical Response, and Microbiome Findings Following Fecal Microbiota Transplant in Children With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:410-21.
28. Sprockett D, Fischer N, Boneh RS, et al. Treatment-Specific Composition of the Gut Microbiota Is Associated With Disease Remission in a Pediatric Crohn's Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:1927-38.
29. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:833-9.

# Immuundeficiëntie bij kinderen en de rol van de arts-microbioloog

Esther de Vries

## Samenvatting

Met name jonge kinderen hebben vaak (luchtweg-) infecties, meestal zelflimiterend. Wanneer is dit 'niet meer normaal'? Kennis over het normale patroon van infecties en verwekkers, gerelateerd aan de leeftijd, is daarbij behulpzaam. Daarbij kan een arts-microbioloog een belangrijke rol spelen. Een voldragen kind heeft een volledig maar onrijp immuunsysteem. Vandaar de hogere infectiefrequentie bij jonge kinderen. Bij primaire immuundeficiëntie (PID) faalt het immuunsysteem intrinsiek. De 'typische' PID-patiënt heeft te veel, te ernstige, te therapieresistente infecties. Ook auto-immuniteit en maligniteit kunnen aanwezig zijn of zelfs op de voorgrond staan. Antistofdeficiënties komen het meeste voor; iedere arts-microbioloog komt deze patiënten tegen. Ook worden bij kinderen toenemend biologicals gebruikt, waarbij ernstige infecties vaker voorkomen; ook minder ernstige infecties kunnen vaker optreden en voor het kind toch een grote belasting zijn. Er is weinig bekend over het effect van biologicals op het microbiom, zeker bij kinderen, er zijn wel aanwijzingen dat biologicals veranderingen in het microbiom induceren, wat weer zou kunnen bijdragen aan het vaker optreden van infecties.

## Summary

Young children in particular often have (respiratory) infections, usually self-limiting. When is this 'no longer normal'? Knowledge about the normal pattern of infections and their causative agents, related to the age of the child, is helpful. A medical microbiologist can play an important role here. A full-term child is born with a complete but immature immune system. Hence the higher infection frequency in young children. In primary immune deficiency (PID), the immune system fails intrinsically. The 'typical' PID-patient has too many, too severe, too difficult-to-treat infections. Autoimmunity and malignancy may also be present, or even the

prominent presentation. Antibody deficiencies are the most common; every microbiologist encounters these patients. Also, biologicals are used more and more in children, whereby serious infections occur more often; less serious infections can also occur more often, this can still be a major burden for the child. Little is known about the effect of biologicals on the microbiome, especially in children, but there are indications that biologicals induce changes in the microbiome, which in turn could contribute to an increased incidence of infections.

## Inleiding

Met name jonge kinderen hebben vaak infecties, meestal onschuldige, virale, zelflimiterende luchtweg-infecties. Allerlei factoren dragen daaraan bij [1]. De uitwisseling van micro-organismen tussen kinderen onderling op een kinderdagverblijf levert een belangrijke bijdrage. Het immuunsysteem bij kinderen is nog in ontwikkeling, immunologisch geheugen moet nog worden opgebouwd. Dit heeft ook invloed op de frequentie van bacteriële infecties, die ligt ook hoger, maar niet in dezelfde mate. Naarmate kinderen ouder worden neemt de frequentie van infecties af [2]. Luchtwegklachten komen ook dan nog veel voor, maar zijn vaak gerelateerd aan allergie, astma of meeroken met de omgeving [3]. Frequentie infecties zijn vaak een bron van ongerustheid bij ouders. Het dilemma voor de arts is wanneer die infecties 'niet meer normaal' zijn [4]. Leeftijdsgerelateerde kennis over de ontwikkeling van

Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg, prof. dr. E. de Vries, kinderarts, esther.devries@etz.nl. Tranzo, Tilburg School of Social and Behavioral Sciences, Tilburg University, Tilburg. Correspondentieadres: e.devries@tilburguniversity.edu.

het immuunsysteem en het normale patroon van infecties en hun verwekkers is hierbij behulpzaam. Daarbij kan een arts-microbioloog een signalerende rol spelen. De meest voorkomende klinisch significante PID (primaire immunodeficiëntie) is CVID (common variable immunodeficiency). Deze manifesteert zich overigens met een piek in de tweede-derde decade. Daarnaast wordt secundaire immunodeficiëntie (SID) als gevolg van immuunsuppressieve therapieën ook bij kinderen steeds vaker gezien [5]. Dit kan tot dezelfde infectieuze problemen leiden als die welke bij PID optreden.

### De ontwikkeling van het immuunsysteem

De eerste afweerlinie tegen infecties bestaat uit mechanische componenten: huid, slijmvliezen, secreties (speeksel, sputum) en transport daarvan (trilharen, ophoesten), en doorstroming van vloeistoffen (blaasleiding). Na de geboorte zijn deze componenten kwetsbaarder en minder ontwikkeld; zij bouwen zich daarna snel op.

De tweede en derde afweerlinies tegen infecties bestaan uit het aspecifieke en specifieke immuunsysteem. Aanvankelijk werden deze als geheel gescheiden beschouwd, en het specifieke systeem als het meest belangrijke. Inmiddels is duidelijk dat het aspecifieke systeem, evolutionair gezien het oudste onderdeel, ook een belangrijke rol vervult [6]. Het bestaat uit moleculen, cellen en receptoren. Taken van het aspecifieke immuunsysteem zijn signalering van gevaar/invasie en inter-actie met het specifieke immuunsysteem, bewaren van homeostase en fagocytose en opruimen van micro-organismen (en daarnaast van dode en beschadigde lichaamseigen cellen). De verschillende klassen receptoren herkennen patronen in moleculen die alleen door micro-organismen tot expressie worden gebracht. Deze receptoren kennen polymorfismen die van ouders op kind worden overgeërfd; sommige leiden tot een verhoogde infectiegevoeligheid [7]. Meer zeldzame mutaties in deze receptoren kunnen leiden tot specifieke vormen van PID's [8]. Het aspecifieke immuunsysteem kent zowel pro- als anti-inflammatoire routes, die nauwgezet in balans gehouden worden. Sommige mutaties kunnen leiden tot verstoring van deze balans, wat vooral tot uiting komt na een specifieke aanleiding zoals contact met een micro-organisme. Bij premature kinderen is de ontwikkeling van het aspecifieke immuunsysteem nog niet volledig,

bij à terme kinderen is er in de neonatale periode nog geen sprake van volledige uitrijping, maar dit ontwikkelt zich snel [9].

Een voldragen kind komt met een – in aanleg – volledig maar onervaren immuunsysteem ter wereld. Die ervaring wordt opgebouwd in de ontmoeting met micro-organismen. Ook moet het systeem nog verder uitrijpen; in welke mate dat nodig is en hoe lang dat duurt, is voor de diverse onderdelen van het immuunsysteem verschillend. In het laatste trimester van de zwangerschap wordt immuunglobuline (Ig)G transplacentair overgedragen, qua samenstelling een afspiegeling van het opgebouwde humorale geheugen van de moeder. Na de geboorte komt de kinderlijke IgG-productie geleidelijk op gang en daalt het maternale IgG, resulterend in een nadir in het serum-IgG bij zes tot negen maanden. IgA-productie komt meestal in de loop van het eerste levensjaar op gang, maar dit kan ook langer duren. De IgM-productie komt het snelst op gang na de geboorte [10]. Kort na de geboorte nemen de T- en B-lymfocytenpopulaties enorm toe, deze verminderen vervolgens geleidelijk tot de bij volwassenen gebruikelijke referentiewaarden [11,12]. De lymfocytensubpopulaties maken daarbij een ontwikkeling door richting toenemende geheugenopbouw. Bij de geboorte hebben de T-lymfocyten met name een Th2-oriëntatie, daarna treedt een verschuiving richting meer Th1-oriëntatie op, en nemen activatie na stimulatie, cytokineproductie en cytotoxische capaciteit toe [13]. De B-lymfocyten zijn bij de geboorte al in staat tot een T-celafhankelijke respons op eiwitantigenen, maar de T-celafhankelijke respons op polysaccharide-antigenen komt pas na het tweede levensjaar goed op gang. Dit laatste verklaart de toegenomen frequentie van infecties met gekapselde bacteriën zoals pneumokokken bij jonge kinderen. Het is ook de basis voor het Rijksvaccinatieprogramma met vaccinaties tegen eiwitantigenen van tetanus, difterie en polio, en eiwit-geconjugeerde vaccinaties tegen de kapsel-polysacchariden van pneumokokken, *H. influenzae* en meningokokken [14].

### Primaire immunodeficiëntie

Bij primaire immunodeficiëntie (PID) faalt het immuunsysteem intrinsiek, dat kan gedeeltelijk of (vrijwel) volledig zijn. Deze ziekten hebben een genetische achtergrond, hetzij rechtstreeks door een

ziekteveroorzakende mutatie, hetzij indirect doordat omgevingsfactoren op basis van de genetische achtergrond van het individu de ziekte kunnen uitlokken (multifactorieel) [14]. De 'typische' PID-patiënt kenmerkt zich door infecties: te veel, te ernstig, te slecht reagerend op therapie. Andere manifestaties kunnen ook aanwezig zijn, zoals auto-immuniteit en maligniteit, of zelfs op de voorgrond staan [15,16]. Vandaar dat PID's tegenwoordig steeds vaker worden aangegeven met de term 'inborn errors of immunity (IEI's)'. Vroege detectie van PID, voordat ernstige infecties de gezondheid van de patiënt hebben aangetast, is belangrijk voor de prognose en bevordert tijdige erfelijkheidsadvisering aan de familie [17].

Van oudsher werden PID's ingedeeld in humoraal (B-cellen, antistoffen), cellulair (T-cellen, vaak gecombineerd met B-cellen en antistoffen) en aspecifiek (granulocyten, fagocytose). Nu de kennis over de diverse PID-vormen sterk is toegenomen voldoet deze indeling niet meer. Buiten de klassieke XLA (X-linked agammaglobulinemie), SCID (ernstige gecombineerde immuundeficiëntie) en CGD (chronische granulomateuze ziekte) zijn inmiddels meer dan 400 verschillende genetische defecten beschreven die kunnen leiden tot disfunctioneren van (delen van) het immuunsysteem [18]. Vele hiervan zijn (zeer) zeldzaam; zelfs klinici gespecialiseerd in deze aandoeningen zien ze nooit allemaal in hun werkzame leven. Toch blijken PID's vaker voor te komen dan aanvankelijk werd gedacht.

De symptomen waarmee de diverse PID's zich presenteren verschillen ook, afhankelijk van de delen van het immuunsysteem die zijn aangedaan [19,20]. In grote lijnen uit ontsporing in het immuunsysteem zich op drie vlakken, alleen of in combinatie: infecties, auto-immuniteit en maligniteit. Infecties kunnen vaker optreden, langduriger zijn, minder goed op therapie reageren of veroorzaakt zijn door ongewone verwekkers. Wat precies het patroon zal zijn hangt af van welk deel van het immuunsysteem nodig is voor het beschermen van de gastheer tegen bepaalde soorten micro-organismen: virus, schimmel of bacterie, gekapseld of niet, intra- of extracellulair verblijvend. Specifieke genetische afwijkingen hebben daardoor een specifiek patroon van presentatie, dat zich overigens lang niet altijd op dezelfde wijze manifesteert. Een ongewoon beloop bij auto-

immuniteit en matige reactie op therapie kan een aanwijzing zijn voor PID [21]. Hematologische maligniteiten kunnen ook een uiting zijn van disfunctioneren van het immuunsysteem; bij sommige typen PID's speelt dit een grotere rol dan bij andere [16]. Al deze ontwikkelingen worden samengevat in de overzichten die iedere paar jaar door de International Union of Immunological Societies (IUIS) worden bijgewerkt en gepubliceerd [22].

De meest voorkomende PID's zijn antistofdeficiënties [23]. Deze zijn onder te verdelen in de zeer zeldzame, monogenetische agammaglobulinemieën zoals XLA, en de minder zeldzame hypogammaglobulinemieën. Deze laatste zijn toch zo frequent dat iedere arts-microbioloog deze patiënten tegenkomt, ook in ziekenhuizen die hiervoor geen gespecialiseerde afdeling hebben. De meest ernstige hypogammaglobulinemie is CVID, met wisselende ernst en klinische presentatie [24]. Enerzijds kan CVID zich zowel op de kinderleeftijd als op de volwassen leeftijd voor het eerst presenteren, zelfs nog tot op hoge leeftijd. Anderzijds wordt de diagnose vaak ook (te) laat gesteld, omdat de infecties meestal 'gewone' luchtwegen KNO-infecties betreffen, en het patroon van te veel, te vaak, te weinig reagerend op therapie nogal eens wordt gemist. Bij volwassenen kan CVID ook schuilgaan achter een opvallend hoge frequentie van COPD-exacerbaties waarin bacteriële verwekkers een rol spelen. Als bijkomende klacht speelt vermoeidheid doorgaans een grote rol, die nogal eens als psychologisch van aard wordt ingeschat [25]. Sommige patiënten met CVID hebben alleen last van infectieuze problematiek, mogelijk gecompliceerd door gehoorschade en/of bronchiëctasieën, anderen ontwikkelen ook auto-immuniteit en/of hematologische maligniteit. Deze laatste groep heeft de slechtste prognose. De grootste groep patiënten met hypogammaglobulinemie heeft in de immunologische laboratoriumwaarden een milder beeld, met alleen IgA- (frequent), IgG- (minder frequent) of IgM- (zelden) deficiëntie, of alleen een verlaagde tot afwezige respons op polysaccharide-antigenen zoals het kapsel van pneumokokken. Naar dit laatste moet actief worden gezocht; de hoeveelheid IgG, IgA en IgM in het serum is normaal. Hoewel IgA-deficiëntie bij veel mensen asymptomatisch kan zijn, laten recente studies zien dat de klinische problematiek van patiënten met de diverse mildere vormen van

hypogammaglobulinemie toch groot kan zijn, met een duidelijke vermindering van de kwaliteit van leven [26].

## Het gebruik van biologicals

Ook bij kinderen worden steeds meer immuunmodulerende en immuunsuppressieve therapieën gebruikt, zowel voor maligniteiten als voor immuunsysteemgerelateerde aandoeningen zoals juveniele idiopathische artritis (JIA), de ziekte van Crohn en psoriasis [27]. Ook bij sommige zeldzame, specifieke vormen van PID worden deze ingezet om immuundisregulatie te dempen. Gezien de relatieve zeldzaamheid van deze aandoeningen bij kinderen gebeurt dit vaak in studieverband of wordt dit bijgehouden in registers, zeker zolang er nog sprake is van niet-geregistreerd gebruik [28]. Ernstige infecties blijken ook vaker voor te komen bij kinderen die met biologicals behandeld worden. Ook lijken minder ernstige infecties vaker voor te komen; daarvoor is in de registratiestudies vaak geen aandacht, en het is niet eenvoudig deze informatie langdurig betrouwbaar in registers vast te leggen. Het frequent optreden van minder ernstige infecties kan wel nadelig zijn voor het kind door verminderde kwaliteit van leven, uitval op school en in sociale contacten, en eventueel ook door orgaanschade op de langere termijn van bijvoorbeeld oren, luchtwegen en longen.

## Immuundeficiëntie en het microbioom

Er is nog weinig bekend over het effect van biologicals op het microbioom, zeker bij kinderen [29]. Het microbioom verandert bij kinderen onder oncologische behandeling; dit draagt mogelijk bij aan het ontwikkelen van infecties [30]. Zij krijgen echter veel meer immuunsuppressie dan alleen een biological. Het microbioom is afwijkend bij kinderen met PID; dit kan normaliseren na curatieve therapie [31]. Deze bevindingen suggereren in ieder geval dat biologicals het microbioom kunnen veranderen, iets wat mogelijk bijdraagt aan het optreden van (ernstige) infecties. Een overzicht bij volwassenen met CVID werd in 2021 gepubliceerd door Varricchi et al. [32]. Het lijkt erop dat de darmmicrobiota een rol spelen bij het in stand houden van ontsteking en immuundisregulatie bij CVID [33]. De mate van verandering van het microbioom lijkt geassocieerd te zijn met een ernstiger ziektefenotype bij CVID [34]. Van Schewick et al. toonden aan dat CVID-patiënten met chronische diarree meer

malabsorptie, infectie, inflammatie en een verminderde kwaliteit van leven hebben; daarbij was er sprake van een significant verschil in de diversiteit van het microbioom in vergelijking met CVID-patiënten zonder chronische diarree [35].

## Een rol voor de arts-microbioloog

De sleutel tot het stellen van een PID-diagnose is het overwegen van de mogelijkheid. Dat begint bij het herkennen van de klinische presentatie en daarvoor is diepgaande immunologische expertise niet nodig [36]. Infecties zijn hét kenmerk van immuundeficiëntie, maar de meeste patiënten met infecties hebben geen PID. *Tabel 1* toont een lijst met 'verdachte' infectieuze situaties. Zeker als ook auto-immuniteit en/of maligniteit aanwezig zijn is het verstandig onderzoek naar PID te adviseren.

*Tabel 1. Infectieuze situaties die kunnen wijzen op immuundeficiëntie.*

- Terugkerende (bewezen) bacteriële infecties met extracellulaire, gekapselde bacteriën zoals *H. influenzae*, *S. pneumoniae* en *M. catharralis*.
- Persistentere of terugkerende virale infecties zoals CMV, EBV, VZV, HSV, HPV.
- Ernstige infecties (bijvoorbeeld meningitis, osteomyelitis, longontsteking), vooral meer dan één keer optredend.
- Atypische presentatie, ongewoon ernstig of chronisch beloop, niet reagerend op reguliere behandeling.
- Infecties veroorzaakt door een onverwachte of opportunistische verwekker.
- Ernstige of langdurige wratten, gegeneraliseerde mollusca contagiosa.
- Zeer uitgebreide candidiasis.
- BCG- of vaccinia-infectie, of paralytische polio na vaccinatie.
- Abscessen van inwendige organen (*S. aureus*); terugkerende onderhuidse abscessen.
- Langdurige of terugkerende ernstige diarree.
- Recidiverende infecties met intracellulaire micro-organismen zoals mycobacteriën en *Salmonella spp.*



Het kan daarbij lastig zijn secundaire immuun-deficiëntie te onderscheiden, door de behandeling van auto-immuniteit en maligniteit met immuunsuppressieve en immuunmodulerende medicatie.

