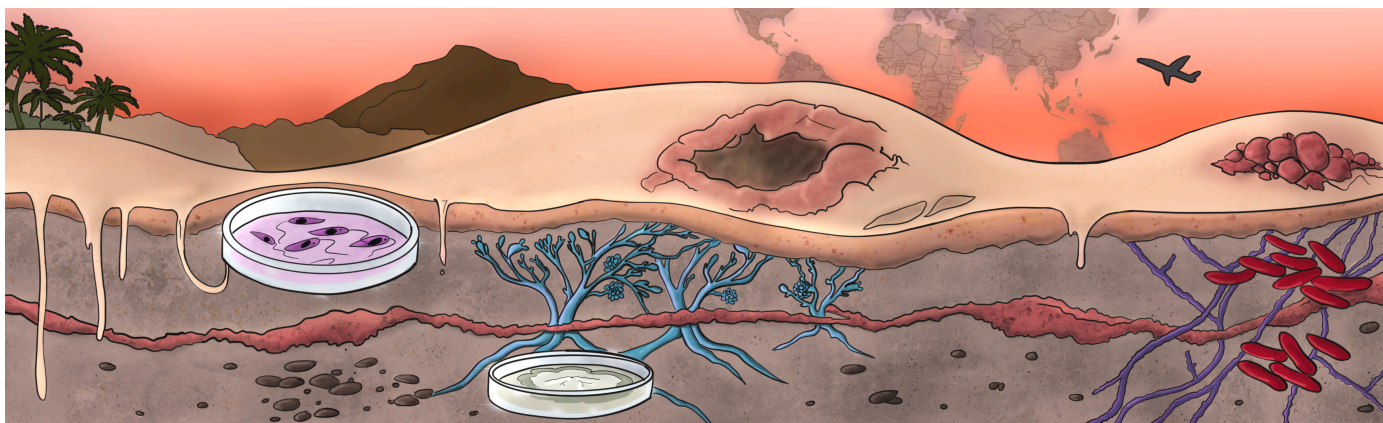


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema: Dermatologische infecties

Lepra, vaak gemist in Nederland
Diepe mycose en mycobacteriën
Ulcera bij reizigers uit de tropen
Kweek voor cutane leishmaniasis

Ingezonden

Stroomdiagram bij acute diarree

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
Secretariaat Nederlandse Vereniging
voor Medische Microbiologie (NVMM)
P/a Certe, Medische Microbiologie
Postbus 909, 9700 AX Groningen
tel. 088-2371257
secretariaat@nvmm.nl
www.nvmm.nl

Hoofdredactie
Dr. Simone Moorlag, Maarten
Heuvelmans

Redactie
Quinten Debrabander, dr. Jarne M. van
Hattem, Nicolien M. Hanemaaijer,
prof. dr. Jaap J. van Hellemond,
Jan A. Kaan, dr. Bob Meek,
dr. Bert Mulder, dr. Milou Ohm,
Gro L. Vlasplolder

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

Coverbeeld: Manon Alkema

*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 nietgeïsoleerd te gebruiken, maar af te
gaan op hun professionele kennis en ervaring en de
te gebruiken informatie te controleren.*

Inhoud

Pagina

Van de redactie

Het belang van een goede samenwerking tussen
arts-microbioloog en dermatoloog
Henry de Vries, gastredacteur

3

Transmissieroute

Prooi
Matthijs Welkers

4

Thema: Dermatologische infecties

Lepra, vaak gemist in Nederland
Henry de Vries

5

Diepe mycose en mycobacteriën;
het belang van multidisciplinaire benadering
Henry de Vries, Caspar Hodiamont

15

Diagnostiek en behandeling van huidinfecties
door niet-tuberculeuze mycobacteriën
Wouter Peeters, Hannelore Bax, Arjan van Laarhoven et al.

19

Infectieuze ulcera bij reizigers uit de tropen
Jim Zeegelaar, Caspar Hodiamont

26

Kweek voor diagnostiek naar cutane leishmaniasis:
klassiek maar actueel
Markus Starink, Myrna Bouman, Sandra Menting et al.

31

Ingezonden

Diagnostisch stroomdiagram bij acute infectieuze diarree
Lisanne van Berkel, Maarten Heuvelmans, Jan Monkelbaan

35

Promoties en oraties

46

*Coverbeeld: een dwarsdoorsnede van de huid als een tropisch landschap,
waarin herkenbare ulceraties, nodulaire laesies en onderhuidse structuren
samen smelten met microbiologische elementen zoals mycobacteriën,
schimmeldraden en petrischalen met gekweekte parasieten.*

Het belang van een goede samenwerking tussen arts-microbioloog en dermatoloog

Henry de Vries, gastredacteur

Voor u ligt een editie van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* gewijd aan huidinfecties. Omdat dit mijn leeropdracht is, heb ik er met zeer veel plezier aan meegewerkt. In het Amsterdam UMC vormen huidinfecties een van de speerpunten van de afdeling Dermatologie. We werken nauw samen met de afdelingen Medische Microbiologie, Infectieziekten en Tropische Geneeskunde. Vanuit het gehele land zien we complexe tertiaire verwijzingen en langdurige onderzoekslijnen lopen naar onder meer SOA, cutane leishmaniasis en voorloperstadia van HPV-geïnduceerde anuscarcinoom.

Stigma en schaamte hebben een belangrijke impact op de kwaliteit van leven van patiënten met chronische huidafwijkingen, zoals lepra. Dit leidt vaak tot *patiënt delay* bij het stellen van de diagnose, zoals besproken in het artikel van De Vries op pagina 5. Ook *doctors delay* speelt een belangrijke rol bij de vertraagde diagnose en behandeling, deels door de zeldzaamheid van lepra, maar ook door lacunes in richtlijnen en onderwijs binnen de relevante specialismen zoals dermatologie en neurologie.

Chronische huidinfecties met schimmels en niet-tuberculeuze mycobacteriën presenteren zich soms beroepsgebonden. Zowel de diagnostiek als de behandeling met de nieuwere fungicide middelen en daarmee verbonden bijwerkingen vormen een klinische uitdaging. Een complexe casus wordt beschreven in het artikel van De Vries en Hodiamont op pagina 15.

De huid is een belangrijk orgaan dat voortdurend wordt blootgesteld aan micro-organismen. De huid vervult een barrièrefunctie, maar zodra de immuniteit wordt aangetast, kunnen opportunistische infecties ontstaan, zoals veel werd gezien in de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw bij patiënten die leefden met hiv/aids. Tegenwoordig zien we opportunistische uitingen bij patiënten die worden behandeld met immunomodulatoren (biologicals). Dit wordt beschreven in een van de casus van het artikel van Peeters et al. over niet-tuberculeuze mycobacteriële huidinfecties op pagina 19.

Chronische huidinfecties die buiten Nederland worden opgelopen, betreffen niet alleen 'noord-zuid'-reizigers zoals jongeren op 'gap year', 'zuid-noord'-reizigers zoals statushouders en expats hier woonachtig, pensionado's die overwinteren in Zuid-Europa, maar ook militairen op oefeningen en andere missies. Veel van deze 'import'-dermatosen presenteren zich als ulcera. Collega Zeegelaar promoveerde op dit onderzoek; hij geeft een fraai overzicht van de differentiaaldiagnostiek in het artikel op pagina 26.

De WHO benoemt sinds een aantal jaren een reeks aan huidinfecties met een grote maatschappelijke impact, met name in lage- en middeninkomenslanden tot *skin Neglected Tropical Diseases* (skin NTD) [1]. Cutane leishmaniasis staat op deze lijst mede omdat de meeste behandelingen pijnlijk en giftig zijn. Er vindt weinig innovatie plaats vanuit de farmaceutische industrie. De WHO beschouwt deze aandoening als *emerging infection*; mogelijk samenhangend met de klimaatcrisis vindt transmissie op steeds hogere breedtegraden plaats [2]. De geografische verspreiding van *leishmania*-species is belangrijk bij de uiteindelijke therapiekeuze, en daarom is diagnostiek en speciesdeterminatie van groot belang. Ook kweekdiagnostiek is relevant bij patiënten met therapiefalen zoals beschreven in het artikel van Starink et al. op pagina 31.

Als laatste vindt u in dit nummer een artikel van Van Berkel et al. op pagina 35 over de diagnostiek bij acute diarree. Het maag-darmstelsel is net als de huid een belangrijk barrière-orgaan.

Hopelijk zullen al deze artikelen bijdragen aan uw kennis en praktijk.

Referenties

1. Control of Neglected Tropical Diseases.
2. Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. de Vries HJC, Schallig HD. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(6):823-40. doi: 10.1007/s40257-022-00726-8. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36103050.

Prooi

Matthijs Welkers

Een uitstekende serie om in het weekend te 'bingewatchen' op Netflix is *Mindhunter*. De plot draait om de opzet van de Behavioral Science Unit (BSU) bij de FBI in de late jaren zeventig van de vorige eeuw. Met behulp van de laatste wetenschappelijke inzichten proberen de hoofdpersonages inzicht te krijgen in de geest van sommige van de ergste seriemoordenaars. Sommige collega's zullen de parallellen zien met ons werk als arts-microbioloog. Vervang 'seriemoordenaars' door 'pathogenen' en je hebt de smaak te pakken. Geen van de pathogenen zijn echter zo ingenieus en geniepig als de virussen. Sommige wachten geduldig 60, 70, 80 jaar voor ze uit hun ganglia kruipen om opnieuw schade aan te richten. Gebruik net even iets te lang een antiviraal middel verkeerd en de resistente varianten komen uit je krochten van de quasispecies tevoorschijn. Het is alsof ze willen muteren om te kunnen overleven. Met daarbij het gebruik van het woord willen alsof ze er een compulsieve drang naar hebben. Beginnen jullie ook al een patroon te zien? Of om in termen van *Mindhunter* te blijven: 'means, motive and opportunity'. Of zoals Dustin Hoffman in *Outbreak* zijn fascinatie voor het fictieve Motaba-virus samenvatte: "You have to love its simplicity. It's one billionth our size and it's beating us." Hoe een virus uit een oerwoud in Afrika uiteindelijk in een middelgrote stad in Amerika belandde. Via een klein aapje op een boot naar Amerika. En hoe Hollywoodachtig dat ook klinkt, in 1958 kwam er boot in Denemarken aan met apen vanuit Singapore. Kort na aankomst kregen deze apen, met als eindbestemming het Serum Statens Institute, pokkenachtige huidlaesies. Het is de eerste identificatie en beschrijving van het monkeypoxvirus geworden. Nederland had in 1964 de eerste uitbraak van het virus in Rotterdam Zoo. Niet geheel onverwacht ook gerelateerd aan de import van dieren. En in 2022 was het weer terug in Nederland. Means, motive and opportunity. Maar waar blijven virussen dan in de tussentijd? In *Mindhunter* noemen ze het de 'cooling-off'-periode van de seriemoordenaar. Oftewel de periode tussen moorden in, waarin hij (of zij) teruggaat

naar een normaal leven. Het pathogeen trekt zich terug in zijn natuurlijke reservoir. Wachtend, geduldig, klaar om op te komen zodra de volgende opportunity zich aandient. En die kansen creëren we als mens vaak zelf. Of het nu gaat om de handel op de 'wet-markets' in Wuhan (SARS-CoV-2) en Hong Kong (H5N1). De pluimvee-industrie in Nederland (H7N7) of de nertsenboerderijen (SARS-CoV-2). Zelfs als we onze beste verdediging in de vorm van vaccinatiepercentages maar een paar (of soms zelfs tientallen) procenten laten dalen, grijpen virussen genadeloos hun kans. Zo nam mazelen in 2025 in Amsterdam het leven van een veelbelovende coassistent. Allemaal voorbeelden van de opportunity-uitbuiting door virussen. In woorden van een bekende Amsterdamse voetballende filosoof: "je gaat het pas zien als je het doorhebt". En met de huidige NGS-technieken kunnen we steeds sneller en beter inzicht krijgen in virusuitbraken door epidemiologische data te combineren met fylogenetische data. Infecties zijn daarmee als 'crime scenes'. In 2024 een fataal geval van een West-Nile virusinfectie. Was die nu in Nederland opgelopen of erbuiten? Elke mutatie fungeert daarbij als een forensische vingerafdruk met een aanwijzing. Hoe meer infecties we typeren en bestuderen, hoe beter het web van interconnectiviteit zich ontvouwt. Je ziet hoe een transmissiebottleneck varianten selecteert en hoe een quasispecies zich vervolgens aanpast onder selectiedruk van een opkomende immuunrespons of antivirale therapie. "What do you want to do, take it to dinner?", vroeg Kevin Spacey als reactie op Dustin Hoffmans' fascinatie. "No...Kill it."

