

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema: Klinische virologie

Antistoffen bij long COVID
Oropouche, the new kid on the block
Congenitale CMV-infectie
Parvovirusinfecties in 2024

Ingezonden

Gevolgen van IVDR

Verenigingsnieuws

Verslag NVAMM-symposium 2025
Najaarscongres 2025: 'Mens, Microbe & Maatschappij'



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

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

Hoofredactie
Vacant

Redactie
Dr. Jarne M. van Hattem, Nicolien M.
Hanemaaijer, dr. Jaap J. van
Hellemont, Maarten Heuvelmans,
Jan A. Kaan, dr. Bob Meek, dr. Simone
Moorlag, dr. Bert Mulder dr. Milou Ohm,
dr. Janette C. Rahamat-Langendoen,
Gro L. Vlaspoolder

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

Coverbeeld: Hans den Boer

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

Klinische virologie 2.0 95
Jutte de Vries, gastredacteur

Transmissieroute

Transmissie van nieuwe kennis 97
Michael Rodgers

Thema: Klinische virologie

De rol van auto-antistoffen bij long COVID 98
*Daphne Schouten, Brent Appelman, Jeroen den Dunnen,
Joost Wiersinga, Michèle van Vugt*

Oropouchevirus, the new kid on the block 103
*Babs Verstrepen, Widia Soochit, Zsofia Igloi, Karin von Eije,
Richard Molenkamp, Reina Sikkema, Marion Koopmans,
Corine Geurts van Kessel*

Congenitale cytomegalovirusinfectie 109
Kiki Chung, Ann Vossen

Grote verheffing van een klein virus 115
Anne Russcher, Femke Slaghekke, Ann Vossen

Ingezonden

De 'In vitro diagnostic regulation' (IVDR) 121
Els Wessels, Bettie Voordouw, Richard Molenkamp

NVAMM-Symposium 2025

When all defenses fail... A symposium on the 128
immunocompromised host
*Lotte van Rietschoten, Marianne Hendriks, Maaïke Biewenga,
Marius Liesdek, Johan van der Plas, Tom Harrijvan*

Verenigingsnieuws

Aankondiging NVIC/NVMM-Najaarscongres 2025 132

Promoties & oraties

133
*Toelichting bij de cover door de maker, Hans den Boer: Het beeld benadrukt
de tegenstelling tussen moderne ziekenhuizen en operatiekamers en door
oorlog verwoeste maatschappij (Oekraïne, Gaza). Daartussenin heerst de
angst dat gevaarlijke bacteriën overgedragen worden op onze "schone
handen"*

Klinische virologie 2.0

Jutte de Vries, gastredacteur

Virologie in transitie - Na de COVID-pandemie maakt de klinische virologie zich op voor een nieuwe fase, waarin de aandacht verschuift naar de opkomst van tot 2025 grotendeels onbekende virussen en ongeken- de epidemiologische verheffingen van bekende patho- gene- nen. Dit betreft niet alleen onverwachte verspreiding van virussen en nieuwe ziektebeelden, maar ook baanbrekende vormen van diagnostiek, gedreven door technologische innovatie.

Dit jaar heeft de *New York Times* aandacht voor de outperformance van AI-modellen zoals ChatGPT en Claude ten opzichte van gepromoveerde virologen voor probleemoplossing in het klinisch virologisch laboratorium. Deze ultraslimme modellen onder- steunen onderzoekers effectief bij de preventie van verspreiding van infectieziekten, terwijl tegelijkertijd de risico's van misbruik, waaronder bioterrorisme, kritisch worden geëvalueerd. In deze uitgave van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie (NTMM)* wordt de toepassing van AI aangekaart bij de behandeling van long COVID, met name gericht op het identificeren van patiëntengroepen die het meeste profijt hebben van gerichte interventies. Dit illustreert hoe technologische innovaties, waaronder AI, de klinische virologie transformeren met directe impact op gepersonaliseerde patiëntenzorg.

Een andere actuele ontwikkeling is de indrukwekkend snelle verspreiding van het oropouchevirus, dat zich vanuit zijn oorspronkelijke habitat in het Amazone- bekken verspreid heeft naar het Caribisch gebied en grote delen van Zuid- en Centraal-Amerika. Klimaatverandering is een belangrijke onderliggende factor die de uitbreiding van het verspreidingsgebied van de vector - de knut, steekvlieg - bevordert. Met meer dan 12.000 gerapporteerde gevallen tot augustus 2025 veroorzaakt het oropouchevirus niet alleen een acuut koortsend ziektebeeld, maar ook ernstige neurologische complicaties zoals meningo-encefalitis, met soms fatale afloop. Het CDC waarschuwt reizigers, al komt de vector in Europa niet voor. Dit voorbeeld onderstreept de noodzaak van continue mondiale monitoring van virale infecties.

Verder wordt in deze editie aandacht besteed aan congenitale infecties, die door ontregelingen in immuniteit na de pandemie bijzondere aandacht vragen. Zo werd in 2024 een ongeken- de tienvoudige toename van parvovirus B19-infecties onder zwangere vrouwen geregistreerd, vermoedelijk door vermin- derde viruscirculatie tijdens COVID-periode, met directe gevolgen voor prenatale diagnostiek en zorg. Daarnaast worden nieuwe inzichten gepresenteerd over de behandeling van congenitale cytomegalovirus (CMV)-infecties, inclusief herziening van richtlijnen met gevolgen voor de klinische praktijk.

In het laatste artikel in deze uitgave reflecteren de auteurs op een transitie die de virologie overstijgt: de implementatie van de Europese IVDR-regelgeving (In Vitro Diagnostic Regulation). Ten slotte volgen nog de aankondiging van het NVIC/NVMM-najaarscongres 'Mens, microbe & maatschappij' en de promoties.

In de volgende uitgave van het *NTMM* wordt het thema 'klinische virologie' afgerond met aandacht voor de adoptie van (pan)virale genomische next-generation sequencing (NGS). De toenemende toepassing van virus-specifieke genomische sequentieanalyse opent de deur naar metagenomische sequentieanalyse in klinische virologie en infectiesurveillance. Door voort- durende technologische doorontwikkeling, krachtig gestimuleerd door Europese subsidies gericht op het versnellen van de ontwikkeling, met als expliciet doel verkorting van doorlooptijden en kostenreductie van virale metagenomische sequencing, zal deze geavanceerde techniek de komende jaren breder beschikbaar en toepasbaar worden. Daarmee zal metagenomische sequencing de diagnostiek, moni- toring en preventie van virale infecties fundamenteel herdefiniëren en de klinische virologie onmiskenbaar transformeren.

Dr. J.J.C. de Vries, associate professor,
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.
Correspondentieadres: J.J.C.de_Vries@lumc.nl



MBT Pathfinder® & Feeder

Standardize your workflow | Improve your identification scores

Traceability • Safety • Confidence

- Covers the complete sample preparation workflow for MALDI Biotyper® identification
- Standardizes the liquid deposition and matrix drying
- Enables full workflow traceability
- Reduces hands-on-time



For more information please visit www.bruker.com/microbiology

Please contact your local representative for availability in your country.



Transmissie van nieuwe kennis

Michael Rodgers

Op de hoogte blijven van de nieuwste literatuur is een grote, nimmer eindigende uitdaging. Het vereist een constante inspanning, waarvoor veel collega's geen tijd hebben. Zij vertrouwen liever op passieve diffusie van deze nieuwe kennis tijdens het dagelijks werk. Dat is een begrijpelijke keuze. Toch zijn er ook collega's die ondanks hun overvolle agenda's op de hoogte lijken te zijn van elk relevant artikel dat ooit gepubliceerd is, en ook van alle studies die nog lopen. In mijn tijd als aios heb ik mij vaak afgevraagd hoe zij zo alwetend kunnen zijn. Navraag leverde een aantal gouden tips op, die ik inmiddels allemaal heb uitgeprobeerd, en die ook voor mij een effectieve manier zijn om de vooruitgang in de microbiologie bij te houden. De twee nuttigste mogelijkheden (naast een abonnement op dit tijdschrift) zal ik hier delen.

Navraag bij de goed geïnformeerde collega's over hun werkwijze leverde stevast hetzelfde teleurstellende antwoord op: Twitter. Dat was in 2023, en ook toen was het al niet meer oké om je aan te melden voor dit platform. Desondanks heb ik al mijn principes opzij gezet en een account aangemaakt. Dit was een gouden greep. Het is het medium dat mij verreweg het meeste oplevert wat betreft het op de hoogte blijven van publicaties. Wat hieraan erg bijdraagt is de laagdrempelige discussie die ontstaat over de uitvoering en interpretatie van deze studies. Hier nemen artsen-microbioloog en infectiologen uit verschillende landen aan deel. Dit levert genuanceerde inzichten op. Opvallend genoeg verloopt dit zonder gescheld en persoonlijke aanvallen. Verder is het een waardevolle manier om te leren van collega's in landen als Canada, Amerika, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk. Wat zijn hun overtuigingen en hun dogma's? En wat blijken vooral hele Nederlandse overtuigingen te zijn? De Amerikaanse collega's lijken bijvoorbeeld een duidelijk voorkeur voor linezolid te hebben boven clindamycine, aangezien zij de bijwerkingen en complicaties van clindamycine veel erger vinden en doodsbang zijn voor Clostridium. Een interessante tegenstelling met het gevoel van veel Nederlandse artsen-microbioloog. En hoe zit het met

de nadelen van X? Hier werkt de veilige bubbel die X om jou heen plaatst heel prettig. Als je consequent alleen berichten opent en 'leuk vindt' die betrekking hebben op microbiologie, en berichten over alle andere problemen in de wereld negeert, lukt het best goed om de ellende te vermijden. Er zijn eigenlijk maar drie mensen die je hoeft te volgen om op de hoogte te blijven: 1. @BradSpellberg, een Amerikaanse infectioloog met heldere evidence-based meningen, beheerder van bradspellberg.com, schrijver van interessante teksten in Mandell, en één van de oprichters van Wikiguidelines (ook aanraders om te lezen). 2. @ABsteward: hij is altijd de eerste die nieuwe relevante artikelen deelt. 3. @DrToddLee: Canadese infectioloog met een belangrijke rol bij onder andere de SNAP-trial, een uitstekende methodoloog, met ook heldere en evidence-based meningen.

Inmiddels bestaat er ook een minder maligne alternatief voor X, namelijk Bluesky. Helaas zijn de discussies daar vooralsnog minder levendig en informatief. Desondanks wel het uitproberen waard. De tweede aanrader is de podcastserie *Infectious Disease Puscast*, gemaakt door twee Amerikaanse infectiologen. Hierin worden elke twee weken de nieuwe interessante artikelen besproken, in afleveringen van 30 tot 45 minuten. Alleen dit is al bijna genoeg om goed op de hoogte te blijven. Wel is het zo dat, aangezien zij infectiologen zijn, ze geen lab-gerichte artikelen zoals een mooie EUCAST-publicatie bespreken. De eerste paar minuten aan Amerikaanse smalltalk mogen ook gerust vooruitgespoeld worden.

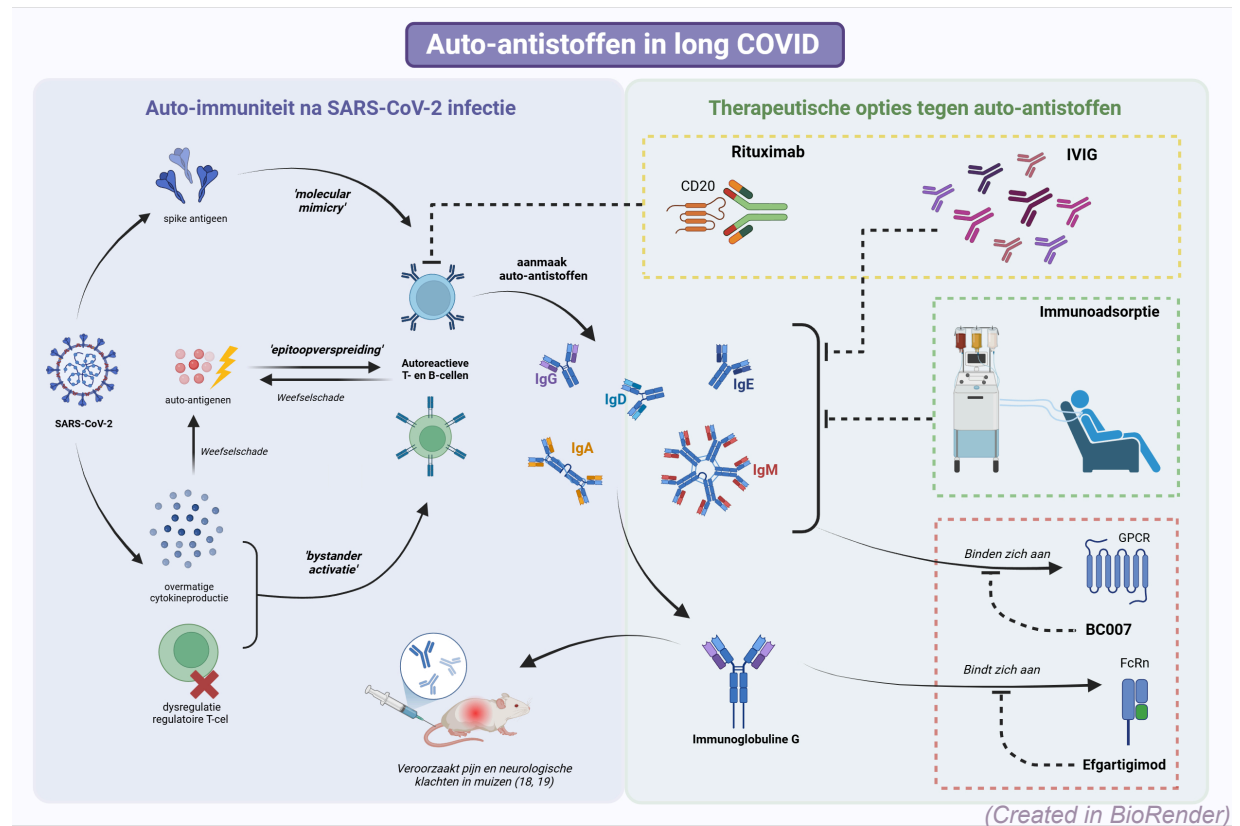
Er zijn zeker ook andere mogelijkheden buiten de twee hiergenoemde. Wat mij betreft zijn dit echter de twee manieren die het meest 'high yield' zijn. Ze kosten weinig tijd en leveren veel op. Mocht u als lezer nog andere tips hebben, ik houd mij aanbevolen!

Iemand die ongetwijfeld uitstekend op de hoogte is van de parasitologische literatuur is collega Rens Zonneveld uit het Amsterdam UMC. Ik geef de pen graag aan hem door en kijk uit naar wat hij te vertellen heeft.

De rol van autoantistoffen bij long COVID

Daphne Schouten, Brent Appelman*, Jeroen den Dunnen, Joost Wiersinga, Michèle van Vugt

Grafische samenvatting



Samenvatting

Long COVID is een veelvoorkomende ziekte waarbij de ernst en variatie van klachten grote impact kunnen hebben op de kwaliteit van leven. De pathogenese van long COVID is nog grotendeels onopgehelderd, maar lijkt deels te overlappen met die van andere post-acute infectieuze syndromen (PAIS). Eerder onderzoek heeft laten zien dat autoantistoffen mogelijk een rol spelen bij de pathogenese van myalgische encefalomyelitis/chronische vermoeidheidssyndroom (ME/CVS) en fibromyalgie. Recent experimenteel onderzoek bij muismodellen suggereert dat immunoglobuline G van

Amsterdam UMC locatie AMC; Amsterdam Institute for Immunology and Infectious Diseases, AI&I, Centrum voor Infectie en Moleculaire Geneeskunde, afdeling infectieziekten, D. Schouten MD, PhD -student; dr. B. Appelman PhD, aios interne geneeskunde (*gedeelde eerste auteur); drs. J. den Dunnen, immunoloog, associate professor; prof. dr. J. Wiersinga, internist-infectioloog, Amsterdam UMC locatie AMC; Amsterdam Institute for Immunology and Infectious Diseases, AI&I, afdeling Infectieziekten en Tropengeneeskunde, prof. dr. M. van Vugt, internist-infectioloog. Correspondentieadres: prof. dr. M. van Vugt (m.vanvugt@amsterdamumc.nl).

patiënten met long COVID een deel van de klachten kan verklaren. Dit biedt aanknopingspunten voor verschillende immuunmodulerende therapieën. Hoewel geblindeerde en placebo-gecontroleerde studies nog ontbreken, wijzen eerste bevindingen rond immunoadsorptie bij patiënten met long COVID op mogelijk gunstige effecten. Een deel van deze patiënten reageert echter niet op behandeling, wat suggereert dat een specifieke subgroep het meeste baat heeft bij deze behandeling. Voor toekomstige studies is het cruciaal om nauwkeurig te bepalen welke patiënten met autoantistoffen het meeste kunnen profiteren van nieuwe behandelstrategieën. Dit kan meer inzicht geven in de precieze rol van autoantistoffen bij de pathogenese van long COVID.

Summary

Long COVID is a prevalent condition in which the severity and variability of symptoms can have a substantial impact on quality of life. The pathogenesis of long COVID remains largely unresolved but appears to overlap partly with that of other post-acute infectious syndromes (PAIS). Previous research has suggested that autoantibodies may play a role in the pathogenesis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and fibromyalgia. Recent experimental research in mouse models suggests that IgG from long COVID patients may contribute to some of the symptoms observed in this condition, offering potential therapeutic targets. Although blinded and placebo-controlled studies are still lacking, initial findings on the use of immunoadsorption in long COVID patients are promising. However, a subset of patients does not respond to the treatment, suggesting that a specific subgroup may benefit the most. For future studies, it is crucial to accurately identify which patients with autoantibodies are most likely to benefit from these novel therapeutic strategies. This will provide deeper insights into the precise role of autoantibodies in the pathogenesis of long COVID.

Inleiding

Na herstel van een SARS-CoV-2-infectie ontwikkelt een deel van de populatie aanhoudende klachten die kenmerkend zijn voor het ziektebeeld long COVID, ook wel post-COVID-syndroom genoemd [1]. Volgens de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) wordt gesproken van long COVID wanneer

symptomen ontstaan binnen drie maanden na een acute SARS-CoV-2-infectie, die minstens twee maanden aanhouden en niet verklaard kunnen worden door een andere diagnose [2]. De ernst en aard van de klachten kunnen variëren, maar de klachten hebben vaak een grote impact op de kwaliteit van leven en aanzienlijke sociaal-maatschappelijke gevolgen. Opvallend is dat het klinisch beeld van long COVID veel overeenkomsten vertoont met andere post-acute infectieuze syndromen (PAIS), zoals Q-koorts-vermoeidheidssyndroom, post-Lyme-ziektesyndroom en post-Dengue-vermoeidheidssyndroom [3]. Door bestaande kennis over PAIS te integreren, kunnen zowel nieuwe inzichten worden verkregen in de pathogenese en behandeling van long COVID als vice versa. De pathogenese van vele PAIS is onbekend, maar er lijken aanwijzingen te zijn dat auto-immuun-activatie tijdens de infectie een rol kan spelen. Een bekend voorbeeld is het Epstein-Barr-virus, dat vaak wordt genoemd als risicofactor voor het krijgen van auto-immuunziekten zoals multipale sclerose [4]. Een aanzienlijk deel van de patiënten met PAIS voldoet tevens aan de criteria voor myalgische encefalomyelitis/chronische vermoeidheidssyndroom (ME/CVS). Ook voor deze patiëntengroep lijkt auto-immuniteit een rol te spelen. Diverse studies beschrijven de aanwezigheid van autoantistoffen tegen adrenerge en muscarinerge acetylcholine-receptoren, die mogelijk het autonome zenuwstelsel en de vasoregulatie kunnen beïnvloeden [5,6]. Recent onderzoek laat zien dat auto-immuniteit en autoantistoffen ook een rol zouden kunnen spelen bij een deel van de patiënten met long COVID. Dit overzichtsartikel belicht deze hypothese en bespreekt een aantal potentiële therapeutische opties.