Bij het herhaald optreden van 'gewone' luchtweg-infecties is echter vaak geen sprake van PID. Wanneer is immunologisch onderzoek en/of raadpleging van een immunoloog dan nodig? Als meer dan één longontsteking optreedt, bronchiëctasieën aanwezig zijn, de infecties niet verdwijnen met conventionele behandeling, of blijven optreden wanneer een jong kind ouder wordt, is er zonder meer voldoende reden een PID te overwegen.

In het diagnostisch protocol van de European Society for Immunodeficiencies (ESID) worden de verschillende vormen van PID's toegelicht voor niet-immunologen aan de hand van acht vormen van klinische presentatie [19,36]. Dit kan behulpzaam zijn bij het beoordelen van het risico op PID. Bovendien worden adviezen gegeven over het te volgen diagnostisch traject gebaseerd op de soort klinische presentatie. Vragen om een grondige familie-anamnese is altijd nuttig. PID's zijn niet zo zeldzaam als ze in de familie voorkomen; helaas is dit niet altijd duidelijk, omdat de formele diagnose lang niet altijd is gesteld. Familiaal optreden van vergelijkbare symptomen, onverklaarbare vroege kindersterfte of sterfgevallen als gevolg van infectie kunnen een aanwijzing zijn. Ook consanguïteit - bekend of vermoed - of ongewoon grote aantallen familieleden met een auto-immuunziekte of hematologische maligniteit kunnen passen bij familiale PID, vooral als terugkerende infecties ook aanwezig zijn in de familie.

## Conclusie

Primaire immuundeficiënties zijn zeldzaam; de grootste groep – antistofdeficiënties – komt toch zo vaak voor dat iedere arts-microbioloog hiermee te maken krijgt. Zeker bij (jonge) kinderen, die normaal al vaker infecties hebben, is het lastig te bepalen wanneer het 'niet meer normaal' is. De kennis van de arts-microbioloog over infecties en hun verwekkers, in relatie tot de leeftijd van het kind, kan hierbij behulpzaam zijn. De klinische presentaties uit het ESID diagnostisch protocol kunnen hierbij ondersteunen. Daarnaast komt secundaire immuundeficiëntie – onder andere door het gebruik van biologicals – toenemend voor, ook bij kinderen. De infecties die hierbij verhoogd

kunnen optreden zijn gerelateerd aan het gedeelte van het immuunsysteem dat door de immuunmodulerende medicatie wordt beïnvloed. Mogelijk spelen veranderingen in het microbiom daarbij ook een rol; de kennis hierover is – zeker bij kinderen – nog beperkt. Ook hier kan de arts-microbioloog een signalerende rol spelen.

## Referenties

1. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Mohammadinejad P, Rezaei N. The approach to children with recurrent infections. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012;11:89-109.
2. De Vries E, van Hout RWNM. Respiratory Symptoms in Post-infancy Children. A Dutch Pediatric Cohort Study. *Frontiers in Pediatrics.* 2020;8:844.
3. Kansen HM, Lebbink MA, Mul J, et al. Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric Pulmonology.* 2020;55:3168-79.
4. De Vries E, Driessen G. Educational paper: Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr.* 2011;170:169-77.
5. Axelrod H, Adams M. Biologic Agents and Secondary Immune Deficiency. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:1007-20.
6. Netea MG, Domínguez-Andrés J, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:375-88.
7. Kenney AD, Dowdle JA, Bozzacco L, et al. Human Genetic Determinants of Viral Diseases. *Annu Rev Genet.* 2017;51:241-63.
8. Maglione PJ, Simchoni N, Cunningham-Rundles C. Toll-like receptor signaling in primary immune deficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1356:1-21.
9. Henneke P, Kierdorf K, Hall LJ, Sperandio M, Hornef M. Perinatal development of innate immune topology. *Elife.* 2021;10:e67793.
10. Bayram RO, Özdemir H, Emsen A, Türk Dağı H, Artaç H. Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. *Turk J Med Sci.* 2019;49:497-505.
11. Schatorjé EJ, Gemen EF, Driessen GJ, et al. Age-matched Reference Values for B-lymphocyte Subpopulations and COVID Classifications in Children. *Scand J Immunol.* 2011;74:502-10.
12. Schatorjé EJ, Gemen EF, Driessen GJ, Leuvenink J, van Hout RW, de Vries E. Paediatric reference values for the peripheral T cell compartment. *Scand J Immunol.* 2012;75:436-44.
13. Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:1171-84.
14. Conley ME. Genetics of primary immunodeficiency diseases. *Rev Immunogenet.* 2000;2:231-42. PMID: 11258420.
15. Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2019;99:52-72.
16. Jonkman-Berk BM, van den Berg JM, Ten Berge IJ, et al. Primary immunodeficiencies in the Netherlands: National patient data demonstrate the increased risk of malignancy. *Clin Immunol.* 2015;156:154-62.
17. Condino-Neto A, Espinosa-Rosales FJ. Changing the Lives of People With Primary Immunodeficiencies (PI) With Early Testing and Diagnosis. *Front Immunol.* 2018;9:1439.
18. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020;40:66-81.
19. De Vries E; in collaboration with European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for

- primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol.* 2012;167:108-19.
20. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, et al; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 2021:S0091-6749(21)00654-0.
21. Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2019;99:52-72.
22. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol.* 2021;41:666-79.
23. <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/ESID-Database-Statistics>.
24. Janssen LMA, van der Flier M, de Vries E. Lessons Learned From the Clinical Presentation of Common Variable Immunodeficiency Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021;12:620709.
25. Janssen LMA, van den Akker K, Boussihmad MA, de Vries E. Which triggers could support timely identification of primary antibody deficiency? A qualitative study using the patient perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:289.
26. Janssen LMA, Bassett P, Macken T, et al. Mild Hypogammaglobulinemia Can Be a Serious Condition. *Front Immunol.* 2018;9:2384.
27. Aardoom MA, Veereman G, de Ridder L. A Review on the Use of Anti-TNF in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2529.
28. Beukelman T, Anink J, Berntson L, et al. A survey of national and multi-national registries and cohort studies in juvenile idiopathic arthritis: challenges and opportunities. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15:31.
29. Gaufin T, Tobin NH, Aldrovandi GM. The importance of the microbiome in pediatrics and pediatric infectious diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30:117-24.
30. Dandoy CE, Alonso PB. MBI-LCBI and CLABSI: more than scrubbing the line. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:1932-9.
31. Clarke EL, Connell AJ, Six E, et al. T cell dynamics and response of the microbiota after gene therapy to treat X-linked severe combined immunodeficiency. *Genome Med.* 2018;10:70.
32. Varricchi G, Poto R, Ianaro G, et al. Gut Microbiome and Common Variable Immunodeficiency: Few Certainties and Many Outstanding Questions. *Front Immunol.* 2021;12:712915.
33. Berbers RM, Nierkens S, van Laar JM, Bogaert D, Leavis HL. Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences. *Trends Immunol.* 2017;38:206-16.
34. Fiedorová K, Radvanský M, Bosák J, et al. Bacterial but Not Fungal Gut Microbiota Alterations Are Associated With Common Variable Immunodeficiency (CVID) Phenotype. *Front Immunol.* 2019;10:1914.
35. van Schewick CM, Nöltner C, Abel S, et al. Altered Microbiota, Impaired Quality of Life, Malabsorption, Infection, and Inflammation in CVID Patients With Diarrhoea. *Front Immunol.* 2020;11:1654.
36. de Vries E; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol.* 2006;145:204-14.

# Het cutane microbioom bij constitutioneel eczeem en de invloed van dupilumabbehandeling

Celeste Boesjes, Daphne Bakker, Judith Thijs, Marlies de Graaf, Fernanda Paganelli, Marjolein de Bruin-Weller, Femke van Wijk

## Samenvatting

Constitutioneel eczeem (CE) is een van de meest voorkomende chronische inflammatoire huid-aandoeningen. In het afgelopen decennium is de kennis over de onderliggende pathofysiologie van CE steeds verder toegenomen. Het cutane microbioom, en specifiek de microbiële dysbiose, is een van de factoren die een rol spelen in de pathofysiologie van CE. De microbiële dysbiose bij CE blijkt geassocieerd te zijn met de ziekteactiviteit en de ernst van CE. Tevens toont het microbioom van CE-patiënten een verminderde microbiële diversiteit, met afname van commensale bacteriën en een significante toename van bijvoorbeeld *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). De afgelopen jaren zijn er nieuwe en gerichtere medicijnen voor de behandeling van matig-ernstig CE op de markt gekomen. Dupilumab (Dupixent®), een interleukine (IL)-4-receptoralfablokker, is sinds 2018 beschikbaar en daarmee de eerste geregistreerde biologische voor de behandeling van CE. Klinische trials en dagelijkse praktijkstudies hebben laten zien dat dupilumab significante verbetering geeft van CE-gerelateerde klachten zoals jeuk, pijn en slaapgebrek, en de kwaliteit van leven verbetert. Recente studies laten zien dat dupilumabbehandeling zorgt voor afname van *S. aureus* op de huid en verbetering van de microbiële diversiteit, waardoor ziekteactiviteit geremd kan worden.

## Summary

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic inflammatory skin diseases. In the past decade, increased understanding of the underlying pathophysiology of AD has been obtained. The skin microbiome, and in specific microbial dysbiosis, plays an important role in the pathophysiology of AD. Microbial dysbiosis is seen in patients with AD and is associated with disease severity. Patients with AD appear to have a decreased microbial diversity, with a low relative abundance of commensals and an

increased abundance of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). In the last couple of years, more targeted therapies for the treatment of moderate-to-severe AD have been developed. Dupilumab (Dupixent®), an interleukin (IL)-4 receptor alpha inhibitor, is available since 2018 and is therefore the first registered biologic for the treatment of AD. Both clinical trials and daily practice studies showed that dupilumab significantly improves AD symptoms, such as itch, pain and sleep deprivation, and that it therefore improves quality of life. Recent studies showed that dupilumab treatment led to a decrease of *S. aureus* on the skin together with a more diverse skin microbiome, and therefore resulted in significant improvement of AD disease severity.

## Inleiding

Constitutioneel eczeem (CE) is een van de meest voorkomende chronische inflammatoire huidziekten, met een wereldwijde prevalentie van 15 tot 20 procent bij kinderen en 1 tot 10 procent bij volwassenen. CE ontstaat vaak tijdens de kinderleeftijd en kan persisteren tijdens de volwassen leeftijd [1,2]. CE kenmerkt zich door intense jeuk die gepaard gaat met een droge, pijnlijke en rood schilferende huid, en verloopt met exacerbaties en remissies [2]. Bekend is dat CE een groot en nadelig effect heeft op de kwaliteit van leven [3].

UMC Utrecht, afdeling Dermatologie en Allergologie, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, drs. C. Boesjes, arts-onderzoeker, dr. D.S. Bakker, post-doc en aios dermatologie, dr. J.L. Thijs, post-doc en aios dermatologie, dr. M. de Graaf, dermatoloog, prof. dr. M.S. de Bruin-Weller, hoogleraar dermatologie. UMC Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, dr. F.L. Paganelli, assistent-professor. UMC Utrecht, Centrum voor Translationele Immunologie, prof. F. van Wijk, hoogleraar weefselimmunologie. Correspondentieadres: C.M. Boesjes, (c.m.boesjes-2@umcutrecht.nl).

De meeste patiënten worden gediagnosticeerd met mild eczeem dat goed te behandelen is met lokale corticosteroiden en/of calcineurineremmers en emolliëns. Patiënten met matig-ernstig CE, waarbij de ziekte onvoldoende onder controle te houden is met intensieve lokale therapie, komen in aanmerking voor systemische behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapie [2]. Tot voor kort waren adequate systemische behandelopties voor patiënten met matig-ernstig CE zeer beperkt. De toegenomen kennis over de onderliggende pathofysiologie van CE en daarmee de komst van nieuwe gerichte systemische therapieën, zoals biologicals en Janus Kinase (JAK)-remmers, heeft een grote doorbraak in de zorg voor CE-patiënten veroorzaakt. Deze middelen geven een significante verbetering van zowel klinische als patiëntgerapporteerde uitkomstmaten. Dupilumab, een interleukine (IL)-4-receptoralfablocker (IL-4R $\alpha$ ), was in 2018 de eerste beschikbare biological voor de behandeling van CE [4]. Hoewel de exacte pathogenese nog niet geheel is opgehelderd, is het bekend dat CE een complexe en multifactoriële ziekte is waarbij zowel genetische als omgevingsfactoren, zoals epidermale barrièredisfunctie, T-helper(Th)2-gemedieerde immuundisregulatie en verstoring van het microbioom, een rol spelen [5]. De precieze rol van het microbioom in de pathogenese van CE is echter nog niet volledig duidelijk. De huidige kennis over het cutane microbioom en de rol bij CE zal hieronder uiteengezet worden. Daarnaast zal het effect van dupilumabbehandeling op het cutane microbioom bij patiënten met CE worden uitgelicht.

### Het cutane microbioom

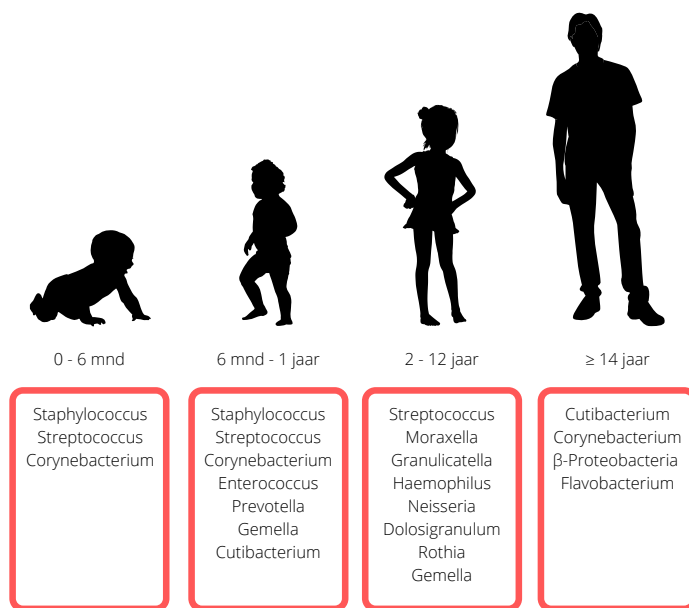
Het cutane microbioom is samengesteld uit bacteriën, virussen en schimmels die zich huisvesten op en in de epidermis, langs de haarfollikel tot diep in de dermis [6]. Het microbioom draagt bij aan de gezondheid van de huid en het moduleren van het immuunsysteem en vormt een barrière door de productie van antimicrobiële peptiden (AMP's). Deze AMP's kunnen een brede range aan binnendringende huidpathogenen snel doden of inactiveren [5]. Onderzoek heeft uitgewezen dat het cutane microbioom individueel en per lichaamsregio kan verschillen en beïnvloed wordt door leeftijd en de aanwezigheid van een eventuele huidziekte [7]. Verschillende technieken kunnen worden gebruikt om het microbioom van de huid te

analyseren. De meest gebruikte techniek is de 16S-ribosomale RNA (rRNA) sequentie-analyse, waarbij de microbiële diversiteit geïdentificeerd wordt op basis van de bacteriële taxonomie. De 'shotgun metagenomic sequencing' kan worden beschouwd als de 'gouden standaardanalyse'. Met deze techniek wordt van het DNA met hoge resolutie de sequentie vastgesteld en kan de diversiteit aan bacteriën, virussen en schimmels worden geanalyseerd [8].

### Veranderingen in het cutane microbioom gedurende het leven

De ontwikkeling van het microbioom start bij de geboorte. Kinderen die vaginaal geboren worden, zijn gekoloniseerd met vaginale microben zoals *Lactobacillus* en *Candida albicans*. Kinderen die via een sectio caesarea (SC) ter wereld komen, zijn gekoloniseerd met commensale huidbacteriën zoals *Staphylococcus* en *Streptococcus* [9]. Daarnaast wordt een verschil gezien tussen premature (jonger dan 37 weken) en à terme neonaten. In de studie van Young et al. werd bij een combinatie van zowel vaginaal als via SC geboren premature neonaten een verminderde microbiële diversiteit en toegenomen hoeveelheid *Staphylococcus* en *Escherichia* gezien [10]. Ondanks deze verschillen in de vroege levensfase, is er bij neonaten sprake van een relatief homogeen cutaan microbioom, waarbij geen evident verschil per lichaamsregio te vinden is [9-11]. Tijdens het eerste levensjaar blijft het aantal bacteriegenera redelijk stabiel, maar is er een relatieve toename van de al aanwezige genera op de huid. De relatieve hoeveelheid van *Staphylococcus* en *Streptococcus* neemt vervolgens af met de leeftijd terwijl andere bacteriegenera dominant worden. Op deze manier ontstaat met de leeftijd een grotere diversiteit van het microbioom [6]. Bij het aanbreken van de puberteit vindt een verdere verandering plaats van het cutane microbioom. Hormonale veranderingen zorgen tijdelijk voor een verhoogde talg- en zweetklierproductie, die leidt tot predominantie van meer lipofiele microben zoals de *Cutibacterium acnes*, wat ten koste gaat van andere commensale microben. Uiteindelijk stabiliseert het microbioom zich tijdens de adolescenten/volwassenen leeftijd. In *figuur 1* (zie pagina 162) zijn de meest voorkomende bacteriegenera per leeftijdscategorie uiteengezet. Uiteindelijk ontwikkelt elk individu zijn eigen unieke microbioom [6].

**Figuur 1.** Het cutane microbioom over de tijd en ingedeeld per leeftijdscategorie, gebaseerd op de onderarm: pasgeborene (0-6 mnd), baby (6 mnd-1 jaar), kind (2-12 jaar) en puber/volwassene (14 jaar en ouder).



Mnd = maanden. Figuur gemaakt op basis van Schneider et al. [6].