Ik geef de pen van de Transmissieroute door aan arts-microbioloog Alex Wagemakers.

Lepra, vaak gemist in Nederland

Henry de Vries

Samenvatting

Lepra is een van de oudst gedocumenteerde ziekten die ook vandaag de dag nog veel leed veroorzaakt. Lepra is een spectrumziekte met complexe immunologische mechanismen die slechts ten dele zijn ontrafeld. Lepra is door een ervaren hulpverlener met gericht dermatologisch en neurologisch onderzoek te diagnosticeren, maar bij voorkeur met aanvullend histopathologisch onderzoek. De ziekte is met multidrug therapy (MDT) goed behandelbaar maar vanwege de duur (6 of 12 maanden) is goede follow-up van belang. In Nederland is lepra vandaag de dag zeldzaam en wordt de ziekte om die reden vaak (te) laat gediagnosticeerd, met blijvende neurologische schade als gevolg. Men moet aan lepra denken wanneer een patiënt uit een lepra-endemisch gebied afkomstig is en huidafwijkingen met gevoelsstoornissen heeft en/of onbegrepen neuropathie. Vanwege het spectrumkarakter en de leprareacties die samenhangen met de behandeling wordt bij een lepraverdenking doorverwijzing naar een dermatoloog met specifieke expertise (zoals in het Amsterdam UMC en Erasmus MC) geadviseerd.

Summary

Leprosy is one of the oldest documented diseases that still causes much suffering today. Leprosy is a spectrum disease with complex immunological mechanisms that have been only partially unraveled. Leprosy can be diagnosed by an experienced healthcare provider with targeted dermatological and neurological examination, but preferably with additional histopathological examination. The disease can be treated well with multidrug therapy (MDT), but because of its duration (6 or 12 months), good follow-up is important. In the Netherlands, leprosy is rare today and is therefore often diagnosed (too) late, resulting in permanent neurological damage. Leprosy should be considered when a patient originates from a leprosy endemic area and has skin lesions with sensory disturbances and/or unexplained neuropathy. Because of the spectrum character and the leprosy reactions

associated with the treatment, referral to a dermatologist with specific expertise (such as at the Amsterdam UMC and Erasmus MC) is recommended in the event of suspected leprosy.

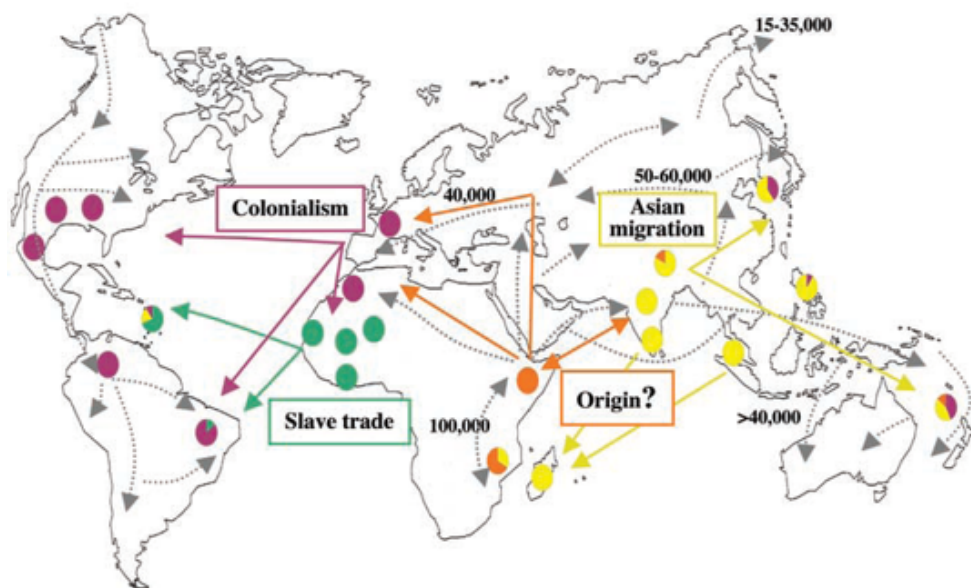
Inleiding

Lepra, ook bekend als de ziekte van Hansen, is een chronische infectieziekte veroorzaakt door *Mycobacterium leprae*, een obligaat intracellulaire, langzaam delende bacterie die met name de perifere zenuwen en de huid aantast. In tegenstelling tot de meeste bacteriën is *M. leprae* tot op heden niet kweekbaar op kunstmatige voedingsbodems, wat diagnostiek en onderzoek bemoeilijkt. In-vivo-proliferatie is echter wel mogelijk bij het negenbandgordeldier (*Dasypus novemcinctus*), evenals bij de rode eekhoorn en de mens, de enige bekende zoogdiersoorten die op natuurlijke wijze geïnfecteerd kunnen raken [1].

Door middel van moleculair-genetisch onderzoek identificeerden Monot et al. *M. leprae*-DNA in menselijke overblijfselen van circa 80.000 jaar oud, waarmee lepra momenteel (samen met tuberculose) geldt als de oudst bekende infectieziekte die de mensheid heeft getroffen [2]. Deze studie bracht tevens de historische verspreiding van *M. leprae* in kaart. Hieruit bleek dat de verspreidingspatronen nauw samenhangen met prehistorische migratieroutes van de mens. Vanuit Oost-Afrika verspreidde de bacterie zich via het Midden-Oosten naar Europa, Azië en Australië, en bereikte via de Beringlandbrug uiteindelijk het Amerikaanse continent tijdens de laatste ijstijd (zie *figuur 1, pagina 6*). Later werd lepra opnieuw geïntroduceerd in de Nieuwe Wereld via trans-Atlantische migratiebewegingen als gevolg van Europese kolonisatie en de trans-Atlantische slavenhandel.

Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
Amsterdam Institute for Infection and Immunity (AI&I), afdeling Dermatologie, prof. dr. H.J.C. de Vries, dermatoloog. Correspondentieadres: h.j.devries@amsterdamumc.nl.

Figuur 1. De globale verspreiding van *M. leprae*. Lepra heeft de vroegste mens gevolgd bij de migratie over de aardbol. De grijze pijlen geven de menselijke migratiegolven weer. De gekleurde bolletjes geven de distributie van de ter plekke gevonden leprastammen weer en corresponderen met de specifieke migratiegolven zoals aangegeven in de gekleurde tekst rechthoekjes. Uit: Monot et al. 13 May 2005 Vol 308 Science.



Lepra heeft een diepgewortelde culturele en religieuze betekenis en wordt in verschillende religieuze tradities – waaronder het christendom – geassocieerd met zonde, onreinheid en goddelijke straf. Bijbelse figuren zoals Job symboliseren het lijden en de sociale uitsluiting die met de ziekte gepaard gingen. Gedurende vele eeuwen werden personen met lepra geïsoleerd in leprozerieën of leprakolonies, doorgaans op grote afstand van de samenleving.

Hoewel lepra tot in de twintigste eeuw endemisch voorkwam in Europa, leidde de ontdekking van de bacteriële verwekker door Gerhard Armauer Hansen in 1873 tot een paradigmaverschuiving in het medisch discours [3]. Hansens ontdekking markeerde het einde van de langdurige wetenschappelijke discussie over de aard van de ziekte – besmettelijk versus erfelijk – en legde de basis voor moderne leprabestrijding. De laatste Europese leprakolonie, op het Griekse eiland Spinalonga, werd in 1957 gesloten. De ontwikkeling en introductie van dapson na de Tweede Wereldoorlog betekende het begin van effectieve farmacologische behandeling van lepra op grotere schaal [4], waarmee het tijdperk van gedwongen levenslange isolatie geleidelijk werd beëindigd.

Lepra in Nederland en de voormalige koloniën

Hoewel lepra in de hedendaagse Nederlandse samenleving vrijwel afwezig is, speelde de ziekte in eerdere eeuwen een belangrijke rol binnen het Koninkrijk der Nederlanden en diens overzeese gebieden. Vanaf de zestiende eeuw nam de incidentie van lepra in Nederland sterk af, een trend die samenviel met veranderingen in levensomstandigheden, hygiëne, bevolkingsdichtheid en mogelijk ook natuurlijke immuniteit. In de loop van de zeventiende en achttiende eeuw verdween de ziekte vrijwel volledig uit het moederland. In de koloniën daarentegen bleef lepra gedurende de negentiende en twintigste eeuw een endemisch probleem, met verstreckende gevolgen voor zowel medische als maatschappelijke praktijken.

Binnen het onderzoeksproject *Leprosy and Empire* werd het Nederlandse koloniale beleid ten aanzien van lepra bestudeerd, met specifieke aandacht voor de verschillen tussen Suriname en Nederlands-Indië [5]. In Suriname – een kolonie met een bevolking die grotendeels bestond uit tot slaaf gemaakten en hun

nakomelingen – werd lepra primair benaderd als een besmettelijke ziekte. Deze perceptie werd gevoed door racistische denkbeelden waarin zwarte lichamen als bron van besmetting werden gezien en witte koloniale elites als kwetsbare en te beschermen groepen. Dit leidde tot een streng regime van segregatie en gedwongen opname in leprozerieën, waarbij patiënten vaak onder erbarmelijke omstandigheden langdurig of levenslang werden geïsoleerd.

In scherp contrast daarmee werd lepra in Nederlands-Indië in 1865 officieel geclassificeerd als een erfelijke aandoening. Deze classificatie weerspiegelde destijds een bredere medische controverse in Europa over de aard van de ziekte – besmettelijk versus erfelijk – en legde de nadruk op familiale en genetische overdracht boven directe besmetting. In de praktijk betekende dit dat leprapatiënten in Nederlands-Indië vaker thuis mochten blijven, mits uit het zicht van de samenleving. Deze benadering ging gepaard met medische surveillancesystemen en sociale stigmatisering, maar leidde minder vaak tot gedwongen institutionalisering dan in Suriname.

De verschillende beleidslijnen kunnen niet los worden gezien van de demografische en bestuurlijke context. Nederlands-Indië was geografisch uitgestrekt, kende een veel grotere en etnisch diverse bevolking en stelde daardoor andere eisen aan koloniale controlemechanismen. Suriname, met een relatief kleine en centraal bestuurde populatie, bood juist de mogelijk-

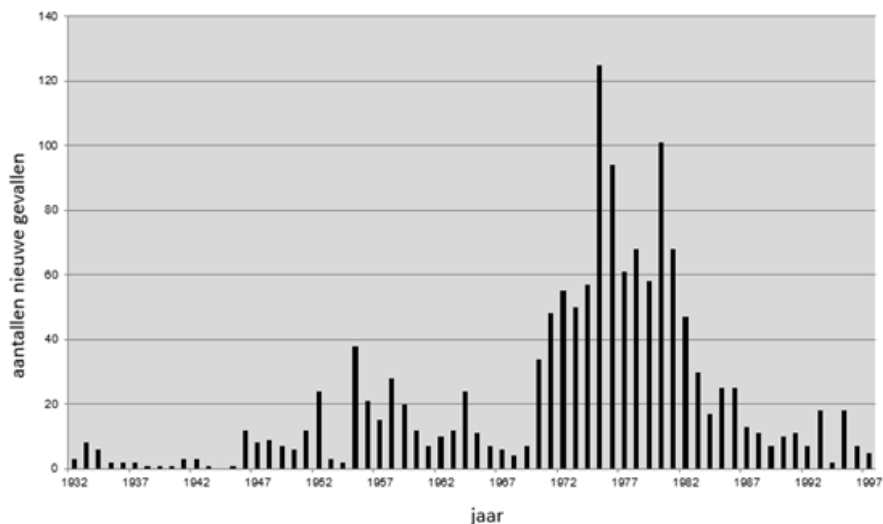
heid tot systematische opsluiting en isolatie van leprapatiënten.

Migratiestromen vanuit deze voormalige koloniën naar Nederland, met name na de onafhankelijkheid van Indonesië in 1945 en van Suriname in 1975, zorgden ervoor dat ook in het naoorlogse Nederland nog incidenteel patiënten met lepra werden gediagnosticeerd (zie *figuur 2*) [6]. Deze casuïstiek vormt een tastbare herinnering aan het koloniale verleden en de langetermijneffecten van ziekteverspreiding, medische beeldvorming en sociaal beleid.