Auto-immuniteit na SARS-CoV-2-infectie

Er lijkt een associatie te zijn tussen het doormaken van een SARS-CoV-2-infectie en het krijgen van auto-immuunziekten [7]. Dit kan het gevolg zijn van zowel de immuunreactie die gericht is op het opruimen van het virus, als van 'bystander'-activatie. 'Bystander'-activatie kan gepaard gaan met ontregeling van het immuunsysteem, waarbij factoren zoals disfunctie van regulatorische T-cellen en excessieve cytokineproductie bijdragen aan een verminderde suppressie van autoreactieve B- en T-cellen [3]. Door dit verlies van immuuntolerantie kan er schade ontstaan aan lichaamseigen weefsel. Deze weefselschade kan op

haar beurt nieuwe antigenen blootleggen die het immuunsysteem verder activeren, een proces dat bekend staat als epitoopterschuiving. Dit mechanisme, dat beschreven is bij onder andere multipale sclerose en reumatoïde artritis, kan leiden tot de vorming van een diversiteit aan autoantistoffen en draagt zo verder bij aan auto-immuniteit [8].

Een ander mogelijk mechanisme is 'molecular mimicry'. Hierbij lijken moleculaire structuren van het pathogeen op die van lichaamseigen cellen, waardoor een immuunrespons gericht tegen het pathogeen per ongeluk ook lichaamseigen weefsels aanvalt. Dit is onder meer beschreven bij de ziekte van Guillain-Barré, multipale sclerose en systemische lupus erythematoses [7]. Ook in het spike-antigeen is een aantal sequenties geïdentificeerd die overlappen met humane eiwitten, met name eiwitten die betrokken zijn bij immuunregulatieprocessen [9].

Autoantistoffen na SARS-CoV-2-infectie

Gedurende een infectie kunnen veel verschillende autoantistoffen worden gevormd. Ook bij gezonde individuen komen autoantistoffen voor zonder dat dit tot klachten leidt [10]. Zowel bij een acute SARS-CoV-2-infectie als long COVID zijn verschillende autoantistoffen gedetecteerd [11,12]. Na SARS-CoV-2-infectie worden er autoantistoffen gevonden die zich richten tegen het immuunsysteem, het cardiovasculair systeem, de schildklier en de G-eiwit gekoppelde receptoren (G protein-coupled receptors, GPCR's) [12,13]. Het is echter de vraag of deze autoantistoffen verantwoordelijk zijn voor de klachten die geassocieerd worden met long COVID.

Autoantistoffen tegen GPCR's, zoals antistoffen tegen de adrenerge en muscarinerge acetylcholine-receptoren, lijken mogelijk betrokken te zijn bij neurologische en vasculaire symptomatologie [14]. Deze autoantistoffen worden ook gezien bij het posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) [15], een vorm van dysautonomie die regelmatig voorkomt bij patiënten met long COVID [16]. Bovendien worden in studies met patiënten met long COVID verhoogde autoantistoffen tegen GPCR's gevonden, in vergelijking met controlepersonen die een SARS-CoV-2-infectie hebben doorgemaakt zonder restverschijnselen [17,18]. Daarnaast laten studies een correlatie zien tussen de concentratie autoantistoffen tegen GPCR's en de klinische symptoomscores van onder andere vermoeidheid,

cognitieve en neurologische klachten [17,19].

In twee studies is direct het effect van autoantistoffen onderzocht door immunoglobuline G (IgG) van patiënten met long COVID bij muizen te injecteren [20,21]. Hieruit bleek dat het IgG van deze patiënten pijn en neurologische klachten kan veroorzaken bij muizen, terwijl dat niet gebeurde als het IgG van gezonde personen werd ingespoten.

gebruikt gemaakt van het IgG van long COVID-patiënten die een milde infectie met SARS-CoV-2 hadden doorgemaakt [20]. Er werden drie subgroepen gevormd op basis van biomarkers in het plasma: een subgroep met biomarkers voor neuroinflammatie, een subgroep met verhoogd interferon en een subgroep zonder deze markers. Muizen die IgG toegediend kregen van de eerste twee groepen vertoonden een verhoogde gevoeligheid voor pijn. Daarentegen vertoonden muizen die IgG van de derde groep ontvingen een verminderde bewegingsactiviteit. Ook bij fibromyalgie zijn soortgelijke resultaten gezien na het injecteren van IgG bij muizen [22], en momenteel loopt er onderzoek naar ME/CVS om daarbij hetzelfde te doen [23]. Hoewel diervormen niet direct te vertalen zijn naar processen bij de mens, bieden deze resultaten een mogelijke verklaring voor symptomen bij long COVID en andere PAIS.

Therapeutische mogelijkheden

De mogelijke classificatie van long COVID als een auto-immuunziekte geeft verschillende aanknopingspunten voor therapeutische behandeling. Er zijn verschillende mogelijkheden, zoals B-celdepletie, Fc-receptorantagonisten, neutralisatie van antistoffen en immunoabsorptie.

Rituximab zorgt voor een selectieve depletie van B-cellen door zich te binden aan CD20, waardoor de productie van antistoffen stopt. Het effect van rituximab is eerder onderzocht in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) bij 152 patiënten met ME/CVS. In deze studie werd geen significante verbetering gezien van vermoeidheid en algeheel functioneren na zes giften rituximab ten opzichte van de placebogroep [24]. Een andere potentiële therapie is intraveneuze immunoglobuline (IVIG), dat verschillende immunomodulerende eigenschappen heeft, waaronder neutralisatie van autoantistoffen en competitieve binding aan Fc-receptoren [25]. Een aantal kleine studies naar het effect van IVIG bij ME/CVS-patiënten laten nog inconsistente resultaten zien

[26]. Voor long COVID loopt momenteel een multicenter placebogecontroleerde RCT die onderzoekt of patiënten met klachten van dysautonomie, inclusief POTS, baat hebben bij IVIG [27]. Een therapie directer gericht tegen autoantistoffen is efgartigimod, een neonatale Fc-receptor (FcRn)-antagonist. Door specifiek de functie van FcRn te remmen, wordt uitsluitend de afbraak van IgG bevorderd, wat efgartigimod een potentiële therapeutische optie maakt voor mogelijk pathogeen IgG. Een fase II-placebogecontroleerde RCT met dit middel liet echter geen verbetering zien van de klachten van dysautonomie bij patiënten met long COVID en POTS [28].

Het middel BC007 (rovunaptabin) is specifiek gericht tegen autoantistoffen die binden aan GPCR's. Het neutraliseert deze antistoffen door er direct aan te binden [29]. Een cross-overstudie met 30 patiënten met long COVID liet verbetering zien van vermoeidheidsklachten en kwaliteit van leven, in vergelijking met placebo [30]. Daarentegen liet een fase II-placebogecontroleerde RCT geen significante verbetering zien van deze klachten [31].

Als laatste kunnen autoantistoffen direct verwijderd worden uit het lichaam door middel van immuunadsorptie. In tegenstelling tot plasmaferese laat deze techniek de overige plasmacomponenten intact door selectieve adsorptie van immuunglobulines via een kolom. In een recente prospectieve cohortstudie werden 20 patiënten met long COVID die voldeden aan de criteria van ME/CVS en verhoogde concentraties autoantistoffen tegen b2-adrenerge receptoren in hun bloed hadden, behandeld met immuunadsorptie [32]. Bij deze patiëntengroep leidde immuunadsorptie tot verbetering van symptomen zoals vermoeidheid, cognitieve klachten en algeheel functioneren. Zo'n dertig procent van de patiënten in deze groep repondeerde echter niet op de behandeling. Dit suggereert dat een specifieke subgroep baat heeft bij deze behandeling. Een diagnostische test om de patiënten te selecteren die het meest gebaat zijn bij een behandeling zoals immuunadsorptie, ontbreekt nog.

Het openen van de post-COVID-centra in Nederland biedt een unieke kans om verschillende fenotypes van long COVID, zoals het auto-immuunfenotype, beter te identificeren. Zodra deze centra een degelijke dataverzameling hebben kunnen opbouwen, kunnen AI-algoritmen patronen ontdekken in symptomen, biomarkers en behandel-responsen. Specifiek voor het

auto-immuunfenotype kan AI helpen bij het identificeren van karakteristieke auto-antistofprofielen, zoals eerder onderzoek ook heeft gekeken naar immuunprofielen bij long COVID in vergelijking met herstelde individuen [33]. Dergelijke modellen zouden in de toekomst kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van gerichtere behandelstrategieën.

Conclusie

Recente inzichten wijzen op een associatie tussen long COVID, auto-immuniteit en autoantistoffen. Deze autoantistoffen lijken bij te dragen aan het ontstaan of voortbestaan van symptomen bij sommige patiënten en vormen daarmee een belangrijk therapeutisch aangrijpingspunt. Hoewel het bewijs van de werkzaamheid van de meeste immuunmodulerende therapieën nog ontbreekt, wijzen eerste bevindingen rond immuunadsorptie op mogelijk gunstige effecten. Het succes van dergelijke behandelingen lijkt sterk af te hangen van een gerichte selectie van patiënten, waarvoor een diagnostische tool momenteel nog ontbreekt. Voor toekomstige studies is het essentieel om nauwkeurig te identificeren welke patiëntengroep met autoantistoffen baat kan hebben bij deze behandelingen (TURN Long-COVID-studie), waarbij het gebruik van AI-modellen kan helpen. Dit zal bijdragen aan een beter begrip van de precieze rol van autoantistoffen bij long COVID en de ontwikkeling van gerichte therapeutische strategieën.

Dankbetuiging

De TURN Long-COVID-studie wordt mede gefinancierd door ZonMW.

Belangenconflict

Geen gemeld. Financiële ondersteuning: ZonMw,

Referenties

1. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchilage DJ, et al. The immunology of long COVID. *Nat. Rev. Immunol.* 2023;23:618-34.
2. Post COVID-19 condition (Long COVID) [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
3. Choutka J, Jansari V, Hornig M., et al. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med.* (5):911-23.
4. Lanz TV, Brewer RC, Ho PP., et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature.* 2022;603(7900):321-7.
5. Wirth K, Scheibenbogen C. A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue against

β2-adrenergic receptors. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6).

6. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H., et al. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun.* 2016;52:32-9.

7. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM., et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2018;95:100-23.

8. Cornaby C, Gibbons L, Mayhew V, et al. B cell epitope spreading: Mechanisms and contribution to autoimmune diseases. *Immunol Lett.* 2015;163(1):56-68.

9. Nunez-Castilla J, Stebliankin V, Baral P, et al. Potential Autoimmunity Resulting from Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 Spike and Human Proteins. *Viruses.* 2022;14(7).

10. Shome M, Chung Y, Chavan R, et al. Serum autoantibodyome reveals that healthy individuals share common autoantibodies. *Cell Rep.* 2022;39(9).

11. Chang SE, Feng A, Meng W, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat. Commun.* 2021;12(1):1-15.

12. Dobrowolska K, Zarebska-Michaluk D, Poniedziałek B, et al. Overview of autoantibodies in COVID-19 convalescents. *J Med Virol.* 2023;95(6).

13. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med.* 2022;20(1):129.

14. Gunning WT, Kvale H, Kramer PM, et al. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Is Associated With Elevated G Protein Coupled Receptor Autoantibodies. *JAMA Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* 2019;8(18):e013602.

15. Sunami Y, Sugaya K, Takahashi K. G protein-coupled receptors related to autoimmunity in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Immunol Med.* 2024;1-8.

16. Fedorowski A, Sutton R. Autonomic dysfunction and postural orthostatic tachycardia syndrome in post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;20(5):281-2.

17. Seibert FS, Stervbo U, Wiemers L, et al. Severity of neurological Long-COVID symptoms correlates with increased level of autoantibodies targeting vasoregulatory and autonomic nervous system receptors. *Autoimmun Rev.* 2023;22(11):103445.

18. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun.* 2021;4.

19. Sotzny F, Filgueiras IS, Kedor C, et al. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post COVID Syndrome correlate with symptom severity. *Front Immunol.* 2022;13.

20. Chen HJ, Appelman B, Willemsen H, et al. Transfer of IgG from Long COVID patients induces symptomatology in mice. *bioRxiv [preprint];* 2024. doi: 10.1101/2024.05.30.596590

21. Sa KSG de, Silva J, Bayarri-Olmos R, et al. A causal link between

autoantibodies and neurological symptoms in long COVID. *medRxiv [preprint].* 2024. doi: 10.1101/2024.06.18.24309100

22. Goebel A, Krock E, Gentry C, et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest.* 2021;131(13).

23. Autoimmunité als een oorzaak van ME/CVS symptomen. [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://projecten.zonmw.nl/nl/project/autonome-autoimmunité-als-een-oorzaak-van-mecvs-symptomen>.

24. Fluge Ø, Rekeland IG, Lien K, et al. B-lymphocyte depletion in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2019;170(9):585-93.

25. Kazatchkine MD, Kaveri S V. Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. *NEJM.* 2001;345(10):747-55. 3

26. Brownlie H, Speight N. Back to the Future? Immunoglobulin Therapy for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel).* 2021;9(11):1546.

27. Study Details | RECOVER-AUTONOMIC Platform Protocol | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Dec 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06305780?cond=Long%20COVID&intr=IVIG&rank=2>.

28. Study Details | Efficacy and Safety Study of Efgartigimod in Adults with Post-COVID-19 POTS | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Jan 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633407>

29. Becker NP, Haberland A, Wenzel K. A Three-Part, Randomised Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Mode of Action of BC 007, Neutraliser of Pathogenic Autoantibodies Against G-Protein Coupled Receptors in Healthy, Young and Elderly Subjects. *Clin Drug Investig.* 2020:433-47.

30. Hohberger B, Ganslmayer M, Harrer T, et al. Safety, tolerability and clinical effects of BC007 (Rovunaptabin) on fatigue and quality of life in patients with post-COVID syndrome (reCOVer): a prospective, exploratory, randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover phase IIa clinical trial. *medRxiv [Preprint].* 2024 Dec 14.

31. Wossner N. Berlin Cures: BC 009 does not show superiority over placebo [Internet]. [cited 2025 Jan 14]. Available from: <https://alteanetwork.com/en/news/226-bc007-results>.

32. Stein E, Heindrich C, Wittke K. Efficacy of repeated immunoadsorption in patients with post-COVID myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and elevated β2-adrenergic receptor autoantibodies: a prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;49:101161.

33. Klein J, Wood J, Jaycox JR, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature.* 2023;623(7985):139-48.

Oropouchevirus, the new kid on the block

Babs Verstrepen, Widia Soochit, Zsafia Igloi, Karin von Eije, Richard Molenkamp, Reina Sikkema, Marion Koopmans, Corine Geurts van Kessel

Samenvatting

Het oropouchevirus is een arbovirus dat moet worden opgenomen in de differentiaaldiagnose van reizigers die recent zijn teruggekeerd uit Zuid- of Midden-Amerika, inclusief het Caribisch gebied, en die zich presenteren met algemene malaise in combinatie met snel opkomende koorts. Dit artikel bespreekt de algemene kenmerken van het virus en het bijbehorende ziektebeeld in vergelijking met andere arbovirussen, en introduceert een voorlopig diagnostisch algoritme.

Abstract

Oropouche virus is an arbovirus that should be included in the differential diagnosis of travelers who have recently returned from South or Central America, including the Caribbean, and who are present with general malaise associated with rapidly developing fever. This article discusses the general virological and associated disease characteristics, in relation to other arboviruses, and introduces a transient testing algorithm.

Inleiding

Arbovirussen zijn een heterogene groep virussen die door bloedzuigende geleedpotigen, zoals muggen en teken, worden overgedragen. Veel arbovirussen zijn klinisch relevant voor de mens en kunnen een breed spectrum aan symptomen veroorzaken. Deze variëren van milde, griepachtige verschijnselen tot gewrichtspijnen, bloedingsneigingen en/of ontwikkelingsstoornissen van de foetus tijdens zwangerschap [1,2]. Ook kunnen neurologische klachten ontstaan zoals (meningo-)encefalitis en guillain-barrésyndroom [3]. Oropouchevirus (OROV) is een arbovirus dat toegevoegd dient te worden aan de differentiaaldiagnose vanwege de toename van het aantal diagnoses in Zuid-, Midden-Amerika, inclusief het Caribische gebied, maar ook bij terugkerende reizigers in Europa [4-6].

Vectoren en potentiële verspreiding naar nieuwe gebieden

De verspreiding van arbovirussen is onder andere afhankelijk van de aanwezigheid van geschikte vectoren en gastheren. In de sylvatische cyclus circuleert OROV waarschijnlijk tussen reservoir-species zoals luiaards, apen, knaagdieren en vogels, hoewel hier nog niet veel over bekend is [7]. De knut (*Culicoides spp.*), meer specifiek *Culicoides paraensis*, wordt beschouwd als de belangrijkste vector voor OROV. Er zijn aanwijzingen dat ook andere vectoren het OROV kunnen overdragen aangezien er ook transmissie is waargenomen in gebieden waar *C. paraensis* niet voorkomt [4] maar waar wel muggensoorten als *Culex spp.*, *Aedes spp.*, en *Haemagogus spp.* voorkomen [8-10]. Deze data suggereren dat diverse muggensoorten ook zouden kunnen bijdragen aan uitbraken bij de mens levend in een geurbaniseerd milieu, de zogeheten urbane transmissiecyclus. Er wordt echter aangenomen dat die muggensoorten een minder grote rol spelen [11]. Vooral nog is niets bekend over de OROV-vectorcompetentie van in Nederland voorkomende geleedpotigen, met name de lokale knuttensoorten, maar ook muggen. Van andere geleedpotigen weten we dat ze betrokken zijn bij autochtone transmissie van andere arbovirussen zoals WNV (*Culex pipiens*) en TBEV (Ixodes-teken). De brede verspreiding van

Erasmus MC referentielab, Rotterdam, afdeling Viroscience, dr. B.E. Verstrepen, onderzoeker; dr. W. Soochit, internist-infectioloog, ook verbonden aan afdeling Interne Geneeskunde, en afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten; dr. Z. Igloi, onderzoeker; dr. K.J. von Eije, arts-microbioloog en viroloog; dr. R. Molenkamp, medisch moleculair microbioloog; dr. R.S. Sikkema, dierenarts en onderzoeker; prof. dr. M. Koopmans, afdelingshoofd Viroscience; dr. C. Geurts van Kessel, arts-microbioloog en viroloog. Correspondentieadres: dr. W. Soochit (w.soochit@erasmusmc.nl).

OROV over verschillende landen en ecosystemen waaronder savanne, bosgebied, regenwoud en (hoog)gebergte suggereert een grote diversiteit aan (hoog)gebergte suggereert een grote diversiteit aan mogelijke vectoren en reservoir species [6].

