

“When all defenses fail... A symposium on the immunocompromised host”

Lotte van Rietschoten, Marianne Hendriks, Maaïke Biewenga, Marius Liesdek,
Johan van der Plas, Tom Harrijvan

In de Boothstraatkerk in Utrecht, inmiddels een vertrouwde locatie, vond in mei weer het NVAMM-symposium plaats. Het thema was ‘de immuun-gecompromitteerde gastheer, een onderwerp dat zowel in de diagnostiek als eventuele therapie veel uitdagingen en invalshoeken kent. Ook dit jaar was er weer een indrukwekkende line-up van sprekers, waarbij kinderartsen, artsen-microbioloog en infectiologen uiteenlopende onderwerpen bespraken. Bijzondere casuïstiek van de immuungecompromitteerde gastheer kwam vervolgens aan bod tijdens de pitches van de aios.

Het symposium werd geopend door Tom Harrijvan, voorzitter van de huidige symposiumcommissie. Vervolgens werd de dag scherpzinnig gemodereerd door Andr s Spaan (arts-microbioloog, UMCU). In dit artikel laten we deze dag de revue passeren.

Inborn errors of immunity - recognition and treatment

Na een stoomcursus basale immunologie nam kinderarts Dagmar Berghuis ons mee door het immuunsysteem, waarbij zij voorbeelden gaf van aangeboren versus verworven immuundeficiënties. Elk jaar worden nieuwe genetische defecten ontdekt die kunnen leiden tot primaire immuundeficiënties (PID). Deze aandoening moet door (kinder-)infectiologen tijdig worden herkend omdat de aangewezen therapie in veel gevallen een stamceltransplantatie vereist.

We leerden wanneer we aan een immuundeficiëntie moeten denken aan de hand van een aantal klinische voorbeelden: een kind met langdurig ontstoken vinger

zonder pus? Dat is abnormaal, en granulocyten-defecten horen dan zeker in de differentiële diagnose. Recidiverende ernstige pneumonieën met gekapselde bacteriën? Denk dan ook aan antistofdeficiënties.

Tot slot kwam Dagmars professionele ‘hobby’ voorbij: Severe Combined Immunodeficiency (SCID). Dankzij de invoering van SCID-screening via de hielprik bij pasgeborenen, kunnen kinderen tegenwoordig al vóór het ontstaan van ernstige infecties met een stamceltransplantatie behandeld worden. Waar vroeger bij deze kinderen eerst recidiverende, ernstige of opportunistische infecties optraden voordat ze werden gediagnosticeerd, is het streven nu om binnen drie dagen na de hielprikuitslag het kind en de ouders te zien. We bespraken de impact van een positieve hielprik voor SCID: het kind gaat direct ‘in de bubbel’ en krijgt profylaxe, met alle sociale gevolgen van dien, om zo veilig mogelijk richting curatieve therapie toe te werken: de stamceltransplantatie. Er werd ook een blik op de toekomst van PID-behandeling gegeven: autologe stamceltransplantatie met correctie van het onderliggende genetisch defect.

UMCG, Groningen, L. van Rietschoten, aios medische microbiologie; Radboud UMC, Nijmegen, M. Hendriks, fellow infectieziekten; Erasmus MC, Rotterdam, M. Biewenga, aios medische microbiologie; Maastricht UMC, M. Liesdek, aios medische microbiologie; LUMC, Leiden, J. van der Plas, aios medische microbiologie; UMCU, Utrecht, T. Harrijvan, aios medische microbiologie. Correspondentieadres: Tom Harrijvan (T.J.Harrijvan@umcutrecht.nl)

Mouldy invaders: silent threats in vulnerable hosts

De volgende spreker was Jochem Buil (Radboud UMC), die ons meenam in de wereld van schimmelinfecties bij immuungecompromitteerde patiënten. Na een algemene inleiding diepte Jochem drie schimmels en hun ziektebeelden uit. Het begon met mucormycose waarbij duidelijk werd hoe complex de diagnostiek van invasieve schimmelinfecties kan zijn. Het kweken van mucormycose is lastig omdat de hyphae snel beschadigen en veelgebruikte biomarkers zoals galactomannan en bèta-D-glucaan negatief zijn. Een nieuw inzicht is dat een PCR voor mucormycose bij gedissemineerde ziekte vaak positief is, en dus kan helpen in de diagnostiek. Vervolgens besprak Jochem fusariose, een zeldzaam ziektebeeld dat vaak een uiting is van een zeer diepe neutropenie en een slechte prognose heeft. *Fusarium spp.* behoren tot de weinige schimmels die in bloedkweken kunnen groeien. De gevoeligheidsbepaling van deze schimmel is echter een uitdaging, aangezien er geen literatuur beschikbaar is die een verband laat zien tussen de gemeten MIC van antifungale middelen en de klinische respons.