Huidige situatie

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft als doelstelling geformuleerd om lepra wereldwijd te elimineren. Onder eliminatie wordt verstaan dat het jaarlijkse aantal nieuw gediagnosticeerde gevallen onder de drempel van 1 per 10.000 inwoners per land komt te liggen [7]. De eliminatiestrategie van de WHO is multidimensionaal en omvat onder andere vroege opsporing door middel van toegankelijke en laagdrempelige zorg, actieve bron- en contactopsporing, kosteloze verstrekking van medicamenteuze behandeling, en intensieve inzet op het terugdringen van stigma en discriminatie. Deze doelstelling is in grote lijnen gerealiseerd; in het merendeel van de landen is het incidentiecijfer onder de vastgestelde drempel gedaald. Toch zijn er wereldwijd nog 15 landen, waar-

Figuur 2. Aangifte van gevallen van lepra in Nederland, 1932-1997. Twee verheffingen samenvallend met de onafhankelijkheid van Indonesië (in 1945) en Suriname (in 1975) zijn zichtbaar. Bron: Inspectie voor de Gezondheidszorg.

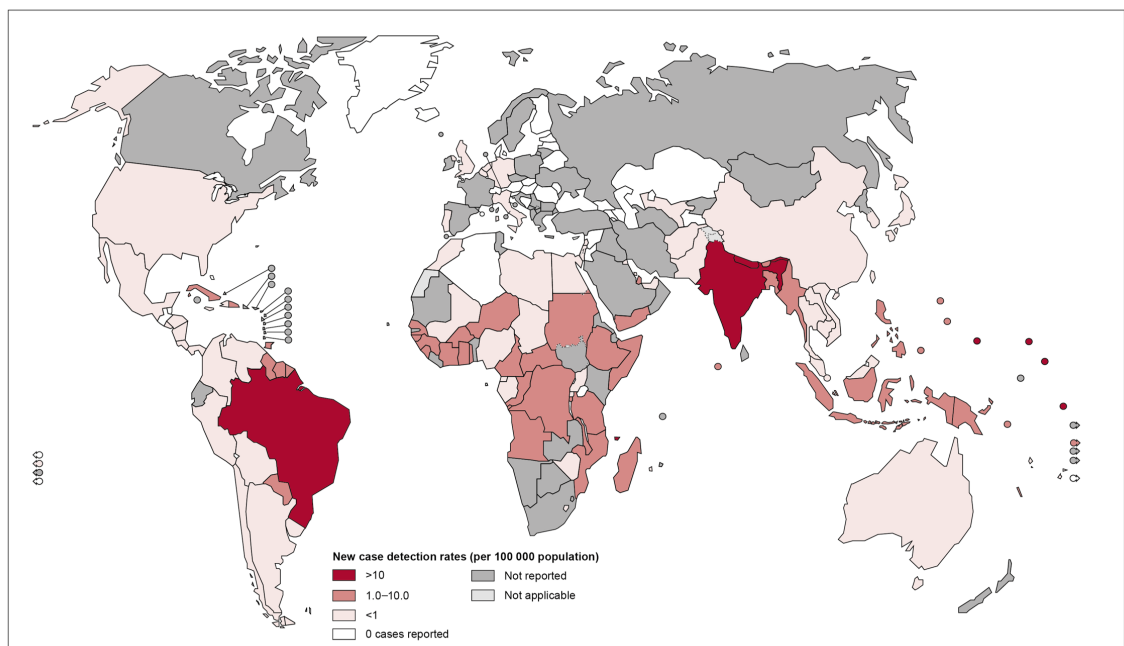


onder India, Brazilië en Nepal, waar deze eliminatiedrempel nog niet is bereikt (zie *figuur 3*) [8]. Dit betekent echter niet dat de ziekte geen volksgezondheidsprobleem meer vormt. In 2018 werden nog altijd meer dan 208.000 nieuwe gevallen van lepra gerapporteerd, verspreid over 127 landen [9]. Een essentieel onderdeel van de wereldwijde eliminatiecampagne betreft het bestrijden van stigma en discriminatie jegens mensen met (uitbehandelde) lepra. Met name in endemische landen vormt stigmatisering een substantiële barrière voor tijdige diagnose en behandeling. Hoewel lepra tegenwoordig goed behandelbaar is, leidt sociale stigmatisering ertoe dat patiënten vaak pas in een laat stadium medische hulp zoeken. Hierdoor nemen transmissiekansen toe en ontstaat er een grotere kans op onomkeerbare zenuwbeschadiging, resulterend in blijvende lichamelijke beperkingen (graad 2-invaliditeit). In Nederland worden jaarlijks nog ongeveer tien nieuwe gevallen van lepra vastgesteld. Deze betreffen in alle gevallen importinfecties, waarbij de besmetting

buiten Nederland heeft plaatsgevonden. Naast deze nieuwe patiënten bestaat er een kleine maar significante groep voormalige leprapatiënten met irreversibele neuropathie en misvormingen aan de extremiteiten, die langdurige, vaak levenslange, medische zorg nodig hebben. Het gaat hierbij hoofdzakelijk om mensen afkomstig uit de voormalige Nederlandse koloniën.

Ook binnen deze groep van chronische ex-leprapatiënten is stigma een aanhoudend probleem. Uit een Nederlandse studie uit 2011 bleek dat het merendeel van deze patiënten kampt met een laag zelfbeeld en sociale uitsluiting [10]. Bovendien blijkt dat het gebrek aan kennis over lepra onder zorgverleners in laagendemische gebieden, zoals Nederland, leidt tot diagnostische vertraging [11]. Ondanks het karakteristieke klinische beeld wordt de diagnose lepra vaak pas gesteld nadat er al substantiële zenuw schade is opgetreden – een probleem dat in veel niet-endemische landen wordt gerapporteerd [12].

Figuur 3. Lepra-incidentie (per 10.000 inwoners) schatting in 2016. Bron: WHO.



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2017. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Pathofysiologie en transmissiekans

M. leprae is een intracellulaire, zuurvaste, staafvormige bacterie die positief kleurt met de Wade-Fite-kleuring (een histologische kleuring die wordt gebruikt om de leprabacterie te detecteren in weefselpreparaten) en lichtmicroscopisch aantoonbaar is. De bacterie heeft een uitgesproken tropisme voor perifere zenuwen en huidweefsel, met voorkeur voor anatomische locaties met een relatief lage temperatuur, zoals de huid van de oorlel, elleboogpunt en knieschijf. De bacterie vertoont een uitzonderlijk trage delingstijd, variërend van 18 tot 42 dagen, hetgeen haar tot een van de langzaamst groeiende humane pathogenen maakt [12]. Ter vergelijking: *Mycobacterium tuberculosis* heeft een delingstijd van ongeveer 20 uur.

In zenuwweefsel nestelt *M. leprae* zich voornamelijk binnen Schwann-cellen rondom axonale structuren. In cutane structuren vindt bacteriële replicatie plaats in de muscoli arrectores pilorum, haarfollikels, zweetklieren en arteriolen. Bij onbehandelde patiënten kunnen bacteriën ook worden aangetroffen in lichaamsvloeistoffen zoals nasale secreties, sputum, zweet, talg, sperma, tranen en moedermelk. Met name het neusslijmvlies lijkt een belangrijke reservoirfunctie te vervullen.

Hoewel het exacte transmissiemechanisme van *M. leprae* nog altijd niet volledig is opgehelderd, wordt aangenomen dat transmissie voornamelijk plaatsvindt via langdurig huid-op-huidcontact of door de inhalatie van aerosolen afkomstig van patiënten met multibacillaire lepra, bij wie hoge bacteriële concentraties in het neusslijmvlies worden aangetroffen. Desondanks is de kans op daadwerkelijke transmissie bijzonder gering. Meer dan 95 procent van de bevolking lijkt immunologisch resistent en elimineert de bacterie subklinisch. In deze gevallen kunnen wel specifieke antistoffen, zoals anti-PGL-1 (anti-fenolisch glycolipide-I), worden aangetoond zonder dat er klinische symptomen optreden.

Factoren die transmissie faciliteren zijn onder meer innig en langdurig contact, 'crowding' in huishoudens, slechte hygiënische omstandigheden, en andere sociale omstandigheden waarin 'crowding' een rol speelt zoals gevangenissen en weeshuizen. In gematigde klimaatzones zoals Nederland wordt tegenwoordig geen transmissie van *M. leprae* meer waargenomen. Contact met een onbehandelde patiënt leidt in deze context dan ook niet tot besmetting.

De incubatieperiode van lepra is opmerkelijk variabel,

met meldingen variërend van enkele weken (waarbij zelfs neonatale transmissie niet geheel is uitgesloten) tot meerdere decennia. De gemiddelde incubatieperiode wordt geschat op drie tot vijf jaar. Casuïstiek van voormalige militairen die pas jaren na verblijf in endemische gebieden symptomatisch werden, onderstreept deze lange latentietijd.

In tegenstelling tot tuberculose heeft co-infectie met hiv geen invloed op het beloop van lepra [13]. De onderliggende hypothese is dat verschillen in de replicatiesnelheid van de bacteriën, evenals de mate van immuunactivatie in lepra- versus tuberculosegranulomen, deze paradoxale bevinding kunnen verklaren.

Immunologische respons en het lepra-spectrum

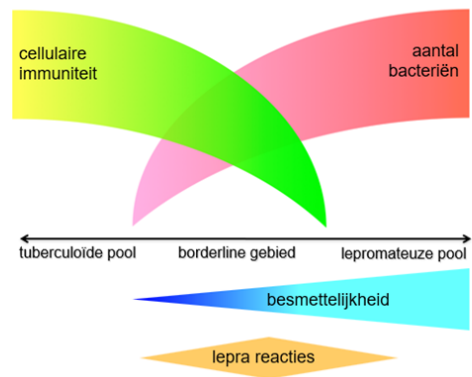
Zoals eerder besproken, verloopt een infectie met *M. leprae* bij circa 95 procent van de blootgestelde personen subklinisch. Slechts een minderheid ontwikkelt een klinisch manifeste vorm van lepra. Bij deze groep ontstaat doorgaans eerst een indeterminante fase, die zich kenmerkt door een of enkele rode of hypopigmenteerde huidlaesies. In het merendeel van de gevallen verdwijnen deze spontaan; slechts een klein deel van de patiënten ontwikkelt een chronische vorm van de ziekte.

De aard en ernst van de klinische presentatie worden vrijwel volledig bepaald door de effectiviteit van de cellulaire immuunrespons tegen *M. leprae*. Deze immuunrespons bepaalt niet alleen of een persoon de ziekte ontwikkelt, maar ook welke vorm daarvan (zie tabel 1, pagina 10).

De Ridley & Jopling-classificatie is de meest gangbare systematiek om klinische lepra-uitingen te categoriseren [14]. Het spectrum varieert van tuberculoïde lepra, gekenmerkt door een krachtige, maar veelal schadelijke, Th1-gemedieerde immuunrespons, tot lepromateuze lepra, waarbij een anergische toestand leidt tot onbelemmerde bacteriële proliferatie. Tussen deze twee uitersten bevinden zich de zogeheten borderlinevormen, die immunologisch en klinisch instabiel zijn en afhankelijk van immuunfluctuaties progressie of regressie kunnen vertonen (zie figuur 4, pagina 11). Bij tuberculoïde lepra is sprake van granulomateuze ontstekingen met perifere zenuwbetrokkenheid, in afwezigheid van aantoonbare zuurvaste staven. Histopathologisch zijn

uitgebreide granulomen zichtbaar met prominente perineurale ontsteking. Ondanks de lage bacteriële belasting is de zenuwschade vaak ernstig. Deze vorm is geassocieerd met een Th1-cytokineprofiel, waaronder interleukine-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ), en tumornecrosisfactor- β (TNF- β), evenals een robuuste, antigeenspecifieke T-celrespons. Aan de andere kant van het spectrum bevindt zich de lepromateuze vorm, gekenmerkt door een dominante Th2-respons met verhoogde spiegels van IL-4, IL-5 en IL-10. Histologisch is het beeld gedomineerd door schuimige macrofagen (Virchow-cellen) met een overvloed aan intracellulaire zuurvaste bacillen [15]. Deze patiënten vertonen hypergammaglobulinemie, maar zijn desondanks niet in staat om de bacterie te klaren. Een aparte entiteit binnen het spectrum is de primair neuritische lepra, waarbij patiënten uitsluitend perifere neuropathie ontwikkelen zonder begeleidende huidafwijkingen. Deze vorm is zeldzaam en wordt vaak laat herkend. Diagnostiek vereist een zenuwbiopt voor histopathologische bevestiging van de infectie.

Figuur 4. Het lepraspectrum volgens Ridley & Jopling. De verschillende klinische uitingen van lepra zijn gebaseerd op de immuunrespons van de gastheer.



Naar: Ridley en Jopling, Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int J Lepr Other Mycobact Dis. juli-sept. 1966.

Tabel 1. De klinische lepramanifestatie na expositie is afhankelijk van de cellulaire immuniteit tegen de leprabacterie.