Epidemiologie van OROV

OROV werd al voor het eerst beschreven in 1955 tijdens een uitbraak in Trinidad en Tobago en werd daarom vernoemd naar de regio aan de zuidwestkust van Trinidad [12]. Voor zover bekend veroorzaakte het virus tot 2005 voornamelijk zelflimiterende uitbraken in afgelegen dorpen in het Amazonegebied, waarna het een geleidelijke opmars maakte [13]. De huidige uitbraak van OROV begon eind 2023 en heeft zich inmiddels verspreid over grote delen van Zuid- en Midden-Amerika (waaronder Argentinië, Barbados, Bolivia, Brazilië, Colombia, Cuba, Dominicaanse Republiek, Ecuador, Frans-Guyana, Guyana, Haïti, de Kaaimaneilanden, Panama, Peru en Suriname) [14,15]. In een deel van deze landen werd het virus niet eerder gerapporteerd. Er moet echter rekening worden gehouden met onderrapportage doordat symptomen overlappen met die van andere veelvoorkomende virussen, en door het gebrek aan diagnostische capaciteit.

Doordat de transmissie van OROV afhankelijk is van de aanwezigheid van vectoren wordt OROV met name in de natte seizoenen gediagnosticeerd. Dat is waarschijnlijk de reden waarom het aantal OROV-patiënten in Brazilië sinds eind 2024 weer stijgt. In totaal zijn er tot 13 december in 2024 11.634 laboratoriumbevestigde gevallen gerapporteerd, inclusief vier sterfgevallen [14,15].

Binnen de Europese Unie zijn er diverse geïmporteerde infecties met OROV gerapporteerd en dit betrof in alle gevallen reizigers die recent terugkeerden uit Cuba of Brazilië [6]. Met ongeveer 25 directe vluchten per week alleen al tussen Suriname, de Boven- en Benedenwindse eilanden en Amsterdam, is het aan te bevelen om OROV toe te voegen aan de differentiaaldiagnostiek bij terugkerende reizigers uit Zuid- en Midden-Amerika met ziekteverschijnselen die passend bij OROV-infectie.

Kenmerken van het virus

OROV behoort tot de familie *Peribunyaviridae*, genus *Orthobunyavirus*. Deze virussen hebben een gesegmenteerd negatief enkelstrengs RNA-genoom

met drie verschillende segmenten (small=S, medium=M en large=L) die onafhankelijk van elkaar kunnen worden uitgewisseld tussen gerelateerde virussoorten of -stammen tijdens replicatie binnen één gastheer. Anders dan door relatief langzame evolutionaire adaptatie door genetische drift, kan door dergelijke genetische herschikking (*reassortment*) zeer snelle verandering in ecologie, epidemiologie en virologische eigenschappen ontstaan [16-18].

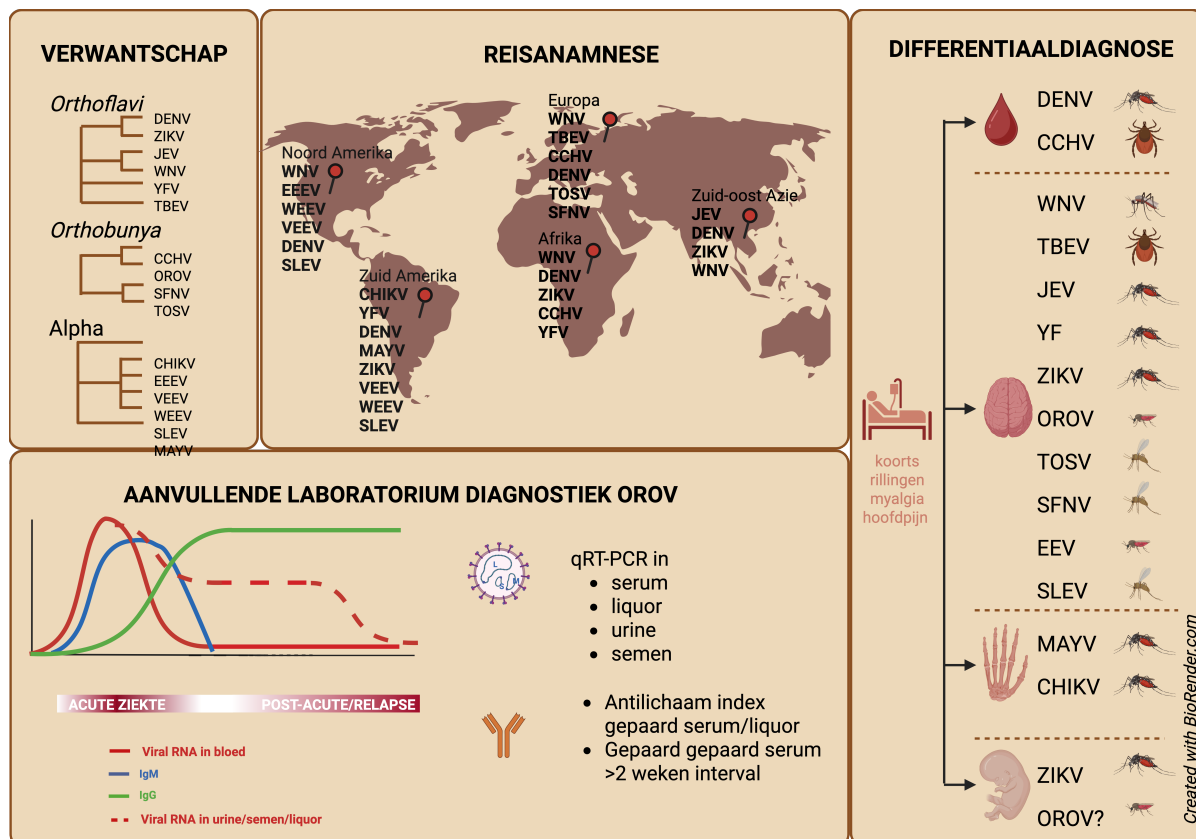
Klinische diagnose

Na een beet van een geïnfecteerde vector ontwikkelt waarschijnlijk circa 60 procent van de patiënten symptomen na een incubatietijd van 3 tot 10 dagen [19]. OROV veroorzaakt bij symptomatische patiënten nagenoeg altijd een acute hoge koorts van ongeveer 39 tot 40°C, de zogeheten 'Oropouche fever'. Deze koorts is zelflimiterend, verloopt over het algemeen mild maar kan gepaard gaan met hevige hoofdpijn, myalgie en artralgie [7,20,21]. Tijdens de acute fase kunnen patiënten ook andere symptomen ontwikkelen die vergelijkbaar zijn met andere arbovirale virussen (zie *figuur 1*), zoals algehele malaise, een maculopapuleuze huiduitslag, fotofobie en soms gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid, braken en diarree. In enkele gevallen kunnen patiënten zich presenteren met een verhoogde bloedingsneiging zoals epistaxis, gingivale hemorragieën en petechiën [7,20,21]. Doorgaans verloopt een OROV-infectie echter mild en verdwijnen de klachten na één week. In circa 60 tot 70 procent van de symptomatische gevallen is er sprake van een bifasisch ziektebeloop waarbij de klachten uit de acute fase zich weer voordoen. In zeldzame gevallen kunnen er neurologische complicaties ontstaan zoals meningitis, encefalitis, guillain-barré of hemorragische complicaties met fatale afloop [22-25].

Hoewel de klinische symptomen van OROV vergelijkbaar zijn met andere arbovirale infecties, zoals dengue, chikungunya en Zika, worden retro-orbitale pijn, odyonofagie en abdominale pijn iets vaker beschreven bij OROV dan bij andere arbovirale infecties, terwijl huiduitslag juist minder vaak voorkomt [26]. Op dit moment bestaat de behandeling voor Oropouche fever uit ondersteunende zorg.

Er zijn aanwijzingen dat OROV-infectie tijdens de zwangerschap mogelijk een risico vormt voor de foetus via verticale transmissie. Van uitbraken bij dieren

Figuur 1. Klinische en diagnostische afwegingen bij een verdenking op infectie met OROV. Overzicht van de meest relevante arbovirussen in Nederlandse laboratoriumdiagnostiek. A) Antigene verwantschap van arbovirussen behorende tot de genera Orthoflavivirus, Orthobunyavirus en Alphavirus. B) Reisanamnese en epidemiologische context C) Differentiaaldiagnose D) Aanvullende laboratoriumdiagnostiek voor OROV.



DENV = denguevirus, CCHV = Crimean Congo haemorrhagic fever virus, WNV = West Nile virus, TBEV = tick borne encephalitis virus, JEV = Japanse encefalitisvirus, YFV = gelekoortsvirus, ZIKV = Zikavirus, OROV = Oropouchevirus, TOSV = Toscanavirus, SFNV = Sandfly Naplesvirus, EEEV = Eastern Equine encephalitisvirus, VEEV = Venezuelan Equine encephalitis virus, WEEV = Western Equine encephalitisvirus, SLEV = St Louis Encephalitis virus, MAYV = Mayaravirus, CHIKV = chikungunyavirus.

(bijvoorbeeld paarden, herkauwers) is bekend dat orthobunyavirussen de placenta kunnen infecteren [27,28], wat schade aan de foetus kan veroorzaken. Enkele recente OROV-beschrijvingen suggereren dat dit ook bij de mens kan voorkomen [29,30]. Tot nu toe is er incidentele casuïstiek beschreven waarbij verticale OROV-transmissie werd aangetoond, zoals bij een casus in Brazilië, waarbij na intra-uteriene foetale dood OROV-RNA kon worden gedetecteerd in foetaal weefsel [29]. In het kader van de kans op seksuele transmissie, is de detectie van replicatie-

competent OROV in semen een belangrijke bevinding, zoals recentelijk beschreven door twee onafhankelijke onderzoeksgroepen van Erasmus MC Rotterdam en *Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Sacro Cuore Don Calabria Hospital*, Verona [31,32], respectievelijk op dag 17 en 16 na de eerste ziekteverschijnselen. Momenteel is er slechts beperkte kennis over de eigenschappen van virusuitscheiding in semen, en of deze constant is of met tussenpozen plaatsvindt.

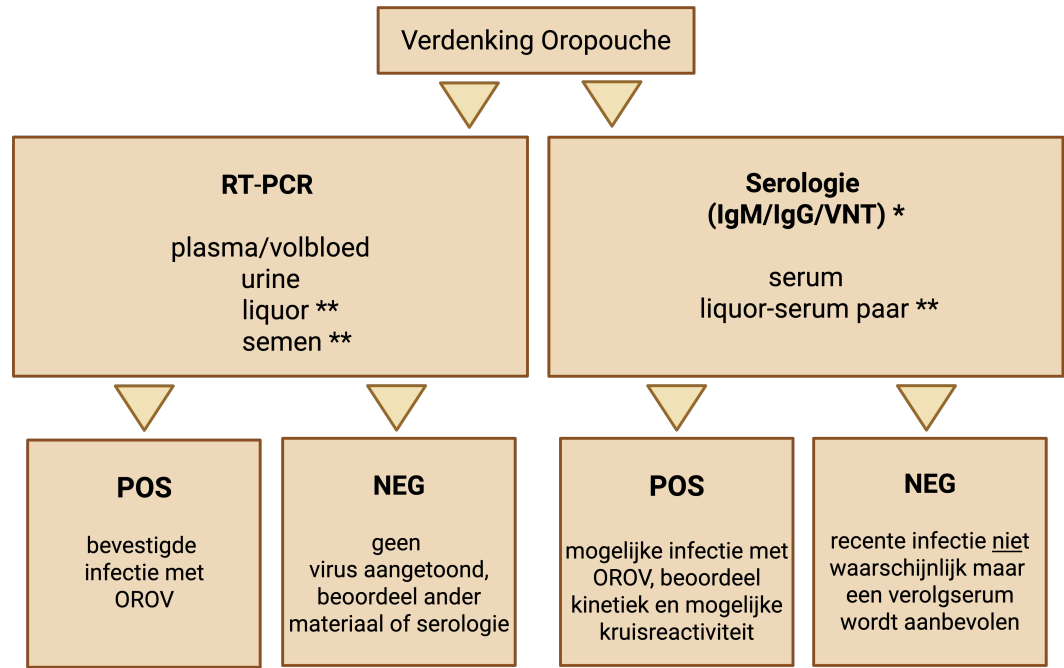
Het is daarom nog te vroeg om semen te testen op OROV om potentiële virusoverdracht uit te sluiten. Over transmissie via bloeddonatie, weefsels en organen en de potentiële consequenties voor de ontvanger ontbreekt vooralsnog gedetailleerde klinische en epidemiologische data.

Virale diagnostiek

Na de incubatieperiode is het genomisch RNA van OROV met behulp van RT-PCR doorgaans tot ongeveer zeven dagen aantoonbaar in bloed [33]. Bij een recent in Nederland gediagnosticeerde reiziger met OROV kon het virus op dag zeven na de eerste ziektedag in bloed worden aangetoond en zelfs na 32 dagen in verschillende lichaamsmaterialen worden gedetecteerd, met de hoogste virale loads in urine en semen [32]. Dit maakt dat urine waarschijnlijk een geschikt materiaal is voor moleculaire OROV-diagnostiek. Bij verdenking van OROV-gerelateerde neurologische complicaties kan ook een OROV RT-PCR in de liquor worden uitgevoerd [34]. *Whole genome sequencing* kan additionele informatie geven

over verspreiding en epidemiologie. Daarom is het zinvol om bij het aantonen van OROV met PCR ook een sequentieanalyse in te zetten. Wanneer er geen viraal genoom (meer) kan worden aangetoond, is de diagnostiek aangewezen op het detecteren van antistoffen. Niet alle arbovirussen zijn nauw aan elkaar verwant. Zo behoort OROV tot het genus *Orthobunyavirus* terwijl andere frequent voorkomende arbovirussen zoals denguevirus en zikavirus tot de Orthoflavivirussen behoren en chikungunyavirus tot de Alphavirussen [35]. Hierdoor speelt serologische kruisreactiviteit bij de identificatie van OROV mogelijk een minder grote rol bij diagnostiek, maar er zijn op dit moment nog geen studies beschikbaar met data hierover. De primaire targets voor antistoffen zijn de envelopglycoproteïnen die worden gecodeerd door het M-segment. OROV-specifiek IgM en IgG kunnen worden gedetecteerd met technieken als ELISA (Euroimmun; RUO) en in-huis ontwikkelde immuno-fluorescentietesten, protein-array en virusneutralisatie (Erasmus MC), waarbij aangetekend moet worden dat serologische technieken voor OROV nog in de

Figuur 2. Voorlopig diagnostisch algoritme bij verdenking op infectie met OROV



* Op dit moment in Nederland nog in de validatiefase, voor interpretatie is gepaard serum met minimaal twee weken interval, reisanamnese en eerste ziektedag essentieel. ** op indicatie.

kinderschoenen staan en er betrekkelijk weinig bekend is over sensitiviteit en specificiteit van de beschikbare testen, mede door gebrek aan goede referentiematerialen.

Er zijn geen aanwijzingen dat de serodynamiek tegen OROV grote afwijkingen vertoont ten opzichte van die van andere arbovirussen waarbij IgM en IgG detecteerbaar zijn in serum rond respectievelijk dag 5 en 10 na de eerste ziektesymptomen [36].

Bij verdenking van OROV-gerelateerde neurologische complicaties kan, naast OROV RT-PCR, de bepaling van een antistofindex op gepaarde serum en liquormonsters van de patiënt uitkomst bieden om een infectie vast te stellen.

De arbovirus-referentielaboratoria van Erasmus MC en RIVM kunnen moleculaire diagnostiek naar OROV uitvoeren. Serologie is op dit moment in de validatiefase en kan in overleg worden uitgevoerd. Een voorlopig diagnostisch algoritme is weergegeven in *figuur 2*.

Virale differentiaaldiagnostiek

Patiënten met arbovirale infecties kunnen overlappende symptomen ontwikkelen, wat de diagnose bemoeilijkt [37]. Dit geldt zeker wanneer het een patiënt betreft die terugkomt uit een endemisch gebied, zoals Zuid- en Midden-Amerika, waar diverse arbovirussen tegelijkertijd circuleren. Aspecifieke en milde verschijnselen zoals koorts met rillingen, hoofdpijn en myalgie kunnen plots opkomen bij alle arbovirale infecties. Voor het opstellen van een globale arbovirale differentiaaldiagnose is daarom kennis over symptomatologie, reisgeschiedenis, epidemiologie en incubatietijden essentieel. In *figuur 1* staan veel voorkomende arbovirussen per regio aangeduid. Een (klein) deel van de patiënten ontwikkelt complicaties. Ook deze zijn niet specifiek toe te schrijven aan specifieke virussen, maar veel voorkomende associaties zijn in *figuur 1* te vinden. Zo zijn ernstige hemorragieën meer toe te schrijven aan CCHV en DENV en in zeldzame gevallen aan andere arbovirussen zoals OROV [38]. Artralgie en artritis staan prominenter op de voorgrond bij CHIKV en MAYV-infecties, maar kunnen ook voorkomen bij ZIKV [37,39].

Naast dat er een overlap is van klinische symptomen, kunnen er ook diverse arbovirale infecties tegelijkertijd spelen. In het geval van OROV zijn er co-infecties met DENV, ZIKV en CHIKV beschreven en is een triple-infectie met OROV-DENV-CHIKV gediagnostiseerd in

Brazilië [21,40,41]. Positieve diagnostiek van DENV, CHIKV of ZIKV sluit een OROV-infectie dus niet uit.

Aanbevelingen bij een verdenking op OROV-infectie

Bij reizigers terugkomend uit regio's met aantoonbare OROV-transmissie of verdenking daarvan, is het raadzaam om OROV mee te nemen in de differentiaaldiagnose. Een adequate vaccinatie- en recente reisanamnese met een indicatie van de eerste ziektedag zijn essentieel om de juiste diagnostiek te kunnen uitvoeren en interpreteren.

Er is momenteel nog onvoldoende inzicht in welk materiaal en type test de hoogste diagnostische opbrengst geeft. Daarom is het raadzaam om verschillende lichaamsvloeistoffen te onderzoeken bij een verdenking op OROV. Plasma of volbloed en urine zijn de primaire materialen voor moleculaire diagnostiek. Bij neurologische klachten kan daarnaast een liquor worden afgenomen. Indien er geen viraal genoom (meer) kan worden aangetoond en serologie gewenst is, wordt geadviseerd om altijd twee serummonsters met minimaal twee weken interval in te sturen.

Net als voor veel arbovirusinfecties bestaat er nog geen specifieke behandelmethode voor OROV-gerelateerde ziekte. Een juiste diagnose van OROV is daarom vooral van belang voor het verkrijgen van epidemiologische informatie en het in kaart brengen van mogelijke risico's voor zwangeren. Vroege detectie van het virus na introductie in nieuwe gebieden vergroot het tijdsvenster voor het implementeren van inperkingsmaatregelen zoals bijvoorbeeld publieksvoorlichting en vectorcontrole ter voorkoming van verdere verspreiding. Het bemonsteren van reizigers vormt een waardevolle bron voor surveillance, aangezien zij een rol kunnen spelen in de introductie van nieuwe virussen in Europese regio's.

Referenties

1. Cleton N, Koopmans M, Reimerink J, Godeke GJ, Reusken C. Come fly with me: review of clinically important arboviruses for global travelers. *J Clin Virol.* 2012;55(3):191-203.
2. Hcini N, Lambert V, Picone O, et al. Arboviruses and pregnancy: are the threats visible or hidden? *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2024;10(1):4.
3. Chauhan L, Matthews E, Piquet AL, et al. Nervous System Manifestations of Arboviral Infections. *Curr Trop Med Rep.* 2022;9(4):107-18.
4. Zhang Y, Liu X, Wu Z, et al. Oropouche virus: A neglected global arboviral threat. *Virus Res.* 2024;341:199318.