Net zoals de diversiteit zich ontwikkelt, ontstaat de specificiteit in microbioom per lichaamsregio al een aantal dagen tot weken na de geboorte. Het microbioom, en dus ook de specificiteit per lichaamsregio, is onderhevig aan interne (zoals pH, hydratatie- en zoutgehalte en temperatuur van de huid) en externe factoren (zoals cosmetische producten). Het gebruik van cosmetische producten staat in relatie met leeftijdsgebonden en lichaamsregio-specifieke veranderingen in het microbioom [6,9]. Het gelaat en de scalp, ook wel seborroïsche huid, bevat voornamelijk *Staphylococcus*, *β-Proteobacteria* en *Corynebacteria*. Een droge huid, gevoelig voor het ontstaan van eczeem, bevat voornamelijk *Flavobacteriales*, *Cutibacterium*, *β-Proteobacteria* en *Corynebacterium* [6]. Specificiteit per lichaamsregio is niet alleen terug te zien in het bacteriële microbioom, maar ook in de schimmels en gisten; het mycobioom. Binnen het mycobioom is *Malassezia* de meest voorkomende gist op alle lichaamsdelen. Bij volwassenen wordt de grootste diversiteit aan microbioom gezien op de voeten (*Aspergillus*, *Crypto-*

*coccus*, *Rhodotorula* en *Epicoccum*) [12]. De meest voorkomende virale microben op de huid zijn de *Circoviridae*, *Polyomaviridae* en *Papillomaviridae* [13].

### Veranderingen in het cutane microbioom bij constitutioneel eczeem

Er zijn verschillende factoren die bijdragen aan het ontstaan van CE, zoals mutaties in het filaggrinegen, microbiële dysbiose en epidermale barrièredisfunctie. Deze factoren zijn tevens geassocieerd met de ziekteactiviteit. Het filaggrine-eiwit zorgt voor het vasthouden van water in de epidermis en voorkomt het binnendringen van pathogenen. Een mutatie in dit gen leidt tot uitdroging van de huid, wat net als epidermale barrièredisfunctie, een predisponerende factor is voor het ontstaan van CE. Microbiële dysbiose uit zich in een verminderde diversiteit van het cutane microbioom [5]. In verschillende studies is gevonden dat de microbiële diversiteit in lesionale huid significant lager is vergeleken met non-lesionale huid. Deze diversiteit neemt verder af tijdens CE-exacerbaties. *Staphylo-*



*coccus aureus* (*S. aureus*) is de dominante microbe bij CE en het voorkomen ervan is geassocieerd met de ernst van CE [6]. In een grote meta-analyse werd gevonden dat 70 procent van de CE-patiënten *S. aureus* bij zich draagt op de lesionale huid, waar dit voor non-lesionale huid rond 39 procent ligt [14]. Kong et al. toonde aan dat de hoeveelheid *S. aureus* op lesionale huid tijdens een eczeem-exacerbatie tot wel 10 keer verhoogd is [15]. Als gevolg hiervan werd een relatieve afname gezien van commensale bacteriën zoals *Streptococcus*, *Cutibacterium*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, en dat dit ten koste gaat van de microbiële diversiteit [15-17].

Naast *S. aureus* worden ook andere soorten binnen het genus *Staphylococcus* in toegenomen hoeveelheid bij CE-patiënten op de huid gezien, zoals *S. epidermidis* en *S. hominis*. Ten opzichte van *S. aureus* zijn deze microben echter in relatief lage hoeveelheid aanwezig [17]. Een microbe die bij CE-patiënten juist in mindere mate wordt teruggezien, is de *Cutibacterium acnes*, hetgeen negatief gecorreleerd is aan de ziekteactiviteit van CE [16]. Daarnaast wordt binnen het mycobiom bij CE verhoogde aanwezigheid gezien van *Aspergillus*, *Candida albicans* en *Cryptococcus diffluens*, en wordt *Malassezia* juist in lagere hoeveelheid teruggevonden op de huid [17]. Tot op heden is onbekend of de verandering van het cutane microbiom juist oorzaak of gevolg is van CE (-exacerbaties).

Het nasale microbiom speelt ook een rol in de pathogenese van CE. Patiënten met CE zijn gemiddeld vijf keer zo vaak drager van *S. aureus* in de neus als mensen zonder CE [14]. In de studie van Lebon et al. werd gevonden dat kolonisatie van *S. aureus* in de neus op een leeftijd van zes maanden en frequente kolonisatie tijdens het eerste levensjaar geassocieerd zijn met CE en de ernst ervan [18]. Deze bevinding werd ondersteund door een latere studie van Totte et al., waarin een significante associatie tussen het nasale microbiom en ziekteactiviteit werd gevonden [19]. De neus kan mogelijk een reservoir vormen voor *S. aureus*, van waaruit zelfcontaminatie van de neus naar de huid en/of andersom kan plaatsvinden. Niettemin is het cutane microbiom sterker geassocieerd met de ernst van CE dan het nasale microbiom [19].

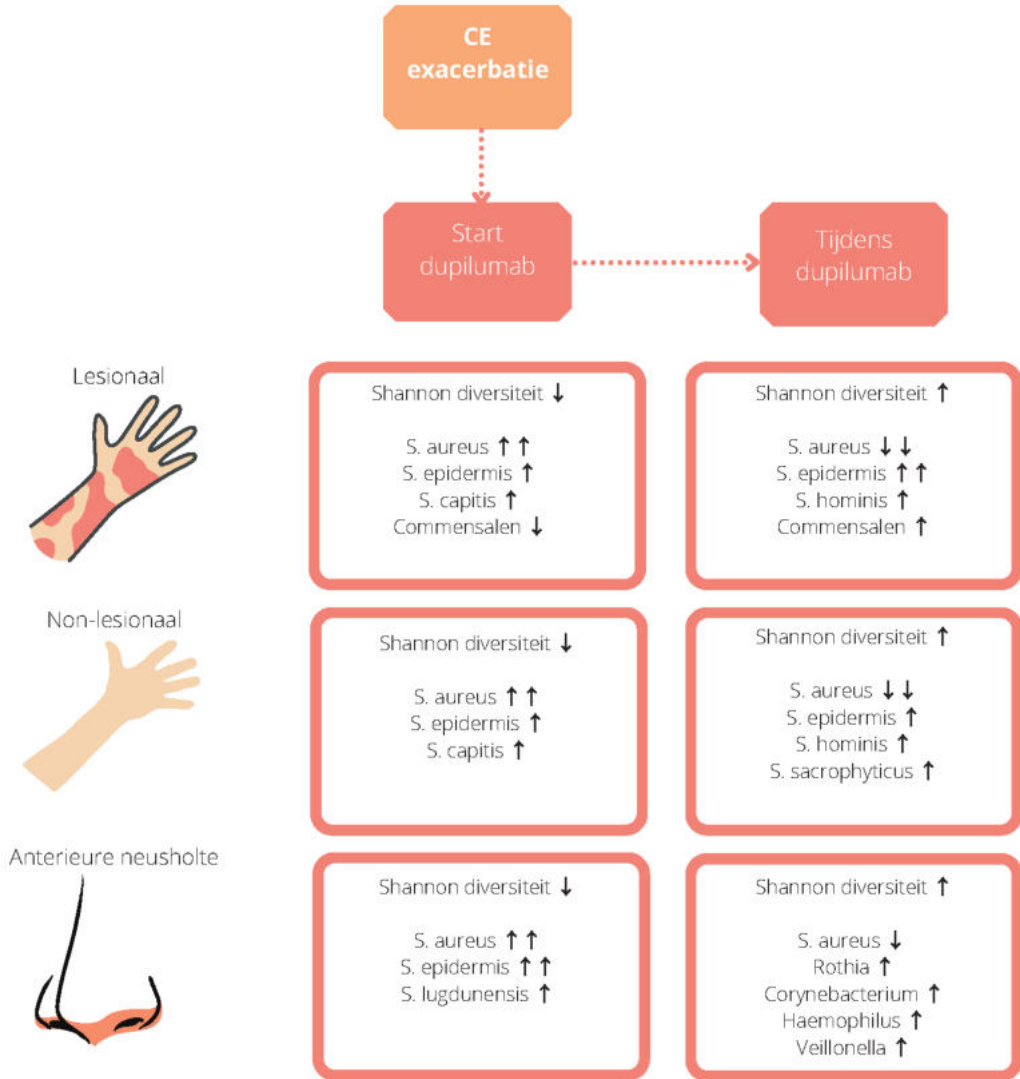
## Dupilumab in de behandeling van constitutioneel eczeem

Door de binding aan de IL-4R $\alpha$  remt dupilumab de productie van cytokines IL-4 en IL-13 [4]. Deze Th2-cytokines spelen een belangrijke rol in de pathogenese van CE. Remming van IL-4/13 leidt tot stimulatie van epidermale differentiatie, lipidensynthese, AMP-productie en remming van epidermale hyperplasie en spongiose. Hierdoor kan de huid minder makkelijk worden gekoloniseerd met *S. aureus* [20]. In Nederland zijn er twee registers waarin patiënten met matig-ernstig CE worden vervolgd tijdens hun behandeling met dupilumab, namelijk het BioDay-register en Treat Nederland [21,22]. In een studie van Ariëns et al. waarin 210 patiënten uit het Nederlandse BioDay-register met dupilumabbehandeling gedurende een jaar werden vervolgd, werd gezien dat 76,6 procent van de patiënten 75 procent verbetering behaalde in hun ziekteactiviteit op basis van de Eczema Area and Severity Index (EASI). Tevens blijkt dupilumab een gunstig veiligheidsprofiel te hebben [23].

## De invloed van dupilumab op het cutane microbiom

Tot op heden zijn er drie studies gepubliceerd over de invloed van dupilumabbehandeling op het cutane microbiom. De studie van Callawaert et al. heeft bij 54 matig-ernstig CE-patiënten (n = 27 met dupilumabbehandeling en n = 27 met placebo) gekeken naar de effecten van dupilumab tijdens de eerste 16 behandelweken. Bij de start van de dupilumabbehandeling werd een verhoogde hoeveelheid *Staphylococcus*, *Corynebacterium* en *Proteobacteria* op de huid aangetroffen. De relatieve aanwezigheid van *S. aureus* verminderde in zowel lesionale als non-lesionale huid tijdens dupilumabbehandeling, waarbij de grootste afname werd gezien in lesionale huid. Deze vermindering van *S. aureus* werd al gezien na vier weken behandeling. Tevens werd een verbetering in de Shannondiversiteit gezien; dit is een index die de soortenrijkdom en hun verdeling in diversiteit aangeeft. Tevens werd bevestigd dat een verhoogde microbiële diversiteit geassocieerd is met een relatief lage hoeveelheid *S. aureus* op de huid. Daarnaast werd een associatie gezien tussen de afname van de ziekteactiviteitgerelateerde biomarkers 'thymus and activation-regulated chemokine' (TARC) en 'pulmonary and activation-regulated chemokine'

**Figuur 2.** Het lesionale, non-lesionale en nasale microbioom bij de start en tijdens de behandeling met dupilumab. Commensalen: onder andere *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium*, *Propionibacterium*.



Figuur gemaakt op basis van Callewaert et al. [24], Olesen et al. [25] en Lee et al. [26].

(PARC) en de toename van microbiële diversiteit [24]. De studie van Olesen et al. (n = 27 met dupilumabbehandeling en n = 17 met topicale behandeling, azathioprine of methotrexaat), vond vergelijkbare resultaten. Zij lieten zien dat de hoeveelheid *S. aureus* op de huid omgekeerd evenredig was met de aanwezigheid van *S. epidermis* en *S. hominis*, hetgeen geassocieerd is met matig-ernstig dan wel mild eczeem. Interessant is dat er geen verschil in het cutane microbioom werd gezien tussen patiënten met en zonder filaggrine-mutatie [25]. Bovenstaande bevindingen werden bevestigd in de studie van Lee et al. (n = 10 met dupilumabbehandeling) [26].

Het effect van dupilumab op het nasale microbioom werd ook onderzocht; de Shannondiversiteit nam toe tijdens behandeling, waarbij *Rothia*, *Corynebacterium*, *Haemophilus* en *Veillonella* in toegenomen hoeveelheid werden gevonden. Een trend werd gezien in verminderde aanwezigheid van *Staphylococcus*, dit verschil was echter niet significant [25]. Er zijn zeer beperkte onderzoeksgegevens beschikbaar over het effect van tralokinumab - de tweede beschikbare biological (een IL-13 monoklonaal antilichaam) voor de behandeling van CE - op het cutane microbioom. Gevonden werd dat ook tralokinumab zorgt voor significante afname van *S. aureus*-kolonisatie [27].

Naast positieve effecten, heeft dupilumab mogelijk ook een negatief effect op het cutane microbioom. Sinds dupilumab beschikbaar is als behandeling voor CE in de dagelijkse praktijk, worden steeds meer casuïstische series gepubliceerd over rosacea en 'head neck dermatitis' (HND) als bijwerking van dupilumab, waarbij de incidentie oploopt tot 11 procent [28]. Gedacht wordt dat dupilumab mogelijk leidt tot een verandering in het immuunsysteem waarbij de Th2-gemedieerde immuunrespons verschuift naar een Th1/Th17-dominante respons. Als gevolg hiervan kunnen Th1/Th17-gedreven huidziektes zoals rosacea, HND en psoriasis ontstaan. In muizen is aangetoond dat een verstoring in de Th2-gemedieerde respons geassocieerd is met proliferatie van demodexmijten, wat weer geassocieerd is met het ontstaan van rosacea [29]. Het ontstaan van HND, dat sterk geassocieerd is met *Malassezia furfur*, is daarmee niet direct te verklaren. Eerder werd verondersteld dat dit een Th2-gedreven ziekte is [29]. De recente studie van Sparber et al. met muizen liet

echter zien dat *Malassezia furfur* Th17-gedreven is en daardoor inflammatie van de huid induceert [30]. Door verschuiving van een Th2- naar Th1/Th17-respons, versterkt dupilumabbehandeling mogelijk deze Th17-geïnduceerde huidinflammatie [29].

## Conclusie

De ontwikkeling van het cutane microbioom begint bij de geboorte waarbij een relatief homogeen microbioom zich ontwikkelt tot een heterogeen en stabiel microbioom tijdens de volwassen leeftijd. Het cutane microbioom is voor elk individu uniek en toont lichaamsregiospecificiteit. Microbiële dysbiose van zowel het cutane als nasale microbioom speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling en ziekteactiviteit van CE. Het microbioom van CE-patiënten laat een verminderde microbiële diversiteit zien, met afname van commensale bacteriën en significante toename van onder andere *S. aureus*. Deze veranderingen zijn geassocieerd met de ziekteactiviteit van CE. Dupilumabbehandeling blijkt een evident effect te hebben op zowel het cutane als het nasale microbioom, waarbij significante verbetering optreedt van de microbiële diversiteit, significante afname is van onder andere *S. aureus* en toename is van gewenste commensale bacteriën. De bij CE passende microbiële dysbiose evenals epidermale barrièrefunctie wordt door dupilumab hersteld en ziekteactiviteit wordt geremd. Een dupilumab-geïnduceerde verschuiving van een Th2- naar Th1/Th17-dominante respons, kan echter leiden tot huidziektes zoals rosacea, HND of psoriasis. Meer studies naar het effect van nieuwe behandelingen voor CE op het cutane microbioom, zoals tralokinumab en JAK-remmers, zijn nodig om beter inzicht te krijgen in de pathofysiologie en mogelijke bijwerkingen, om zo patiënten optimaal te kunnen behandelen.

## Referenties

1. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018;73:1284-93.
2. Bologna JL, Schaffer JV, Jorizzo JL. *Dermatology - third edition*. New Haven: Elsevier Saunders; 2012.P203-216.
3. Birdi G, Cooke R, Knibb RC. Impact of atopic dermatitis on quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2020;59:e75-e91.
4. Ariëns LFM, van der Schaff J, Bakker DS, et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;75:116-26.

5. Czarnecki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Skin barrier and immune dysregulation in 10 atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:371-9.
6. Schneider AM, Nelson AM. Skin microbiota: Friend or foe in pediatric skin health and skin disease. *Pediatric Dermatology*. 2019;36:815-22.
7. Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324:1190-2.
8. Kong HH. Details matter: designing skin microbiome studies. *J Invest Dermatol*. 2016;136:900-2.
9. Pammi M, O'Brien JL, Ajami NJ, et al. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant: a prospective longitudinal study. *Wilson BA, ed. PLoS ONE*. 2017;12:e0176669.
10. Younge NE, Araújo Pérez F, Brandon D, Seed PC. Early-life skin microbiota in hospitalized preterm and full-term infants. *Microbiome*. 2018;6:98.
11. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:11971-5.
12. Jo JH, Deming C, Kennedy EA, et al. Diverse human skin fungal communities in children converge in adulthood. *J Invest Dermatol*. 2016;136:2356-63.
13. Foulongne V, Sauvage V, Hebert C, et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS ONE*. 2012;7:e38499.
14. Totte JE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175:687-95.
15. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22:850-9.
16. Shi B, Bangayan NJ, Curd E, Taylor PA, Leung DYM, Li H. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1233-6.
17. Bjerre RD, Bandier J, Skov L, et al. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2017;177:1272-8.
18. Lebon A, About JA, Verbrugh HA, et al. Role of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in atopic dermatitis in infants: the Generation R Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:745-9.
19. Totte JE, Pardo LM, Fieten KB, et al. Nasal and skin microbiomes are associated with disease severity in paediatric atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;181:796-804.
20. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiahi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *JAAD*. 2018;78:28-36.
21. BioDay Registry. [www.bioday.nl](http://www.bioday.nl).
22. Treat register Nederland. [www.treatregister.nl](http://www.treatregister.nl).
23. Ariens LFM, Van der Schaff J, Spekhorst LS, et al. Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1000-9.
24. Callewaert C, Nakatsuij T, Knight R, et al. IL-4Ra Blockade by Dupilumab Decreases *Staphylococcus aureus* Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis. *J of Invest Dermatol*. 2020;140:191-202.
25. Olesen CM, Ingham AC, Thomsen SF, et al. Changes in Skin and Nasal Microbiome and Staphylococcal Species Following Treatment of Atopic Dermatitis with Dupilumab. *Microorganisms*. 2021;9:1487.
26. Lee SJ, Kim SE, Shin KO, Park K, Lee SE. Dupilumab Therapy Improves Stratum Corneum Hydration and Skin Dysbiosis in Patients With Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13:762-75.
27. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021;184:437-49.
28. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM. Characterizing dupilumab facial redness: A multi-institution retrospective medical record review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:230-2.
29. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1339-47.
30. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, et al. The Skin Commensal Yeast *Malassezia* Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2019;25:389-403.