Individuele cellulaire immuniteit	Aantallen leprabacteriën	Klinische lepramanifestatie (volgens Ridley & Jopling)	WHO-classificatie
Excellent	Geen	Geen infectie	
Goed	Zeer weinig	Subklinische infectie met spontane genezing	
Matig	Weinig	Indeterminate lepra (I) Primair neuritische lepra (PN) Tuberculoïde lepra (TT) Borderline-tuberculoïde lepra (BT)	Paucibacillaire (PB) lepra (< 5 huidlaesies)
Slecht	Veel	Midborderline lepra (BB) Borderline-lepromateuze lepra (BL)	Multibacillaire (MB) lepra (≥ 5 huidlaesies)
Zeer slecht / geen	Zeer veel	Lepromateuze lepra (LL)	

Naar: Yawalkar SJ Leprosy for medical practitioners and paramedical workers. 8th edition, Novartis Foundation for Sustainable Development, Bazel, Zwitserland.

Klinische manifestaties van lepra

Conform de Ridley & Jopling-classificatie wordt lepra onderverdeeld in vijf hoofdvormen: tuberculoïde lepra (TT), borderline tuberculoïde lepra (BT), midborderline lepra (BB), borderline lepromateuze lepra (BL) en lepromateuze lepra (LL). Deze vormen vertegenwoordigen een continuüm van immunoresponsen en klinische presentaties, waarbij TT en LL respectievelijk de immunologische en klinische extremen vormen. Hieronder volgt een beschrijving van de dermatologische en neurologische kenmerken van de verschillende lepravormen binnen dit spectrum.

Tuberculoïde lepra (TT)

TT is klinisch herkenbaar aan een of enkele scherp begrensde, hypogepigmenteerde, erythemateuze of hypergepigmenteerde maculae (zie *figuur 5*), meestal kleiner dan 10 cm in diameter. In sommige gevallen presenteert de laesie zich als een vlakke papel of plaque. Opvallend is het verlies van zweetsecretie en haargroei binnen de laesie. Volledig gedepigmenteerde maculae wijzen eerder op vitiligo en zijn atypisch voor lepra. Sensorische afwijkingen zijn prominent: tast-, pijn- en temperatuurzin zijn vaak verminderd of afwezig binnen de laesies. Neurologische betrokkenheid manifesteert zich als zwelling en gevoeligheid van perifere zenuwen (zoals de n. ulnaris in de sulcus ulnaris), paresthesieën, hypesthesie of anesthesie en motorische uitval in aangedane extremiteiten.

Borderline lepra (BT, BB, BL)

De borderlinevormen zijn het meest prevalent en vertegenwoordigen een immunologisch labiel tussengebied binnen het lepraspectrum. Ze worden gekenmerkt door meerdere koperkleurige tot erythemateuze plaques, maculae en annulaire laesies (zie *figuur 6 en 7*). Deze vormen zijn klinisch instabiel en kunnen in de loop der tijd verschuiven richting TT of LL. Borderline lepra gaat gepaard met de meest uitgesproken en uitgebreide zenuwschade van alle lepravormen.

- Borderline tuberculoïde (BT) laesies zijn asymmetrisch verdeeld, kleiner in aantal, droger, met duidelijke haaruitval en anesthesie binnen de laesies.
- Midborderline (BB) is zeldzamer en vormt het midden van het spectrum met overlappende

kenmerken.

- Borderline lepromateuze (BL) laesies zijn glanzender, slechter begrensd, talrijker en symmetrisch over het lichaam verspreid.

Figuur 5. Tuberculoïde (TT) lepra. Twee scherpbegrensde hypergepigmenteerde maculae met verdikte cutane zenuwen op de onderarm. Collecte familie Wansdorf.



Figuur 6. Borderline tuberculoïde (BT) lepra. Verheven erythemateuze iets glanzende plaque op de romp.



Lepromateuze lepra (LL)

LL-lepra wordt gekenmerkt door een diffuus erytheem van het gelaat, vaak verergerd door blootstelling aan zonlicht. Neusbetrokkenheid is frequent, met symptomen als bloederige rinorroe, septumperforatie en uiteindelijk de ontwikkeling van een zadelneus. Andere extracutane manifestaties omvatten oogbetrokkenheid (met risico op blindheid) en testiculaire betrokkenheid, wat kan resulteren in fertiliteit, impotentie en gynaecomastie.

Figuur 7. Midborderline (BB) lepra. Multipele annulaire erythemateuze plaques op de nates. Collectie familie Wansdorf.



Figuur 8. Lepromen bij patiënt met lepromateuze lepra (LL).



Cutaan presenteert LL zich met talloze kleine, glanzende, slecht begrensde, symmetrisch verdeelde maculae, die in tegenstelling tot TT vaak géén sensorisch verlies vertonen. Het verlies van laterale wenkbrauwbehaaring (madarosis) is karakteristiek. Nodulaire laesies – lepromen – ontstaan vaak eerst op de oorschelpen en breiden zich vervolgens uit naar het gelaat en de rest van het lichaam (zie *figuur 8*). Bij uitgebreide nodulaire betrokkenheid in het gelaat kan een zogenoemd *facies leonina* of 'leeuwengezicht' ontstaan, veroorzaakt door cutane verdikkingen en vervorming van de gelaatstrekken.

Diagnostiek

Om in contexten met beperkte middelen diagnostiek mogelijk te maken, hanteert de WHO een vereenvoudigde classificatie van lepra. De aanwezigheid van minder dan vijf hypopigmenteerde huidlaesies met sensibiliteitsverlies is voldoende voor de diagnose 'paucibacillaire lepra' (PB). Bij vijf of meer soortgelijke laesies wordt gesproken van 'multibacillaire lepra' (MB). Dit onderscheid is diagnostisch pragmatisch en bepaalt tevens de behandelduur. Anamnestic relevante gegevens betreffen de aard en duur van neurologische klachten, eerdere behandeling, verblijf in endemische gebieden, en contact met bekende leprapatiënten. Bij lichamelijk onderzoek wordt de huid geïnspecteerd, waarbij verdachte laesies getest worden op sensibiliteit (koude, pijn, druk). Instrumenteel kan het gebruik van Semmes-Weinstein-monofilamenten bijdragen aan kwantificering van het sensibiliteitsverlies, met name aan handen en voeten.

Palpatie van oppervlakkig gelegen perifere zenuwen (n. ulnaris, n. radialis, n. medianus, n. auricularis magnus, n. supraorbitalis, n. peroneus communis en n. tibialis posterior) kan afwijkingen aan het licht brengen zoals verdikkingen of drukpijn. Spieratrofie, droge huid (door denervatie van zweetklieren), klauwhand of predikershand en ulcera op drukpunten zoals op de voetzolen zijn aanwijzingen voor neuropathie.

Aanvullend onderzoek is gericht op directe detectie van *M. leprae*. Bacteriologisch onderzoek vindt plaats via lichtmicroscopie van prikkelserum (verkregen via huidkrasjes op koele locaties zoals oorlellen of knieën), gekleurd met Ziehl-Neelsen- of Fite-Faraco-kleuring. Histopathologisch onderzoek ondersteunt de classificatie binnen het lepraspectrum. Moleculair-diagnostische technieken, zoals PCR op huidbiopten,

bieden hoge sensitiviteit en specificiteit. Serologische testen (anti-PGL-1) onderscheiden echter actieve en doorgemaakte infecties niet van elkaar en zijn beperkt bruikbaar. De leprominehuidtest, gericht op T-celreactiviteit, is onvoldoende sensitief bij PB-lepra en wordt niet routinematig aanbevolen.

Behandeling

Lepra is goed te behandelen met een combinatie van antibiotica (multidrug therapy, MDT), bestaande uit rifampicine, dapson en clofazimine. Om resistentie te voorkomen, wordt deze combinatie afhankelijk van de classificatie gedurende zes maanden (PB) dan wel twaalf maanden (MB) toegepast. Clofazimine is alleen geïndiceerd bij MB-lepra.

Vroege behandeling voorkomt blijvende zenuw-schade. Monitoring van leverfunctie en hematologisch profiel is aan te bevelen, met name vanwege de bij dapson gerapporteerde hemolyse (verergerd bij G6PD-deficiëntie) en het potentieel ernstige dapson-hypersyndroom [16,17]. Rifampicine veroorzaakt een karakteristieke roodbruine verkleuring van urine. Clofazimine leidt tot pigmentatie van de huid, wat in sommige culturen stigmatiserend kan werken.

In endemische gebieden kunnen recidieven optreden, vaak door herinfectie. Restschade na behandeling is frequent, met neurologische, visuele, neurologisch en psychosociale implicaties [18]. Reconstructieve chirurgie (bijvoorbeeld peestransposities) en multidisciplinaire revalidatie zijn bij een deel van de ex-patiënten noodzakelijk.

Follow-up en complicaties

Het beloop van lepra wordt geregeld gecompliceerd door inflammatoire episodes, de zogeheten 'leprareacties'. Deze zijn in te delen in type 1 (reversal reaction, RR) en type 2 (erythema nodosum leprosum, ENL).

RR ontstaat door plotselinge toename van de cellulaire immuniteit (type IV-overgevoelighedsreactie), met name bij patiënten met borderlinevormen. Huidafwijkingen verergeren, worden pijnlijk en verheven; soms ulcereren ze. Perifere zenuwen kunnen acuut pijnlijk worden, met snel progressieve paresen. RR vereist snelle toediening van systemische corticosteroïden (prednison) om irreversibele schade te voorkomen.

ENL ontstaat later in het beloop, vaak tijdens of na behandeling, en wordt veroorzaakt door immuun-complexdepositie. Klinisch presenteert dit zich met

pijnlijke subcutane noduli, koorts, malaise en oedeem. Ernstige vormen kunnen gepaard gaan met iridocyclitis, epididymo-orchitis en systemische vasculitisverschijnselen. Behandeling varieert van NSAID's tot systemische immunosuppressiva, waarbij thalidomide effectief is, maar wegens teratogeniciteit beperkt beschikbaar is. Bij langdurige behandeling met corticosteroïden zijn iatrogene complicaties een belangrijk aandachtspunt.

Conclusie

Ondanks eeuwenlange medische aandacht blijft lepra een niet-geëlimineerde infectieziekte met een groot potentieel voor chronisch lijden. De ziekte kent een breed klinisch spectrum, bepaald door de mate van cellulaire immuniteit tegen *M. leprae*, en vereist daarom gedegen klinische evaluatie. Vroege herkenning en behandeling met MDT kunnen transmissie en onomkeerbare schade beperken. In niet-endemische regio's, zoals Nederland, wordt de diagnose vaak vertraagd gesteld, wat leidt tot blijvende restschade. Aandacht voor stigmatisering, psychosociale begeleiding, en specialistische verwijzing is essentieel voor adequate zorg. De afdelingen dermatologie van het Amsterdam UMC en het Erasmus MC beschikken beide over gedegen lepra-expertise.

Belangenconflict en/of financiële ondersteuning: geen gemeld.

Dit artikel is een aangepaste versie van een eerder verschenen publicatie in het Tijdschrift voor Infectieziekten (TIJDSCHR INFECT 2021;16(1):3-11).

Referenties

1. Avanzi C, Del-Pozo J, Benjak A, et al. Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. *Science*. 2016;354(6313):744-7.
2. Monot M, Honore N, Garnier T, et al. On the origin of leprosy. *Science*. 2005;308(5724):1040-2.
3. Grzybowski A, Sak J, Pawlikowski J, Iwanowicz-Palus G. Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841-1912)—the 100th anniversary of the death of the discoverer of *Mycobacterium leprae*. *Clin Dermatol*. 2013;31(5):653-55.
4. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):420-34.
5. Snelders S, van Bergen LH, F. Leprosy and the Colonial Gaze: Comparing the Dutch West and East Indies, 1750–1950. *Social History of Medicine*. 2019.
6. Post E, Chin ALRA, Bouman C, Naafs B, Faber WR. [Leprosy in The Netherlands in the period 1970-1991]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1994;138(39):1960-3.
7. Lockwood DN, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ*. 2005;83(3):230-5.