Als laatste ging Jochem in op cryptokokkose. Hij besprak de AMBITION trial, die recent in Afrika is verricht, waarin eenmalig liposomaal amfotericine B in combinatie met fluconazol en flucytosine werd vergeleken met conventioneel amfotericine B bij patiënten met cryptokokkenmeningitis. Het discussiepunt hierbij is echter in hoeverre de resultaten van deze studie vertaald kunnen worden naar de dagelijkse praktijk in Nederland. In Nederland hebben de meeste

patiënten met cryptokokkeninfecties geen hiv maar bijvoorbeeld een transplantatie in de voorgeschiedenis en wordt conventioneel amfotericine B niet gebruikt.

Vaccinatie en preventieve behandeling bij immuungecompromitteerde patiënten

De volgende spreker was Anke Bruns, internist-infectioloog in het UMCU. Zij besprak een onderbelichte kant van de zorg voor immuungecompromitteerden: preventie. Aan de ene kant kan dit via de medicamenteuze route, voor het voorkomen van gevreesde infecties bij patiënten met een verstoorde afweer, zoals bijvoorbeeld toxoplasmose, PJP en ernstige herpesvirusinfecties. Anke bood praktische handvatten voor wanneer er aan preventie moet worden gedacht. Verder benadrukte zij dat niet alleen hiv-patiënten of patiënten met een solide orgaantransplantatie of hematopoëtische stamceltransplantatie gevaar lopen, maar dat iatrogene immuundysfunctie een steeds grotere groep mensen betreft. Nieuwe biologicals die humorale, cellulaire of zelfs beide vormen van immuniteit kunnen onderdrukken worden steeds vaker toegepast, vaak in de setting van behandeling van auto-immuunaandoeningen, en ook bij deze patiënten moet aan adequate profylaxe worden gedacht. Ook werden de positieve effecten van vaccinatie benoemd, maar een aanzienlijk deel van de patiënten die hier baat bij kunnen hebben, wordt op dit moment niet bereikt. Vaccinatiepoli's kunnen hier een belangrijke rol spelen, maar de organisatie en inrichting hiervan blijkt een behoorlijke uitdaging te zijn.

Pitches aios

Een drietal aios had ook dit jaar weer leerzame casuïstiek ingezonden. In vijf minuten vertelden zij de aanwezigen hun verhaal van klinische presentatie tot uiteindelijke diagnose. Jordy Dekker (aios Erasmus MC), Julinha Thelen (aios ETZ) en Johan van der Plas (aios LUMC) namen het publiek mee, waarbij er zowel 'exotische' diagnoses (histoplasmose en infectie met *Neoehrlichia mikurensis*) als bijzondere presentaties van meer voorkomende ziektes (Parvo B19) werden besproken. Uiteindelijk werd het verhaal van Jordy Dekker over histoplasmose bekroond met de aios-wisselbokaal, een nieuw concept dat hopelijk de komende jaren zal leiden tot meer inzendingen van dit zeer gewaardeerde onderdeel van het symposium!



Winnaar van de aios-pitches Jordy Dekker (aios Erasmus MC) ontvangt de trofee, uit handen van András Spaan, moderator.