# De opkomst van *T. mentagrophytes* ITS-genotype VIII/*T. indotineae*

Jochem Buil, Thijs Bosch, Eelco Meijer, Willem Melchers, Paul Verweij

## Samenvatting

Terbinafineresistentie bij *Trichophyton*-species werd tot op heden slechts sporadisch gesignaleerd. Recentelijk komen er echter verschillende signalen naar buiten dat gevoeligheid voor terbinafine niet meer vanzelfsprekend is. Er is een nieuwe soort geïdentificeerd, die behoort tot het *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale*-speciescomplex en in veel gevallen resistent is voor terbinafine. Deze soort, ook wel *T. mentagrophytes* met ITS-genotype VIII ofwel *T. indotineae* genoemd, is ontdekt in India, waar het inmiddels de meest voorkomende verwekker is van tinea corporis. Deze soort verspreidt zich nu ook razendsnel richting Europa.

## Summary

Until recently, terbinafine resistance was uncommon in *Trichophyton* species. However, the prevalence of terbinafine resistance seems to be increasing. A new species belonging to the *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale* species complex identified as *T. mentagrophytes* with ITS-genotype VIII, also known as *T. indotineae*, is detected in India. This species has become the most common cause of tinea corporis in India and is now spreading to Europe.

## Introductie

Over het algemeen wordt ervan uitgegaan dat antifungale resistentie bij dermatofyten ongewoon is [1]. Recent zijn er echter signalen dat in-vitro-gevoeligheid niet meer vanzelfsprekend is. Sinds 2018 zijn er verontrustende berichten dat er een hoge mate van terbinafineresistentie wordt gevonden in India bij een specifieke clade uit het *Trichophyton mentagrophytes/interdigitale*-speciescomplex (SC). Inmiddels is deze clade geïdentificeerd als een *T. mentagrophytes* met een ITS-genotype VIII en is er voorgesteld om deze clade aan te duiden met *T.*

*indotineae* [2]. Epidemiologische studies uit onder andere Duitsland, Frankrijk en België tonen aan dat deze soort zich nu ook heeft verspreid naar Europa [3-6]; ook in Nederland is inmiddels een geval geïdentificeerd (signaleringsoverleg RIVM 3687, 26-08-2021). In dit artikel wordt de opkomst van *T. indotineae* beschreven.

## *T. mentagrophytes* ITS-genotype VIII/*Trichophyton indotineae*

In 2018 werden de bevindingen van een derdelijns-centrum uit Chandigarh in India gepubliceerd, waar de onderzoekers bij 88 van de 195 patiënten met een vermoeden op een dermatofytose een *T. interdigitale* konden kweken. Bij 15 van de 88 (17 procent) *T. interdigitale*-isolaten werden verhoogde MIC's voor terbinafine gevonden [7]. Vrijwel gelijktijdig werd een studie uit New Delhi in India gepubliceerd, waarin de auteurs bij 32 procent van de *T. interdigitale*-isolaten verhoogde terbinafine MIC's vonden [8].

Later werd duidelijk dat de terbinafineresistente stammen die initieel waren geïdentificeerd als *T. interdigitale*, een afzonderlijke clade uit het *T. mentagrophytes/interdigitale* SC vormden met een specifiek ITS-genotype. Sindsdien werden deze isolaten aangeduid met *T. mentagrophytes* ITS-genotype VIII. In 2020 werden twee patiënten uit Japan

Radboudumc, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie; Radboudumc-CWZ Expertisecentrum Schimmelinfecties, Nijmegen; J.B. Buil, arts-microbioloog, E.F.J. Meijer, arts-microbioloog in opleiding, W.J.G. Melchers, medisch moleculair bioloog, P.E. Verweij, arts-microbioloog, hoogleraar klinische mycologie. Centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en laboratorium Surveillance, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven, P.E. Verweij, arts-microbioloog, T. Bosch, onderzoeker. Correspondentieadres: J.B. Buil (jochem.buil@radboudumc.nl).



beschreven bij wie ook een terbinafineresistent *T. mentagrophytes* genotype VIII werd gevonden. Op basis van de specifieke klinische verschijnselen die de patiënten hadden, in combinatie met een afwijkend ITS-genotype en afwijkende groeikarakteristieken in vergelijking met andere soorten uit het *T. mentagrophytes/interdigitale* SC, stelden de auteurs voor om deze *T. mentagrophytes* genotype VIII aan te duiden als afzonderlijke soort, namelijk *T. indotineae* [2]. Inmiddels is het duidelijk dat *T. rubrum* in India van zijn troon wordt gestoten door *T. indotineae* als meest voorkomende verwekker van tinea corporis [9]. Het klinisch beeld van *T. indotineae* verschilt met het beeld dat wordt gezien bij *T. rubrum* of *T. interdigitale*. Tinea unguium, dat voornamelijk wordt veroorzaakt door *T. rubrum*, wordt vrijwel niet gezien bij *T. indotineae*, maar geeft juist voornamelijk tinea faciei en/of tinea cruris, waarbij grote oppervlakten zijn aangedaan met een sterke immunologische reactie [10].

### **T. indotineae in Europa**

In de afgelopen jaren werd *T. indotineae* ook regelmatig aangetroffen in Europa, waaronder in Duitsland, Griekenland, Zwitserland, Frankrijk, Denemarken, Finland en Nederland [3-6,11-14]. De publicaties uit Frankrijk geven de huidige situatie goed weer. Zo werden in 2018 en 2019 in een ziekenhuis in Parijs 2229 patiënten gezien met een dermatofytose. Bij 350 patiënten werd een dermatofyt uit het *T. mentagrophytes/interdigitale* SC gekweekt. Bij zeven patiënten was er klinisch falen op terbinafine. Deze zeven isolaten werden alle geïdentificeerd als *T. indotineae*, en gevoeligheidsbepaling toonde verminderde gevoeligheid voor terbinafine. Aangezien de rest van de 350 dermatofyten niet moleculair was geïdentificeerd, op enkele controlestammen na, is het niet duidelijk welk percentage van de *T. indotineae* daadwerkelijk resistent is voor terbinafine. Opvallend is dat de zeven patiënten met *T. indotineae* een epidemiologische link hadden met het Indische subcontinent, ofwel als recente immigrant ofwel door recente reizen terug naar het gebied. De patiënten hadden diverse grote laesies waarbij de liezen, romp, oksels en ledematen en gezicht waren aangedaan, terwijl de extremiteiten en nagels gespaard waren gebleven (foto's rechts) [3].

Simultaan werd een tweede studie gepubliceerd uit Frankrijk die 10 patiënten beschreef met een ernstige tinea corporis of tinea cruris. De zeven stammen die

moleculair waren geïdentificeerd bleken alle *T. indotineae* te betreffen. Ook deze patiënten hadden een epidemiologische link met het Indische subcontinent. Acht patiënten kwamen uit Bangladesh, één patiënt kwam uit India en één patiënt uit Myanmar [4]. Ook andere publicaties uit Europa, Canada en Japan tonen dat veel patiënten in Europa met *T. indotineae* migranten zijn, ofwel een reisgeschiedenis hadden naar India, Bangladesh, Pakistan, Bahrein, Libië, Saudi-Arabië, of Thailand [3,4,6].

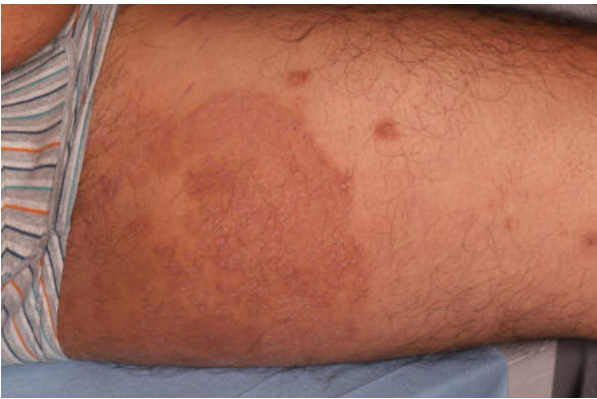
Hoewel zeldzaam is er ook een vermoeden van lokale verspreiding in Europa. Een recente studie uit Frankrijk toont dat *T. indotineae* ook bij de autochtone populatie kan voorkomen. Drie van de zes patiënten die werden beschreven waren niet buiten Frankrijk geweest en hadden geen migratieachtergrond [5]. Dit zou er dus op kunnen wijzen dat er lokale transmissie heeft plaatsgevonden. In tabel 1 (zie pagina 170) is een overzicht gegeven van de epidemiologische link van de patiënten die zijn geïdentificeerd met een *T. indotineae*.

Retrospectief lijkt *T. indotineae* al ruim voor 2018 infecties te veroorzaken. Analyse van ITS-sequenties die waren verkregen uit de NCBI GENBANK-database, toont dat *T. indotineae* al aanwezig was in India, Australië, Iran en Oman in de periode tussen 2004 en 2013 [4]. Moleculair onderzoek uit Duitsland toonde ook al een eerdere aanwezigheid van *T. indotineae* in Duitsland. Het eerste isolaat dateerde al van 2011.

### **Bij foto's (rechts)**

*Typische laesies van een infectie met T. indotineae bij een 27-jarige patiënt afkomstig uit Frankrijk. De patiënt had in 2018 gereisd door Thailand en zes maanden nadien merkte hij de eerste laesies op. De afwijkingen werden initieel foutief gediagnosticeerd als afwijkingen bij scabiës en later als psoriasis, waarvoor hij topicale corticosteroiden had gekregen. In 2021 werd hij gezien in de polikliniek Dermatologie van het Hôpital Saint-Louis in Parijs, waar een infectie met T. indotineae werd aangetoond. SQLE-sequentieanalyse toonde een L397F-mutatie. De patiënt is succesvol behandeld met 200 mg 1dd itraconazole. Zijn broer was later ook geïnfecteerd. Zijn laesies waren minder uitgebreid.*

*De foto's zijn aangeleverd door Sarah Dellière (Parasitology/Mycology - Hôpital Saint-Louis) en Estelle Charvet (Dermatology Hôpital Saint-Louis), met instemming van de patiënt.*



**Tabel 1.** Afkomst van patiënten bij wie een *T. indotineae* werd geïdentificeerd.

Land	Aantal	Afkomst/reisgeschiedenis	Lokale transmissie	Commentaar
Zwitserland [26]	1	1x India		
Duitsland [16]	1	1x Bahrein		
Japan [2]	2	1x Nepal 1x India		
Duitsland [27]	3	2x India, 1x Jemen		
Zwitserland [11]	11	3x India, 1 Bangladesh, 1x Thailand		2x Europese afkomst, geen reisgeschiedenis vermeld; 3x afkomst niet vermeld.
Griekenland [14]	9	1x Iran, 1x Syrië		6x Griekenland, geen reisgeschiedenis vermeld; 1x afkomst niet vermeld.
Frankrijk [5]	6	3x India	3 patiënten zonder reisgeschiedenis/buitenlandse afkomst.	
Denemarken [12]	7			7x reisgeschiedenis/afkomst niet vermeld
Canada [28]	8	7x India, 1x Thailand		
Frankrijk [3]	11	3x Bangladesh, 1x Sri Lanka, 3x India		
Frankrijk [4]	7	6x Bangladesh, 1x Myanmar		

Deze patiënten in Duitsland hadden ook een reisgeschiedenis naar India. Opvallend is dat deze stammen wel gevoelig waren voor terbinafine, terwijl ze juist een iets verhoogde MIC hadden voor azolen [15].

Niet alle *T. indotineae*-isolaten zijn resistent voor terbinafine. In India was 71,3 procent van de 279 isolaten terbinafineresistent, in Iran 71,8 procent van 32 isolaten, terwijl slechts 50 procent van de 29 en 57,1 procent van de zeven isolaten resistent was in Duitsland en Frankrijk [4]. Een volledig overzicht is gegeven in *figuur 1* (zie pagina 171). Terbinafineresistentie bij *T. indotineae* wordt voornamelijk veroorzaakt door Leu393Ser- en Phe397 Leu-mutaties in het SQLE-gen [2,3,6-8].

### Kruisresistentie

Een deel van de *T. indotineae*-isolaten toont niet alleen resistentie voor terbinafine maar ook voor azolen [7-9,13,16,17]. Deze resistentie voor azolen wordt niet veroorzaakt door de SNP's in het SQLE-gen die terbinafineresistentie veroorzaken, maar meestal door SNP's in het Erg11B-gen [13]. Naast de Erg11B-mutaties worden er ook stammen gevonden die een

verminderde gevoeligheid hebben voor azolen waarbij er wel een mutatie wordt gevonden in het SQLE-gen. Stammen met deze Ala449Thr-substitutie in SQLE hebben een iets hogere MIC voor azolen in vergelijking met isolaten zonder deze Ala449Thr-substitutie, terwijl deze mutaties zowel in terbinafinegevoelige als in terbinafineresistente stammen worden gevonden [9].

### Klinische implicaties van terbinafineresistentie

Het is niet duidelijk in welke mate *T. indotineae* aanwezig is in Nederland. Er vindt geen epidemiologisch surveillanceonderzoek plaats voor dermatofyten, laat staan specifiek voor *T. indotineae*. Wel is duidelijk dat in vitro gevonden verhoogde MIC's voor terbinafine geassocieerd zijn met een verhoogde kans op falen bij behandeling met terbinafine [18]. Indien resistentie wordt aangetoond, wordt geadviseerd te beginnen met een alternatieve antifungale behandeling. Als het een milde infectie van de huid betreft, kan er worden uitgeweken naar een topicaal middel van een andere geneesmiddelgroep. Beschikbaar zijn een lokaal imidazoolderivaat zoals clotrimazol, ketoconazol, miconazol of sulconazol; mocht dat niet werken, dan kan ciclopirox worden

overwogen [1]. Bij ernstige infecties waarbij terbinafineresistentie is aangetoond of wordt vermoed, kan gestart worden met itraconazol, hoewel het ophogen van de terbinafine-dosering naar 2 x 250 mg/dag ook wordt gesuggereerd door enkele auteurs [19]. Daarnaast kan bij ernstige gevallen systemische therapie worden gecombineerd met topicale behandeling, waarbij ciclopirox en miconazol of sertoconazol als opties worden gegeven [19]. Bewijs voor effectiviteit van combinatietherapie is er echter niet [15]. De beste behandeloptie bij verminderde gevoeligheid voor zowel terbinafine als azolen is niet bekend.

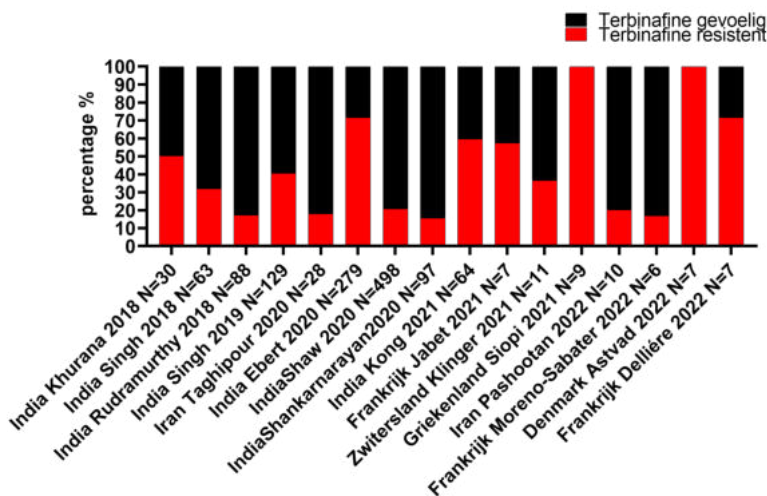
### Identificatie van *T. indotineae*

*T. indotineae* is met microscopie en groei-karakteristieken niet betrouwbaar te onderscheiden van andere species in het *T. mentagrophytes/interdigitale* SC. De stam groeit op Sabouraud dextrose-agar als een witte kolonie met een geel tot zwart pigment op de achterzijde. De microconidia zijn traanvormig en er kunnen spiraalvormige hyfen

worden gezien. De dunwandige macroconidia zijn sigaarvormig en bevatten drie tot vier segmenten [2]. *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale* en *T. indotineae* verschillen slechts op basis van minimale verschillen in de pigmentatie aan de achterzijde van de kolonie. *T. interdigitale* is bruin/okerkleurig, *T. interdigitale var. nodulare* juist meer gelig, *T. mentagrophytes* bruin/oker tot lichtbruin en *T. indotineae* heeft lichtbruine tot geel/oranje pigmentatie [20].

Ook genetisch zijn er veel overeenkomsten met de andere species in het *T. mentagrophytes/interdigitale* SC. De volledige ITS-regio (ITS1, 5.8s ITS2) van het ribosomale RNA vertoont voor 97,5 tot 99,5 procent overeenkomst met andere leden van het complex [2]. Hierdoor zullen (commerciële) PCR-testen *T. indotineae* detecteren als onderdeel van maar niet onderscheiden van het *T. mentagrophytes/T. interdigitale* SC. Momenteel is er nog geen (commerciële) PCR-test ontwikkeld waarmee het *T. indotineae* specifiek kan worden onderscheiden. Met malditof kan het soort wel geïdentificeerd worden, mits er gebruik wordt gemaakt van een in-house database [21].

Figuur 1. Percentage terbinafineresistentie bij *Trichophyton indotineae*.



Alle studies die resultaten van gevoeligheidsbepaling van terbinafine rapporteren en meer dan vijf isolaten hebben gebruikt. Indien er geen definitie voor terbinafineresistentie was gegeven in de studie, is 1 mg/l gebruikt als afkappunt voor resistentie [3-5,7-9,11,12,14,18,29-32].



Voor betrouwbare identificatie van *T. indotineae* moet er daarom een kweek plaatsvinden, waarna identificatie volgt op basis van sequentieanalyse van het ITS. Aangezien er in de dagelijkse routine vaak geen kweek meer wordt gedaan zullen infecties door *T. indotineae* niet of pas bij uitgebreide analyse na falen op de primaire therapie worden geïdentificeerd als er in een latere instantie wel een kweek wordt ingezet.