8. Smith CS, Aerts A, Saunderson P, Kawuma J, Kita E, Virmond M. Multidrug therapy for leprosy: a game changer on the path to elimination. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):e293-e7.
9. Global leprosy update, 2018: accelerating reduction of disease burden. *Wkly Epidemiol Rec.* 2019;94(35/36):389-412.
10. De Groot R, Van Brakel WH, De Vries HJ. Social implications of leprosy in the Netherlands--stigma among ex-leprosy patients in a non-endemic setting. *Lepr Rev.* 2011;82(2):168-77.
11. S Ramdas, MFS van der Loeff, CLM van Hees, HJC de Vries. Late diagnosis of leprosy in the Netherlands: a medical-anthropological study from a patient and healthcare provider perspective. *Lepr Rev.* 2024;95(4): ID: e2024096.
12. Yawalkar SJ. *Leprosy for medical practitioners and paramedical workers.* 8th edition ed. Basel, Switzerland: Novartis Foundation for Sustainable Development; 2009.
13. Ustianowski AP, Lawn SD, Lockwood DN. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(6):350-60.
14. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966;34(3):255-73.
15. Janeway CA, Travers P, Walport, M. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.* 5th edition ed. New york: Garland Science; 2001.
16. Hoogeveen RM, van der Bom T, de Boer HH, et al. A lethal case of the dapsone hypersensitivity syndrome involving the myocardium. *Neth J Med.* 2016;74(2):89-92.
17. Zhang FR, Liu H, Irwanto A, et al. HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med.* 2013;369(17):1620-8.
18. de Vries HJ, de Groot R, van Brakel WH. Social participation of diabetes and ex-leprosy patients in the Netherlands and patient preference for combined self-care groups. *Front Med (Lausanne).* 2014;1:21.

Diepe mycose en mycobacteriën; het belang van multidisciplinaire benadering

Henry de Vries, Caspar Hodiament

Samenvatting

Diepe huidinfecties vormen een diagnostische uitdaging vanwege hun zeldzaamheid, variabele klinische presentatie en het brede spectrum aan mogelijke verwekkers. De volgende casus illustreert deze complexiteit en de noodzaak van herhaalde diagnostiek en multidisciplinaire samenwerking. We bespreken het ziekteverloop van een 45-jarige mannelijke patiënt, werkzaam als veearts, bij wie zich een hardnekkige en atypisch verlopende huidinfectie ontwikkelde aan de rechterhand en onderarm veroorzaakt door een co-infectie met meerdere schimmels en *Mycobacterium marinum*.

Summary

Deep skin infections pose a diagnostic challenge due to their rarity, variable clinical presentation and the wide spectrum of possible pathogens. The following case illustrates this complexity and the need for repeated diagnostics and multidisciplinary collaboration. We discuss the course of a 45-year-old male patient, working as a veterinarian, who developed a persistent and atypical skin infection on the right hand and forearm, caused by a co-infection with multiple fungi and *Mycobacterium marinum*.

Introductie

In deze editie van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie (NTMM)* besteden we aandacht aan huidinfecties. Op het huidinfectiesprekuur van de afdeling Dermatologie in het Amsterdam UMC worden bij uitstek complexe chronische infecties zoals cutane leishmaniasis, lepra, diepe mycosen en non-tuberculeuze mycobacteriële infecties gezien.

Deels betreft het hier patiënten met een onderliggende immuundeficiëntie of patiënten die immuunsuppressieve behandelingen krijgen.

De multidisciplinaire samenwerking met collega's van

aanpalende specialismen zoals medische microbiologie, infectieziekten, het Tropencentrum, de ziekenhuisapotheker en de revalidatie binnen een academische setting vormen de kracht waarmee het huidinfectiesprekuur tertiaire zorg kan bieden met landelijke adherentie.

Anamnese en voorgeschiedenis

Een 45-jarige man, van beroep veearts, werd verwezen vanuit de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen vanwege een persisterende ontsteking aan de rechterhand, bestaande sinds circa één jaar. De klachten waren begonnen met een wondje aan de rechter wijsvinger, wat zich langzaam uitbreidde naar de handrug en onderarm. De laesies veroorzaakten geen pijn, maar gingen gepaard met jeuk en regelmatige pusuitvloed. Aanvankelijke diagnostiek in twee perifere ziekenhuizen bracht geen eenduidige oorzaak aan het licht. PCR-analyses op mycobacteriën, leishmaniasis en schimmels bleven negatief, evenals serologisch onderzoek op hiv, herpes simplex, varicella zoster en parapoxvirus. Histologie van een huidbiopt liet een niet-specifieke granulomateuze ontsteking zien. De patiënt werd zonder effect behandeld met zowel lokale (triamcinolon en ketoconazol) als systemische therapieën (amoxicilline-clavulaanzuur, flucloxacilline, terbinafine en itraconazol, laatstgenoemde gedurende vier maanden).

Bij nadere anamnese bleek dat de patiënt een maand voor het ontstaan van de klachten had gesurft op

Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
Amsterdam Institute for Infection and Immunity (AI&I), afdeling Dermatologie, prof. dr. H.J.C. de Vries, dermatoloog; afdeling Medische microbiologie, dr. C.J. Hodiament, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: prof. dr. H.J.C. de Vries (h.j.devries@amsterdamumc.nl).

Tenerife en thuis een aquarium hield. Hij had geen verdere recente reizen gemaakt. Relevante medische voorgeschiedenis omvatte een cerebrovasculair accident (CVA) met restparese van de linkerarm.

Klinisch beeld

Bij lichamelijk onderzoek werd op de handrug een scherp begrensde erythemateuze plaque van circa 6 cm geobserveerd, met hyperkeratose, crustae, schilfering en pusuitvloed (zie *figuur 1a*). Elders op het lichaam werden geen afwijkingen gezien. Woods lamponderzoek toonde geen specifieke fluorescentie. Op basis van het klinische beeld werd gedacht aan een diepe mycose, orf-virusinfectie of een non-tuberculeuze mycobacteriële infectie. Nieuwe huidbiopten werden afgenomen voor microbiologisch en histologisch onderzoek, en eerdere biopten werden opgevraagd voor herbeoordeling.

Figuur 1a. Rechteronderarm: scherp begrensde erythemateuze plaque met hyperkeratose, crustae, schilfering en pusuitvloed.



Microbiologische bevindingen en behandelkeuzes

Uit een eerder elders afgenomen schimmelkweek op basis van een huidbiopt werd een mengflora geïsoleerd, bestaande uit *Aspergillus niger*, *Penicillium* species, *Paraconyothyrium* species en via microscopie ook een mucorachtige schimmel. Tevens vond de patholoog in PAS-D-kleuringen enkele afgeronde schimmels. Deze bevindingen leidden tot de werkdiagnose 'diepe mycose'.

In overleg met de arts-microbioloog werd, gezien de isolatie van *A. niger*, gekozen voor voriconazol als initiële therapie. Deze schimmel is in staat invasieve infecties te veroorzaken, en voriconazol is in dat geval

het middel van eerste keuze. *Penicillium* wordt doorgaans als contaminant beschouwd, maar is in veel gevallen ook gevoelig voor azoolderivaten. Infectie met *Paraconyothyrium* is zeldzaam, maar zou eveneens op voriconazol of posaconazol kunnen reageren. Mucorale schimmels daarentegen reageren niet op voriconazol, maar vaak wel op posaconazol. Gezien de praktische bezwaren van posaconazol (moeilijk instelbare spiegel en hoge kosten) werd gestart met voriconazol 2 dd 200 mg, na screenend bloedonderzoek op lever- en nierfunctie.

Therapeutische respons en uitdagingen

Vier maanden later werd slechts matige klinische verbetering gezien. Nieuwe kweek en PCR-analyses op gisten, schimmels en mycobacteriën bleven negatief. Histologisch onderzoek toonde een chronisch granulomateuze ontsteking met pseudo-epitheliale hyperplasie, zonder bewijs voor schimmels. Bij navraag bleek de patiënt een subtherapeutische dosering van 2 dd 100 mg voriconazol te gebruiken. Bepaling van de dalspiegel bevestigde dit (0,36 µg/ml; therapeutisch bereik: 2,01-5 µg/ml). Na correctie naar 2 dd 200 mg bleef de spiegel onvoldoende (0,70 µg/ml), waarna de dosering werd verhoogd naar 2 dd 300 mg. Dit resulteerde in een therapeutische spiegel van 2,6 µg/ml en klinische remissie.

Na enkele maanden trad echter een recidief op (zie *figuur 1b*). De patiënt had op eigen initiatief de dosering verhoogd naar 2 dd 400 mg, wat had geleid tot significante leverfunctiestoornissen (ASAT 194 U/l, ALAT 199 U/l, Gamma-GT 446 U/l). Hierop werd de

Figuur 1b. Rechteronderarm: partiële klinische verbetering na voriconazol-behandeling.



behandeling gestaakt, en besloten tot herhaling van microbiologische diagnostiek, inclusief resistentiebepaling.

We startten tevens met posaconazol-behandeling, in de hoop dat de eerder gevonden mogelijk toch klinisch relevante mucorale schimmel hier beter op zou reageren. De therapeutische breedte van posaconazol is echter nog smaller dan van voriconazol zodat regelmatige spiegelbepalingen en leverfunctiecontroles geboden waren. Bovendien zijn de kosten van de behandeling middels posaconazol aanzienlijk hoger ten opzichte van voriconazol.

Herziening van diagnose: non-tuberculeuze mycobacteriële infectie

Uit de meest recent afgenomen bipten werd alsnog een non-tuberculeuze mycobacterium gekweekt, en met behulp van moleculaire diagnostiek werd een *M. marinum* species gedetermineerd. Hierop werd gestart met een antibiotische behandeling met claritromycine en ethambutol. Omdat mycologische kweken negatief bleven, werd de behandeling met posaconazol gestaakt. Binnen enkele weken vond snelle verbetering plaats van het klinische beeld (zie *figuur 1c*) en resteerde een atrofische cicatrix op de aangedane huid.

Figuur 1c. Rechterhand: resolutie na behandeling met claritromycine en ethambutol.



Discussie

In deze casus wordt bij een patiënt die werd verwezen met de diagnose diepe mycose, uiteindelijk ook een non-tuberculeuze mycobacterie gevonden. Hoewel aanvankelijk klinische verbetering optrad tijdens

voriconazol-therapie, beschouwen we de gevonden *M. marinum* als een belangrijke copathogeen. Dit onderstreept het belang van herhaalde en breed ingezette diagnostiek bij therapieresistente huidinfecties.

Diepe mycosen zijn zeldzame huidinfecties veroorzaakt door traumatische inoculatie van schimmels in cutaan of subcutaan weefsel. Ze komen wereldwijd vaker voor in (sub)tropische gebieden, maar kunnen ook in gematigde streken optreden. De meest voorkomende verwekkers zijn *Sporothrix schenckii* (sporotrichose) [1], diverse schimmels bij eumycetoom (waarvan *Madurella mycetomatis* de belangrijkste is, maar veel andere fungale verwekkers zijn beschreven, waaronder *Aspergillus niger*) [2], en pigmentvormende schimmels bij chromoblastomycose [3].

De kliniek kenmerkt zich vaak door langzaam uitbreidende erythemateuze plaques, eventueel met schilfering, crustae of purulente afscheiding. De differentiaaldiagnose is breed, met onder andere bacteriële huidinfecties, non-tuberculeuze mycobacteriën, parasitaire infecties en huidaandoeningen zoals psoriasis of eczema.

Diagnostiek bij diepe huidinfecties berust op een combinatie van klinische beoordeling, histopathologisch onderzoek en kweek en/of PCR. Herhaalde bipten kunnen nodig zijn, zeker bij lage pathogeenlast, zoals bij non-tuberculeuze mycobacteriën. Het is hierbij van belang om mycobacteriële kweken van huidbipten ook te incuberen bij lagere temperatuur (rond 30°C), omdat *M. marinum*, *M. haemophilum* en *M. ulcerans* slechter groeien bij 37°C [4].

De therapeutische aanpak van diepe mycose is complex en vereist vaak langdurige behandeling met antimycotica. Antimycotica zoals voriconazol en posaconazol vereisen nauwkeurige dosering en monitoring [5]. Subtherapeutische spiegels kunnen leiden tot therapiefalen, terwijl suprathérapeutische spiegels geassocieerd zijn met toxiciteit [6]. Ook de behandeling van diepe *Mycobacterium marinum*-infecties vereist langdurige behandeling, bij voorkeur met combinatietherapie met ethambutol en een macrolide; regelmatig is chirurgisch ingrijpen noodzakelijk [7].

In de casus van deze veearts wordt vermoed dat beroepsgebonden trauma de poort vormde voor infectie. Eerder werden vergelijkbare casus beschreven, onder meer bij dierenartsen, aquarium-

houders en landbouwpersoneel. Vooral bij beroepsgroepen met frequente blootstelling aan organisch materiaal of frequent dierlijk contact is de alertheid op diepe huidinfecties belangrijk.

Conclusie

Deze casus illustreert de diagnostische en therapeutische complexiteit van diepe huidinfecties, zeker wanneer sprake is van co-infecties of atypisch beloop. De combinatie van beroepsgebonden blootstelling, gebrekkige klinische respons op standaardbehandelingen, en pas laat geïdentificeerde verwekkers vereist een systematische, volhardende aanpak en nauwe samenwerking tussen dermatoloog, arts-microbioloog en apotheker.