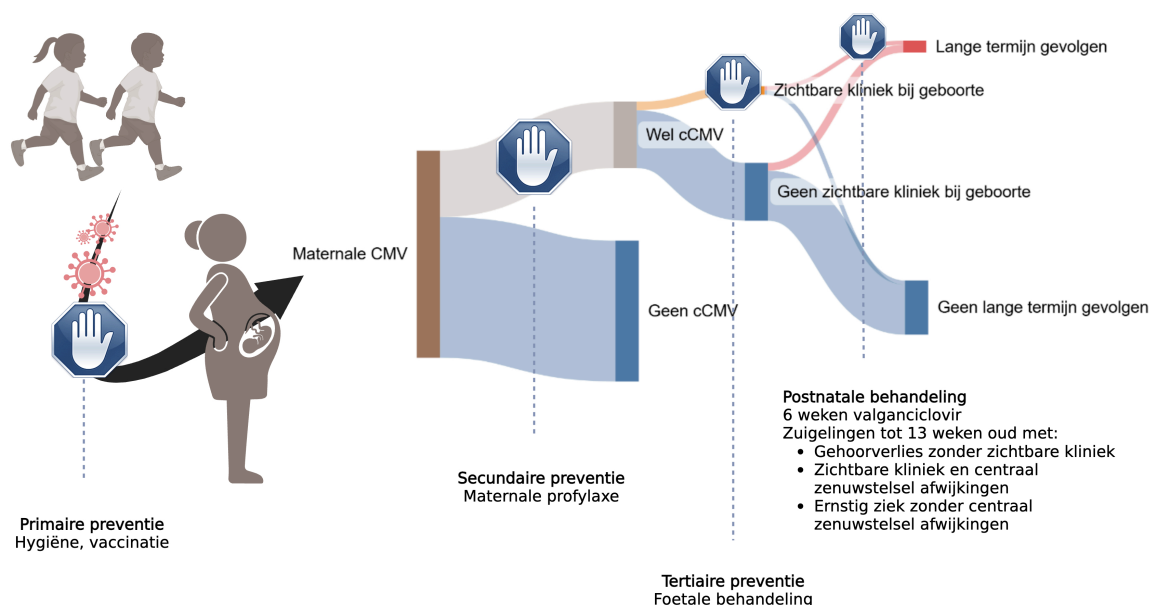
5. Oropouche virus disease - Region of the Americas. World Health Organization (WHO), 23-08-2024.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Oropouche virus disease cases imported into the European Union. 9 August 2024.
7. Romero-Alvarez D, Escobar LE. Oropouche fever, an emergent disease from the Americas. *Microbes Infect.* 2018;20(3):135-46.
8. Wise EL, Pullan ST, Márquez S, et al. Isolation of Oropouche Virus from Febrile Patient, Ecuador. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(5):935-7.
9. Feitoza LHM, Gaspardo NWF, Meireles ACA, et al. Integrated surveillance for Oropouche Virus: Molecular evidence of potential urban vectors during an outbreak in the Brazilian Amazon. *Acta Trop.* 2025;261:107487.
10. Files MA, Hansen CA, Herrera VC, et al. Baseline mapping of Oropouche virology, epidemiology, therapeutics, and vaccine research and development. *NPJ Vaccines.* 2022;7(1):38.
11. Gallichotte EN, Ebel GD, Carlson CJ. Vector competence for Oropouche virus: A systematic review of pre-2024 experiments. *PLoS Negl Trop Dis.* 2025;19(4):e0013014.
12. Anderson CR, Spence L, Downs WG, Aitken TH. Oropouche virus: a new human disease agent from Trinidad, West Indies. *Am J Trop Med Hyg.* 1961;10:574-8.
13. Wesselmann KM, Postigo-Hidalgo I, Pezzi L, et al. Emergence of Oropouche fever in Latin America: a narrative review. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(7):e439-e52.
14. PAHO. Epidemiological Update Oropouche in the Americas Region - 13 December 2024.
15. PAHO. ARBO Portal - Oropouche.
16. Sanders C, Veronesi E, Rajko-Nenow P, et al. Field-Reassortment of Bluetongue Virus Illustrates Plasticity of Virus Associated Phenotypic Traits in the Arthropod Vector and Mammalian Host In Vivo. *J Virol.* 2022;96(13):e0053122.
17. Schwartz DA. Novel Reassortants of Oropouche Virus (OROV) Are Causing Maternal-Fetal Infection During Pregnancy, Stillbirth, Congenital Microcephaly and Malformation Syndromes. *Genes (Basel).* 2025;16(1).
18. Vijaykrishna D, Mukerji R, Smith GJ. RNA Virus Reassortment: An Evolutionary Mechanism for Host Jumps and Immune Evasion. *PLoS Pathog.* 2015;11(7):e1004902.
19. CDC. Increased Oropouche Virus Activity and Associated Risk to Travelers. 16-08-2024.
20. Vasconcelos HB, Azevedo RS, Casseb SM, et al. Oropouche fever epidemic in Northern Brazil: epidemiology and molecular characterization of isolates. *J Clin Virol.* 2009;44(2):129-33.
21. Martins-Luna J, Del Valle-Mendoza J, Silva-Caso W, et al. Oropouche infection a neglected arbovirus in patients with acute febrile illness from the Peruvian coast. *BMC Res Notes.* 2020;13(1):67.
22. de Armas Fernández JR, García CEP, Herrera BA, García FD, Plaza IB, Carmanes IO, et al. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Cuba before and during the Oropouche virus emergency, 2018-2024. *J Neurol.* 2025;272(2):164.
23. Bastos Mde S, Figueiredo LT, Naveca FG, et al. Identification of Oropouche Orthobunyavirus in the cerebrospinal fluid of three patients in the Amazonas, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(4):732-5.
24. Vernal S, Martini CCR, da Fonseca BAL. Oropouche Virus-Associated Aseptic Meningoencephalitis, Southeastern Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(2):380-2.
25. Bandeira AC, Pereira FM, Leal A, et al. Fatal Oropouche Virus Infections in Nonendemic Region, Brazil, 2024. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(11):2370-4.
26. Ciuderis KA, Berg MG, Perez LJ, Hadji A, et al. Oropouche virus as an emerging cause of acute febrile illness in Colombia. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):2645-57.
27. Oymans J, van Keulen L, Vermeulen GM, Wichgers Schreur PJ, Kortekaas J. Shuni Virus Replicates at the Maternal-Fetal Interface of the Ovine and Human Placenta. *Pathogens.* 2020;10(1).
28. Hoffmann B, Scheuch M, Höper D, et al. Novel orthobunyavirus in Cattle, Europe, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(3):469-72.
29. das Neves Martins FE, Chiang JO, Nunes BTD, et al. Newborns with microcephaly in Brazil and potential vertical transmission of Oropouche virus: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2025;25(2):155-65.
30. Sah R, Srivastava S, Mehta R, et al. Oropouche fever fatalities and vertical transmission in South America: implications of a potential new mode of transmission. *Lancet Reg Health Am.* 2024;38:100896.
31. Castilletti C, Huits R, Mantovani RP, Accordini S, Alladio F, Gobbi F. Replication-Competent Oropouche Virus in Semen of Traveler Returning to Italy from Cuba, 2024. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(12).
32. Igloi Z, Soochit W, Munnink BBO, et al. Oropouche Virus Genome in Semen and Other Body Fluids from Traveler. *Emerg Infect Dis.* 2024;31(1).
33. Castilletti C, Mori A, Pomari E, et al. First diagnoses of Oropouche virus in Europe: how can we strengthen communication and preparedness globally? *Lancet Infect Dis.* 2024;24(10):e602-e3.
34. CDC. Updated Interim Guidance for Health Departments on Testing and Reporting for Oropouche Virus Disease. Interim guidance. 25-10-2024.
35. Travassos da Rosa JF, de Souza WM, Pinheiro FP, et al. Oropouche Virus: Clinical, Epidemiological, and Molecular Aspects of a Neglected Orthobunyavirus. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(5):1019-30.
36. PAHO. Recommendations for the Detection and Surveillance of Oropouche in possible cases of vertical infection, congenital malformation, or fetal death. 17-07-2024.
37. WHO. Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases. 2017.
38. Cleton NB, Reusken CB, Wagenaar JF, et al. Syndromic Approach to Arboviral Diagnostics for Global Travelers as a Basis for Infectious Disease Surveillance. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(9):e0004073.
39. Zaid A, Burt FJ, Liu X, et al. Arthritogenic alphaviruses: epidemiological and clinical perspective on emerging arboviruses. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(5):e123-e33.
40. Durango-Chavez HV, Toro-Huamanchumo CJ, Silva-Caso W, et al. Oropouche virus infection in patients with acute febrile syndrome: Is a predictive model based solely on signs and symptoms useful? *PLoS One.* 2022;17(7):e0270294.
41. Pavon JAR, Neves N, Silva LCF, et al. Neurological infection by chikungunya and a triple Arbovirus co-infection in Mato Grosso, Central Western Brazil during 2019. *J Clin Virol.* 2022;146:105056.

Congenitale cytomegalovirusinfectie

Een overzicht van de behandelmogelijkheden

Kiki Chung, Ann Vossen

Grafische samenvatting



Deze grafische samenvatting illustreert de horizontale en verticale transmissieroutes, de proporties aan (lange termijn) symptomatologie en de potentiële aangrijpingspunten voor verschillende mogelijke maatregelen deze te mitigeren. Secundaire en tertiaire profylaxe zijn experimenteel en nog onvoldoende evidencebased, en worden daarom niet zonder meer aanbevolen.

Definitie van maternale CMV: IgM- en IgG-positief, met een lage IgG-aviditeit en/of PCR-positief voor CMV-DNA (vruchtwaterpunctie). cCMV = congenitale cytomegalovirusinfectie.

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden University Center for Infectious Diseases (LUCID), drs. P.K. Chung, arts-microbioloog, dr. A.C.T.M. Vossen, arts-microbioloog, subafdelingshoofd LUCID Medische Microbiologie en Infectiepreventie. Correspondentieadres: P.K. Chung (p.k.chung@lumc.nl)

Samenvatting

Congenitale cytomegalovirusinfectie (cCMV) is wereldwijd de meest voorkomende congenitale infectie en, na genetische oorzaken, de tweede belangrijkste oorzaak van aangeboren gehoorverlies bij kinderen. De meeste pasgeborenen met cCMV worden zonder klinisch zichtbare symptomen geboren, maar van deze kinderen heeft of ontwikkelt een deel gehoorverlies. Recente prospectieve trials naar zowel postnatale als prenatale behandeling van congenitale cytomegalovirusinfecties zullen leiden tot herevaluatie van richtlijnen en screeningsmogelijkheden.

Summary

Congenital cytomegalovirus infection (cCMV) is the most common congenital infection worldwide and is the leading cause of hearing loss in children after genetic causes. In most cases, congenitally infected newborns are born without clinically apparent disease, but some of these children have hearing loss at birth or will develop late onset hearing loss. Recent prospective trials on both postnatal and prenatal treatment of cCMV suggest that a review of guidelines and potential screening methods may be warranted in the near future.

Introductie

Congenitale cytomegalovirusinfectie (cCMV) is wereldwijd de meest voorkomende congenitale infectie en, na genetische oorzaken, de tweede belangrijkste oorzaak van aangeboren gehoorverlies bij kinderen. Naast een beschrijving van het virus zelf, beoogt dit artikel de arts-microbioloog een overzicht te geven van de meest recente ontwikkelingen op het gebied van behandeling van cCMV.

Het virus

Cytomegalovirus

Het cytomegalovirus is een dubbelstrengs DNA-virus behorend tot de familie van *Herpesviridae*. Zoals andere herpesvirussen blijft het virus latent aanwezig na de primaire infectie. Het genetische materiaal van het grote cytomegalovirus is ongeveer 240 kbp lang met 200 open reading frames (ORF) [1]. Ter vergelijking, picornavirussen hebben slechts één enkel ORF. Het cytomegalovirus kan parenchymale en bindweefsel-cellen van bijna elk orgaan infecteren. In

contrast met dit brede tropisme, is een kenmerkend aspect van het cytomegalovirus de species-specificiteit, wat de beschikbaarheid en toepasbaarheid van diersystemen beperkt. Horizontale overdracht van humaan cytomegalovirus (HCMV) vindt plaats door (in)direct contact van slijmvliezen met lichaamsvloeistoffen, zoals urine, speeksel en moedermelk of hiermee besmette fomieten. Regelmatige reactivatie met asymptomatische shedding draagt bij aan constante transmissie onder de gezonde bevolking. Vóór het invoeren van leukocytedepletie bij bloedtransfusies was HCMV ook bloedoverdraagbaar. De seroprevalentie is rond 45 procent in de algehele Nederlandse populatie. Risicofactoren voor seropositiviteit zijn hogere leeftijd, lager opleidingsniveau, eerste generatie migratie-achtergrond, vrouwelijk geslacht en beroepsmatig contact met kinderen onder de 4 jaar [2].

Ziektebeelden

De primaire infectie wordt veelal opgelopen in de kindertijd en verloopt bij gezonde individuen meestal asymptomatisch. Een klein deel heeft griepachtige verschijnselen of mononucleose. Vanuit latentie kan HCMV reacteren, maar ook re-infectie met een nieuwe stam kan optreden. Ook deze non-primaire HCMV-infecties verlopen bij gezonde mensen asymptomatisch. Immungecompromitteerden, zoals orgaan- of stamceltransplantatiepatiënten, lopen echter risico op een gedissemineerde infectie in verschillende eindorganen, waaronder colitis, pneumonitis en hepatitis. Ook cCMV-infectie kenmerkt zich door een variabele klinische presentatie.

Pathogenese

Diverse eigenschappen van het virus dragen bij aan de variabele manifestaties van infecties:

- Recombinatievermogen: ook binnen één host ontstaat een grote genetische variabiliteit aan stammen door de hoge mutatiefrequentie van HCMV. Dit ligt ten grondslag aan de incomplete immuniteit waardoor re-infectie kan optreden [3].
- Immunevasie: HCMV interfereert met interferon-inductie, onder andere doordat virale eiwitten, zoals pp65, interferongestimuleerde gen-transcriptie remmen. Activatie van klassieke T-celresponsen via antigeenpresentatie wordt verhinderd door virale eiwitten die interfereren met de MHC-pathway. HCMV ontsnapt vervolgens

aan de natural killer (NK)-celrespons, die normaliter opkomt bij afwijkende of afwezige MHC-I, onder andere door middel van virale MHC-I-homologen [4].

- Latentie: HCMV is met name in CD14+-monocyten latent aanwezig maar ook in de voorlopercellen hiervan, in het beenmerg. Reactivatie berust op differentiatie van deze myeloïde voorlopercellen naar macrofagen of dendritische cellen [4].
- Tropisme: actieve infectie vindt plaats in onder andere epitheelcellen, glad spierweefsel, fibroblasten en neuronen. Dit brede tropisme draagt bij aan de diversiteit aan klachten bij cCMV en immuungecompromitteerden met CMV-infectie, maar ook aan het vermogen van het virus om uitgescheiden te worden in diverse lichaamsvloeistoffen [4].

Congenitale cytomegalovirusinfectie

Ziekte last

De geboorteprevalentie van cCMV in Nederland is ongeveer 0,54 procent [5], wereldwijd wordt deze geschat op 0,64 procent [6]. Ter vergelijking, 1 op de 1000 pasgeborenen komt ter wereld met congenitale syfilis en de wereldwijde prevalentie van downsyndroom was voor invoering van screening ongeveer 1:700. Ongeveer 13 procent van pasgeborenen met cCMV heeft zichtbare verschijnselen, zoals dysmaturiteit, petechiën, icterus, hepatosplenomegalie en neurologische verschijnselen, terwijl de rest ogenschijnlijk onaangedaan ter wereld komt [6]. Van symptomatische pasgeborenen zal ongeveer de helft langetermijngevolgen ondervinden, zoals perceptief gehoorverlies, evenwichtsproblemen, neurologische aandoeningen en ontwikkelingsachterstand. Helaas heeft ook naar schatting 13,5 procent van de grote groep pasgeborenen met cCMV zonder klinische verschijnselen bij geboorte een kans op langetermijngevolgen. In totaal ontwikkelt ongeveer 17 procent van de congenitaal geïnfecteerden langetermijngevolgen. Bij een geboortecijfer van 160.000 levendgeborenen in Nederland worden jaarlijks naar schatting 144 kinderen met cCMV geboren die hier permanente langetermijnbeperking aan overhouden.

Gehoorgeverlies

Perceptief gehoorverlies door cCMV kan zich zowel uni- als bilateraal uiten, waarbij de ernst varieert van mild tot ernstig, en spontane achteruitgang, verbetering én fluctuaties beschreven zijn. Ongeveer 5 procent van alle pasgeborenen met cCMV wordt geboren met gehoorverlies; 10 procent van de horende kinderen met cCMV ontwikkelt echter in de eerste levensjaren alsnog (late-onset) gehoorverlies, wat dus gemist zou worden via neonatale gehoorscreening [7].

Verticale transmissie

Congenitale CMV-infectie ontstaat na transmissie gedurende de zwangerschap. Deze verticale transmissie kan plaatsvinden bij een maternale primaire infectie (MPI), maar ook bij maternale non-primaire infecties (MNPI) die op reactivaties of re-infecties berusten. De seronegatieve zwangere heeft ongeveer 2 procent kans op een MPI gedurende de zwangerschap [8], waarbij de kans op verticale transmissie gemiddeld 32 procent is [9]. De transmissiekans neemt toe naarmate zwangerschap vordert: bij een infectie vlak voor conceptie zou deze rond 5,5 procent liggen, periconceptioneel is dat 21 procent, in het eerste trimester 37 procent, in het tweede trimester 40 procent en in het derde trimester 66 procent [10]. Maternale infectie in het eerste trimester geeft het grootste risico op langetermijngevolgen. Een systematische review uit 2020 rapporteerde dat congenitaal geïnfecteerde pasgeborenen na maternale infecties in het tweede en derde trimester respectievelijk 0,1 en 0 procent risico op gehoorverlies of ontwikkelingsstoornis hadden [10]. De verticale transmissiekans bij MNPI is naar schatting 1,4 procent [9]; MNPI komen echter veel vaker voor. In Nederland is naar schatting de helft van de cCMV-gevallen het gevolg van MNPI [11].

Prenatale diagnostiek

In afwezigheid van screeningsprogramma's in Nederland zijn de belangrijkste indicaties voor diagnostiek: foetale afwijkingen, neonatale symptomen en 'falen' van de neonatale gehoorscreening. Bij verdenking op een maternale primo-infectie kan maternale serologie worden verricht. Naast IgM en IgG wordt bij IgM-positiviteit ook IgG-aviditeit verricht, waarbij de voorspellende waarde van de CMV IgG-aviditeit afhankelijk is van de gebruikte test. Een lage

aviditeit (bijvoorbeeld VIDAS® CMV IgG-aviditeit (index < 0,40)) past bij een primaire infectie in de afgelopen drie maanden, terwijl een hoge aviditeit (index > 0,65) deze uitsluit. Intermediaire aviditeit kan nog gevonden worden bij 10 tot 15 procent van de recente infecties, maar ook nog bij 20 tot 40 procent vanaf zes maanden na infectie. Een intermediaire aviditeit dient te worden herbest in een referentielaboratorium of met een ander assay [12]. Bij seropositiviteit en foetale afwijkingen is, ook zonder IgM, een foetale infectie niet uitgesloten, omdat er sprake kan zijn geweest van een primaire infectie vroeg in de zwangerschap met al verdwenen IgM-respons en/of een non-primaire infectie. Wanneer er in dit geval een hoge klinische verdenking is, kan serologie op het 12-weekse serum een vroege primaire infectie aantonen of uitsluiten. Er zijn geen testen die een reactivatie of re-infectie adequaat diagnosticeren. PCR op maternaal bloed heeft de eerste één tot twee weken na infectie een hoge sensitiviteit, maar is niet specifiek omdat de duur van DNA-emie variabel is en zeer lang kan duren [12].