## Detectie van terbinafineresistentie bij *T. indotineae*

Voor de detectie van terbinafineresistentie zijn verschillende methoden gebruikt. Recent is er een EUCAST-referentiemethode ontwikkeld [22]. Voor deze bepaling kunnen isolaten worden opgestuurd naar het Radboudumc. Verschillende studies hebben een agarscreeningsmethode gebruikt [5]. Naast fenotypische methoden zou het gehele SQLE-gen kunnen worden gesequenced. Het nadeel van deze methode is dat sommige fenotypisch of klinisch resistente isolaten geen mutaties hebben in dit gen. Daarnaast is er een PCR-methode ontwikkeld om de hotspotregio van het SQLE-gen te sequensen. Zo kunnen de meest voorkomende mutaties ter hoogte van locus Leu393 en Phe397 worden aangetoond [23]. Daarnaast is directe identificatie van mutaties ter plaatste van Leu393 en Phe397 mogelijk door middel met een qPCR-test (DermaGenius) [24]. Zowel de DermaGenius als de sequentiegebaseerde methode voor het detecteren van SQLE-gen kan direct worden uitgevoerd op klinische materialen [24,25].

## Conclusies

*T. indotineae* heeft *T. rubrum* van de troon gestoten als meest voorkomende verwekker van tinea corporis in India en lijkt zich vanuit het Indische subcontinent verder te verspreiden naar onder andere Europa. De mate waarin *T. indotineae* voorkomt in Nederland is niet bekend, maar het lijkt onvermijdelijk dat dit de komende jaren zal toenemen. Men moet bedacht zijn op infecties met *T. indotineae* bij patiënten met een ernstige dermatofytose van met name de romp- en liesregio. Vooral nog is er vaak een epidemiologische link met het Indisch subcontinent maar ook lokale verspreiding is mogelijk, een ontwikkeling die waarschijnlijk zal toenemen. Daarom is het belangrijk dat er inzicht komt in het voorkomen van terbinafineresistentie bij dermatofyten en de verspreiding van *T.*

*indotineae* in het bijzonder, door middel van epidemiologische surveillance.

## Acknowledgments

We bedanken Sarah Dellière (arts-microbioloog, Mycology-Parasitology Department, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris) en Estelle Charvet (dermatoloog, Dermatology Department, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris) voor het beschikbaar stellen van de casus en de foto's van een patiënt met een uitgebreide *T. indotineae*-infectie.

## Referenties

1. Van Baalen J, Claassen N, en GJ, et al. Dermatomyosen. NHG-STANDAARD2022.
2. Kano R, Kimura U, Kakurai M, et al. Trichophyton indotineae sp. nov.: A New Highly Terbinafine-Resistant Anthropophilic Dermatophyte Species. Mycopathologia. 2020;185:947-58.
3. Dellière S, Joannard B, Benderdouche M, et al. Emergence of Difficult-to-Treat Tinea Corporis Caused by Trichophyton mentagrophytes Complex Isolates, Paris, France. Emerg Infect Dis. 2022;28:224-8.
4. Jabet A, Brun S, Normand A-C, et al. Extensive Dermatophytosis Caused by Terbinafine-Resistant Trichophyton indotineae, France. Emerg Infect Dis. 2022;28:229-33.
5. Moreno-Sabater A, Normand A-C, Bidaud A-L, et al. Terbinafine Resistance in Dermatophytes: A French Multicenter Prospective Study. J Fungi (Basel, Switzerland). 2022;8:220.
6. Nenoff P, Verma SB, Ebert A, et al. Spread of Terbinafine-Resistant Trichophyton mentagrophytes Type VIII (India) in Germany-"The Tip of the Iceberg?". J Fungi (Basel). 2020;5:6(4).
7. Rudramurthy SM, Shankararayan SA, Dogra S, et al. Mutation in the Squalene Epoxidase Gene of Trichophyton interdigitale and Trichophyton rubrum Associated with Allylamine Resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(5).
8. Singh A, Masih A, Khurana A, et al. High terbinafine resistance in Trichophyton interdigitale isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. Mycoses. 2018;61:477-84.
9. Ebert A, Monod M, Salamin K, et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. Mycoses. 2020;63:717-28.
10. Taghipour S, Pchelin IM, Zarei Mahmoudabadi A, et al. Trichophyton mentagrophytes and T interdigitale genotypes are associated with particular geographic areas and clinical manifestations. Mycoses. 2019;62:1084-91.
11. Klinger M, Theiler M, Bosshard PP. Epidemiological and clinical aspects of Trichophyton mentagrophytes/Trichophyton interdigitale infections in the Zurich area: a retrospective study using genotyping. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35:1017-25.
12. Astvad KMT, Hare RK, Jørgensen KM, et al. Increasing Terbinafine Resistance in Danish Trichophyton Isolates 2019-2020. J Fungi (Basel). 2022;8(2).
13. Burmester A, Hipler UC, Elsner P, et al. Point mutations in the squalene epoxidase erg1 and sterol 14- $\alpha$  demethylase erg11 gene of T indotineae isolates indicate that the resistant mutant strains evolved independently. Mycoses. 2022;65:97-102.



14. Siopi M, Efstathiou I, Theodoropoulos K, et al. Molecular Epidemiology and Antifungal Susceptibility of Trichophyton Isolates in Greece: Emergence of Terbinafine-Resistant Trichophytonmentagrophytes Type VIII Locally and Globally. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(6).
15. Brescini L, Fioriti S, Morroni G, et al. Antifungal Combinations in Dermatophytes. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(9).
16. Stüb A, Uhrlaß S, Ludes A, et al. [Extensive tinea corporis due to a terbinafine-resistant Trichophyton mentagrophytes isolate of the Indian genotype in a young infant from Bahrain in Germany]. *Hautarzt*. 2019;70:888-96.
17. Burmester A, Hipler UC, Uhrlaß S, et al. Indian Trichophyton mentagrophytes squalene epoxidase erg1 double mutants show high proportion of combined fluconazole and terbinafine resistance. *Mycoses*. 2020 Jul 29.
18. Khurana A, Masih A, Chowdhary A, et al. Correlation of In Vitro Susceptibility Based on MICs and Squalene Epoxidase Mutations with Clinical Response to Terbinafine in Patients with Tinea Corporis/Cruris. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(12).
19. Sacheli R, Hayette MP. Antifungal Resistance in Dermatophytes: Genetic Considerations, Clinical Presentations and Alternative Therapies. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(11).
20. Tang C, Kong X, Ahmed SA, et al. Taxonomy of the Trichophyton mentagrophytes/T. interdigitale Species Complex Harboring the Highly Virulent, Multiresistant Genotype T. indotineae. *Mycopathologia*. 2021;186:315-26.
21. Normand, AC, Moreno-Sabater, A, Jabet, A, et al R. MALDI-TOF Mass Spectrometry Online Identification of Trichophyton indotineae Using the MSI-2 Application. *J. Fungi*. 2022;8:110.
22. Arendrup MC, Jørgensen KM, Guinea J, et al. Multicentre validation of a EUCAST method for the antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:1807-19.
22. Kano R, Noguchi H, Harada K, et al. Rapid Molecular Detection of Terbinafine-resistant Dermatophytes. *Med Mycol J*. 2021;62:41-4.
24. Singh A, Singh P, Dingemans G, et al. Evaluation of DermaGenius® resistance real-time polymerase chain reaction for rapid detection of terbinafine-resistant Trichophyton species. *Mycoses*. 2021;64:721-6.
25. Burmester A, Hipler UC, Hensche R, et al. Point mutations in the squalene epoxidase gene of Indian ITS genotype VIII T. mentagrophytes identified after DNA isolation from infected scales. *Med Mycol Case Rep*. 2019;26:23-4.
26. Hsieh A, Quenan S, Riat A, et al. A new mutation in the SQLE gene of Trichophyton mentagrophytes associated to terbinafine resistance in a couple with disseminated tinea corporis. *J Mycol Med*. 2019;29:352-5.
27. Brasch J, Gräser Y, Beck-Jendroscheck V, et al. "Indian" strains of Trichophyton mentagrophytes with reduced itraconazole susceptibility in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19:1723-7.
28. Posso-De Los Rios CJ, Tadros E, Summerbell RC, et al. Terbinafine Resistant Trichophyton Indotineae Isolated in Patients with Superficial Dermatophyte Infection in Canadian Patients. *J Cutan Med Surg*. 2022:12034754221077891.
29. Singh A, Masih A, Monroy-Nieto J, et al. A unique multidrug-resistant clonal Trichophyton population distinct from Trichophyton mentagrophytes/Trichophyton interdigitale complex causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile. *Fungal Genet Biol*. 2019;133:103266.
30. Kong X, Tang C, Singh A, et al. Antifungal Susceptibility and Mutations in the Squalene Epoxidase Gene in Dermatophytes of the Trichophyton mentagrophytes Species Complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65:e0005621.
31. Shankararayan SA, Shaw D, Sharma A, et al. Rapid detection of terbinafine resistance in Trichophyton species by Amplified refractory mutation system-polymerase chain reaction. *Sci Rep*. 2020;10:1297.
32. Shaw D, Singh S, Dogra S, et al. MIC and Upper Limit of Wild-Type Distribution for 13 Antifungal Agents against a Trichophyton mentagrophytes-Trichophyton interdigitale Complex of Indian Origin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4).

# BRMO-screening op de (poli)kliniek

Jacqueline Lankelma, Rosa van Mansfeld

## Samenvatting

Recent zijn geluiden opgegaan dat de opbrengst van de BRMO-screeningsvragenlijst niet opweegt tegen de tijd en moeite die erin wordt gestoken. In Amsterdam UMC blijkt de opbrengst van de vragenlijst in de vorm van nieuw gevonden BRMO-dragers poliklinisch vele malen lager dan in de kliniek (*number needed to ask* poliklinisch meer dan 100 keer hoger). Hoewel de compliance met betrekking tot het afnemen van kweken op de polikliniek zeer laag is, zijn daar in recente historie geen uitbraken gesignaleerd. De poliklinische screeningsvragenlijst lijkt dus geen effectieve strategie en de kans lijkt klein dat afschaffen op de polikliniek zal leiden tot een relevante toename van transmissie van BRMO of uitbraken. In klinische setting daarentegen zou in onze dataset het weglaten van de vragenlijst theoretisch kunnen leiden tot een toename van de onverwachte bevindingen van MRSA, CPE en VRE – en daarmee tot potentiële uitbraken. Gezien de omvang die dergelijke uitbraken kunnen aannemen en de kosten die daarmee gemoeid zijn, gaat onze voorkeur uit naar het behouden van de BRMO-screeningsvragenlijst voor de klinische setting.

## Summary

Recent publications have hinted that the yield of the BRMO screening questionnaire in Dutch hospitals does not outweigh the effort that has to be put in. In Amsterdam UMC, we found that the number of newly identified BRMO carriers through screening in the outpatient departments was much lower than in clinical setting (*number needed to ask* more than 100 times higher for outpatients). Even though the compliance in obtaining screening cultures from outpatients is very low, no outbreaks have been observed in these departments. The screening questionnaire appears to be an ineffective strategy in the outpatient department and the risk of a significant increase in BRMO transmission or outbreaks when abandoning it, seems

small. In a clinical setting however our data suggests that abandoning the questionnaire could lead to a significant increase in unexpected findings of MRSA, CPE and VRE and thus potential outbreaks. Considering the scale and costs of such outbreaks, we prefer to retain the questionnaire in the clinical setting.

## Inleiding

Recent verschenen twee artikelen, geschreven door collega's uit het UMC Utrecht en Sint Antonius te Nieuwegein, die het landelijk gebruik van de screeningsvragenlijst met risicofactoren voor bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) ter discussie stelden [1,2]. Zij beredeneerden dat de opbrengst van de vragenlijst, namelijk het identificeren van BRMO-dragers en daarmee voorkómen van transmissie, niet lijkt op te wegen tegen de tijd en moeite die het afnemen van de vragenlijst en instellen van isolatiemaatregelen nu kost. Geënthousiasmeerd door dit initiatief hebben wij de data uit ons eigen ziekenhuis geanalyseerd. Wij vroegen ons af wat de huidige opbrengst van de BRMO-screeningsvragenlijst is voor klinische opnames en de polikliniek. Ook hebben we een overzicht gemaakt van poliklinische contactonderzoeken en uitbraken, om te achterhalen in hoeverre BRMO daar een probleem vormen.

## Methoden

Er werden data verzameld uit het laboratorium-informatiesysteem GLIMS, het elektronisch patiëntendossier EPIC en het archief van de afdeling

Amsterdam UMC, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Amsterdam, J. Lankelma, voormalig aios Medische Microbiologie (huidig: arts-microbioloog, Comicro BV, Hoor), R. van Mansfeld, arts-microbioloog. Correspondentieadres: J.M. Lankelma (j.lankelma@comicro.nl).

Infectiepreventie. Voor de periode 2020-2021 werden de analyses voor heel Amsterdam UMC uitgevoerd, voor de periode 2016-2019 alleen voor de locatie VUmc omdat alleen daar toen al GLIMS in gebruik was.

Er werden data verzameld voor de periodes 16-3-2016 (implementatie EPIC VUmc) tot 1-9-2019 en 19-1-2020 (implementatie GLIMS voor beide locaties Amsterdam UMC) tot 31-12-2021.

Resultaten van BRMO-vragenlijsten werden uit EPIC geëxtraheerd per contact. Geannuleerde en no-showcontacten werden hierbij geëxcludeerd. In onze analyses is geen rekening gehouden met eventueel meerdere vragen die met 'ja' beantwoord werden (bijvoorbeeld veehouder én bekend drager). Op beide locaties van het Amsterdam UMC was het poliklinisch beleid om alleen op zogeheten 'invasieve' poli's de BRMO-screeningsvragenlijst af te nemen (bijvoorbeeld wel KNO maar niet Audiologie). BRMO-vragenlijsten afgenomen op de SEH vallen onder de klinische

**Tabel 1.** BRMO-vragenlijsten voor klinische opnames (inclusief SEH, dagopname en functieafdelingen) en ingevulde ja's in deze vragenlijsten.

	VUmc	AUMC
	2016-2019	2020-2021
<b>Alle toegekende lijsten</b>		
Vragenlijsten	66.380	73.201
Niet ingevuld	49.491	37.342
Iets ingevuld	16.889	35.859
Volledig	15.009	13.155
'Alles nee'	14.959	13.113
<b>Ingevulde ja's</b>		
Bekend drager	202	174
Buitenlandse zorginstelling	152	184
Contactonderzoek	42	43
Huisgenoot	1	18
Vleesdieren	15	21
Dialyse	72	146
Asielzoeker	13	21
Adoptie	1	1
<b>Totaal ja's</b>	<b>498</b>	<b>608</b>

opnames, evenals functieafdelingen en dagopnames. Data uit GLIMS werden geselecteerd op basis van de indicatie BRMO-screening. Uit het archief van Infectiepreventie is een overzicht gemaakt van alle contactonderzoeken en uitbraken op de poliklinieken van VUmc 2016-2019, AMC 2015-2018, heel Amsterdam UMC 2020-2021. Van AMC 2015-2018 zijn weliswaar geen kweekdata beschikbaar, maar hiermee wordt de steekproef met betrekking tot het vóórkomen van uitbraken en contactonderzoeken op de polikliniek een stuk groter.

Op basis van de lokale 'beslisboom non-WMO' valt dit onderzoek niet onder de Wet Medisch Onderzoek; daarom is geen ethische goedkeuring gevraagd bij de medisch-ethische toetsingscommissie.

## Resultaten

### Klinische opnames

In de periode 2016-2019 is in VUmc 25 procent van de 66.380 toegekende BRMO-vragenlijsten voor klinische bezoeken ingevuld (tabel 1). Van de volledig ingevulde vragenlijsten was 99,6 procent ingevuld middels de knop 'Antwoord op alle vragen nee'. Totaal zijn er 498 vragen met een 'ja' beantwoord. In dezelfde periode zijn totaal 668 BRMO-kweeksets (tabel 2, zie pagina 176) afgenomen op een klinische afdeling. Hiervan waren in totaal 182 kweken positief die toebehoorden aan 165 unieke patiënten. Dit betrof 20 bekende BRMO-dragers (12 procent) en 145 patiënten met een nieuw gevonden BRMO (88 procent). Hieronder waren 134 nieuwe bevindingen van Extended Spectrum bètalactamase (ESBL)-producerende of multiresistente (MR) Enterobacterales; negen nieuwe methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en vijf carbapenemase-producerende Enterobacterales (CPE). Ook werden drie multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* (waarvan één ook carbapenemase-producerend) en twee multiresistente *Acinetobacter baumannii*-complex gevonden. De number needed to ask (NNTA) voor een nieuw gevonden BRMO-drager komt hiermee op 116 vragenlijsten (16.889 ingevulde vragenlijsten/145 BRMO-dragers). Nieuwe bevindingen van ESBL's of multiresistente Enterobacterales hebben over het algemeen minder consequenties dan andere BRMO: er wordt in de regel geen contactonderzoek uitgevoerd, er is meestal geen

**Tabel 2.** Afgenomen kweken en nieuwe BRMO-bevindingen bij unieke klinische patiënten. Het totaal aantal nieuwe patiënten is minder dan de som van de BRMO vanwege patiënten die diverse BRMO een eerste keer hadden. Tussen haakjes het percentage van de patiënten met een nieuwe bevinding met die specifieke BRMO.