Belangenconflict en/of financiële ondersteuning: geen gemeld.

Dit artikel is een aangepaste versie van een eerder verschenen publicatie in het Nederlands Tijdschrift Voor Dermatologie En Venereologie 26(5):284-6, 2016.

Referenties

1. Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. Sporothrix schenckii and Sporotrichosis. Clin Microbiol Rev. 2011;24(4):633-54.
2. Van de Sande WWJ, Fahal AH. An updated list of eumycetoma causative agents and their differences in grain formation and treatment response. Clin Microbiol Rev. 2024;37(2):e0003423.
3. Queiroz-Telles F, de Hoog S, Santos DW, et al. Chromoblastomycosis. Clin Microbiol Rev. 2017;30(1):233-76.
4. Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martínez AF, et al. Cutaneous Mycobacterial Infections. Clin Microbiol Rev. 2018;32(1):e00069-18.
5. SWAB Guidelines for the Management of Invasive Fungal Infection. 2017. Available online at <https://swab.nl/exec/file/download/86>.
6. Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2016;71(7):1786-99.
7. Hendriks L, van Hees CLM, de Steenwinkel JEM, et al. Treatment and Outcome of Culture-Confirmed Mycobacterium marinum Disease. Open Forum Infect Dis. 2022;9(4):ofac077.

Diagnostiek en behandeling van huidinfecties door niet-tuberculeuze mycobacteriën

Wouter Peeters, Hannelore Bax, Arjan van Laarhoven, Juul van den Reek, Lisa Kurver, Claire van Houdt, Lindsey te Brake, Reinout van Crevel, Jakko van Ingen, Jurriaan de Steenwinkel, Colette van Hees

Samenvatting

Aan de hand van drie casus beschrijven we de uitdagingen in de diagnostiek en behandeling van huid- en wekedeleninfecties door niet-tuberculeuze mycobacteriën. Deze infecties worden geregeld voorafgegaan door trauma of een chirurgische ingreep. Uitgebreide infecties gaan vaak gepaard met een verminderde afweer. De diagnostiek en identificatie van de veroorzakende mycobacteriële species zijn uitdagend, maar belangrijk om tot een gericht antibioticus behandelplan te komen, waarbij tevens chirurgische nettoyage geïndiceerd kan zijn. Als laesies onder behandeling uitbreiden dient antibioticus falen te worden onderscheiden van een hyperinflammatoire respons, waarbij immuunmodulatoire therapie werkzaam kan zijn. Onderzoekers van het Radboudumc en Erasmus MC zijn gezamenlijk met een onderzoek begonnen naar de pathofysiologie van huid- en wekedeleninfecties door niet-tuberculeuze mycobacteriën. Het doel is om het klinisch falen beter te begrijpen en daarmee op tijd een juiste behandeling te kunnen instellen. Resultaten worden medio 2027 verwacht.

Summary

Based on three case descriptions, we discuss the challenges in the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial skin and soft tissue infections. These infections are often preceded by trauma, surgical procedures, or predisposed by an immuno-compromised state. To determine a specific antibiotic treatment regimen, it is important to identify the causative mycobacterial species and its antibiotic susceptibility. Additionally, pre-emptive surgery may be indicated for mycobacterial load reduction. If lesions worsen during treatment, antibiotic failure should be distinguished from a hyperinflammatory response, in which immunomodulatory therapy may be indicated.

Researchers from the Radboudumc and Erasmus MC initiated a joint study on the pathophysiology of skin and soft tissue infections caused by non-tuberculous mycobacteria, with the aim to better understand clinical failures and to be able to better decide on treatment plans. Results are expected by mid-2027.

Inleiding

Tot de niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) behoren alle mycobacteriën uitgezonderd *Mycobacterium tuberculosis* complex, *M. leprae* en *M. lepromatosis*, de veroorzakers van tuberculose en lepra. Er zijn inmiddels meer dan 200 verschillende NTM-species geïdentificeerd, die rijkelijk aanwezig zijn in de leefomgeving [1]. Infecties door NTM worden dan ook gerapporteerd in vrijwel alle delen van de wereld. De meeste NTM zijn typische opportunisten die voornamelijk infecties veroorzaken bij patiënten met

Radboudumc, Nijmegen, afdeling Interne Geneeskunde en Radboud Community for Infectious Diseases, drs. W. Peeters, onderzoeker, L. Kurver BSc, onderzoeker; dr. A. van Laarhoven, internist-infectioloog; prof. dr. R. van Crevel, internist-infectioloog.

Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Interne Geneeskunde en afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, dr. H.I. Bax, internist-infectioloog.

Radboudumc, Nijmegen, afdeling Dermatologie, dr. J.M.P.A. van den Reek, arts-epidemioloog; afdeling Plastische Chirurgie, dr. C.I.A. van Houdt, plastisch chirurg; afdeling Apotheek en Radboud Community for Infectious Diseases, dr. L.H.M. te Brake, onderzoeker; afdeling Medische Microbiologie en Radboud Community for Infectious Diseases, dr. J. van Ingen, arts-microbioloog.

Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, dr. J.E.M. de Steenwinkel, arts-microbioloog; afdeling Dermatologie, drs. C.L.M. van Hees, dermatoloog. Correspondentieadres: drs. C.L.M. van Hees (c.vanhees@erasmusmc.nl).

een gestoorde systemische immuniteit en/of anatomische veranderingen zoals een verstoorde huidbarrière bij huid- en weke deleninfecties (*skin and soft tissue infections*, SSTI) [2]. NTM veroorzaken voornamelijk pulmonale infecties, en de incidentie hiervan is in veel ontwikkelde landen hoger dan die van pulmonale tuberculose [3]. NTM SSTI komen minder vaak voor, maar ook hiervan lijkt de incidentie toe te nemen [4,5]. Een rol hierin speelt het toenemende gebruik van immuunsuppressieve medicatie, in combinatie met een verouderende samenleving, met als gevolg een toename van de kwetsbare populatie [6].

De meest bekende verwekker binnen de langzame groeiers is *M. marinum*, maar ook *M. haemophilum* en *M. avium* complex kunnen SSTI veroorzaken. De meest voorkomende veroorzakers van SSTI onder de snelle groeiers zijn *M. chelonae*, *M. abscessus* en *M. fortuitum*. De diagnose van NTM SSTI wordt vaak vertraagd door relatieve onbekendheid bij zorgverleners en een diverse klinische presentatie [7]. Dit overzichtsartikel beschrijft drie patiëntencasus die de uitdagingen laten zien in de diagnostiek van specifiek *M. marinum*-infecties (casus 1) en behandeling van NTM SSTI onder immuunsuppressie (casus 2 en 3). Daarna volgt een overzicht van de klinische presentatie, diagnostiek, en behandeling van NTM SSTI, met een focus op de rol van immuunsuppressie. Ook beschrijven we een recent gestart prospectief onderzoek waarvan de resultaten kunnen helpen bij de uitdagende diagnostiek en behandeling van NTM-SSTI.

Casus

Casus 1

Een 51-jarige man werd gezien met een sinds zeven jaar bestaande niet-pijnlijke huidafwijking op de rechterpols. Deze was begonnen als een puistje waarna een steeds groter wordende geïndureerde plaque ontstond. In de loop van de tijd varieerde het klinische beeld, waarbij er wisselend sprake was van een genezigstendens danwel juist uitbreidende roodheid, zwelling en ulceratie. Patiënt heeft eczeem, maar is verder gezond en gebruikt geen medicatie. Hij werkt als lasser in de metaalindustrie en houdt koi-karpers als hobby. Eerdere diagnostiek via histologie en mycobacterieel onderzoek van huidbiopten in twee verschillende ziekenhuizen toonde een granulomateuze ontsteking maar leverde geen specifieke diagnose op. Voorgaande behandeling met lokale en systemische corticosteroïden gaf verbetering van het eczeem maar had geen effect op de huidafwijking op de pols. Eerdere behandeling met doxycycline (voor zowel anti-inflammatoir als antibiotisch effect) gedurende drie maanden bij werkdiagnose granulomateuze huidontsteking gaf verbetering, maar werd gestaakt vanwege bijwerkingen waarna de laesies langzaam weer groter werden. Bij presentatie in het Erasmus MC twee jaar later werd op de dorsale zijde van de rechterpols een scherp begrensde erythemateuze plaque van circa 5 x 6,5 cm gezien, met crustae ter plekke van de meest geïndureerde delen (zie *figuur 1A*). Centraal was er minder induratie en aan de mediale zijde waren hypopigmentatie en littekenvorming zichtbaar. Histologisch onderzoek van

Figuur 1. Infectie van de rechterpols op basis van *M. marinum*. **A.** (links) Scherp begrensde erythemateuze plaque op moment van presentatie. **B.** (rechts) Verbetering van symptomen na acht weken antibiotische behandeling.



een huidbiopt toonde een actieve chronische ontsteking met granulomen maar geen micro-organismen. Microbiologisch onderzoek van huidbiopten (auramine, kweek, PCR) naar NTM was bij herhaling negatief. De TB1- en TB2-buizen van de TB-Quantiferontest waren sterk positief. Op basis van de anamnese, het klinisch beeld, de histopathologie en de positieve Quantiferontest werd ondanks het negatieve microbiologische onderzoek de werkdiagnose *M. marinum*-infectie gesteld en werd gestart met azitromycine en ethambutol. Na twee maanden was er een zeer goede vooruitgang te zien met afname van erytheem, induratie en crustae (zie *figuur 1B*).

Casus 2

Een 57-jarige man bekend met een moeilijk behandelbare ongedifferentieerde spondyloartritis, presenteerde zich met sinds een aantal maanden bestaande progressieve en invaliderende digitale ulcera, tenosynovitis van de handen en artritis van de ellebogen en linker knie, gepaard gaande met koorts, gewichtsverlies en nachtzweeten (zie *figuur 2A*).

Figuur 2. Rechterhand van patiënt met *M. haemophilum*-infectie. **A.** (links en rechts) Ernstige zwelling



remmer adalimumab en 40 mg prednison voor de spondyloartritis. De symptomen in combinatie met de immuungecompromitteerde status waren verdacht voor een NTM-infectie, waarop kweken van gewrichtsvocht, ulcera en bloed *M. haemophilum* toonden. Om *M. haemophilum* betrouwbaar te kunnen detecteren werden kweken geïncubeerd bij 30 °C en met een extra ijzerbron. Histologisch werd een necrotiserende granulomateuze ontsteking gezien. Hierop werd de prednison afgebouwd en werden adalimumab en methotrexaat gestaakt. Behandeling

werd gestart met azitromycine, ethambutol en rifampicine en ging gepaard met verbetering van de huidafwijkingen en verdwijnen van constitutionele symptomen binnen twee maanden na start van de behandeling (zie *figuur 2B*).

B. (links) Goede klinische respons binnen twee maanden behandeling. **C.** (rechts) Klinische verslechtering na 3,5 maand behandeling (bioptlocatie aangegeven). **D.** (onder) Klinische respons één week na start prednison.



toegenomen zwelling van onder andere de middelvinger van de rechterhand, waarop moxifloxacin werd toegevoegd (zie *figuur 2C*) maar verbetering uitbleef. Gezien de aanvankelijke klinische verbetering, het uitblijven van klinische respons na intensiveren van de therapie en het feit dat de nieuwe kweken van het huidbiopt en bloed negatief bleven, werd de 60 mg prednison herstart onder de werkdiagnose hyperinflammatoire reactie met continuatie van de antibiotische therapie. Binnen twee weken verbeterde het klinisch beeld waarbij de zwelling van de vinger afnam en de overige huidafwijkingen en de conditie van de patiënt verbeterden (zie *figuur 2D*, hieronder).



De daaropvolgende maanden bleek het moeilijk om de prednisondosering verder te reduceren dan 20 mg/dag zonder opvlamming van het klinisch beeld. Vanwege toegenomen activiteit van de spondyloartritis na staken van de overige immuunsuppressie bij een mycobacteriële infectie in remissie, werden ongeveer een jaar na start van de antibiotica methotrexaat en het monoklonale IL-17 antilichaam secukinumab als alternatief voor adalimumab toegevoegd. Na ruim een jaar kon de prednison na verder afbouwen gestaakt worden en na meer dan twee jaar werden ook de antibiotica gestaakt. Zeven maanden na het staken van de antibiotica trad een klinisch recidief op waarbij een huidbiopt auramine-positief was. Dit kon niet worden bevestigd met kweken of een PCR. Het oorspronkelijke antibiotisch regime werd herstart met toevoeging van moxifloxacin en clofazimine waarop een goede klinische respons volgde.