Bacteriële meningitis bij de immuungecompromitteerde gastheer

Na de lunchpauze vervolgde Willeke Westendorp, neuroloog in het Amsterdam UMC, het programma. Zij vertelde over de (genuanceerde) verschillen tussen bacteriële meningitis bij de immunocompetenten en immuungecompromitteerden. In de neurologie is 30 procent van de patiënten met een bacteriële meningitis immuungecompromitteerd, inclusief verworven immuundeficiënties zoals hiv of DM. Dergelijke patiënten hebben zelden de klassieke trias (koorts, veranderd bewustzijn, nekstijfheid) en regelmatig treden er andere klinische fenomenen op. Meer frequente aanwezigheid van andere infecties zoals pneumonie, otitis of mastoïditis bemoeilijken de interpretatie van het klinische beeld bij bacteriële meningitis. Aan de hand van een casus werd geïllustreerd dat immuungecompromitteerden, ook afgaande op de algemene chemie van liquor, een ander beeld kunnen vertonen waarbij er minder evident een pleiocytose optreedt. Een celgetal van meer dan 1000 blijft wel een onafhankelijke voorspeller voor bacteriële meningitis. Qua verwekkers is de verdeling bij immuungecompromitteerden niet heel anders; pneumokokken blijven de meest voorkomende verwekkers. Slechts sporadisch is een zeldzame verwekker zoals *Nocardia* de oorzaak van bacteriële meningitis. Uitzonderingen zijn patiënten met bepaalde specifieke immuundeficiënties of immuno-

suppressiva zoals TNF- α -blokkers waarbij *Listeria* veel vaker voorkomt bij bacteriële meningitis (48 procent!). Uitkomsten zijn vaker ongunstig zoals verwacht, waarbij inadequaat gevaccineerd zijn (inclusief vaccinatiefalen) ook bijdraagt aan veel slechtere uitkomsten en hogere mortaliteit. Resultaten van een grote Nederlandse studie (Dutch Bacterial Meningitis cohort) laten zien dat dexamethason niet gecontra-indiceerd is voor toediening bij immuungecompromitteerden met bacteriële meningitis en een nog onbekende verwekker, en betere uitkomsten geeft, zelfs bij verdenking op *Listeria* (in het verleden weleens gezien als contra-indicatie voor dexamethason in bepaalde richtlijnen).

Torque teno-virus als biomarker voor immuunactiviteit bij niertransplantatie

Professor Mariet Feltkamp, arts-microbioloog en viroloog verbonden aan Sanquin en het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), sloot het symposium af met een lezing over het Torque teno-virus (TTV). Dit circulair ssDNA-virus uit de familie *Anelloviridae* werd in 1998 ontdekt en lijkt geen directe ziekte te veroorzaken. De prevalentie is extreem hoog; bijna iedereen is geïnfecteerd, waarschijnlijk al in de eerste levensmaanden. Hoewel er soms sprake is van



stamwisselingen gedurende het leven lijken de meeste mensen consistent dezelfde stam bij zich te dragen. TTV komt in veel organen voor, maar is het meest voorkomende virus in het bloed. Er lijkt een duidelijke correlatie te bestaan tussen de mate van immuunsuppressie en de TTV-viremie. Felkamp toonde data waaruit blijkt dat de virale load stijgt na transplantatie, parallel aan de start van immuunsuppressieve therapie. Deze observatie vormde de basis voor de hypothese dat TTV als biomarker kan dienen voor immuunactiviteit. In het kader van het Europese Horizon 2020-programma wordt dit onderzocht in de TTV GUIDE TX-studie, een internationale proof-of-concept trial. Het LUMC en UMCG nemen deel aan deze studie, waarin 300 niertransplantatiepatiënten worden gerandomiseerd naar een interventiegroep (dosisaanpassing op basis van TTV-load) of een controlegroep (standaardzorg). Doel is het aantal infecties en afstotingen te verminderen door immuunsuppressie beter te doseren. De eerste resultaten worden begin 2025

verwacht. Bij positieve uitkomsten kan deze methode mogelijk ook worden toegepast bij andere vormen van orgaan- of stamceltransplantatie.

Afsluiting

Het symposium werd afgesloten door moderator András Spaan, die alle aanwezigen en sprekers bedankte voor hun bijdragen op deze dag en de aanwezigen uitnodigde voor borrel en aansluitend diner. Wederom was het een zeer succesvolle dag.

Als NVAMM-symposiumcommissie willen we nogmaals iedereen hartelijk bedanken die heeft bijgedragen aan het symposium, en we kijken ernaar uit om jullie te verwelkomen op het symposium van volgend jaar. De volgende editie zal naar verwachting plaatsvinden in mei 2026. Aios die hieraan willen bijdragen, worden van harte uitgenodigd zich aan te melden voor de symposiumcommissie. Dat kan door te mailen naar symposium.nvamm@gmail.com.



De NVAM-symposiumcommissie 2025. V.l.n.r. Maaïke Biewenga, Johan van der Plas, Marius Liesdek, Lotte van Rietschoten en Tom Harrijvan (Marianne Hendriks ontbreekt op de foto).