Prenatale foetale diagnostiek vindt plaats via PCR op vruchtwater. Het huidige advies luidt deze vanaf minimaal 21 weken amenorroe duur en zes weken na maternale infectie uit te voeren. Deze termijn kan mogelijk vervroegd worden: een studie van Enders en collega's toont weinig verlies van sensitiviteit en specificiteit bij vruchtwaterpunctie vanaf 17 weken amenorroe duur en minimaal acht weken na maternale infectie [13]. Een negatieve vruchtwaterpunctie sluit een congenitale CMV niet volledig uit. Wel zijn er nu aanwijzingen dat een negatieve PCR een goede voorspeller is voor een gunstige postnatale uitkomst [14]. De gedachte hierbij is dat de PCR negatief is, vanwege een latere verticale transmissie, met daarmee minder langetermijneffecten.

Postnatale diagnostiek

De gouden standaard voor de diagnostiek van een congenitale infectie is PCR op urine binnen 21 levensdagen. Ook kan PCR op speeksel worden verricht, waarbij positieve uitslagen dienen te worden bevestigd met urine PCR, om foutpositiviteit door borstvoeding uit te sluiten. Na deze periode kan de diagnose worden gesteld via een PCR op hielprikbloed, waarvan de geschatte sensitiviteit bij

optimale uitvoering 84 tot 86 procent is [15,16]. Het in triplo uitvoeren van de PCR op een gehele bloeddruppel zorgt voor optimale sensitiviteit [16].

Behandeling

Primaire profylaxe

Er is nog geen CMV-vaccin beschikbaar, deze zijn wel in ontwikkeling. Uiteraard is primaire preventie door middel van hygiëenadviezen, met name aan multipara, van groot belang.

Secundaire profylaxe

Tot voor kort was de indicatie voor maternale serologische screening beperkt, in afwezigheid van duidelijke profylaxemogelijkheden. In toenemende mate verschijnt ondersteuning voor secundaire antivirale profylaxe bij het vaststellen van vroege maternale primo-infectie om daarmee verticale transmissie te voorkomen. In 2020 verscheen een RCT over het effect van valaciclovir 8g/dag tot aan de vruchtwaterpunctie, op verticale transmissie bij MPI verworven in de periconceptionele fase of in het eerste trimester van de zwangerschap [17]. Er werden significant minder positieve vruchtwaterpuncties gezien in de behandelde groep: 5/45 (11 procent) vs 14/47 (30 procent) ($p = 0,027$; OR 0,29, 95 procent CI 0,09-0,90). Foetale of neonatale symptomen werden gezien in 3/44 (7 procent) en 7/43 (16 procent) van de valaciclovir-respectievelijk placebogroep. De belangrijkste bijwerking is reversibel acuut renaal falen bij de zwangere, wat is beschreven bij 2 tot 4 procent en wat afhankelijk lijkt te zijn van de dosering, waarbij viermaal daags 2gr de voorkeursdosering is [18]. Op basis van deze data is secundaire profylaxe bij aangetoonde MPI opgenomen in een consensus richtlijn [12]. Deze werkwijze is zeker nog niet overal geïmplementeerd [19].

Tertiaire profylaxe: foetale behandeling

In experimentele setting is ervaring met tertiaire profylaxe, ook wel prenatale of foetale behandeling genoemd. In een studie in 2016 werden 41 zwangeren met een positieve vruchtwaterpunctie en in aanwezigheid van één of meer extracerebrale en/of één cerebrale echografische afwijking en/of een

afwijking in het foetale bloed (trombocytopenie of hoge CMV DNA virale load) behandeld met 4dd 2g valaciclovir. Ernstige foetale afwijkingen of asymptomatische foetussen werden geëxcludeerd. Het primaire eindpunt was de proportie asymptomatische neonaten, onder meer gedefinieerd als afwezigheid van ernstige cerebrale afwijkingen. Vergeleken met een historisch cohort van 47 soortgelijke geïnfecteerde foetussen uit de literatuur, werden na behandeling significant meer asymptomatische neonaten gevonden [20]. Er zijn echter geen robuuste data over de effectiviteit van deze foetale behandeling; daarom adviseert ook de eerdergenoemde recente consensusrichtlijn dat mogelijke toepassing in een expertiseteam dient te worden besproken [12].

Postnatale behandeling

Ondanks de relatief hoge prevalentie en aanzienlijke ziektelast, is er vanwege de relatief lage en onvoorspelbare morbiditeit en mortaliteit geen geregistreerde postnatale behandeling voor cCMV. De behandelindicatie na postnatale diagnose wordt niet altijd makkelijk gesteld; hierbij wordt idealiter een multidisciplinair team betrokken.

Volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde komen symptomatische zuigelingen in aanmerking voor postnatale behandeling met (val)ganciclovir [21]. Dit beleid is gebaseerd op de uitkomsten van twee studies. In 2003 toonde een RCT aan dat zes weken intraveneus ganciclovir bij symptomatische pasgeborenen met neurologische verschijnselen verdere gehoorverslechtering voorkomt [22]. De studiegroep publiceerde in 2015 opnieuw een RCT, waarin zes weken met zes maanden oraal valganciclovir werd vergeleken zonder onbehandelde groep [23]. De studie toonde in de aangepaste analyse een bescheiden maar significant verschil aan in verslechtering van gehoor, in het voordeel van de groep die zes maanden oraal valganciclovir kreeg. Deze studie was in de meeste landen aanleiding voor de implementatie van een behandelduur van zes maanden. In de Nederlandse richtlijn wordt zes weken aangehouden wegens het ontbreken van robuuste statistische onderbouwing voor zes maanden [21]. De Nederlandse CONCERT-studie, een prospectieve

niet-gerandomiseerde, gecontroleerde trial, toonde bij zuigelingen met cCMV en gehoorverlies zonder klinisch zichtbare verschijnselen, een effect van zes weken valganciclovir aan [24]. In tegenstelling tot de gerandomiseerde trials werd behandeling binnen 12 weken gestart. Op basis hiervan kan de postnatale behandelindicatie dus mogelijk verruimd worden, zowel qua populatie als qua startperiode, hetgeen al navolging kreeg in de Red Book, de richtlijn van de *American Academy of Pediatrics* [25]. Een recente RCT toonde geen effect van nog later starten van behandeling [26]. Er is onvoldoende bewijs voor het behandelen van asymptomatische zuigelingen [27].

Screening

Om cCMV te detecteren zijn verschillende screeningsprogramma's denkbaar: 1) maternale screening op primo-infecties, 2) universele screening van alle pasgeborenen, 3) 'targeted screening' of diagnostiek van risicogroepen, zoals neonaten met gehoorverlies. Wereldwijd is geen van de screeningsvormen landelijk geïmplementeerd. Naast ervaringen in studieverband in bijvoorbeeld het Verenigd Koninkrijk en Australië, wordt universele screening toegepast in een aantal Canadese en Amerikaanse staten en targeted screening in 12 Amerikaanse staten [28]. De mogelijkheden, kosten en opbrengsten van verschillende screeningsvormen zijn afhankelijk van de lokale situatie en logistieke overwegingen.

Conclusie

Enkele recente inzichten zullen aanleiding geven tot herevaluatie van bestaande richtlijnen. Vruchtwaterpunctie kan op zijn vroegst worden uitgevoerd bij een amenorroeduur van 17 weken en minimaal acht weken na MPI. Een negatieve CMV-PCR op tijdig afgenomen vruchtwater is geassocieerd met een gunstige langetermijntoekomst. Er is in toenemende mate ondersteuning voor maternale profylaxe en dus ook maternale screening. Het retrospectief testen van het 12-wekens serum kan bijdragen aan de risico-inschatting voor langetermijngevolgen. Daarnaast suggereert een recente prospectieve studie dat de indicatie voor de postnatale behandeling verruimd kan worden, wat het belang van tijdige postnatale diagnostiek onderschrijft.

Referenties

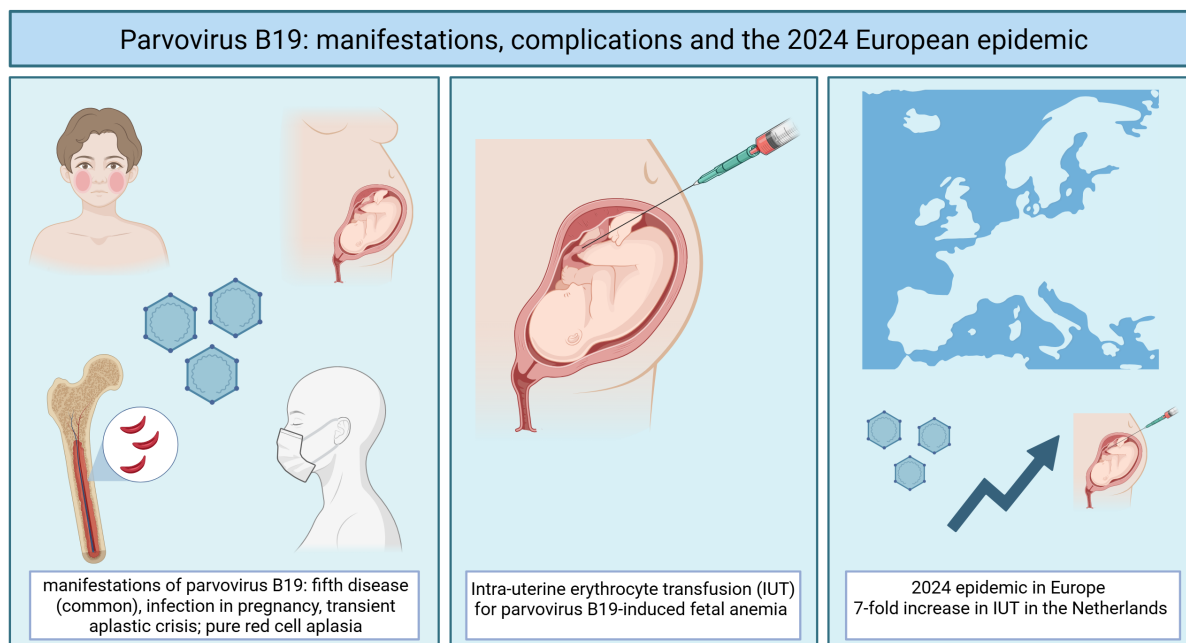
1. Stern-Ginossar N, Weisburd B, Michalski A, et al. Decoding human cytomegalovirus. *Science*. 2012;338(6110):1088-93.
2. Korndewal MJ, Mollema L, Tcherniaeva I. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications. *J Clin Virol*. 2015;63:53-8.
3. Permar SR, Schleiss MR, Plotkin SA. A vaccine against cytomegalovirus: how close are we? *J Clin Invest*. 2025;135(1).
4. Schenk T. Human cytomegalovirus. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 3252008.
5. de Vries JJ, Korver AM, Verkerk PH, et al. Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: birth prevalence and risk factors. *J Med Virol*. 2011;83(10):1777-82.
6. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(5):355-63.
7. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr*. 1999;135(1):60-4.
8. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol*. 2010;20(5):311-26.
9. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(4):253-76.
10. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(6):870-83 e11.
11. de Vries JJ, van Zwet EW, Dekker FW, Kroes AC, Verkerk PH, Vossen AC. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Rev Med Virol*. 2013;23(4):241-9.
12. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur*. 2024;40:100892.
13. Enders M, Daiminger A, Exler S, Enders G. Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold. *Prenat Diagn*. 2017;37(9):940-2.
14. Chatzakis C, Sotiriadis A, Dinas K, Ville Y. Neonatal and long-term outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection and negative amniocentesis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(2):158-67.
15. Wang L, Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J. Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Virol J*. 2015;12:60.
16. de Vries JJ, Claas EC, Kroes AC, Vossen AC. Evaluation of DNA extraction methods for dried blood spots in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2009;46 Suppl 4:S37-42.
17. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, et al. Valacyclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10253):779-85.
18. Chatzakis C, Shahar-Nissan K, Faure-Bardon V, et al. The effect of valacyclovir on secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection, following primary maternal infection acquired periconceptionally or in the first trimester of pregnancy. An individual patient data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;230(2):109-17 e2.
19. Rincon-Guevara O, Leung J, Sugerman DE, Lanzieri TM. Is valacyclovir being used for cytomegalovirus infection during pregnancy? *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;167(1):468-70.
20. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussieres L, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):462 e1-e10.
21. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Congenitale Cytomegalovirus Infectie (postnataal beleid) 2022 [updated 04/27/2022. Available from: <https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/>
22. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143(1):16-25.
23. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372(10):933-43.
24. Chung PK, Schornagel FAJ, Soede W, et al. Valganciclovir in Infants with Hearing Loss and Clinically Inapparent Congenital Cytomegalovirus Infection: A Nonrandomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2024;268:113945.
25. David W. Kimberlin M, FAAP; Ritu Banerjee, MD, PhD, FAAP; Elizabeth D. Barnett, MD, FAAP; Ruth Lynfield, MD, FAAP; Mark H. Sawyer, MD, FAAP. Red Book: 2024 2027 Report of the Committee on Infectious Diseases (33rd Edition)2024.
26. Kimberlin DW, Aban I, Peri K, et al. Oral Valganciclovir Initiated Beyond 1 Month of Age as Treatment of Sensorineural Hearing Loss Caused by Congenital Cytomegalovirus Infection: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*. 2024;268:113934.
27. De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, Dhooge I. The Effect of (Val)ganciclovir on Hearing in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Laryngoscope*. 2022;132(11):2241-50.
28. National CMV Foundation. [updated March 2024. Available from: <https://www.nationalcmv.org/about-us/advocacy>.

Grote verheffing van een klein virus

Een toename van parvovirus B19-infecties in 2024 en de gevolgen hiervan

Anne Russcher, Femke Slaghekke, Ann Vossen

Grafische samenvatting



Created in <https://BioRender.com>

Samenvatting

Parvovirus B19 (B19V) is met name bekend als de verwekker van de vijfde ziekte, maar kan ernstige anemie veroorzaken bij het ongeboren kind en in bepaalde patiëntgroepen. In 2024 vond er een wereldwijde verheffing van B19V-infecties plaats, na enkele jaren vrijwel afwezigheid van B19V gedurende de COVID-19-pandemie. Dit artikel beschrijft de verschillende ziektebeelden met de nadruk op foetale infecties, de verheffing van B19V in Nederland en Europa en de gevolgen ervan. Ook wordt behandeld met welke zaken men rekening dient te houden in de diagnostiek, met name in de zwangerschap.

Meander Medisch Centrum, Amersfoort, afdeling Medische Microbiologie, dr. A. Russcher, arts-microbioloog; Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden, afdeling Gynaecologie en Verloskunde, dr. F. Slaghekke, gynaecoloog/foetaal therapeut; Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden, afdeling LUCID, dr. A. C. T. M. Vossen, arts-microbioloog/viroloog.
Correspondentieadres: A. Russcher
(a.russcher@meandermc.nl)

Summary

Parvovirus B19 (B19V) is known as the causative agent of fifth disease but can cause severe anaemia in the fetus and in certain patient groups. In 2024, a global increase in B19V infections occurred, after several years of absence during the COVID-19 pandemic. This article describes the various syndromes with an emphasis on fetal infections, the epidemic of B19V in the Netherlands and Europe and its consequences. In addition, diagnostic issues to be taken into account are discussed, specifically during pregnancy.

Introductie

Parvovirus B19 (B19V) is een klein virus met een enkelstrengs DNA-genoom (5596 nucleotiden), dat voornamelijk bestaat uit twee capside-eiwitten (VP1 en VP2) en het regulatorie eiwit NS1. B19V is met name bekend als de verwekker van de vijfde ziekte en komt veelvuldig voor; ongeveer 70 procent van de volwassen bevolking heeft serologisch bewijs van een doorgemaakte infectie [1]. B19V wordt primair respiratoir overgedragen, en infecteert vervolgens de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Dit leidt tot een tijdelijke pauze in de erythropoëse. Bij gezonde personen heeft dit geen merkbaar effect; er zijn genoeg erythrocyten om de tijdelijke stop in aanmaak op te vangen. Er zijn echter enkele groepen patiënten bij wie deze pauze in erythrocytenaanmaak kan leiden tot een (ernstige) anemie. Infectie in de zwangerschap kan leiden tot ernstige ziekte en sterfte bij de foetus. In 2024 heeft er een internationale verheffing van B19V-infecties plaatsgevonden. Dit artikel beschrijft de verschillende ziektebeelden met de nadruk op foetale infecties, de verheffing van B19V in Nederland en Europa en de gevolgen daarvan.

Ziektebeelden

In de immuuncompetente gastheer is B19V vooral bekend als verwekker van erythema infectiosum, ofwel de 'vijfde ziekte'. Kinderen kunnen hierbij naast koorts ook kenmerkende vuurrode wangen (de zogenaamde 'slapped cheeks') en fijnmazig erytheem op het lichaam ontwikkelen. Bij volwassenen is er meestal sprake van een griepachtig beeld. Opvallend is de artropathie die zich ontwikkelt bij 30 tot 50 procent van de volwassenen, met name bij vrouwen [2]. De infectie kan bij kinderen en volwassenen ook geheel zonder symptomen verlopen.