Casus 3

Een 50-jarige man bekend met een myotone dystrofie type 2 en een myelodysplastisch syndroom (MDS) waarvoor hij werd behandeld met decitabine, presenteerde zich met abcederende nodi op de linkermiddelvinger, handrug en onderarm (zie *figuur 3A*). *M. marinum* werd gekweekt en er werd elders gestart met doxycycline zonder klinische respons. Bij presentatie werd de behandeling uitgebreid naar azitromycine en ethambutol, maar desondanks was het klinisch beeld snel progressief. Er was sprake van osteomyelitis van de linkermiddelvinger met snelle toename van zwelling en ulceratie (zie *figuur 3B*), waardoor amputatie van de middelvinger noodzakelijk was.

Vanwege ototoxiciteit werd azitromycine vervangen door minocycline, en vanwege progressie werd ciprofloxacine als derde middel toegevoegd. Minocycline werd later vervangen door doxycycline vanwege blauw-paarse verkleuring van de huid (zie *figuur 3C*) [8]. Wondgenezing werd gecompliceerd door (paraneoplastische) scleroderme veranderingen van de huid. Periodes van verbetering en stabiliteit werden afgewisseld met klinische achteruitgang, waarbij de mycobacteriële kweken negatief bleven en het onderliggend MDS zich tot een acute myeloïde leukemie (AML) ontwikkelde. Intensieve chemotherapie was niet haalbaar gezien de zeer matige klinische conditie van de patiënt, mede bepaald door het onderliggend lijden in combinatie met de persisterende ernstige infectie en waarschijnlijk ook

inflammatie, die uiteindelijk opnieuw tot diepe ulcera leidde. Ondanks opnieuw chirurgisch debridement ontwikkelde de patiënt koortspieken, waarbij zelfs met brede antibiotische behandeling geen remissie kon worden bereikt en zijn transfusiebehoefte snel toenam. In goed overleg met patiënt en familie werd overgegaan op palliatieve behandeling waarna hij overleed.

Figuur 3. Patiënt met gedissemineerde *M. marinum*-infectie bij onderliggende hematologische maligniteit.

A (links). Presentatie met osteomyelitis voor aanvang van de behandeling. **B** (rechts). Snelle achteruitgang waarvoor amputatie van de middelvinger. **C** (onder). Relatief stabiele situatie na één jaar behandeling met blauwpaarse verkleuring van de huid door minocycline.



Kliniek en diagnostiek

NTM SSTI worden vaak voorafgegaan door een huidbarrièredefect ten gevolge van trauma of een chirurgische ingreep. Daarbij gebruikt ongeveer de helft van de NTM SSTI-patiënten chronisch corticosteroïden of andere T-celremmende medicatie, terwijl ook genetische defecten of verworven immuundeficiënties voorkomen [9,10]. NTM SSTI laten klinisch een breed spectrum aan symptomen zien [7,11]. Infecties met *M. marinum* beginnen meestal als een erythemateuze papel, plaque, nod(ul)us of pustel aan de distale extremiteiten en verspreiden zich als een nodulaire lymfangitis naar proximale waarbij subcutane nod(ul)i kunnen abcederen en ulcera veroorzaken (casus 1 en 3). De overige verwekkers veroorzaken ook vaak subcutane nod(ul)i en

abcessen, soms fistelgangen, die lokaal en systemisch kunnen verspreiden. Systemische disseminatie wordt met name gezien bij immuungecompromitteerde patiënten (casus 2), terwijl lokale disseminatie ook bij immuuncompetente patiënten regelmatig voorkomt [9,12].

Microbiologische bevestiging van een NTM als veroorzaker van een SSTI is niet altijd makkelijk (casus 1). NTM groeien niet of slechts heel langzaam op standaardkweekmedia, dus bij verdenking op een NTM-infectie is het belangrijk dat een combinatie van vloeibare (Middlebrook 7H9) en vaste (Löwenstein-Jensen of varianten) kweekmedia wordt gebruikt. Voor SSTI is het essentieel dat kweken niet alleen bij 37°C maar ook bij 30°C en met een extra bron van ijzer (essentieel voor *M. haemophilum*) worden geïncubeerd, tot acht weken lang. Om een zo hoog mogelijke sensitiviteit te bereiken is een voldoende groot volume van het biopt essentieel, bij voorkeur met een diameter van minimaal 4 mm. Histopathologie van de laesies kan necrotiserende granulomen laten zien, maar afwezigheid van granulomen sluit een NTM SSTI niet uit [13]. Infecties met *M. marinum* zijn vaak lastig te bevestigen met kweken. In dit geval kan een combinatie van blootstelling aan waterreservoirs, klinische presentatie, passende histopathologische bevindingen en een positieve TB-Quantiferontest voldoende aanleiding zijn voor diagnose (casus 1) [14]. Er bestaat kruisreactiviteit van de TB-Quantiferontest tussen *M. tuberculosis*, *M. marinum* en enkele andere NTM als gevolg van gedeelde ESAT-6- en CFP-10-antigenen; een positieve TB-Quantiferontest alleen is daardoor onvoldoende voor *M. marinum*-diagnose [15].

Identificatie van gekweekte NTM tot op (sub)speciesniveau is belangrijk voor de start van een gerichte behandeling, aangezien verschillende species sterk verschillen in hun gevoeligheid voor antibiotica. Voor juiste identificatie zijn technieken zoals MALDI-TOF-massaspectrometrie en DNA-sequencing het meest geschikt. De gevoeligheidsbepaling van NTM is complex, omdat er nog niet voor alle antibiotica goede en klinisch gevalideerde EUCAST-breekpunten zijn.

Behandeling

Het antibiotisch regime kan bepaald worden na speciesidentificatie en het bekend worden van het antibiogram. De behandelkeuze is veelal gebaseerd op expert opinion, aangezien goede gerandomiseerde

studies naar de verschillende antibiotische regimes en behandeluur ontbreken. Een bondig overzicht van de behandelregimes voor de meest voorkomende NTM SSTI wordt gegeven, specifieke behandeladviezen kunnen elders geraadpleegd worden [16].

Voor gelokaliseerde *M. marinum*-infecties of sterke verdenking hierop (casus 1), volstaat meestal doxycycline- of minocycline-monotherapie. Bij meerdere laesies zijn twee middelen nodig, en in geval van disseminatie worden drie middelen gebruikt [13]. Voor infecties door andere langzaamgroeiende NTM vormen een macrolide (azitromycine of claritromycine) in combinatie met ethambutol de basis, en wordt vaak rifampicine toegevoegd [13,17].

Voor snelgroeiende NTM is veelal een intraveneuze opstartfase aangewezen met imipenem, waarbij als tweede middel een macrolide (azitromycine of claritromycine) de voorkeur heeft mits het antibiogram gevoeligheid bevestigt. Clofazimine is geschikt als derde middel, maar heeft vanwege een groot verdelingsvolume één tot enkele maanden nodig om *steady state* te bereiken [18]. Alleen voor *M. fortuitum* (en verwanten) zijn meer opties beschikbaar, in het bijzonder cotrimoxazol en de fluorchinolonen. Voor snelle groeiers met macrolideresistentie zijn aminoglycosiden (amikacine of tobramycine) of tigecycline (een tetracyclinederivaat) aangewezen.

Adjuvante chirurgie kan worden toegepast om de mycobacteriële load te reduceren bij bijvoorbeeld abscesvorming en om eventueel het behandeltraject te verkorten (casus 2 en 3). Aanvullend kan eventueel gebruikgemaakt worden van een spoelsysteem in combinatie met *Vacuum-Assisted Closure* (VAC)-therapie [19], hoewel dit niet in de relevante richtlijnen is opgenomen. Postoperatief worden hierbij antibiotica toegediend via een spons, waardoor lokaal hoge antibioticaspiegels bereikt kunnen worden zonder systemische blootstelling en bijbehorende toxiciteit. Deze antibioticaspelingen worden afgewisseld met negatieve druk, wat ervoor zorgt dat overig infectieus materiaal na chirurgie verwijderd wordt.

Tijdens de behandeling wordt eerder voorgeschreven immuunsuppressieve medicatie in overleg met de voorschrijver zoveel mogelijk afgebouwd (casus 2). Bij immuungecompromitteerde patiënten is de behandeling geregeld een uitdagende balans tussen het afremmen en stimuleren van het immuunsysteem (casus 2 en 3). Enerzijds is afbouwen van de immuunsuppressie van belang voor het genezen van de mycobacteriële infectie, anderzijds is het risico van

afbouwen dat er een hyperinflammatoire respons optreedt. Het klinisch beeld kenmerkt zich door uitbreiding van de huidlaesies terwijl de mycobacteriële kweken negatief blijven. Meestal wordt dit voorafgegaan door een periode van klinische respons. De pathofysiologie van deze inflammatoire reactie bij NTM SSTI is tot dusver niet opgehelderd. Deze hyperinflammatoire laesies kunnen behandeld worden met immuunsuppressieve medicatie waarbij goede respons gezien wordt op het toevoegen van middelen als corticosteroïden (casus 2), anti-IL1 of anti-TNFα [20,21].

De behandeling van NTM SSTI duurt over het algemeen minstens zes maanden. Deze langdurige behandelregimes gaan gepaard met aanzienlijke toxiciteit, wat vraagt om nauwkeurige monitoring [22]. In een groot deel van de NTM SSTI patiënten leidt deze toxiciteit tot afwijkingen van het initieel ingestelde behandelregime. De meerderheid van de NTM SSTI-patiënten laat een gestage klinische verbetering zien, vaak binnen enkele weken na het starten van behandeling (casus 1). Bij een aanzienlijk deel van de patiënten treedt echter in de loop van de behandeling stagnatie of achteruitgang op. Dit kan veroorzaakt worden door antibiotisch falen waarbij de mycobacteriële load hoog blijft. Aanpassingen van het antibiotisch regime en (herhaalde) chirurgische nettoyage kunnen hier uitkomst bieden. Bij een ander deel van de patiënten met stagnatie danwel achteruitgang blijkt er sprake van een hyperinflammatoire respons. Soms kan het een combinatie zijn van zowel persisterende infectie als hyperinflammatie, zoals waarschijnlijk het geval is geweest bij casus 3.

Toekomst

Onderzoekers van het Radboudumc en Erasmus MC zijn een klinisch onderzoek gestart naar het beloop van NTM SSTI met als doel de lokale pathofysiologie beter te begrijpen, de therapierespons beter te kunnen voorspellen en daarmee de uitkomsten van de behandeling te verbeteren. Huidbiopten van patiënten bij de start van en gedurende de behandeling worden gebruikt voor *single cell RNA sequencing*, *spatial transcriptomics*, en het meten van lokale antibioticumconcentraties. Deze technieken geven inzicht in de genexpressie van de verschillende celtypen in de huid, en hoe deze zich ruimtelijk ten opzichte van elkaar verhouden. De data worden gerelateerd aan de drie mogelijke belopen van de

behandeling: (1) klinische verbetering, (2) uitblijven van klinische verbetering door persisterend hoge mycobacteriële load of (3) uitblijven van klinisch verbetering door hyperinflammatie met afname van de mycobacteriële load.

Conclusie

De diagnostiek en behandeling van NTM SSTI zijn uitdagend. Gebruik van immuunsuppressieve medicatie is een belangrijke risicofactor voor het krijgen van deze infecties en gedissemineerde infecties komen bij deze categorie patiënten vaker voor. Zelfs met langdurige intensieve behandelregimes, inclusief chirurgische nettoyage, vertoont een aanzienlijk deel van de patiënten stagnatie of achteruitgang gedurende de behandeling. Dit vindt met name plaats bij immuungecompromitteerde patiënten. Onderzoek naar de onderliggende pathofysiologie is nodig om tot betere behandelkeuzes te komen. Patiënten met complexe NTM SSTI kunnen overlegd worden met, of verwezen worden naar, expertisecentra van Radboudumc en Erasmus MC.

Financiers

WP en JvdR ontvangen ondersteuning van LEO Foundation (LF-OC-23-001300), die ook het genoemde onderzoek financiert. AvL ontvangt ondersteuning via een clinical fellowship van ZonMw (9032212110006).

Dit artikel is in een aangepaste versie ook gepubliceerd in het Tijdschrift voor Infectieziekten en het Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie, 2024;34(7):5-9.