	VUmc	AUMC
	2016-2019	2020-2021
Afgenomen kweken	1655	1532
Aantal afnamemomenten (complete + incomplete setjes)	668 (494 + 174)	639 (387 + 252)
Positieve kweken	182	234
Totaal nieuwe patiënten	145	110
ESBL/ MR Enterobacterales	134 (92%)	93 (85%)
CPE	5 (3%)	5 (5%)
MRSA	9 (6%)	17 (15%)
VRE	N/A	4 (4%)
<i>Pseudomonas</i>	3 (2%)*	4 (4%)*
<i>Acinetobacter</i>	2 (1%)**	5 (5%)*

N/A: geen data beschikbaar, er werd toen niet op VRE gescreend; \* allen multiresistent, 1 stam ook carbapenemase-producerend; \*\* beiden multiresistent; \*\*\* allen multiresistent, 3 stammen ook carbapenem-resistent, waarvan 2x carbapenemase aangetoond; \*\*\*\* allen multiresistent en carbapenem-resistent, waarvan 4x carbapenemase aangetoond.

hardnekkige verspreiding in de omgeving en de patiënten met een eventuele infectie kunnen nog steeds met bètalactamantibiotica behandeld worden. Als deze daarom buiten beschouwing worden gelaten is de NNTA 16.889/16 = 1056 vragenlijsten. In de periode 2020-2021 was de compliance in heel Amsterdam UMC hoger: 49 procent van de 73.201 toegekende BRMO-vragenlijsten voor klinische bezoeken is ingevuld. In totaal zijn er 608 vragen met een 'ja' beantwoord. In dezelfde periode zijn in totaal 639 keer BRMO-kweken ingestuurd vanaf een klinische afde-

ling. Hiervan waren 234 kweken positief, die toebehoorden aan 164 unieke patiënten. Dit betrof 54 bekende BRMO-dragers (33 procent) en 110 patiënten met nieuwe bevindingen (67 procent). Hieronder waren 93 nieuwe bevindingen van ESBL- of MR Enterobacterales; 17 MRSA, vijf CPE en vier VRE. Ook werden vier multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* aangetoond (waarvan tweemaal carbapenemase-positief) en vijf multiresistente *Acinetobacter spp.* (waarvan viermaal carbapenemase aangetoond). De number needed to ask voor een nieuw gevonden BRMO-drager komt hiermee op 326 (35.859/110). Als patiënten met uitsluitend ESBL's en multiresistente Enterobacterales buiten beschouwing worden gelaten is dat 1237 vragenlijsten (35859/29).

### Polikliniek

In de periode 2016-2019 is in VUmc 13 procent van de 1.942.538 toegekende BRMO-vragenlijsten voor poliklinische bezoeken volledig of gedeeltelijk ingevuld (tabel 3). In totaal waren er 8267 vragen met een 'ja' beantwoord. In dezelfde periode zijn er 185 keer BRMO-kweken aangevraagd op een poliklinische afdeling (tabel 4). Bij maximaal 2,2 procent (185/8267) van de ja-antwoorden is dus een kweek(set) afgenomen. 53 kweken waren positief, toebehorend aan 45 unieke patiënten: negen reeds bekende BRMO-dragers (20 procent) en 36 patiënten met een nieuwe bevinding (80 procent). 31 van de 36 nieuwe bevindingen betroffen uitsluitend ESBL-producerende of multiresistente Enterobacterales. De overige vijf patiënten hadden een CPE, allen na recente opname in een buitenlands ziekenhuis. De NNTA voor één nieuw gevonden BRMO is 7098 vragenlijsten (255.541/36). Als ESBL's en multiresistente Enterobacterales buiten beschouwing worden gelaten – waarvoor op de polikliniek geen andere maatregelen hoeven te worden getroffen dan de basishygiëne-maatregelen – is dat 51.108 vragenlijsten (255.541/5). In 2020-2021 was ook op de polikliniek in Amsterdam UMC de compliance iets hoger: 27 procent van de 1.610.858 toegekende BRMO-vragenlijsten voor polikliniekbezoeken was ingevuld. In totaal waren er 10.004 vragen met een 'ja' beantwoord. In dezelfde periode zijn er 112 keer BRMO-kweken aangevraagd op een poliklinische afdeling: bij maximaal 1,1 procent van mogelijk relevante ja-antwoorden is een (gedeeltelijke) kweekset afgenomen. 36 losse kweken waren positief, behorend aan 25 unieke patiënten:

**Tabel 3.** BRMO-vragenlijsten voor poliklinische bezoeken en ingevulde ja's in deze vragenlijsten.

	VUmc	AUMC
Alle toegekende lijsten	2016-2019	2020-2021
Vragenlijsten	1.942.538	1.610.858
Niet ingevuld	1.686.997	1.163.564
Iets ingevuld	255.541	447.294
Volledig	220.873	189.958
'Alles nee'	220.222	18.9516
Ingevulde ja's		
Bekend drager	2744	2665
Buitenlandse zorginstelling	2698	2563
Contactonderzoek	654	709
Huisgenoot	30	261
Vleesdieren	208	425
Dialyse	1735	3098
Asielzoeker	182	237
Adoptie	16	46
Totaal ja's	8267	10.004

13 reeds bekende BRMO-dragers (52 procent) en 12 patiënten met een nieuwe bevinding (48 procent). Van deze 12 bevindingen betroffen er negen uitsluitend ESBL-producerende of multiresistente Enterobacteriales. Voor de resterende drie patiënten (met respectievelijk MRSA + CPE; VRE + ESBL; carbapenemase-producerende *Acinetobacter* + ESBL) gold dat de orderende afdeling weliswaar een polikliniek was, maar de kweken in werkelijkheid op de SEH waren afgenomen of pre-opname. De NNTA voor één nieuw gevonden BRMO is 37.274 vragenlijsten (447.294/12). Zonder ESBL's en multiresistente Enterobacteriales is dat 149.098 vragenlijsten (447.294/3).

**Tabel 4.** Afgenomen kweken en nieuwe BRMO-bevindingen bij unieke poliklinische patiënten. Voor AUMC 2020-2021 is het totaal aantal nieuwe patiënten minder dan de som van de BRMO vanwege patiënten die diverse BRMO een eerste keer hadden. Tussen haakjes het percentage van de patiënten met een nieuwe bevinding met die specifieke BRMO.

	VUmc	AUMC
	2016-2019	2020-2021
Afgenomen kweken	493	260
Aantal afnamemomenten (complete + incomplete setjes)	185 (150 + 35)	112 (68 + 44)
Positieve kweken	53	36
Totaal nieuwe patiënten	36	12
ESBL/ MR Enterobacteriales	31 (86%)	11 (92%)
CPE	5 (14%)	1 (8%)
MRSA	0	1 (8%)
VRE	N/A	1 (8%)
Pseudomonas	0	0
Acinetobacter	0	1 (8%)

**Tabel 5.** Overzicht van de Number Needed to Ask (NNTA): het aantal gestelde vragenlijsten dat één nieuw gevonden BRMO-drager heeft opgeleverd.

NNTA	Klinisch VUmc	Klinisch AUMC	Poliklinisch VUmc	Poliklinisch AUMC
	2016-2019	2020-2021	2016-2019	2020-2021
Alle BRMO	116	326	7089	37.274
Exclusief ESBL/MR Enterobacteriales	1056	1237	51.108	149.098



### Buitenlands ziekenhuis

Van alle beschreven – klinisch en poliklinisch – nieuw gevonden VRE (totaal  $n = 5$ ) en CPE (totaal  $n = 16$ ) was slechts één persoon voor zover bekend níét recent in een buitenlands ziekenhuis opgenomen. Deze ene patiënt was eerder elders BRMO-positief getest; de overige vragen uit de screeningslijst droegen in onze dataset niet bij aan het opsporen van CPE en VRE. Onder de buitenlandse ziekenhuizen bevond zich onder andere 10x India, 3x Marokko en 2x Griekenland. Eén van de patiënten met CPE had ook carbapenemase-producerende *P. aeruginosa*; een andere CPE-positieve patiënt had ook carbapenemase-producerende *Acinetobacter* en een derde CPE-positieve patiënt had beide. Bij één persoon met CPE werd overigens ook *Candida auris* gevonden: niet uit BRMO-kweken (daar werd ook niet naar gezocht) maar uit urine.

Van alle patiënten met nieuw gevonden MRSA uit screening waren er 16 (59 procent) in een buitenlandse zorginstelling opgenomen, 7 (26 procent) woonachtig in een asielzoekerscentrum en de overige ( $n = 3$ ) waren respectievelijk bekend met BRMO, afkomstig uit het buitenland en één onduidelijke screeningsindicatie.

### Screening versus onverwachte bevindingen

In 2020-2021 werden via screening zes CPE nieuw gevonden: dit stond in verhouding tot  $n = 7$  onverwachte bevindingen van CPE. Van de zeven onverwachte bevindingen lag één patiënt wél in isolatie in verband met buitenlands ziekenhuisverblijf, maar er waren alleen SDD-kweken ingestuurd. Voor VRE waren deze aantallen ( $n = 5$ ) uit screening vergeleken zonder de ( $n = 6$ ) onverwachte bevindingen (contactonderzoeken geëxcludeerd). Uit de opgestarte contactonderzoeken bleken twee van deze onverwachte bevindingen deel uit te maken van een grote uitbraak. Ook MRSA werd in 2020-2021 ongeveer tweemaal zo vaak onverwacht nieuw gevonden als uit screening (contactonderzoeken geëxcludeerd).

### Poliklinische contactonderzoeken en uitbraken

In totaal zijn er in 12 onderzochte jaren in onze ziekenhuizen (zie methoden) 19 contactonderzoeken op de poliklinieken geweest, alle vanwege MRSA. Hierbij zijn 77 medewerkers gescreend en 8 patiënten (de patiënten allen in één contactonderzoek), waarbij

nul positieven zijn gevonden. Er zijn in deze jaren nul bacteriële uitbraken op de poliklinieken aan het licht gekomen.

### Discussie

Onze data laten zien dat de opbrengst van de vragenlijst in de vorm van nieuw gevonden BRMO-dragers poliklinisch vele malen lager is dan in de kliniek (NNTA poliklinisch meer dan 100 keer hoger). De compliance met betrekking tot het invullen van de vragenlijst is op de polikliniek laag (13-27 procent: waarschijnlijk is dus bij driekwart van de patiënten die op basis van de vragenlijst in isolatie gezien had moeten worden, geen isolatie toegepast) – en de compliance met betrekking tot het afnemen van kweken zeer laag. Desondanks zijn er geen uitbraken op de polikliniek gesignaleerd. Ook wordt in contactonderzoeken die zijn opgezet geen verspreiding aangetoond. Er is geen goed zicht op situaties waarin wel aanvullende maatregelen worden genomen op basis van een 'ja' maar geen kweken worden afgenomen. Dit is echter alleen van belang bij CPE-, MRSA- en VRE-dragers want daarvoor worden op de polikliniek aanvullende maatregelen getroffen. Wij concluderen dat het afnemen van de poliklinische BRMO-vragenlijst op dit moment geen effectieve strategie is en dat de kans klein is dat het weglaten van de vragenlijst voor de polikliniek zal leiden tot een relevante toename van poliklinische transmissie van BRMO of uitbraken. Voorwaarde voor het afschaffen is uiteraard dat de basishygiëne op orde is, dus daar zal de focus op gelegd moeten worden.

Onze data uit klinische setting bevestigt grotendeels het beeld dat vanuit UMCU werd geschetst [1]. De verhouding nieuwe bevindingen versus reeds bekende BRMO-dragers binnen de positieve screeningskweken verschilt echter sterk: in onze bevindingen is slechts een minderheid reeds bekend terwijl dit in UMCU omgekeerd was. Zeker in verhouding tot het aantal ingevulde vragenlijsten is het aantal nieuwe bevindingen in de hier gepresenteerde data hoger. Met name in VUmc 2016-2019 is het percentage 'bekend drager' onder de 'ja-antwoorden' hoger dan het percentage bekende dragers binnen de positieve kweken: mogelijk is er daar dus bewust voor gekozen om in eigen huis bekende dragers niet nogmaals te kweken. Ook valt in onze data een hoger aantal nieuw gevonden CPE en VRE op: hoewel dit een klein aantal

betreft, kan dit wel relevant zijn. Ongeveer de helft van alle nieuwe bevindingen van CPE, VRE en MRSA in onze ziekenhuizen is de afgelopen twee jaar uit screening gekomen; CPE en VRE met name op basis van de risicofactor 'buitenlandse zorginstelling'. Het weglaten van de klinische vragenlijst zou theoretisch dus tot een verdubbeling van het aantal onverwachte bevindingen en daarmee potentiële uitbraken in onze ziekenhuizen kunnen leiden.

De omvang die VRE- maar ook CPE-uitbraken kunnen aannemen en de kosten die daarmee gemoeid zijn – in de literatuur geschat op 2 miljoen euro voor een VRE-uitbraak [3] – doen onze voorkeur uitgaan naar het behouden van de BRMO-screeningsvragenlijst voor de klinische setting. Dit komt neer op ongeveer duizend mensen screenen om één potentiële uitbraak te voorkómen. Vainio en Bril gaven aan dat (slechts) 5 procent van de per toeval gevonden BRMO tot verspreiding leidt [2], maar hoe groot de consequenties zijn, kan sterk verschillen per situatie. Omdat enterokokken relatief minder virulent zijn dan bijvoorbeeld gramnegatieve staven, en in diverse kweekmaterialen als niet-relevant kunnen worden beschouwd, wordt VRE wellicht minder snel in klinische kweken gevonden. Dit betekent dat verspreiding makkelijk onder de radar kan plaatsvinden. Wat betreft multiresistente en ESBL-producerende Enterobacterales kan beargumenteerd worden dat het percentage dragerschap hoger ligt in de populatie die 'ja' antwoordt in de screening dan endemisch in Nederland. Aan de andere kant is de waarde van deze 'extra' bevinding steeds minder relevant als in de Nederlandse setting de achtergrondprevalentie stijgt. Voor nieuwe BRMO of nieuwe pathogenen in het algemeen kan de screeningslijst ook gebruikt worden. Mogelijk is de opkomst van SARS-Co-V2 en de screening aan de poort die daarvoor werd geïntensiveerd de reden dat de compliance in de periode 2020-2021 iets hoger ligt. Onze analyses kennen uiteraard beperkingen. We hebben de data op hoofdlijnen bekeken: we hebben geen koppeling gemaakt tussen individuele kweken en individuele vragenlijsten en we hebben niet de achtergrond van iedere kweekaanvraag in het patiëntdossier gecontroleerd. Een belangrijke kanttekening bij de data uit Amsterdam UMC (2020-2021) is dat dit gegevens uit het COVID-19-tijdperk zijn en dus in een tijd dat er weinig gereisd werd. Er worden echter geen grote verschillen gezien

met de data van VUmc uit het pre-COVID-tijdperk (2016-2019). Ook de lage compliance maakt de data moeilijker te interpreteren – met name poliklinisch maar ook klinisch wordt slechts de helft van de vragenlijsten afgenomen – maar de totale steekproef is groot. Optimalisatie van de werkprocessen en werken aan betere compliance is dus zeker aan de orde.

## Ten slotte

Samenvattend zijn wij ervan overtuigd een kleine bijdrage aan zinnige zorg te leveren door de BRMO-vragenlijst poliklinisch af te schaffen maar klinisch te behouden. Mogelijk kan de lijst wel korter; het lijkt erop dat met name de vraag naar bezoek in buitenlands ziekenhuis van belang is. Misschien dat een verdere verlaging van de effort die in BRMO-screening wordt gestoken, gezocht kan worden in het beter en sneller uitwisselen van infectielabels in patiëntdossiers tussen ziekenhuizen. Het feit dat we nu enig inzicht hebben in de effectiviteit van onze BRMO-screeningsmethode is in ieder geval een klein wapenfeit van digitale vooruitgang.

## Referenties

1. Van Hout D, Bruijning-Verhagen PCJ, Blok HEM, Troelstra A, Bonten MJM. Universal risk assessment upon hospital admission for screening of carriage with multidrug-resistant micro-organisms in a Dutch tertiary care centre. *J Hosp Infect.* 2021;109:32-9.
2. Vainio S, Bril W. The Dutch questionnaire-based risk assessment upon hospital admission is unable to identify the majority of carriers of multidrug-resistant micro-organisms. *J Hosp Infect.* 2021;115:124-5.
3. Frakking FNJ, Bril WS, Sinnige JC, et al. Recommendations for the successful control of a large outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a non-endemic hospital setting. *J Hosp Infect.* 2018;100:e216-e225.

# In de schaduw van de pandemie

Stephanie Popping, Sam Kleinsteuber, Laura Huyveneers, Kinki Jim, Christien Rondaan, Charlotte de Bree en Sacha de Stoppelaar

Op een prachtige locatie in Amersfoort, de Sint Aegtenkapel, werd op vrijdag 13 mei 2022 de 30e editie van het NVAMM-wetenschapssymposium gehouden, getiteld 'In de schaduw van de pandemie'. Het programma omvatte thema's die de afgelopen tijd letterlijk in de schaduw van de COVID-19-pandemie stonden, zoals verschillende tropische infectieziekten en de duurzaamheid binnen ons vakgebied. Dit was tevens het eerste jaar dat het wetenschapssymposium georganiseerd werd door artsen-microbioloog in opleiding samen met fellows infectieziekten. In dit artikel doen we verslag van een bijzondere dag.

## De sessies (1)

### *Opening: Crisismanagement tijdens de COVID-19-pandemie*

Na een korte introductie van voorzitter dr. Stephanie Popping werd het woord gegeven aan (niemand minder dan) Maarten Heuvelmans, moderator van het symposium, ex-commissielid en momenteel werkzaam als arts-microbioloog in ziekenhuis De Gelderse Vallei. Daarna werd de openingssessie afgetrapt door een ander ex-commissielid, die dertig jaar geleden de eerste editie startte en nu OMT-lid is, prof. dr. Jan Kluytmans. Hij nam ons mee door de schaduw van de COVID-19-pandemie. Hij besprak daarbij niet alleen de pandemie zelf, maar vooral ook het aspect crisismanagement. Met veel dynamiek en enthousiasme beschreef hij daarna de data van de afgelopen tijd, de genomen beslissingen en de impact hiervan. Tot slot gaf hij een duidelijk en mooi overzicht van de lessen die zijn geleerd en een visie voor de toekomst.