Een aantal specifieke ziektebeelden komen voor bij

specifieke patiëntgroepen. *Figuur 1* toont het klinisch beloop en de verschillende laboratoriumparameters van de specifieke ziekte-beelden bij verschillende gastheren. Dit zijn

- transiënte aplastische crisis (TAC): bij personen met een gestoorde bloedaanmaak of een verhoogde bloedafbraak, zoals bij sikkelcelziekte of thalassemie, leidt de verstoorde erythropoëse tot een symptomatische anemie. Deze patiënten hebben geregeld een bloedtransfusie nodig om de anemie te bestrijden, maar de erythropoëse hervat zich na enkele weken, zodra er immuniteit tegen B19V is.
- aplastische anemie ('pure red cell aplasia (PRCA)': bij personen met verminderde immuniteit, zoals orgaantransplantatie of stamceltransplantatie patiënten, wordt de infectie niet geklaard; de verstoorde erythropoëse houdt dus aan waardoor ernstige symptomatische anemie ontstaat. Deze patiënten kunnen behandeld worden met intraveneuze immuunglobulines (IVIG) [3]. Recidieven kunnen meermaals optreden en kunnen per episode bestreden worden met IVIG, tot de eigen afweer voldoende functioneert [4].
- verticale transmissie: bij infectie tijdens de zwangerschap treedt in 40 tot 51 procent verticale transmissie op [5,6]. Hoewel de infectie mild of zelfs zonder symptomen kan verlopen bij de zwangere, kan foetale infectie leiden tot een ernstige, soms fatale anemie bij de foetus. De kans op het ontwikkelen van een ernstige anemie is het grootst bij maternale infectie tussen de 9 en 20 weken; de kans op foetale sterfte is 6 tot 7 procent bij maternale infectie in deze periode [7]. Een zwangere bij wie vóór de 20e week een B19V-infectie is vastgesteld, dient dan ook verwezen te worden naar de gynaecoloog voor frequente echoscopische follow-up. Een zeer gevoelige methode om foetale anemie op te sporen is het meten van de bloedstroomsnelheid in de arteria cerebri media bij de foetus met behulp van echo-Doppler [8]. De prognose van foetale infectie is sterk afhankelijk van de aanwezigheid van hydrops foetalis. Het klinisch beeld van hydrops foetalis is het gevolg van een ernstige anemie, waarbij hartfalen leidt tot vochtophoping in verschillende foetale compartimenten (ascites, pericardiale en pleurale effusie, oedeem). De piekincidentie van hydrops foetalis ligt tussen 17

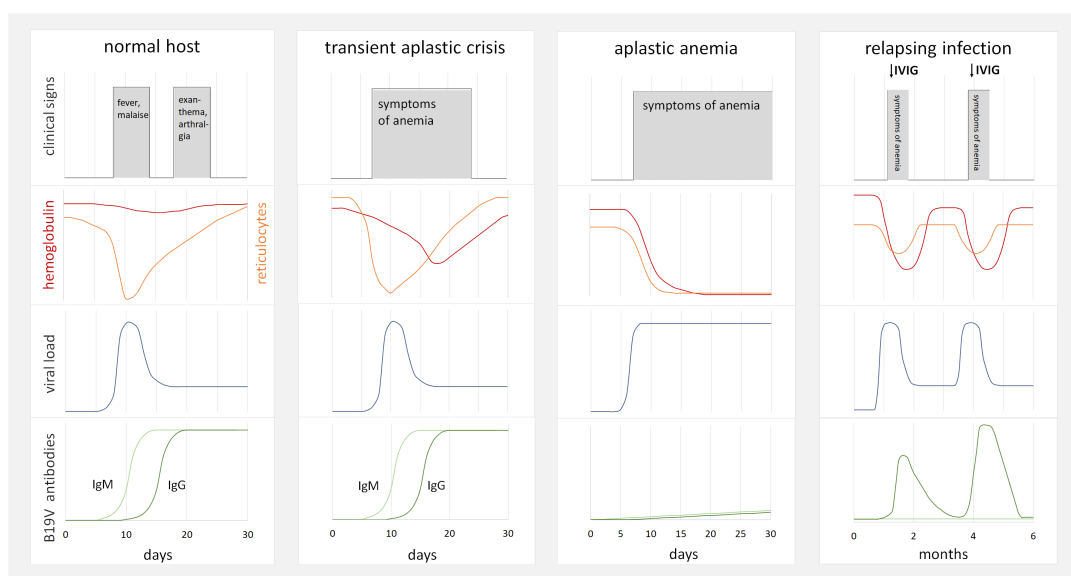
en 24 weken zwangerschap, en bij maternale infectie na 20 weken zwangerschap is hydrops foetalis zeldzaam (een waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat de foetale afweer na 20 weken voldoende ontwikkeld is om de infectie foetaal zelf te klaren) [9]. Onbehandeld leidt hydrops foetalis vrijwel altijd tot foetale sterfte [10]. Ernstige anemie of een hydrops foetalis kan worden behandeld met een intra-uteriene erythrocyten-transfusie (IUT) [11]. Voor een goede prognose na IUT is het van belang dat de diagnose tijdig wordt gesteld bij de foetus, zodat tijdig een IUT kan worden toegediend. Deze ingreep wordt alleen uitgevoerd in gespecialiseerde foetale therapiecentra; in Nederland is dat het Nationaal Foetale Therapie Centrum verbonden aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). De meeste kinderen ondervinden geen langetermijengevolgen na IUT en ontwikkelen zich normaal; maar er zijn aanwijzingen dat het percentage kinderen met ontwikkelingsachterstanden na IUT voor parvovirus B19 hoger is (11 procent) dan in de algemene bevolking (5 procent) [12]. De cognitieve en motorische ontwikkeling wordt daarom wel vervolgd in het LUMC tot een leeftijd van 5 jaar.

Microbiologische diagnostiek

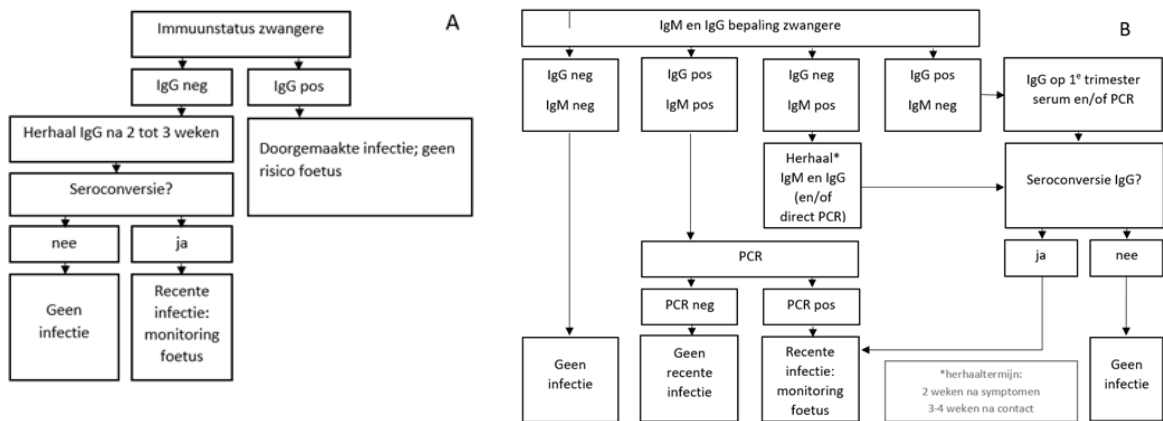
Serologie is de voorkeursmethode voor het aantonen van een recente B19V-infectie. Bij een immuuncompetent persoon mag men ervan uitgaan dat IgM aantoonbaar is ten tijde van de symptomatologie. Er is echter een aantal zaken waarmee men rekening moet houden:

- Zoals bij vele infecties kan de gemeten IgM aspecifiek zijn. Bij een positieve IgM en twijfel over een recente infectie, kan het behulpzaam zijn een PCR op plasma of serum te verrichten. Als de PCR negatief is, is een recente infectie in principe uitgesloten [13,14].
- Omgekeerd blijft B19-DNA weken tot maanden na een recente infectie aantoonbaar in plasma. Een positieve PCR kan dus wijzen op een recente infectie, maar ook op een infectie van weken tot maanden geleden. De hoogte van de virale load kan hier enig onderscheid in maken (zie *figuur 1*), maar het tijdstip van infectie is door de langdurige persistentie niet altijd met zekerheid vast te stellen.
- Ook in weefsels is B19V-DNA maanden tot jaren (waarschijnlijk levenslang) aantoonbaar. Een positieve B19V-PCR op een weefsel wijst daarom meestal niet op een recente infectie.

Figuur 1. Overzicht van het klinisch beloop en verschillende parameters bij een B19V-infectie. Overgenomen uit referentie 26.



Figuur 2. Stroomschema met aanbevelingen voor microbiologische diagnostiek in de zwangerschap. A: schema indien het contact met bewezen B19V-infectie minder dan twee weken geleden is; B: schema in geval van symptomen van B19V-infectie bij de zwangere of bij de foetus, of bij contact met bewezen B19V-infectie van meer dan twee weken geleden.



- Ook in weefsels is B19V-DNA maanden tot jaren (waarschijnlijk levenslang) aantoonbaar. Een positieve B19V-PCR op een weefsel wijst daarom meestal niet op een recente infectie.
- Serologisch beloop in de zwangerschap: het is belangrijk je te realiseren dat ten tijde van foetale symptomatologie zoals hydrops foetalis de maternale infectie al diverse weken heeft geleden plaatsgevonden. De sensitiviteit van IgM is 8 tot 12 weken na maternale infectie gedaald tot 70 tot 90 procent [13]. De maternale IgM kan dus al verdwenen zijn op het moment dat de diagnose hydrops foetalis gesteld wordt. Daarnaast is het belangrijk zwangeren na bevestigde expositie aan B19V serologisch te vervolgen. *Figuur 2* toont een flowschema met aanbevelingen voor de aanpak van diagnostiek tijdens de zwangerschap.

Verheffing 2024

B19V volgt een epidemiologisch patroon waarbij jaarlijkse verheffingen in het voorjaar gezien worden, met elke vier tot zes jaar een grotere verheffing, zoals beschreven in diverse landen. Recent onderzoek laat zien dat dit patroon in Nederland het afgelopen decennium is doorbroken [15]. Na 2010 worden wel de jaarlijkse pieken waargenomen, maar is geen duidelijk patroon meer in meerjaarlijkse pieken. De laatste grotere verheffing vond plaats in 2017, wat blijkt uit gecombineerde data van de virologische weekstaten,

Sanquin en het LUMC [15]. Gedurende de COVID-19-pandemie en de nasleep ervan, waren B19V-infecties vrijwel afwezig. Dit heeft geleid tot een rebound-verheffing, met een piek in het voorjaar van 2024. Deze verheffing werd in heel Europa waargenomen en is tevens gerapporteerd vanuit Noord-Amerika [16,17]. Genotypering van de circulerende stammen ten tijde van de verheffing laat zien dat genotype 1a het meest voorkomt, met stammen nauw verwant aan het type dat voor de COVID-19-pandemie circuleerde [18]. B19V is in Nederland en andere landen geen meldingsplichtige ziekte. Deze verheffing is vastgesteld op basis van spontaan gerapporteerde en uitgevraagde data van nationale bloedbanken in Europa en data uit verschillende landelijke signaleringssystemen [16]. In Nederland werd deze verheffing vastgesteld op basis van data uit de virologische weekstaten en data van Sanquin, en werd de verheffing voor het eerst landelijk gemeld in het Signaleringsoverleg van 29 februari 2024.

Gevolgen verheffing voor zwangeren

De virologische weekstaten laten over de jaren een duidelijk verband zien tussen het gemelde aantal B19V-infecties en het aantal IUT uitgevoerd voor foetale B19V-infecties [15]. *Figuur 3* toont het verloop van de verheffing gedurende 2024 in relatie tot het aantal IUT. In 2024 is in Nederland 27 keer een IUT verricht voor foetale B19V-infectie, terwijl inde periode

2002-2020 gemiddeld 3,5 IUT per jaar plaatsvonden voor B19V. De toename van het aantal infecties onder zwangeren en/of de toename in IUT in 2024 is gerapporteerd vanuit diverse landen in Europa, waaronder België, Duitsland, Frankrijk en Denemarken [21-23]. Uit Duits onderzoek blijkt dat het aantal zwangeren met een B19V-infectie 15 keer hoger was in 2024 dan in 2019, na minimale aantallen infecties in de jaren 2020-2022 [24]. De gevolgen van de infectie worden hierin niet vermeld.

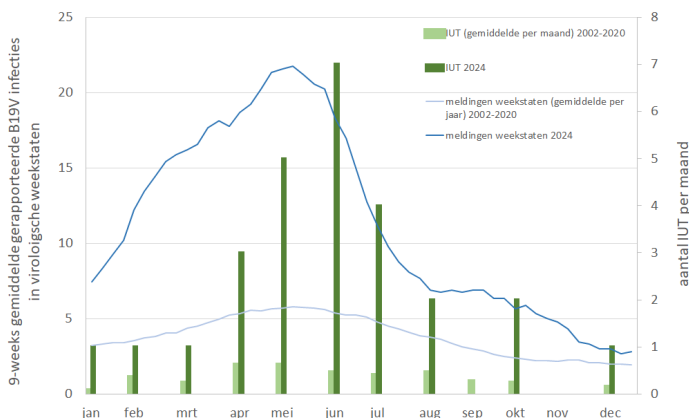
Een studie uit Denemarken laat zien dat in de maanden januari tot en met april 2024 bij 130 zwangeren een B19V-infectie werd gediagnosticeerd. De incidentie van B19V-infecties onder zwangeren was ruim twee keer hoger dan tijdens de verheffing in 2017 en ruim vier keer hoger dan in de interepidemische periode 2014-2023. Uit het onderzoek blijkt dat 12,3 procent van zwangeren met B19V-infectie een gecompliceerd beloop had. Een gecompliceerd beloop bestond onder andere uit een miskraam bij 31 procent en de noodzaak voor een IUT bij 56 procent. Het aandeel zwangeren met een gecompliceerd beloop (onder meer miskraam, IUT) was in de huidige verheffing groter dan in de voorgaande periode (8,9 tot 10 procent) [22].

In Nederland, België en Frankrijk samen zijn in de eerste helft van 2024 40 IUT's verricht. Dit is een verviervoudiging ten opzichte van de periode hiervoor. Ook wordt beschreven dat er tijdens de verheffing vaker een slechte uitkomst na IUT werd waargenomen dan in de jaren hiervoor en dat IUT's plaatsvonden bij

een meer gevorderde amenorroeduur. Slechte uitkomsten op korte termijn betreffen meestal een intra-uteriene vruchtdood (IUVD), ondanks IUT. Ook zijn er neonaten opgenomen op de NICU, onder andere met cerebrale complicaties, mogelijk door langdurige hypoxie bij anemie. Het is mogelijk dat verminderde alertheid op B19V-infecties heeft bijgedragen aan een late presentatie en daardoor een late behandeling met een grotere kans op een slechte uitkomst [21].

B19V maakt geen deel uit van het bevolkingsonderzoek Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE). Of screening onderdeel zou moeten uitmaken van PSIE, is een vraag die op dit moment nog niet goed onderbouwd beantwoord kan worden omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn voor een goede kosteneffectiviteitsanalyse. Het totale aantal zwangeren dat een B19V-infectie doormaakt in Nederland is onbekend. De zwangerschappen die in aanmerking komen voor IUT zijn het spreekwoordelijke 'topje van de ijsberg'; het is in Nederland onbekend hoe vaak een miskraam of intra-uteriene vruchtdood wordt veroorzaakt door B19V. Een studie uit Noord-Ierland toont aanwijzingen dat er in de klinische praktijk mogelijk onvoldoende aandacht is voor de potentieel ernstige gevolgen van een B19V-infectie en signaleert een gebrek aan follow-up in de zwangerschap in Noord-Ierland [25]. In Nederland is het onbekend in hoeverre aangetoonde B19V-infecties in de zwangerschap adequaat vervolgd worden.

Figuur 3. Negenweeks gemiddelde van het aantal B19V-infecties uit de virologische weekstaten in de periode 1 januari 2024 - 31 december 2024 (donkerblauwe lijn), in combinatie met het aantal intra-uteriene transfusies dat verricht is in dezelfde periode (donkergroene staven). Hierbij zijn ook weergegeven: het gemiddeld aantal infecties uit de virologische weekstaten in de periode 2002-2020 (lichtblauwe lijn) en het gemiddeld aantal IUT per maand in de periode 2002-2020 (lichtgroene staven).



Conclusie

Na een aantal jaren van verminderde circulatie door de COVID-19-restricties was er in 2024 sprake van een internationale verheffing van B19V-infecties. B19V-infecties verlopen doorgaans mild, waarmee de impact op de algemene populatie beperkt is gebleven. Het aantal ernstige foetale infecties waarvoor IUT nodig was, is echter in 2024 ruim zeven keer hoger dan de periode hiervoor. Hoewel onbekend is hoeveel zwangeren in 2024 in Nederland een B19V-infectie hebben doorgemaakt, is het aannemelijk dat ook het aantal miskramen/intra-uteriene vruchtdood is toegenomen. Ondanks de relatieve zeldzaamheid van deze complicaties is het belangrijk alert te blijven op B19V-infecties in de zwangerschap. Een slechte uitkomst kan voorkómen of beperkt worden bij tijdige diagnose en interventie. Langetermijnuitskomsten na IUT zijn meestal goed, maar er lijkt een verhoogd risico op ontwikkelingsachterstand te bestaan, waarvoor kinderen na de geboorte vervolgd blijven in het LUMC.

Referenties

1. Mossong J, Hens N, Friederichs V, et al. Parvovirus B19 infection in five European countries: seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection. *Epidemiology and Infection*. 2008;136(8):1059-68.
2. Woolf AD, Campion GV, Chishick A, et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Arch Intern Med*. 1989;149(5):1153-6.
3. Eid AJ, Ardura MI. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13535.
4. Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(7):968-77.
5. Koch WC, Harger JH, Barnstein B, Adler SP. Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(6):489-94.
6. Bonvicini F, Puccetti C, Salfi NC, et al. Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2011;49(10):3514-8.
7. Xiong YQ, Tan J, Liu YM, et al. The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2019;114:12-20.
8. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9-14.
9. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenatal diagnosis*. 2004;24(7):513-8.
10. Bascietto F, Liberati M, Murgano D, et al. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;52(5):569-76.
11. Fairley CK, Smolencic JS, Caul OE, Miller E. Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet (London, England)*. 1995;346(8986):1335-7.
12. De Jong EP, Lindenburg IT, van Klink JM, et al. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(3):204 e1-5.
13. Enders M, Schallasta G, Baisch C, et al. Human parvovirus B19 infection during pregnancy--value of modern molecular and serological diagnostics. *J Clin Virol: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2006;35(4):400-6.
14. Matsukura H, Shibata S, Tani Y, Shibata H, Furuta RA. Persistent infection by human parvovirus B19 in qualified blood donors. *Transfusion*. 2008;48(5):1036-7.
15. Russcher A, van Boven M, Benincà E, et al. Changing epidemiology of parvovirus B19 in the Netherlands since 1990, including its re-emergence after the COVID-19 pandemic. *Sci Rep*. 2024;14(1):9630.
16. European Centre for Disease Prevention and Control Risks posed by reported increased circulation of human parvovirus B19 in the EU/EEA – 5 June 2024. ECDC: Stockholm; 2024.
17. Alfego D, Hernandez-Romieu AC, Briggs-Hagen M, et al. Detection of Increased Activity of Human Parvovirus B19 Using Commercial Laboratory Testing of Clinical Samples and Source Plasma Donor Pools - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73(47):1076-81.
18. Veyrenche N, Fourgeaud J, Burgard M, et al. Virological characterization of Parvovirus B19 isolated during the atypical 2023-2024 outbreak in France. *J Infect*. 2025;90(2):106409.
19. Fourgeaud J, Allali S, Toubiana J, et al. Post-COVID-19 pandemic outbreak of severe Parvovirus B19 primary infections in Paris, France: 10-year interrupted time-series analysis (2012-2023). *J Clin Virol: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2023;167:105576.
20. d'Humières C, Fouillet A, Verdume L, et al. An unusual outbreak of parvovirus B19 infections, France, 2023 to 2024. *Euro Surveill*. 2024;29(25).
21. Russcher A, Verweij EJ, Maurice P, et al. Extreme upsurge of parvovirus B19 resulting in severe fetal morbidity and mortality. *Lancet Infect Dis*. 2024.
22. Nordholm AC, Trier Møller F, Fischer Ravn S, et al. Epidemic of parvovirus B19 and disease severity in pregnant people, Denmark, January to March 2024. *Euro Surveill*. 2024;29(24).
23. Kagan KO, Hoopmann M, Geipel A, Sonek J, Enders M. Prenatal parvovirus B19 infection. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;310(5):2363-71.
24. Beck R ES, Enders M. Parvovirus B19-Infektion und Schwangerschaft. *Epid Bull* 2024; 24:3-7.
25. Watt AP, Brown M, Pathiraja M, Anbazhagan A, Coyle PV. The lack of routine surveillance of Parvovirus B19 infection in pregnancy prevents an accurate understanding of this regular cause of fetal loss and the risks posed by occupational exposure. *J Med Microbiol*. 2013;62(Pt 1):86-92.
26. Russcher A. Parvovirus B19: Diagnosis, Distribution and Disease Associations [proefschrift]. Universiteit Leiden/Boekscout, 2025.

De ‘In vitro diagnostic regulation’ (IVDR)

Achtergrond en gevolgen van Europese wetgeving

Els Wessels, Bettie Voordouw, Richard Molenkamp

Samenvatting

De Europese *In Vitro Diagnostic Regulation* (IVDR), opvolger van de *In vitro Diagnostic Directivel* (IVDD), is sinds 2022 van kracht en heeft grote impact op laboratoria en fabrikanten van diagnostische testen. Onder de IVDD kon veel via zelfcertificering, maar de IVDR vereist goedkeuring door *notified bodies*, wat vooral voor kleinere fabrikanten tot vertragingen en marktuitval kan leiden. Voor laboratoria is het gebruik van CE-IVD-testen nu verplicht, tenzij voldaan wordt aan strikte voorwaarden voor in-huis ontwikkelde testen (IH-IVD's), zoals marktonderzoek, extra documentatie/registraties en rechtvaardiging van gebruik en klinisch nut. Deze voorwaarden zijn vastgelegd in artikel 5.5 van de IVDR. Implementatie blijkt complex en leidt tot hogere kosten, verminderde beschikbaarheid van testen en risico's voor innovatie en pandemische paraatheid. De oprichting van een landelijke taskforce IVDR en documenten vanuit de *Medical Device Coordination Group* (MDCG) bieden ondersteuning, maar implementatie van de IVDR blijft uitdagend voor zowel fabrikanten als laboratoria. Positieve aspecten van de IVDR zijn verbeterde traceerbaarheid, verplicht post-market onderzoek, en hogere eisen aan product-kwaliteit. Toch overheersen in het microbiologisch veld de zorgen over verminderde flexibiliteit, langere toelatingstrajecten en verminderde innovatie.

Summary

The European *In Vitro Diagnostic Regulation* (IVDR), which replaced the *IVDD directive*, has been in effect since 2022 and has had a significant impact on laboratories and diagnostic test manufacturers. Whereas the IVDD allowed for widespread self-certification, the IVDR requires approval by notified bodies, which could lead to delays and market withdrawals -especially among smaller manufacturers.

Laboratories are now obligated to use CE-IVD tests, unless strict conditions are met for in-house developed tests (IH-IVDs), such as market research, additional documentation/registration, and justification of use and clinical relevance. These conditions are detailed in Article 5.5 of the IVDR. Implementation has proven complex, resulting in increased costs, reduced test availability, and risks to innovation and pandemic preparedness. The establishment of a national IVDR taskforce and guidance from the Medical Device Coordination Group (MDCG) offer support, but implementing the IVDR remains challenging for both manufacturers and laboratories. Positive aspects of the IVDR include improved traceability, mandatory post-market surveillance, and stricter product quality requirements. However, in the field of microbiology, concerns persist about reduced flexibility, longer approval timelines, and decreased innovation.

Geschiedenis van de IVDR

Het zal intussen niemand zijn ontgaan dat de Europese verordening *In vitro Diagnostic Regulation* (IVDR) [1] een grote impact heeft op de manier waarop laboratoria en fabrikanten met in-vitrodiagnostiek (*In vitro Diagnostic Devices*, IVD's) omgaan. Niet in de laatste plaats door de aangescherpte voorwaarden voor in huis gefabriceerde IVD's (IH-IVD's). Dit was wel anders voordat de IVDR in ontwikkeling was. De IVDR is een opvolging of doorontwikkeling van de oude richtlijn uit 1998, de IVDD. Een belangrijk verschil is dat de IVDD

LUMC, Leiden, LUCID-M, dr. E. Wessels, medisch moleculair microbioloog; RIVM, Bilthoven, Clb, dr. B. Voordouw, arts-microbioloog; Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Viroscience, dr. R. Molenkamp, medisch moleculair microbioloog. Correspondentieadres: dr. E. Wessels (e.wessels@lumc.nl).

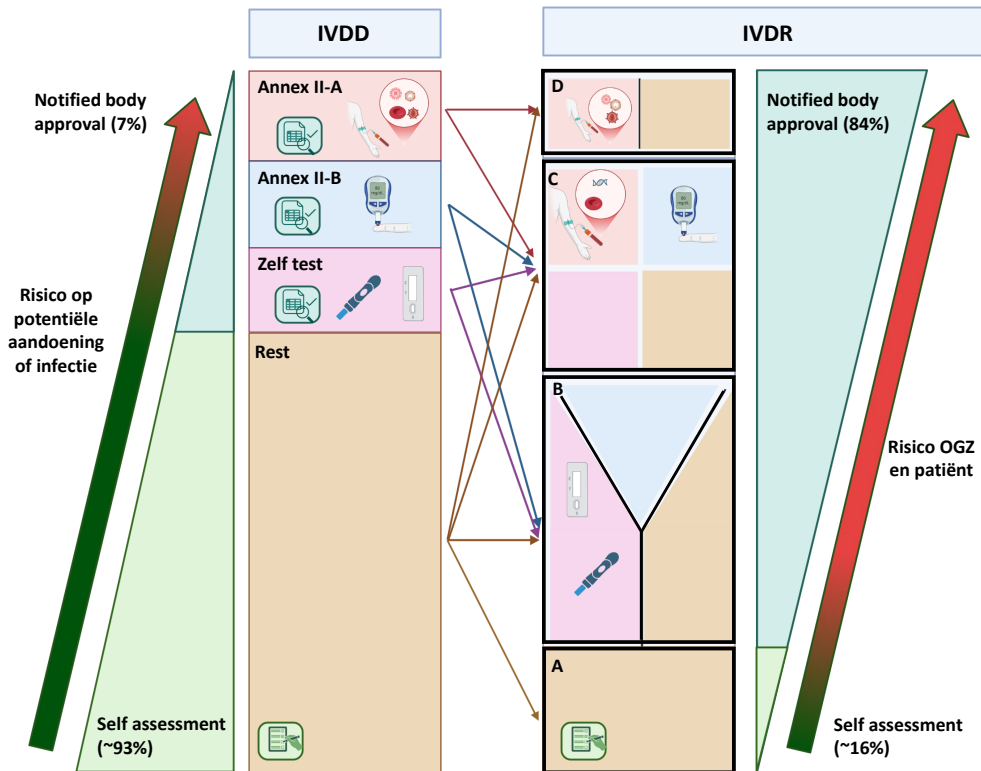
ook echt een richtlijn was ('directive'), terwijl de IVDR Europese wetgeving is ('regulation'). De ontwikkeling van de IVDR startte in 2012, tegelijkertijd met de ontwikkeling van de MDR (*Medical Device Regulation*) die de markt voor medische hulpmiddelen, zoals gewrichtsprotheses en borstimplantaten, reguleert. Als gevolg van een aantal incidenten en mede door de slechte ervaringen met regulatie en traceerbaarheid van de medische hulpmiddelen kwam de ontwikkeling van de MDR (en dus ook van de IVDR) in een stroomversnelling. In eerste instantie waren het microbiologisch werkveld en de NVMM niet of slecht op de hoogte van de ontwikkeling van deze wetgeving en kwam dit vooral in NEN-normcommissies (waarin destijds vooral de klinische chemie vertegenwoordigd was) ter tafel. Eerste gesprekken met vertegenwoordiging vanuit de NVMM en de NVKC met het ministerie van VWS (verantwoordelijk voor de Nederlandse inbreng) maakten duidelijk dat de overheid onvoldoende geïnformeerd was over het Nederlandse laboratoriumlandschap. De conceptversie van IVDR ging uit van volledige CE- (*Conformité Européenne*) certificering van alle IVD's en zonder uitzonderingsgrond voor IH-IVD's. In een stakeholderbijeenkomst, georganiseerd door VWS in het begin van 2018, bleek dat er vrijwel geen zicht was op de praktijk van IH-IVD's in Nederland. Door veelvuldig overleg hebben we dat beeld kunnen bijstellen en is onder andere door lobby vanuit Nederland de uitzonderingsgrond voor IH-IVD's opgenomen in de huidige IVDR. In dezelfde periode realiseerde een aantal laboratoriumspecialisten vanuit verschillende disciplines zich dat bij implementatie van de IVDR-wetgeving een groot deel van het veld met veel praktische vragen zou komen. Dit leidde begin 2019 tot de oprichting van de taskforce IVDR. Dit multidisciplinair verband stelde zichzelf tot doel om gezamenlijk een praktische vertaling en handvatten voor het veld te maken, die gebruikt konden worden door laboratoria om zich voor te bereiden op de eisen die de IVDR stelt. Dit document getiteld *In-huis ontwikkelde IVD-testen* was vooral belangrijk omdat er op dat moment geen zicht was op een handvat of leidraad vanuit de Europese Unie. Later is vanuit Europa ook een expertgroep ingesteld, de *Medical Device Coordination Group* (MDCG). De documenten die door de MDCG bekrachtigd worden, zijn niet wettelijk bindend. Ze geven weer hoe de algemene interpretatie van de wet zou moeten zijn, met als doel

geharmoniseerde implementatie van de IVDR (en MDR). Vanuit deze MDCG kwam begin 2023 een leidraad voor interpretatie van de IVDR voor IH-IVD's beschikbaar [2], ruim drie jaar na het publiceren van het handvat van de taskforce en ruim negen maanden nadat de IVDR van kracht was geworden. Ondanks al deze initiatieven blijkt de implementatie nog veel uitdagingen te geven, zowel voor de laboratoria als voor fabrikanten.

Wat zijn de gevolgen van de IVDR voor fabrikanten van IVD's?

Als laboratoriumspecialisten zien we vooral de impact die de IVDR heeft op ons eigen laboratorium. De impact voor de fabrikanten is echter ook aanzienlijk. In de IVDR worden strengere eisen gesteld aan het verkrijgen van een CE-IVD-certificaat. Zo konden onder de IVDD de meeste testen een CE-markering krijgen door middel van 'zelfregulering'. Onder de IVDR gaat dit niet meer op door de veranderde risicoclassificatie, waarbij de toepassing van de test wordt getoetst aan het belang van de individuele patiënt en de public health. Onder de nieuwe regelgeving moeten de meeste testen goedgekeurd worden door een zogeheten 'notified body', terwijl dit onder de IVDD voor minder dan 10 procent van de testen gold (zie *figuur 1*). Dit lage percentage goedkeuring onder de IVDD kwam omdat de noodzaak voor beoordeling door een notified body gekoppeld was aan de potentiële aandoening / infectie en niet aan het doel van de test. Onder de IVDR kan dezelfde PCR twee verschillende classificaties hebben, afhankelijk of deze voor diagnostiek of donorscreening gebruikt wordt (donorscreening is altijd de hoogste risicoklasse, klasse D). De classificatie van het hoogste risico is leidend voor toepassing in een lab. Beoordeling door een notified body betekent een aanzienlijke uitbreiding van de aan te leveren documentatie, en mogelijk ook andere eisen met betrekking tot de kwaliteit daarvan. Fabrikanten moeten door middel van klinische studies aantonen dat het product bijdraagt aan de gezondheid van patiënten. Daarnaast moeten ze zorgdragen voor een uitgebreide post-market surveillance waarbij ervaringen opgedaan met het IVD geanalyseerd moeten worden en waar nodig moeten leiden tot verbetering van het IVD. Daar is registratie van alle door de fabrikant CE-gemarkeerde producten in een centrale database (EUDAMED) voor vereist. Het doel

Figuur 1. Veranderingen in risicoclassificatie in de overgang van IVDD naar IVDR.



OGZ = openbare gezondheidszorg. (Figuur gemaakt met behulp van BioRender).

van deze registratie is een betere traceerbaarheid van de producten. Het heeft echter lang geduurd voordat deze database beschikbaar was en ook nu is deze nog verre van compleet.

Een behoorlijke uitdaging is de beperkte capaciteit bij notified bodies, wat er voor heeft gezorgd dat er grote vertraging in het beoordelen van dossiers optreedt. Bovendien lijkt het erop dat beschikbare tijd bij notified bodies vooral wordt gebruikt voor de grote fabrikanten. Kleine (start-up) bedrijven die zich vooral richten op nicheproducten hebben meer moeite om beschikbare capaciteit bij een notified body te vinden, waardoor hun producten niet of met grote vertraging op de markt verschijnen. Voor de hoogste risicocategorie van IVD's (klasse D) is een apart beoordelingstraject nodig door een onafhankelijk (Europees) expert panel, tenzij er al zogeheten *common specifications* zijn opgesteld en

gepubliceerd in een Annex van de Europese verordening. Praktijk leert echter dat het in de microbiologie niet altijd duidelijk is wanneer een test klasse D is, omdat dit samenhangt met de toepassing (zie *figuur 1*). Ten slotte moet een fabrikant klasse D-IVD's ook laten testen door een Europees IVDR-referentielaboratorium, wat tijdrovend en arbeidsintensief is. Tot nu toe zijn er voor slechts een beperkt aantal pathogenen van klasse D Europese referentielaboratoria operationeel. Bovenstaande maakt duidelijk dat er ook voor fabrikanten grote uitdagingen zijn. Deze zijn mogelijk groter voor kleinere fabrikanten die veelal nichediagnostiek aanbieden, wat in de praktijk ook al zichtbaar wordt doordat testen van de markt gaan. Bovengenoemde uitdagingen vormen een groot risico voor de beschikbaarheid van kwalitatief goede IVD's voor (met name zeldzame) aandoeningen.

Wat zijn de gevolgen van de IVDR voor laboratoria?

De IVDR heeft zowel directe als indirecte gevolgen voor laboratoria. De directe gevolgen komen vooral voort uit de wetgeving dat laboratoria CE-IVD-testen moeten gebruiken en dat IH-IVD's alleen onder bepaalde voorwaarden toegestaan zijn. Deze voorwaarden worden in de volgende paragraaf kort besproken. Een mogelijke consequentie van de verplichting om CE-IVD-testen te gebruiken (of ten minste te verkennen) is dat de diagnostiek duurder wordt. Niet alleen omdat CE-IVD-kits en reagentia over het algemeen duurder zijn dan IH-IVD's, maar ook omdat er vaak specifieke apparatuur nodig is om CE-IVD-testen uit te voeren. Dit effect is vooral merkbaar bij de moleculaire testen, maar speelt ook bij bijvoorbeeld kweekmedia voor de bacteriologie. De IVDR betreft niet alleen de (onderdelen van) testen, maar ook de apparaten en software. Verder is er vaak een flinke investering in geld en tijd gedaan om een IH-IVD te ontwikkelen en te implementeren in een laboratorium en moet er wederom een flinke investering gedaan worden om te onderzoeken of een CE-IVD-test vergelijkbare resultaten geeft als de IH-IVD. Naast de directe gevolgen zijn er ook indirecte gevolgen voor de laboratoria, door de implicaties van de IVDR op fabrikanten. Een voorbeeld hiervan is de beschikbaarheid van CE-IVD-testen. Er zijn al verschillende CE-IVD-testen door fabrikanten van de Europese markt gehaald, waarbij het aannemelijk is dat de investering in tijd en geld die nodig is om deze testen onder de IVDR te blijven continueren te groot is bevonden. Dit effect is tot nu toe vooral merkbaar bij de serologische en moleculaire testen. Indien er alternatieve CE-IVD-testen beschikbaar zijn, zal een laboratorium deze moeten verifiëren en implementeren. Indien deze alternatieven er niet zijn, zal het laboratorium moeten stoppen met de bepaling, de bepaling moeten opsturen naar een ander laboratorium of een IH-IVD moeten ontwikkelen. Een ander indirect gevolg van de IVDR is dat het langer duurt voordat CE-IVD-testen beschikbaar komen voor de laboratoria. Dit betreft niet alleen de initiële toelating tot de markt, maar ook de toelating van CE-IVD's waaraan significante wijzigingen gedaan zijn. Mogelijkerwijs vormt de nieuwe regelgeving uit de IVDR ook een drempel voor fabrikanten om de CE-IVD-testen op de markt te houden. Door de verplichte post-market surveillance moeten de fabrikanten de

prestaties van de testen blijven onderzoeken en zo nodig updaten. Dit zou door de regulatoire eisen uit de IVDR relevante vertraging kunnen veroorzaken. Het risico bestaat dat er hierdoor meer monopolieposities van fabrikanten ontstaan. Dit is in het nadeel van de laboratoria, omdat kosten van de testen mogelijk stijgen, en de beschikbaarheid afhankelijk wordt van minder fabrikanten en daarmee kwetsbaar is. Ten slotte kan een monopoliepositie een negatief effect op innovatie hebben.

Voorwaarden om IH-IVD te mogen blijven uitvoeren

Paragraaf 5.5 van de IVDR gaat over IH-IVD-testen. Het eerste wat in deze paragraaf genoemd wordt, is dat de vereisten van de IVDR niet gelden voor IH-IVD-testen, met uitzondering van de algemene veiligheids- en prestatie-eisen die voor alle testen gelden (benoemd in de zogenaamde bijlage I van de IVDR [3]). Tevens wordt genoemd dat deze uitzondering alleen geldt indien de hulpmiddelen niet op industriële schaal worden vervaardigd. Wat industriële schaal precies betekent wordt helaas niet toegelicht. Verder beschrijft de paragraaf vooral de voorwaarden waaraan moet worden voldaan om een IH-IVD uit te mogen blijven voeren (zie *tabel 1*).

Deze voorwaarden worden hieronder in het kort besproken, maar voor meer gedetailleerde informatie wordt verwezen naar het handvat van de landelijke taskforce IVDR (te vinden op de NVMM-website na inloggen), het MDCG guidance document In-huis ontwikkeling [2] en het artikel van Bank et al [4].

- *Artikel 5.5 a) de hulpmiddelen worden niet overgedragen aan een andere rechtspersoon.* Hierbij is het belangrijk om te vermelden dat de hulpmiddelen beschouwd moeten worden als de geproduceerde IH-IVD. Het delen van informatie zoals relevante protocollen, werkvoorschriften, validaties en het beschrijven van de IH-IVD in wetenschappelijke publicaties is wel toegestaan. Ook is het toegestaan om patiëntmaterialen en resultaten te delen.
- *Artikel 5.5 b) de hulpmiddelen worden vervaardigd en gebruikt met inachtneming van een passend kwaliteitsmanagementsysteem.* In de meeste gevallen kan de EN-ISO 15189 worden gezien als een passend kwaliteits-

Tabel 1. Geldigheidsdata onderdelen IVDR-verordening voor IH-IVD's.