*Prof. dr. Jan Kluytmans geeft een overzicht van de lessen die zijn geleerd uit de COVID-pandemie.*

### *Continuïteit van hiv-zorg tijdens de oorlog in Oekraïne*

De tweede spreker van de dag was drs. Marta Vasylyev, infectioloog en hiv-behandelaar uit Oekraïne. Marta is recent met haar familie naar

Erasmus MC, Rotterdam, S. Popping, aios medische microbiologie; LUMC, Leiden, S. Kleinsteuber, aios medische microbiologie; UMC Utrecht, Utrecht, L. Huyveneers, aios medische microbiologie; Amsterdam UMC, Amsterdam, K. Jim, aios medische microbiologie; UMC Groningen, Groningen, C. Rondaan, aios medische microbiologie; Amsterdam UMC, Amsterdam, S. de Stoppelaar, fellow infectieziekten; Radboud UMC, Nijmegen, C. de Bree, fellow infectieziekten.

Nederland gekomen, om vanuit hier zo goed en veilig mogelijk de zorg voor haar patiënten te continueren. Het was een zeer indrukwekkende presentatie over de huidige situatie in Oekraïne en de gevolgen voor de



*Drs. Marta Vasylyev beantwoordt de vragen van moderator Maarten Heuvelmans.*

patiëntenzorg. Het continueren van de hiv-zorg heeft hoge prioriteit, aangezien Oekraïne de tweede grootste hiv-epidemie heeft van Oost-Europa en Centraal Azië. Zij zette uiteen hoe die continuïteit onder druk staat en hoe momenteel de distributie van hiv-medicatie wordt gecoördineerd in samenwerking met diverse Europese collega's. Voor meer informatie, zie #Aware.HIV Ukraine.

Ten slotte stond Marta stil bij andere infectieziekten die een grote rol spelen in Oekraïne, zoals tuberculose-resistentie en de gebrekkige diagnostiek hiernaar.

### *Overschaduwde infectieziekten*

#### Malaria

De volgende sessie werd gehost door de fellows infectieziekten en had dan ook een meer klinisch karakter. Het Amsterdamse duo prof. dr. Michèle van Vugt en dr. Tom van Gool, die beiden veel affiniteit hebben met tropische infectieziekten, traptten af. Michèle sprak met haar gebruikelijke energie, wat resulteerde in een zeer interactieve sessie over de klinische presentatie, uitkomsten en 'global burden of disease' van malaria. Tevens benadrukte ze meermaals het belang van snelle diagnostiek. Ondanks een simpele en effectieve behandeling zijn

de gevolgen van een late malariadiagnose onomkeerbaar

Tom sloot naadloos aan met zijn verhaal over het snel diagnosticeren van malaria. Hij betoogde allereerst dat de van oudsher belangrijkste diagnostiek – dikke-druppelbeoordeling – arbeidsintensief is en een zekere mate van expertise behoeft. Vervolgens presenteerde hij data uit het Amsterdam UMC, waarmee hij de meerwaarde van de malaria-LAMP-test en daarmee een nieuw diagnostisch algoritme liet zien. Dit nieuwe diagnostisch algoritme resulteert in een snelle en betrouwbare diagnose, ook in centra zonder gespecialiseerde analisten.

#### "Krijg de tyfus!"

Met deze krachtige openingszin en presentatietitel kreeg dr. Bram Goorhuis meteen alle aandacht. Zijn volgende zin, dat elke infectioloog dan wel microbioloog waarschijnlijk zou vragen: "Ja en welke dan?" kon rekenen op veel gelach uit de zaal. Er volgde een uitgebreide uiteenzetting over ziektebeelden die kunnen worden bedoeld met tyfus. Daarna besprak hij dat een groot deel van de non-eschar related rickettsial disease mogelijk wordt gemist vanwege het ontbreken van de klassieke eschar. Dit is de conclusie uit een retrospectieve studie waarin ruim de helft van de diagnoses gemist werd bij patiënten met scrubtyfus of mediterranean spotted fever. De sluitende conclusie van zijn verhaal was dat wanneer iemand je de tyfus toewenst, je zeker gerechtigd bent om te vragen naar de specificatie.



*Prof. dr. Michele van Vugt benadrukt het belang van goede diagnostiek.*



In de pauze stond er voor alle deelnemers een duurzame lunch klaar waarbij er bewust gekozen was voor veel vegetarisch eten. Er waren voldoende gelegenheden om te netwerken en voor wie zin had in actie was er een korte VR-uitstap naar het lab van Certe in Groningen; ook kon er informatie worden ingewonnen over innovatieve ontwikkelingen op het gebied van microbiologische diagnostiek bij InBiome, Qiagen, Altona Diagnostics en Gilead.

### Aios-pitches

Na de pauze ging het programma verder met de traditionele aios-pitches. Dr. Yara Bachour sprak in een heldere pitch over haar onderzoek naar de invloed van COVID-19-vaccinaties op overgevoeligheidsreacties bij cosmetische fillers. Zij besprak dit aan de hand van een review met 50 wereldwijde gevallen van overgevoeligheidsreacties bij fillers na vaccinatie. Het betrof met name lokale reacties van roodheid, jeuk, zwelling en pijn. De Nederlandse Vereniging van Cosmetische Geneeskunde heeft inmiddels het advies gegeven om geen fillerbehandelingen uit te voeren in een periode van twee weken vóór tot twee weken ná COVID-19 vaccinatie.

Dr. Suzanne van Asten gaf uitleg over de Trainees Association of ESCMID (TAE), een netwerk van jonge internationale professionals in de klinische microbiologie en infectieziekten, dat wetenschappelijke samenwerking wil faciliteren. Daarnaast faciliteren zij (betaalde) observerships, mentorschappen en uitwisselingsprogramma's voor jonge ESCMID-leden waarmee ze de groei van jonge wetenschappers stimuleren. Voor meer informatie, zie ook Trainees Association of ESCMID.



### De sessies (2)

#### *Een duurzame toekomst*

##### Organoïds

Dr. Monique Nijhuis was de eerste spreker in de sessie over een duurzame toekomst. Zij besprak op inzichtelijke wijze een zeer veelbelovende wetenschappelijke techniek, namelijk de organoïds. Het (zeer ingewikkelde) proces van kweken en stimuleren en de vraag in hoeverre de organoïds daadwerkelijk als representatief gezien kunnen worden in het kader van in-vitro-onderzoek, kwamen aan bod.

##### De CO<sub>2</sub>-uitstoot van een academisch centrum

Prof. dr. Teun Bousema gooide het over een andere boeg. Hij besprak op een gepassioneerde manier wat de grootste energievreters zijn van een academisch ziekenhuis in termen van verlies in vierkante meters ijs op Antarctica. Voor menig persoon in de zaal was het ongetwijfeld confronterend om te horen dat een van de grootste CO<sub>2</sub>-posten van een academisch centrum ons reisgedrag naar congressen is. Zijn presentatie had zeker effect, want in ieder geval is onze commissie nadien wel degelijk minder naar internationale congressen gegaan [1].

##### De CO<sub>2</sub>-uitstoot van een microbiologisch laboratorium

Dr. Erlangga Yusuf besprak hoe de meeste CO<sub>2</sub> bespaard kan worden in een microbiologisch laboratorium aan de hand van het onderzoek "The





unintended contribution of clinical microbiology laboratories to climate change and mitigation strategies: a combination of descriptive study, short survey, literature review and opinion". Hoewel de grootste boosdoeners wegwerpartikelen en woonwerkverkeer van personeel zijn, kan er toch op verschillende vlakken gereduceerd en verschil gemaakt worden.

### Greenlabs

Dr. Estel Collado Camps sloot namens GreenLabs de dag af. GreenLabs is een platform van onderzoekers die staan voor duurzaamheid en praktische tips en tricks geven. Een voorbeeld is de Freezer Challenge, waarbij men laat zien dat de -80-gradenvriezers prima naar -70 graden kunnen. Een besparing van 30 procent van de energie! Voor meer informatie, zie de site van GreenLabs.

Na een afsluitend woord van moderator Maarten Heuvelmans was het borreltijd, gevolgd door het diner in Hoog Vuur met als slogan "Carnivoor geef het door".

Ondanks dat het symposium op vrijdag de 13e was, was het een zeer geslaagde dag. Als NVAMM-wetenschapscommissie bedanken wij nogmaals iedereen die het symposium tot een succes heeft gemaakt zeer hartelijk, en verheugen we ons erop jullie te verwelkomen op het 31e symposium. Dat zal in 2023 naar verwachting weer in mei gehouden worden.

### Referentie

1. [https://www.thelancet.com/journals/lanph/article/PIIS2542-5196\(21\)00276-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanph/article/PIIS2542-5196(21)00276-X/fulltext)].



*De NVAMM-wetenschapscommissie 2022 bedankt iedereen die het symposium tot een succes heeft gemaakt.*

*Van links naar rechts: Sacha de Stoppelaar, Maarten Heuvelmans, Sam Kleinsteuber, Kinki Jim, Stephanie Popping, Laura Huyveneers, Charlotte de Bree en Christien Rondaan.*

# Abstracts Najaarsvergadering 2022

## Pharmacokinetics and PK/PD of temocillin in non-ICU urinary tract infection patients with various stages of renal insufficiency

Gert-Jan Wijnant | Perrin Ngougni Pokem | Marie Coessens | Eleonora Cottone | Lieven Goeman | Steven Vervaeke | Françoise Van Bambeke |

*Pharmacologie cellulaire et moléculaire, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium | Pharmacologie cellulaire et moléculaire, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium | Department of Laboratory Medicine, AZ Delta Hospital, Roeselare, Belgium | Department of Laboratory Medicine, AZ Delta Hospital, Roeselare, Belgium | Department of Urology, AZ Delta Hospital, Roeselare, Belgium | Department of Laboratory Medicine, AZ Delta Hospital, Roeselare, Belgium | Pharmacologie cellulaire et moléculaire, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium*

**Background:** Temocillin, a 6- $\alpha$ -methoxy derivative of ticarcillin, is a penicillin developed in the 1980s that has been revived in recent years, mostly as an alternative to carbapenems in the management of urinary tract infection (UTI) caused by (ESBL and AmPC) Enterobacterales. As for other forgotten antibiotics, the scientific debate about optimal drug dose regimens is still ongoing. While pharmacokinetic (PK) data is available for ICU and dialysis patients, it is scarce for those without critical illness or end-stage renal disease. In this study, we evaluated the plasma PK and PK/PD of temocillin in non-ICU UTI patients without and with mild or moderate renal insufficiency (RI).

**Methods:** 20 non-ICU UTI patients were divided into 3 groups based on renal function as measured by GFR (no, mild or moderate RI). All patients were treated with temocillin at the standard dose (2g q12h, intravenous infusion over 30 min) for a minimum of 4 days. After drug administration ( $\geq$  3rd drug dose), venous blood was collected at specific time points over 12 h. Total

and unbound concentrations in plasma were measured via a validated LC-MS/MS method. Non-compartmental analysis was performed in Pmetrics v1.9 and statistical analysis in Graphpad Prism v4.0.

**Results:** After IV temocillin administration, patients with mild and moderate RI showed significantly decreased drug clearance (Cl, fCl) and increased plasma drug exposure (AUC, fAUC) as compared to patients without RI (table 2). The  $fT > MIC$ , or the percentage of the time that free drug concentrations remained above the minimum inhibitory concentration (MIC, EUCAST ECOFF = 16 mg/l) in between dosing intervals, was 25% (3/12h), 33.3% (4/12h) and 66.6% (8/12h) for patients without, or with mild and moderate RI, respectively.

**Conclusion:** Based on the common PK/PD target for penicillins in non-critically ill patients (30-40%  $fT > MIC$ ), the 2g q12h standard dose of temocillin seems appropriate to treat UTI in patients with mild or moderate RI. Patients with normal renal function may benefit from a higher dose, such as 2g q8h, as this would increase the  $fT > MIC$  from 25% (3/12h) to 37.5% (3/8h).

## Empirical antimicrobial use in ICU and outcome before and after abandoning the concept of healthcare-associated pneumonia: a single center retrospective analysis

Thomas Couck | Jan Fierens | Jerina Boelens | Liesbet De Bus | Diana Huis In 't Veld | Eva Van Braeckel | Pieter Depuydt

*Department of Intensive Care, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium | Department of Laboratory Medicine and Diagnostic Sciences, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium | Department of Intensive Care, Ghent University Hospital; Department of Internal Medicine and Paediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium | Department of General*

*Internal Medicine, Ghent University Hospital; Department of Internal Medicine and Paediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium | Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital; Department of Internal Medicine and Paediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium | Department of Intensive Care, Ghent University Hospital; Department of Internal Medicine and Paediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium*

**Background:** The concept of healthcare-associated pneumonia (HCAP) was introduced in 2005 to identify patients with pneumonia from outside the hospital at higher risk of infection with antimicrobial-resistant pathogens such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa*, warranting a broader spectrum empirical antimicrobial therapy. Controversy still exists about the role of the HCAP entity, even after abandoning this concept in 2017.

**Objectives:** To assess empirical antimicrobial use and short-term outcomes before and after abandoning the HCAP concept in patients admitted to an adult Intensive Care Unit (ICU) using prospectively collected patient data.

**Methods:** Patients with pneumonia coming from outside the hospital requiring admission to the ICU of Ghent University Hospital between January 2011 and December 2020 were included. Prior to January 1st 2017 (period 1), patients were categorized either as community-acquired pneumonia (CAP) or HCAP; after this date (period 2), patients were solely categorized as CAP. Antimicrobial use during the first 48 hours after ICU admission was compared between both periods in terms of antipseudomonal and anti-MRSA coverage. Comparative statistical analysis was performed using Chi-Square, Mann-Whitney and Z-test for proportions.

**Results:** Of 1078 patients, 556 were admitted in period 1 and 522 in period 2, respectively.

In period 1, 231 patients (41,5%) were categorized as HCAP. Patient age and disease severity (APACHE 2- and SOFA-scores, classification according to Sepsis-3 definition) were similar in both periods. During period 1, more antipseudomonal (30,4% vs 19,8%,  $p<0,001$ ) and anti-MRSA (3,9% vs 2,4%,  $p=0,049$ ) antimicrobial agents were prescribed empirically as compared to period 2. The empirical use of piperacillin-tazobactam ( $p<0,001$ ), antipseudomonal cephalosporins ( $p=0,048$ ), ciprofloxacin ( $p=0,003$ ) and glycopeptides

( $p=0,008$ ) was higher in period 1 than in period 2. No significant difference in hospital survival (71,9% vs 74,1%,  $p=0,46$ ) nor in median length of stay (14 vs 15 days,  $p=0,16$ ) was found between both periods.

**Conclusion:** In our ICU, abandoning the HCAP concept was associated with a reduced use of broad-spectrum empirical antimicrobial therapy for non-nosocomial pneumonia, without a change in short-term outcomes. These findings support the notion that using the HCAP concept leads to antimicrobial escalation without improving patient outcome.

## Clinical impact of PCR-based *Aspergillus* and azole resistance detection in invasive aspergillosis. A prospective multicenter study

Sammy Huygens

*Department of Internal Medicine, Section of Infectious Diseases and Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands*

**Objectives:** Prompt detection of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* will result in the timely start of active treatment and may improve survival of invasive aspergillosis (IA). The use of a multiplex polymerase chain reaction (PCR) targeting *Aspergillus* species and *fumigatus* DNA as well as the 2 most prevalent resistance mutations, could shorten the time to detect azole resistant IA.

**Methods:** In a prospective study in 12 Dutch and Belgian centers, we evaluated the clinical value of the multiplex AsperGenius®PCR in haematology patients with a pulmonary infiltrate undergoing bronchoalveolar lavage (BALF) sampling. The primary endpoint was antifungal treatment failure in patients with azole-resistant IA detected. Patients with a mixed azole-susceptible/resistant infection were excluded.

**Results:** Of 323 patients enrolled, sufficient BALF for PCR testing remained in 299. Probable fungal disease was diagnosed in 95 (34%), *Aspergillus* cultured in 24 (8%), *Aspergillus* DNA detected in 118 (39%) and *A. fumigatus* DNA in 88 (29%) patients. The resistance PCR was conclusive in 54/88 (61%) and RAMs were detected in 8 (15%). All 8 had probable IA but 2 had a mixed infection and were excluded. In the 6 remaining patients, treatment failure was observed

in one. Compared with the GM negative patients and despite antifungal therapy, a positive GM test was associated with a 13% higher 6-week overall mortality ( $p=0.01$ ), table 2. Surprisingly, the 6-week mortality in the 65 patients who had a positive *Aspergillus* PCR but a negative GM and culture was not increased compared to those with a negative PCR (PCR+ 14% versus PCR- 16% mortality,  $p=0.68$ ).

**Conclusions:** In patients with an underlying haematological disease and a pulmonary infiltrate, the detection of *Aspergillus* DNA by PCR on BALf was not associated with an increased mortality. The exact place of the *Aspergillus* PCR in the EORTC-MSGERC invasive fungal infection criteria is therefore uncertain. In 15% of the patients in whom *A. fumigatus* DNA was present, azole RAMs were detected by PCR. In only 1 of the 6 probable cases of IA with RAMs detected, antifungal treatment failure was observed. Basing the choice of antifungal therapy on the result of a *cyp51a* resistance PCR may help to reduce the impact of azole resistance on mortality.

## Cefiderocol Susceptibility Testing: Disk-Diffusion compared to Broth MicroDilution

Reza Soleimani | Boris Joseph Nganwoua Wonkam | Corentin Deckers | Olivier Denis | Pierre Bogaerts | Tedin Daniel Huang

National Reference Center for Antibiotic-Resistant Gram-negative Bacilli, Microbiology laboratory, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium. | National Reference Center for Antibiotic-Resistant Gram-negative Bacilli, Microbiology laboratory, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium. | National Reference Center for Antibiotic-Resistant Gram-negative Bacilli, Microbiology laboratory, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium. | National Reference Center for Antibiotic-Resistant Gram-negative Bacilli, Microbiology laboratory, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium. | National Reference Center for Antibiotic-Resistant Gram-negative Bacilli, Microbiology laboratory, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium. | National Reference Center for Antibiotic-Resistant Gram-negative Bacilli, Microbiology laboratory, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium. | National Reference Center for Antibiotic-Resistant Gram-negative Bacilli, Microbiology laboratory, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium.

**Introduction:** Cefiderocol (CFD) is a new siderophore cephalosporin with enhanced activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli (MDRGNB). We validated and compared a disk diffusion (DD) method to a commercial broth microdilution (BMD)

method for the CFD susceptibility testing on a panel of MDRGNB isolates.