Betreft	Beschrijving	Datum
Bijlage 1	Veiligheid en prestatie-eisen	26 mei 2022
Artikel 5.5 a	Geen overdracht naar ander rechts-persoon.	26 mei 2022
Artikel 5.5 b	Passend kwaliteitsmanagementsysteem	26 mei 2024
Artikel 5.5 c	Voldoen aan de ISO15189 norm	26 mei 2024
Artikel 5.5 d	Rechtvaardiging voor gebruik IH-IVD	26 mei 2028
Artikel 5.5 e	Informatievertrekking aan bevoegde autoriteit	26 mei 2024
Artikel 5.5 f	Verklaring per IH-IVD	26 mei 2024
Artikel 5.5 g	Documentatie voor klasse D IH-IVD	26 mei 2024
Artikel 5.5 h	Vervaardiging conform 5.5.g voor klasse D	26 mei 2024
Artikel 5.5 i	Post-market surveillance	26 mei 2024
artikel 5.5	geen industriële schaal	26 mei 2022

- managementsysteem, maar per test zal beoordeeld moeten worden of dat voor deze specifieke situatie ook het geval is of dat er aanvullende aspecten bekeken moeten worden.
- Artikel 5.5 c) *het laboratorium van de zorginstelling voldoet aan norm EN-ISO 15189 of in voorkomend geval aan toepasselijke nationale bepalingen, waaronder nationale bepalingen wat betreft accreditatie.* In Nederland is het voldoen aan de vigerende versie van de EN-ISO 15189 de meest effectieve manier om invulling aan dit onderdeel van de wet te geven.
 - Artikel 5.5 d) *de zorginstelling rechtvaardigt in haar documentatie dat aan de specifieke behoeften van de patiëntendoelgroep niet kan worden voldaan, of daaraan niet op een passend prestatieniveau kan worden voldaan, door een op de markt beschikbaar gelijkwaardig hulpmiddel.* Deze voorwaarde wordt ook wel de rechtvaardiging van de IH-IVD genoemd. Men zal moeten aantonen en bewijzen dat het

- gebruik van de IH-IVD een relevant en klinisch voordeel voor de patiënt geeft ten opzichte van een op de markt beschikbaar (CE-gecertificeerd) hulpmiddel.
- Artikel 5.5 e) *de zorginstelling verstrekt haar bevoegde autoriteit op verzoek informatie over het gebruik van bedoelde hulpmiddelen, waaronder een rechtvaardiging voor de vervaardiging, de wijziging en het gebruik ervan.* De informatie die opgevraagd kan worden betreft niet alleen informatie over de IH-IVD, maar ook over bijvoorbeeld productieaantallen, incidenten, klachten en corrigerende maatregelen.
 - Artikel 5.5 f) *de zorginstelling stelt een verklaring op, die ze openbaar maakt en die de volgende elementen bevat: i) naam en adres van de vervaardigende zorginstelling, ii) gegevens ter identificatie van de hulpmiddelen, iii) een verklaring waaruit blijkt dat de hulpmiddelen voldoen aan de algemene veiligheids- en pres-*

- *tatie-eisen van bijlage I bij deze verordening en, indien van toepassing, informatie over vereisten waaraan niet helemaal wordt voldaan, met een met redenen omklede rechtvaardiging daarvoor.* In de bijlage van het handvat van de landelijke taskforce IVDR staat een voorbeeldverklaring.
- *Artikel 5.5 g) wat betreft hulpmiddelen die overeenkomstig de regels van bijlage VIII in klasse D zijn ingedeeld, stelt de zorginstelling documentatie op met uitleg over de productiefaciliteit en het productieproces, het ontwerp en de prestatiegegevens van de hulpmiddelen, met inbegrip van het beoogde doeleind, die voldoende gedetailleerd is om de bevoegde autoriteit in staat te stellen te beoordelen of er wordt voldaan aan de algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I bij deze verordening. De lidstaten kunnen deze bepaling ook laten gelden voor hulpmiddelen die overeenkomstig de regels van bijlage VIII in klasse A, B of C zijn ingedeeld;*
- *Artikel 5.5 h) de zorginstelling neemt alle maatregelen die nodig zijn om te garanderen dat alle hulpmiddelen in overeenstemming met de onder g) bedoelde documentatie worden vervaardigd.* Deze voorwaarden zijn in Nederland alleen van toepassing voor klasse D-hulpmiddelen. Alle informatie moet beschikbaar zijn op een duidelijke, georganiseerde en goed leesbare manier en de documentatie moet actueel zijn.
- *Artikel 5.5 i) de zorginstelling evalueert de ervaring die is opgedaan met het klinisch gebruik van de hulpmiddelen en neemt alle vereiste corrigerende acties.* Voldoen aan de vigerende versie van EN-ISO 15189 zorgt voor borging. De post-market analyse omvat onder andere informatie van audits, kwaliteitscontroles, meldingen, periodieke evaluatie van medische geschiktheid van de analysemethoden, klinische prestaties en klanttevredenheidsonderzoek.

Wat zijn de gevolgen van de IVDR voor ‘diagnostic preparedness’?

In de IVDR is opgenomen hoe lidstaten kunnen omgaan met de IVDR in het geval van een situatie met

grote impact op de publieke gezondheid zoals een grote uitbraak of pandemie (Artikel 54, *Derogation from the conformity assessment procedures*). Lidstaten kunnen voor een specifiek IVD beargumenteerd afwijken van de vereisten in de IVDR, maar moeten dit melden aan de Europese commissie en de andere lidstaten. Eventueel kan in het geval van bijvoorbeeld een pandemie een EU-brede uitzondering worden gemaakt. Hoewel de IVDR op deze wijze dus ruimte laat om IH-IVD's te ontwikkelen bij afwezigheid van een gelijkwaardig alternatief, is het de vraag of dit in de praktijk werkt. Het risico bestaat dat door de strenge eisen van de IVDR in algemene zin de ervaring van laboratoria in het ontwikkelen van IH-IVD's afneemt. In grote (academische) laboratoria en (nationale) referentielaboratoria zal dit in eerste instantie wellicht meevallen. Deze laboratoria zullen IH-IVD's (moeten) blijven ontwikkelen voor zeldzame en/of opkomende infectieziekten en aanvullende diagnostiek (zoals bijvoorbeeld sequencing ten behoeve van moleculaire epidemiologie en post-market surveillance). Niet alleen de ervaring met het ontwikkelen van IH-IVD's zal mogelijk afnemen, maar ook de ervaring met implementatie van IH-IVD's in bijvoorbeeld een pandemische situatie. Denk daarbij bijvoorbeeld aan de kennis van en ervaring met kwaliteitscontroleprocedures specifiek voor IH-IVD's. Wat dit betekent voor de beschikbaarheid van testen in (de eerste fase van) een volgende grote uitbraak of pandemie van een infectieziekte, wanneer er nog geen CE-IVD-alternatieven zijn, is vooralsnog onbekend. Is er binnen de IH-IVD-regelgeving ruimte om voldoende op te kunnen schalen en/of testen met andere laboratoria te delen? Het intrinsiek veranderlijke karakter van de meeste pathogenen is hierbij ook belangrijk. Continue monitoring van circulerende en opkomende varianten en het effect op met name de moleculaire detectie is nodig en dient te leiden tot aanpassingen waar noodzakelijk. Een probleem is dat fabrikanten van IVD's over het algemeen niet bereid zijn om informatie over bijvoorbeeld sequenties van gebruikte primers en probes beschikbaar te stellen. Ervaring heeft geleerd dat fabrikanten in die situaties niet altijd de gewenste snelheid in de noodzakelijke aanpassingen kunnen bewerkstelligen [5-9]. Een apart probleem zijn de (voor Europa en/of Nederland) zeldzame pathogenen waarvoor vaak relatief weinig sequentie-informatie beschikbaar is (recente voorbeelden zijn onder andere

mpox [10] in DRC, oropouchevirus [11] in Zuid-America en Sudan ebolavirus in Uganda [12]). Zeker voor dit soort IVD's is het van belang om bij een nieuwe uitbraak snel te kunnen beoordelen of een IVD (nog) voldoet en om dan ook snel die aanpassing te kunnen maken. Dit kan in de praktijk eigenlijk alleen door gebruik te maken van IH-IVD's.

Conclusie

De implementatie van de IVDR zorgt voor vele uitdagingen. De documentatie en registratielast voor laboratoria, maar ook voor fabrikanten neemt toe. Laboratoria moeten het vooral doen met de beperkte capaciteit van (kwaliteits-)medewerkers en de meeste laboratoria zullen niet in staat zijn deze capaciteit snel uit te breiden. Er is tevens zorg over capaciteit bij notified bodies om aanvragen met redelijke snelheid te beoordelen, wat tot zorgen leidt over de beschikbaarheid van bepaalde IVD's. Laboratoria die tot nu toe veel ervaring hebben opgedaan in het ontwikkelen van (innovatieve) diagnostische testen worden door de IVDR niet gestimuleerd om deze ervaring in stand te houden of zelfs uit te bereiden. Dit heeft negatieve gevolgen voor onze paraatheid op uitbraken of een volgende pandemie en op het innoverend vermogen van het veld. Dat is opmerkelijk, want het behoud van innovatie was nu juist ook een van de doelstellingen van de IVDR. Zijn er dan geen positieve gevolgen van de IVDR? Die zijn er in onze ogen wel. De kwaliteit van de IH-IVD's in Nederland is uitermate hoog [13], mede door een goede implementatie van het ISO15189-kwaliteits-systeem en bijbehorende accreditaties. Er was echter weinig tot geen registratie van IH-IVD's en de traceerbaarheid ervan. Deze aspecten zijn veel beter geborgd in de IVDR. Een ander positief gevolg is dat de kwaliteit van CE-IVD-testen op de Europese markt zal verbeteren door de strengere eisen van de IVDR. Hierbij kan zowel gedacht worden aan de verplichte post-market surveillance als aan de betere traceerbaarheid en daarmee verhoogde transparantie voor de gebruikers van de testen. Ook de nieuwe risico-classificatie op basis van regels in plaats van een vastgestelde lijst van aandoeningen is een positief aspect van de IVDR.

Toch lijkt de IVDR, althans binnen het microbiologisch veld in Nederland, vooralsnog meer problemen te geven dan op te lossen. Het veranderlijke karakter van

hetgeen we met onze diagnostiek willen aantonen, is uniek voor ons werkveld. De toekomst zal leren hoe de bevoegde autoriteit voor handhaving van de IVDR (in Nederland de IGJ) zal omgaan met deze situatie. De verwachting is dat dit in ieder geval kan helpen om het gebruik van IH-IVD's te rechtvaardigen.

Dankbetuiging

De auteurs bedanken dr. K. Benschop (RIVM) voor het maken van de figuur met behulp van BioRender.

Referenties

1. De in vitro diagnostic regulation wettekst: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>
2. The Medical Device Coordination Group (MDCG) guidance documentation on "in-house" developed tests: <https://l1nq.com/XzcTY>
3. Annex I van de in vitro diagnostic regulation wettekst: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TEXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0746#anx_I
4. Bank PCD, Jacobs LHJ, van den Berg SAA, et al. The end of the laboratory developed test as we know it? Recommendations from a national multidisciplinary taskforce of laboratory specialists on the interpretation of the IVDR and its complications. *Clin Chem Lab Med*. 2021; 59(3):491-197.
5. <https://encr.pw/W7FV6>.
6. Rantakokko-Jalava K, Hokynar K, Hieta N, et al. Chlamydia trachomatis samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill*. 2019;24(22):1900298.
7. Popping S, Molenkamp R, Weigel JD, et al. Diminished amplification of SARS-CoV-2 ORF1ab in a commercial dual-target qRT-PCR diagnostic assay. *J Virol Methods*. 2022;300:114397.
8. Public Health England; London, United Kingdom: 2020. Investigation of Novel SARS-CoV-2 Variant: Variant of Concern 202012/01, Technical Briefing3. <https://encr.pw/wYXn3>
9. Artisi M, Bontems S, Göbbels P, et al. A Recurrent Mutation at Position 26340 of SARS-CoV-2 Is Associated with Failure of the E Gene Quantitative Reverse Transcription-PCR Utilized in a Commercial Dual-Target Diagnostic Assay. *J Clin Microbiol*. 2020;58(10):e01598-20.
10. Masirika LM, Udahehuka JC, Schuele L, et al. Ongoing mpox outbreak in Kamituga, South Kivu province, associated with monkeypox virus of a novel Clade I sub-lineage, Democratic Republic of the Congo, 2024. *Euro Surveill*. 2024;29(11):2400106. Erratum in: *Euro Surveill*. 2024;29(12).
11. Schwartz DA. Novel Reassortants of Oropouche Virus (OROV) Are Causing Maternal-Fetal Infection During Pregnancy, Stillbirth, Congenital Microcephaly and Malformation Syndromes. *Genes (Basel)*. 2025;16(1):87.
12. Kabami Z, Ario AR, Harris JR, et al. Ebola disease outbreak caused by the Sudan virus in Uganda, 2022: a descriptive epidemiological study. *Lancet Glob Health*. 2024;12(10):e1684-e1692.
13. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0152.pdf>.

“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 schimmel-infecties 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 stamcel-transplantatie 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).

NVIC-NVMM Najaarscongres 2025

Donderdag 18 september

Mens, Microbe & Maatschappij



Dit najaar organiseren de NVIC en de NVMM samen een Najaarscongres over infectiologische problematiek met als centraal thema: **Mens, Microbe en Maatschappij**, vanuit het perspectief van zowel de intensivist als de arts-microbioloog en medisch moleculair microbioloog.

Wij nodigen u van harte uit voor dit inspirerend congres, waarin beide specialismen de krachten bundelen als een groot MDO. Dit evenement staat in het teken van samenwerking en kennisdeling, met actuele en relevante onderwerpen voor beide specialismen.

We bespreken de ontwikkelingen op het gebied van infectiepreventie, diagnostiek, antimicrobiële therapie en de uitdagingen van toekomstige infectieziekten op onze intensive care afdelingen. Daarnaast gaan we in op casuïstiek waarin onze disciplines elkaar versterken.

Dit congres biedt een unieke kans om inzichten te verdiepen, ervaringen te delen en netwerkcontacten te versterken. Mis deze gelegenheid dus niet om de infectieziekten zorg voor onze intensive care patiënten te optimaliseren!

Tot 18 september in de Prodentfabriek in Amersfoort!

SPONSOR PLUS:



connecting ideas



BD



SPONSOR:



CytoSorbents™



icumedical
human connections

werfen

Tijdens het NVIC-NVMM Najaarscongres 2025 bieden de ochtend- en middagpauze twee momenten voor extra verdieping en contact:

Lagerhuisdebat – Powered by Pfizer:

De Intensive Care is het strijdtoneel waar elke seconde telt. Maar wie voert de regie bij de behandeling van infecties?

Onder leiding van intensivist Marco Goeijenbier (Spaarne Gasthuis) worden stellingen besproken die de samenwerking tussen intensivist en arts-microbioloog op scherp zetten. Want zonder elkaar zijn ze kwetsbaar, maar samen kunnen ze infecties vóór zijn door doelgericht antimicrobiële therapie in te zetten, snelle diagnostiek te benutten en IC-nazorg opnieuw te definiëren. De stellingen raken samenwerking, verantwoordelijkheid en lef.

Durf jij het aan? Laat het debat losbarsten!

Workshop - Powered by AOP Health:

Timing is alles: vasopressie bij septische shock – vroeg starten of afwachten?

Een interactieve workshop onder leiding van Prof. dr. van Zanten over het toepassen van nieuwe evidence in de dagelijkse praktijk – met casuïstiek en praktijkdilemma's.

Voor meer informatie over het congres, het programma en inschrijven zie www.intensivistendagen.nl.

PROMOTIES

26 augustus 2025 - M.M. Molendijk

Phage therapy - Bridging the gap between in vitro and in vivo phage efficacy
 Promotoren: prof. dr. M.P.G. Koopmans en prof. dr. A. Verbon
 Copromotoren: dr. M. de Graaf en dr. W.J.B. van Wamel
 Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience en afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

2 september 2025 - D.H. Cáceres

Tackling histoplasmosis infection in Latin America: From diagnostic strategy to public health solutions
 Promotor: prof. dr. P.E. Verweij
 Copromotoren: dr. J.F.G.M. Meis en dr. T. Chiller
 Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

8 september 2025 - B.J. Bezemer

Dissecting virus-host interactions in iPSC-based cell culture models for Zika and dengue virus
 Promotor: prof. dr. ir. R.P. Rij
 Copromotor: dr. P. Miesen
 Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

24 september 2025 - D. Xu

Unveiling the Functions of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles: From Immune Evasion to Microbial Crosstalk and Systemic Disease
 Promotor: prof. dr. J.M. van Dijk
 Copromotor: dr. ing. G. Buist
 UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie & Infectiepreventie

3 oktober 2025 - S. Gong

A human immune cell-based in vitro system for vaccine evaluation: optimization, expansion and application

Promotoren: prof. dr. A.L.W. Huckriede en prof. dr. D. van Baarle
 Copromotor: dr. M. Beukema
 UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie & Infectiepreventie

6 oktober 2025 - R.F. Uijen

Advancing pneumococcal vaccine development, intradermal vaccination and impact of environmental exposure
 Promotor: prof. dr. M.I. de Jonge
 Copromotor: dr. J.D. Langereis
 Radboud UMC Nijmegen, Afd. Laboratorium Geneeskunde, Laboratorium Medische Immunologie

20 oktober 2025 - J. Walgraeve

Building bridges; strategies to improve disulfide bond formation in the *Bacillus subtilis* platform for recombinant protein production okt
 Promotor: prof. dr. J.M. van Dijk
 Copromotor: dr. ing. G. Buist
 UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie & Infectiepreventie

23 oktober 2025 - C. Tang

Taxonomy, diagnosis, antifungal susceptibility and evolution of Arthrodermataceae
 Promotoren: prof. dr. P.E. Verweij en prof. dr. G.S. de Hoog
 Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

28 oktober 2025 - J. Raaijmakers

Hollow-Fibres, Solid Impact: Improving Treatment Outcomes of Mycobacterial Disease
 Promotoren: prof. dr. H.F.L. Wertheim en prof. dr. R.E. Aarnoutse
 Copromotoren: dr. J. van Ingen en dr. W. Hoefsloot
 Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

29 oktober 2025 - C. Boshoven

Metabolic gatekeepers – Deciphering the mitochondrial carrier family in malaria parasites

Promotoren: prof. dr. T. Bousema en

prof. dr. E.T.S. Kunji

Copromotor: dr. T.W.A. Kooij

Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie. University of Cambridge, VK

1 december 2025 - A. Shajiei

Detection of infection and microbial colonization in critically ill patients: a molecular approach

Promotor: prof. dr. J.M. van Dijk

Copromotoren: dr. ir. H.J.M. Harmsen en

dr. M.W. Nijsten

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie & Infectiepreventie

20 november 2025 - X. Zhou

Dermatophyte adaptation to the human host exemplified by *Microsporum*

Promotoren: prof. dr. P.E. Verweij en

prof. dr. G.S. de Hoog

Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

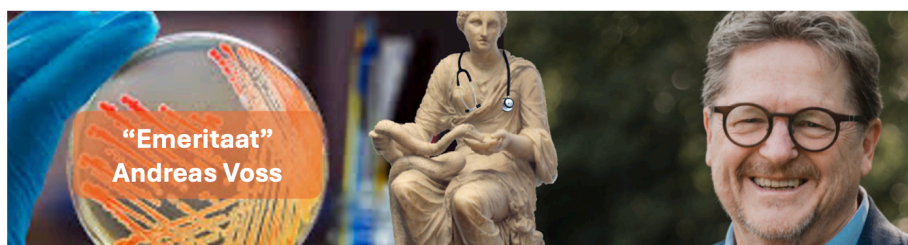
AFSCHEIDSREDE

17 oktober 2025 - Prof. dr. A. Voss

Rede: The end of IPC?

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie & Infectiepreventie

(Aankondiging)



Symposium: Maatschappij, Mens en Microbiologie

UMCG:

Vrijdag, 17 oktober 2025, Blauwe Zaal UMCG, 14:30 uur t/m 17:30 uur

Burger en pandemie

Hubert Bruls

Burgemeester van Nijmegen, voorzitter Veiligheidsberaad tijdens COVID

Microbiologie tijdens de pandemie: Elk voordeel heeft zijn nadeel

Jan Kluytmans

Hoogleraar Medische Microbiologie, UMCU

Passende diagnostiek

Jan Kremer

Hoogleraar Zorg en Samenleving, Radboudumc, Speciaal gezant passende zorg Ministerie van VWS

Het succes van het Nederlandse ecosysteem van medische beroepsverenigingen en het belang voor global health

Heiman Wertheim

Hoogleraar Medische Microbiologie, Radboudumc

The end of IPC?

Andreas Voss

Hoogleraar Infectiepreventie, UMCG

(Advertentie)



GLOBAL THREATS. LOCAL READINESS.

Pathogens know no borders



Fever, tropical & emerging infections (FTE)

- **Broad PCR panel:** Malaria (*Plasmodium* spp.), dengue virus, filovirus, Orthopoxvirus, Zika virus, CCHFV, CHIKV, RVFV, WNV...
- Designed for both **endemic and imported** case detection
- Open platform **compatibility**, reliable results, outbreak-ready

altona-diagnostics.com | powered by integrity



EXPLORE
more products



Te beluisteren via de reguliere podcastkanalen

In recente edities: gesprekken met
prof. Heiman Wertheim en prof. Marion Koopmans

Dit blad is uitgegeven door
de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
september 2025
www.nvmm.nl