**Methods:** 287 non-duplicate carbapenem-non-susceptible MDRGNB clinical strains collected in 2019 at the National Reference Center were tested for CFD susceptibility in parallel by DD (30- $\mu$ g CFD disk (Liofilchem) on MH agar (BioRad)) and by BMD (customized Sensititre panel (ThermoFisher)). Categorical interpretation was performed based on clinical breakpoints (or PK/PD for *Acinetobacter* spp.) using EUCAST 2021 recommendations. *E. coli* ATCC 25922 and *P. aeruginosa* ATCC 27853 strains were used as control strains and for the evaluation of intra- and inter-assay reproducibility. Isolates showing errors between BMD and DD were retested to solve discrepancies. Categorical agreement (CA), very major error (VME) and major error (ME) were calculated for CFD DD compared to the reference BMD following discrepancy resolution.

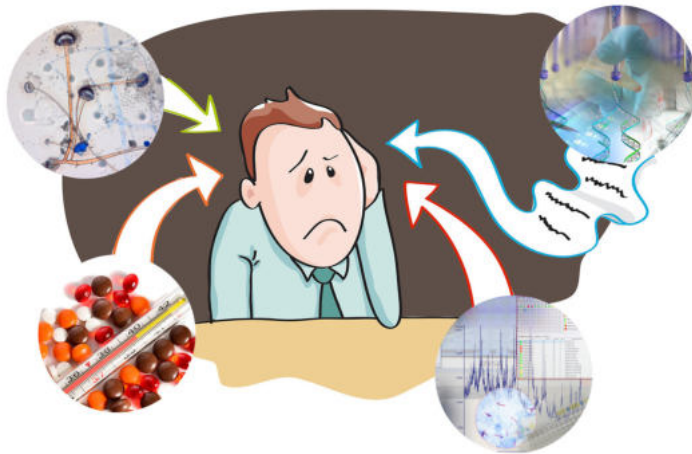
**Results:** 235/287 strains (78%) were susceptible and 52 (22%) resistant to CFD by BMD. 34/287 strains showed discrepant category results and had an inhibition zone between 18 and 22 mm (area of technical uncertainty, ATU). Following retest, 15/34 cases were confirmed as categorical errors leading to an overall CA (94.8%;  $n=272$ ), ME (4.5%;  $n=13$ ) and VME (0.7%;  $n=2$ ) between DD and BMD methods. The 2 isolates with VMEs showed inhibition zone of 22 mm and a MIC at 4 mg/mL. Perfect intra-assay ( $n=3$ ) and inter-assay ( $n=4$ ) reproducibility rates were achieved with 100% of the results for the ATCC strains within acceptable ranges for both DD (target zone diameter  $\pm 1$  mm) and BMD (identical MIC).

**Conclusion:** These results met the validation requirements of a new susceptibility testing method (CA >90%, VME  $\leq 3\%$  according to Cumitech 31A). The higher percentage of ME could be explained by inhibition diameters between 18 to 22 mm. We conclude that DD method is a reproducible and accurate method that can be routinely used to determine CFD susceptibility among MDRGNB. We suggest retesting GNB strains showing inhibition diameters within the ATU zone by an alternative method (BMD).



# Opgave Virologie

Sofie Tops, Matthew McCall



## VRAAG

Ter preventie van polyomavirus-geassocieerde nefropathie na niertransplantatie worden regelmatig virale loadbepalingen gedaan. Op basis daarvan kan immuunsuppressie verlaagd worden.

Wat is de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van polyomavirus-geassocieerde nefropathie?

- a) BK-virusvirurie >  $10^4$  kopieën/ml
- b) Aanwezigheid van decoycellen in urine
- c) JC-virusviremie >  $10^4$  kopieën/ml
- d) BK-virusviremie >  $10^4$  kopieën/ml
- e) JC-virusvirurie >  $10^4$  kopieën/ml

*Het juiste antwoord en de toelichting staan op pagina 188 e.v*



# Antwoord en toelichting

Sofie Tops, Matthew McCall



## Het juiste antwoord is: D

### Polyomavirussen

Polyomavirussen zijn kleine DNA-virussen zonder envelop (40 tot 45 nm) behorend tot de familie Polyomaviridae. Ze komen wijdverspreid in de natuur voor en kunnen verschillende zoogdiersoorten waaronder de mens infecteren. De meest belangrijke humane polyomavirussen zijn JC-virus en BK-virus. De benaming van beide virussen wordt gevormd door de initialen van de eerste patiënt bij wie het virus werd geconstateerd in de jaren 70 van de vorige eeuw. Transmissie vindt plaats van persoon tot persoon; een dierlijk reservoir is niet aangetoond. De meeste mensen worden met JC-virus en BK-virus geïnfecteerd op kinderleeftijd of tijdens de adolescentie [1]. Wereldwijd is 50 tot 90 procent van de volwassenen seropositief voor een of meerdere polyomavirussen [2]. Na de primaire infectie blijft het virus bij een meerderheid van de geïnfecteerde mensen latent aanwezig in de nieren, het beenmerg en in lymfoïd weefsel, waar de virale replicatie wordt onderdrukt door een T-celgemedeerde immunerespons [3,4]. Bij immunocompetente personen veroorzaken polyomavirussen slechts zelden klinisch relevante symptomen; wel wordt bij 30 tot 50 procent levenslange intermitterende uitscheiding van virusdeeltjes in de urine waargenomen [5]. Bij patiënten met een gestoorde cellulaire immuniteit daarentegen kan wel symptomatische reactivatie van polyomavirussen optreden.

### Reactivatie van het JC-virus bij immuun-gecompromitteerde patiënten

In geval van replicatie van het JC-virus bij immuun-gecompromitteerde patiënten kunnen herschikkingen optreden in het virale genoom. Dit kan leiden tot neurotrope virusvarianten die in staat zijn de oligodendrocyten te infecteren en progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) veroorzaken. PML is een ernstig neurologisch ziektebeeld waarbij subacute uitvalsverschijnselen optreden als gevolg van multifocale afwijkingen in de witte stof. Het ziektebeeld wordt voornamelijk gezien bij patiënten met een ernstig gestoorde cellulaire immuniteit. Voorbeelden hiervan zijn: patiënten met een hematologische maligniteit, allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (aSCT), solide orgaantransplantatie, aids of auto-immuunziekten waarvoor immuunsuppressieve medicatie gestart is. Chronische lymfatische leukemie is onder de patiënten met hematologische maligniteiten geassocieerd met het hoogste risico op PML (geschatte incidentie 0,5 procent) [6]. Een JC-virusinfectie kan ook andere ziektebeelden veroorzaken zoals meningitis of hemorragische cystitis [7].

Radboudumc, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie, drs. S. Tops, aios medische microbiologie, M. McCall, viroloog.  
Correspondentieadres:  
drs. S. Tops (sofie.tops@radboudumc.nl).

Het detecteren van JC-virus in bloed en urine heeft een lage sensitiviteit en lage voorspellende waarde voor het ontwikkelen van PML. De ontwikkeling van het klinisch beeld en een MRI-onderzoek van de hersenen dragen bij aan het stellen van de diagnose. Studies laten een hoge sensitiviteit zien van de eerste generatie PCR-testen variërend van 75 tot 95 procent voor de detectie van JC-virus op liquor. De huidige PCR-technieken hebben de diagnostische nauwkeurigheid verder verhoogd tot een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk meer dan 95 en 97 procent [8]. In een vroeg stadium van de ziekte kan de PCR op liquor negatief zijn. Een hersenbiopsie kan worden overwogen om de diagnose met zekerheid te stellen (immunohistochemie met aantonen van virale eiwitten).

Er is geen specifieke behandeling voor PML. Het ziekteverloop van PML is gewoonlijk progressief en kent een hoge mortaliteit die varieert, afhankelijk van de onderliggende aandoening en de behandeling. In de praktijk is het met name belangrijk om te proberen om de immunrespons te herstellen.

## Reactivatie van het BK-virus bij immuun-gecompromitteerde patiënten

Reactivatie van het BK-virus leidt bij immuun-gecompromitteerde patiënten met name tot ernstige ziekten van de nier en urinewegen, vanwege de urotheliotrofe eigenschappen van het virus. Hemorragische cystitis is vooral beschreven bij patiënten die een niertransplantatie of aSCT hebben ondergaan en bij patiënten die geïnfecteerd zijn met hiv. Het BK-virus kan ook tubulo-interstitiële nefritis en ureterstenose veroorzaken [9]. Daarnaast is het BK-virus de oorzaak van polyomavirus-geassocieerde nefropathie bij ontvangers van een niertransplantaat. Dit ziektebeeld kan leiden tot een (asymptomatische) progressieve achteruitgang van de nierfunctie en verlies van het transplantaat. Ongeveer 1 tot 10 procent van de ontvangers van een niertransplantaat zal een BK-virus-geassocieerde nefropathie ontwikkelen. Vroeger leidde het ziektebeeld in meer dan de helft van de gevallen tot verlies van het transplantaat [10]. Gestandaardiseerde screening en het preventief verlagen van immuunsuppressie bij klinisch significante BK-virusviremie kan bij de meerderheid van de patiënten progressie naar nefropathie voorkomen. Daarom is na implementatie van gestandaardiseerde screeningsprotocollen het percentage transplantaatfalen aanzienlijk gedaald [11].

Virale replicatie van BK-virus treedt meestal op tijdens het eerste jaar na transplantatie wanneer de cellulaire immuniteit het meest onderdrukt is. Daarom is het vooral belangrijk om routinematig te screenen op BK-polyomavirus-geassocieerde nefropathie in de vroege posttransplantatieperiode. De optimale screeningsstrategie is niet bepaald en varieert tussen de verschillende transplantatiecentra [12].

Bij ontvangers van een niertransplantaat verloopt de replicatie van het BK-virus doorgaans in drie fasen: virurie is de eerste manifestatie van een BK-virusinfectie. Bij een deel van de patiënten wordt virurie gevolgd door viremie en vervolgens, als de virale replicatie aanhoudt, kan nefropathie optreden. Virurie treft ongeveer een kwart tot een derde van de patiënten in het eerste jaar na transplantatie [11]. Hoewel virurie een sensitieve marker is voor progressie naar BK-virus-geassocieerde nefropathie is het niet specifiek [13]. Ongeveer de helft van de transplantatiepatiënten met BK-virusvirurie blijft asymptomatisch en ontwikkelt geen viremie of nefropathie. Cytologisch onderzoek van de urine, dat BK-virusgeïnfecteerde epitheelcellen kan aantonen – zogeheten decoycellen – is eveneens minder gevoelig en specifiek om BK-virus-geassocieerde nefropathie te diagnosticeren vergeleken met een kwantitatieve PCR op plasma [14]. Daarnaast wordt de diagnostische bruikbaarheid van urine-cytologie beperkt door interobservervariabiliteit en de kwalitatieve aard van de test. Bovendien is een onderscheid tussen de verschillende humane polyomavirussen met urinecytologie niet mogelijk.

In de meeste transplantatiecentra is een kwantitatieve PCR op plasma de screeningstest van voorkeur voor BK-virus-geassocieerde nefropathie. Een kwantitatieve PCR op plasma heeft een grotere voorspellende waarde voor de progressie naar nefropathie dan het aantonen van virurie [14,15]. Viremie kan binnen enkele weken tot maanden na virurie optreden. Viremie met BK-virus wordt gedetecteerd bij ongeveer 10 tot 30 procent van de ontvangers in de eerste zes maanden na niertransplantatie en bij 5 tot 10 procent van de ontvangers na deze periode. Viremie is aanwezig bij bijna alle patiënten met BK-virus-geassocieerde nefropathie. Een deel van de transplantatiepatiënten met een BK-virusviremie ontwikkelt echter geen nefropathie. De hoogte van de virale load en de duur van de viremie zijn voorspellend voor het optreden van BK-virus-geassocieerde nefropathie. Er is geen duidelijk vastgestelde drempelwaarde voor BK-virusviremie die de progressie naar nefropathie voorspelt. De meeste experts zijn het er echter over

eens dat een virale load van meer dan 10.000 kopieën / ml, vooral wanneer dit langer dan drie weken aanhoudt, zeer suggestief is voor BK-virus-geassocieerde nefropathie [16]. BK-virus-geassocieerde nefropathie kan binnen een tot twee weken na de detectie van viremie ontstaan en irreversibele schade aan het transplantaat veroorzaken. Daarom rechtvaardigt de aanwezigheid van BK-virusviremie bij niertransplantatiepatiënten over het algemeen het verminderen van de immuunsuppressie, wat de hoeksteen van de behandeling vormt.

Een PCR op plasma is eveneens de meest bruikbare test voor het beoordelen van het effect van het ingestelde beleid bij BK-virus-geassocieerde nefropathie. Het verlagen van de immuunsuppressie leidt namelijk eerst tot een daling van de virale load in het plasma en pas in een later stadium tot een daling van de virale load in de urine. Diagnostiek naar andere manifestaties van BK-virusinfectie zoals hemorragische cystitis wordt pas verricht als de patiënt klachten ontwikkelt. Ook in dit geval is een PCR op plasma de beste marker.

## Referenties

1. Padgett BL, Walker DL. Prevalence of antibodies in human sera against JC virus, an isolate from a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis.* 1973;127:467-70.
2. White MK, Gordon J, Khalili K. The rapidly expanding family of human polyomaviruses: recent developments in understanding their life cycle and role in human pathology. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003206.
3. Boothpur R, Brennan DC. Human polyoma viruses and disease with emphasis on clinical BK and JC. *J Clin Virol.* 2010;47:306-12.
4. Comoli P, Hirsch HH, Ginevri F. Cellular immune responses to BK virus. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13:569-74.
5. Berger JR, Miller CS, Mootoor Y, Avdiushko SA, Kryscio RJ, Zhu H. JC virus detection in bodily fluids: clues to transmission. *Clin Infect Dis.* 2006;43:e9-12.
6. Kartau M, Sipila JO, Auvinen E, Palomaki M, Verkkoniemi-Ahola A. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Current Insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019;9:109-21.
7. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010;9:425-37.
8. Neil EC, DeAngelis LM. Progressive multifocal leukoencephalopathy and hematologic malignancies: a single cancer center retrospective review. *Blood Adv.* 2017;1:2041-5.
9. van Aalderen MC, Heutinck KM, Huisman C, ten Berge IJ. BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response. *Neth J Med.* 2012;70:172-83.
10. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, Zhu YR, Bresnahan BA, Cohen EP. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2005;68:1834-9.
11. Manzano Sanchez D, Jimeno Garcia L, Lopez Jimenez I, et al. Renal Function Impairment in Kidney Transplantation: Importance of Early BK Virus Detection. *Transplant Proc.* 2019;51:350-2.
12. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant.* 2010;10:2615-23.
13. Elfadawy N, Yamada M, Sarabu N. Management of BK Polyomavirus Infection in Kidney and Kidney-Pancreas Transplant Recipients: A Review Article. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32:599-613.
14. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2002;347:488-96.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
16. Hirsch HH, Randhawa PS, PracticeASTIDCo. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33:e13528.

## PROMOTIES

### 4 oktober 2022 - L. Mózsik

Synthetic biology tools for transcriptional activation and regulation of biosynthetic gene clusters in filamentous fungi

Promotoren: prof. dr. A.J.M. Driessen en prof. dr. R.A.L. Bovenberg  
Rijksuniversiteit Groningen, Moleculaire Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

### 11 oktober 2022 - A. Zeddeman

Persistence and resurgence of whooping cough in the context of high vaccination coverage in children and the emergence of Vaccine Antigen Deficient (VAD) *Bordetella pertussis* strains

Promotoren: prof. dr. R. de Groot en prof. dr. F.R. Mooi  
Copromotor: dr. ir. D.A. Diavatopoulos  
Radboudumc Nijmegen, Laboratorium Medische Immunologie. Universiteit Utrecht

### 19 december 2022 - J. Aresti Sanza

Electrochemistry meets mass spectrometry; a combined analytical platform for characterization of novel gut microbiota-produced metabolites in fecal samples

Promotoren: prof. dr. S. El Aidy  
Copromotor: dr. H.P. Permentier  
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

### 17 februari 2023 - S.J.C.F.M. Moorlag

Trained immunity and its use as a therapeutic strategy to combat infectious diseases

Promotoren: prof. dr. M.G. Netea en prof. dr. L.A.B. Joosten  
Radboud Universiteit Nijmegen  
Radboudumc, Experimentele Interne Geneeskunde



Abbott

# ID NOW™

PLATFORM VOOR SNELLE  
MOLECULAIRE RESPIRATOIRE  
TESTEN

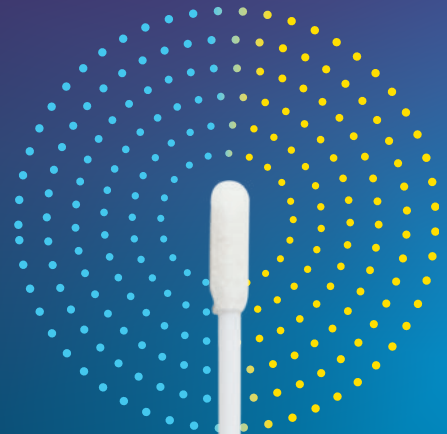
**KRACHTIGE** KEUZES  
ÉÉN SWAB, TWEE TESTS.

COVID-19 en influenza hebben veelvoorkomende symptomen met elkaar gemeen zoals onder andere koorts, hoesten en kortademigheid, wat het lastig maakt gebaseerd op enkel de symptomen onderscheid te maken.

Het ID NOW-platform biedt u nu de flexibiliteit om alleen COVID-19 te testen of om COVID-19 én influenza A en B te testen met behulp van één enkel swab.

Deze flexibele en gestroomlijnde workflow levert snelle en betrouwbare resultaten, zodat u patiënten snel kunt behandelen en de verspreiding van ziektes kunt beheersen. Daarnaast helpt deze kosteneffectieve oplossing met elimineren van onnodig testen in situaties met lage prevalentie.

MONSTER VAN ÉÉN SWAB



● COVID-19

● Influenza A & B



IDNOW.ABBOTT

## NOW

VERBETERDE WORKFLOW

met swab voor één patiënt

voor COVID-19 en influenza A & B