Referenties

1. Honda JR, Virdi R, Chan ED. Global Environmental Nontuberculous Mycobacteria and Their Contemporaneous Man-Made and Natural Niches. *Front Microbiol.* 2018;9:2029.
2. Loebinger MR, Quint JK, van der Laan R, et al. Risk Factors for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *CHEST.* 2023;164(5):1115–24.
3. Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al. Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan 1. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(6):1116–7.
4. Nohrenberg M, Wright A, Krause V. Non-tuberculous mycobacterial skin and soft tissue infections in the Northern Territory, Australia, 1989-2021. *Int J Infect Dis.* 2023;135:125-31.
5. Lopez M, Croley J, Murphy KD. Atypical Mycobacterial Infections of the Upper Extremity. *HAND.* 2017;12(2):188-92.
6. Kothavade RJ, Dhurat RS, Mishra SN, Kothavade UR. Clinical and laboratory aspects of the diagnosis and management of cutaneous and subcutaneous infections caused by rapidly growing mycobacteria. *Eur J*

Clin Microbiol Infect Dis. 2013;32(2):161-88.

7. Pennington KM, Vu A, Challener D, et al. Approach to the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial disease. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2021;24:100244.

8. Placa ML, Infusino SD, Balestri R, Vincenzi C. Minocycline-Induced Blue-Gray Discoloration. Ski Appendage Disord. 2017;3(3):161-2.

9. Renfree KJ, Scott KL, Polveroni TM, Mead-Harvey C, Vikram HR. Nonmarinum, Nontuberculous Mycobacterial Infections of the Upper Extremity: A Multi-Institutional Descriptive Report. J Hand Surg. 2023;48(11):1159.e1-1159.e10.

10. Chai J, Han X, Mei Q, et al. Clinical Characteristics and Mortality of Non-tuberculous Mycobacterial Infection in Immunocompromised vs. Immunocompetent Hosts. Front Med. 2022;9:884446.

11. Gonzalez-Santiago TM, Drage LA. Nontuberculous Mycobacteria Skin and Soft Tissue Infections. Dermatol Clin. 2015;33(3):563-77.

12. Philips RC, Hoyer PE, White SM, et al. Cutaneous nontuberculous mycobacteria infections: A retrospective case series of 78 patients from the Texas Gulf Coast region. J Am Acad Dermatol. 2019;81(3):730-9.

13. Bartralot R, Pujol RM, García Patos V, et al. Cutaneous infections due to nontuberculous mycobacteria: histopathological review of 28 cases. Comparative study between lesions observed in immunosuppressed patients and normal hosts. J Cutan Pathol. 2000;27(3):124-9.

14. Nachimuthu N, Ganesh SY. Diagnosis of Mycobacterium marinum Infection Based on Seroconversion of QuantiFERON-TB Gold Test. Cureus. 2020;12(7):e9208.

15. Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, et al. Clinical evaluation of the QuantiFERON-TB Gold test in patients with non-tuberculous mycobacterial disease. Int J Tuberc Lung Dis : Off J Int Union against Tuberc Lung Dis. 2009;13(11):1422-6.

16. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2012;175(4):367-416.

17. Hendrikx L, Hees CLM van, Steenwinkel JEM de, et al. Treatment and Outcome of Culture-Confirmed Mycobacterium marinum Disease. Open Forum Infect Dis. 2022;9(4):ofac077-.

18. Stemkens R, Lemson A, Koele SE, Svensson EM, Brake LHM te, Crevel R van, et al. A loading dose of clofazimine to rapidly achieve steady-state-like concentrations in patients with nontuberculous mycobacterial disease. J Antimicrob Chemother. 2024;79(12):3100-8.

19. Stemkens R, Cobussen M, Laat E de, et al. Successful addition of topical antibiotic treatment after surgery in treatment-refractory nontuberculous mycobacterial skin and soft tissue infections. Antimicrob Agents Chemother. 2023;67(12):e0078823.

20. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. N Engl J Med. 2018;379(20):1915-25.

21. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, et al. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. Crit Care. 2020;24(1):688.

22. Abdelwahab MT, Court R, Everitt D, et al. Effect of Clofazimine Concentration on QT Prolongation in Patients Treated for Tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(7):e02687-20.

Infectieuze ulcera bij reizigers uit de tropen

Jim Zeegelaar, Caspar Hodiament

Samenvatting

Reizigers uit de tropen presenteren zich regelmatig met moeizaam genezende wonden. Vaak wordt gedacht aan exotische aandoeningen zoals een diepe mycose of een zogeheten 'ulcus tropicum'. Deze twee oorzaken worden echter slechts zeer zelden bij reizigers gezien.

Dit artikel geeft een overzicht van de meest voorkomende wonden bij reizigers uit de tropen. Het dient als een handvat om te kunnen differentiëren tussen de verschillende wonden waarmee patiënten zich kunnen presenteren.

Summary

Clinicians working at outpatient clinics for tropical diseases in the Western world often observe non- or very slowly healing ulcers in travellers returning from tropical and subtropical regions. Such lesions are often initially attributed to uncommon infectious entities including deep fungal infectious or the so-called tropical ulcer. However, these conditions are only rarely encountered in travellers.

This article reviews the most frequently encountered causes of tropical skin ulcers in travellers presenting to outpatient clinics in the Western World.

Introductie

Ongeveer 8 procent van reizigers uit de tropen hebben gedurende of na hun reis een medische behandeling nodig. Hiervan nemen huidziekten een belangrijk aandeel in van rond de 19,5 procent [1]. De meest voorkomende huidaandoeningen zijn (secundair geïnfecteerde) insectenbeten, cutane larva migrans, pyodermieën, myiasis, tungiasis, urticaria, koorts met rash en cutane leishmaniasis [2]. Vaak betreft het aandoeningen die met ulceratie(s) gepaard gaan. In dit artikel worden de meest voorkomende oorzaken van ulcera onder reizigers uit de tropen besproken. In 2024 is in opdracht van de Nederlandse Vereniging van

Dermatologie en Venerologie (NVDV) een leidraad *Tropisch infectieuze ulcera* ontwikkeld. Deze leidraad bevat een samenvattingstabel, die een overzicht geeft van de diagnostiek en behandeling van tropische infectieuze ulcera. De tabel en de leidraad zijn via de aangegeven QR-code te raadplegen op de website van de NVDV.

Huidaandoeningen

Pyoderma

Bacteriële huidinfecties (pyodermieën) zijn de meest voorkomende oorzaak van ulcera bij reizigers uit de tropen. Pyodermieën lijken meer voor te komen in de tropen dan in gematigde klimaten. Het is een ervaringsfeit van veel 'tropenartsen' dat pyodermieën uit de tropen moeilijker te genezen zijn dan pyodermieën opgelopen in een gematigd klimaat. Onduidelijk is waardoor dit komt; mogelijk dat omgevingsfactoren zoals temperatuur en vochtigheidsgraad of virulentie van de bacteriële verwekker een rol spelen, maar voor geen van deze verklaringen is het bewijs geleverd. Pyodermieën worden vaak gezien als secundaire infectie van jeukende aandoeningen zoals (persisterende) insectenbeten, scabiës, cutane larva migrans of atopisch eczeem.

Staphylococcus aureus en groep A- β tahemolytische streptokokken zijn de belangrijkste veroorzakers. Methicilline-resistente *S. aureus* is een toenemend probleem wereldwijd, waarbij ook rekening gehouden moet worden met community-acquired MRSA [3].

Flevoziekenhuis, Almere, afdeling Dermatologie, dr. J.E. Zeegelaar, dermatoloog. Amsterdam UMC, Amsterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, dr. C.J. Hodiament, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. J.E. Zeegelaar (jezeegelaar@flevoziekenhuis.nl).

DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN TROPISCHE INFECTIEUZE ULCERA

Gebaseerd op de Leidraad Tropische Infectieuze ulcera 2020

Dit overzicht is gebaseerd op JE Zeegelaar, DMW Balak, WR Faber et al.: leidraad Tropische (import) ulcera, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), 2020: www.nvdv.nl. De leidraad is in december 2020 geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Het overzicht pretendeert niet volledig te zijn.



Scan de QR-code om de tabel en de leidraad op de website van de NVDV te raadplegen.

Het klinisch beeld van pyodermieën kan variëren van folliculitiden tot ulcera. De diagnose wordt meestal gesteld op basis van het klinisch beeld; vaak gaat het om persisterende pijnlijke ulcera aan de onderbenen (zie *figuur 1*). Behandeling bestaat bij voorkeur uit antibiotica op geleide van de uitslag van de kweek en het resistentiepatroon.

Behandeling is afhankelijk van de uitgebreidheid van het klinisch beeld, doorgaans is bij persisterende ulcera behandeling met flucloxacilline 4 dd 500 mg PO 10 tot 14 dagen een adequate therapie. Een alternatief, op geleide van de gevoeligheid, is clindamycine 3 dd 600 mg PO, bij clindamycine-resistentie op geleide van de gevoeligheid cotrimoxazol 2 dd 960 mg PO of doxycycline 1 dd 100 mg PO. In het geval van *S. pyogenes* kan overgestapt worden naar feneticilline po 500 mg 4 dd voor 14 dagen. Macrolide-antibiotica zouden terughoudend voorgeschreven moeten worden als empirische therapie omdat wereldwijd veel resistente *S. aureus* en bètahemolytische streptokokken zijn gemeld [4].

Difterie

Difterie is een infectieziekte die wordt veroorzaakt door *Corynebacterium diphtheriae* en (minder frequent) *Corynebacterium ulcerans*. De mens is het enige reservoir voor *C. diphtheriae*, terwijl *C. ulcerans* een zoönotisch species is. Deze bacteriën kunnen een exotoxine produceren dat de weefsels kan beschadigen, en zowel toxigene als niet-toxigene stammen komen voor als verwekker van cutane difterie. Besmetting vindt plaats door middel van aerogene verspreiding of door rechtstreeks contact met respiratoire secreties of wondvocht van besmette huidlaesies. De incubatietijd is twee tot vijf dagen. Besmetting via asymptomatische dragers komt voor. Bij ongevaccineerde mensen is de ernst van de verschijnselen afhankelijk van de productie van het exotoxine en de opname hiervan in de bloedbaan en de uitgebreidheid van het oedeem waarmee de lokale ontsteking gepaard gaat. Bij besmetting via de luchtwegen kan een fataal verlopende respiratoire insufficiëntie het gevolg zijn. Het toxine kan via de

Figuur 1. Pyoderma na reis in Suriname.



bloedbaan verschillende organen beschadigen, waarvan aantasting van het myocard het meest ernstige is.

Vaccinatie tegen difterie wordt sinds 1953 aangeboden en is sinds 1957 onderdeel van het Rijksvaccinatieprogramma. Hierdoor komt deze ziekte in het Westen nog maar zelden voor, en wel voornamelijk bij reizigers uit de tropen. In de jaren 90 zijn er nog wel grote epidemieën in Oost-Europa geweest. De afgelopen jaren zijn in Europa verschillende gevallen gemeld, met name onder migrantengroepen [5,6].

Als import zien wij voornamelijk cutane difterie. Het klinisch beeld is niet erg specifiek waardoor de diagnose vaak gemist wordt [5]. Klinisch gaat het om chronische niet-genezende uitgeponste ulcera, typisch vaak met een grijs membraan. Cutane difterie verloopt bij gevaccineerde mensen vaak mild, met geen of weinig systemische klachten. *C. diphtheriae* wordt ook als secundaire contaminant zonder verder klinische betekenis gevonden in ulcera of eczeem [7].

Bij milde ziekte wordt claritromycine PO of erythromycine PO als eerste keus geadviseerd, bij ernstige ziekte benzympenicilline IV in combinatie met claritromycine of erythromycine PO [8]. Gaat het om een toxine-producerende stam met systemische verschijnselen, dan dient de patiënt antitoxine te krijgen om de gevolgen van het difterietoxine te verminderen.

Antrax

Antrax (miltvuur) is een zoönose veroorzaakt door *Bacillus anthracis* die voornamelijk bij herbivore dieren wordt gezien. De ziekte is bij mensen en dieren al erg lang bekend en in het Bijbelboek Exodus beschreven als een van de tien plagen van Egypte. De mens wordt geïnfecteerd door contact met besmette dieren of producten van deze dieren. *B. anthracis* is een relatief grote grampositieve staaf die sporen kan vormen en groeit in niet-hemolytische kolonies. De bacterie is een van de meest taaie pathogenen die wij kennen, de sporen zijn zeer resistent tegen omgevingsfactoren zoals hitte, kou, chemicaliën en droogte. De bacterie kan jaren in de bodem of overblijfselen van dieren overleven en bij gunstige omstandigheden (hoge temperaturen en hoge luchtvochtigheid) weer actief worden.

De ziekte is in vrijwel ieder land gerapporteerd, maar is tegenwoordig zeldzaam in de westerse wereld.[9] Als importziekte wordt het sporadisch gemeld. De incubatieperiode varieert van één dag tot acht weken, afhankelijk van de besmettingswijze en de besmettingsdosis. Nadat de bacterie in het lichaam is ontkiemd, start de productie van exotoxines. Deze exotoxines zijn verantwoordelijk voor de weefselnecrose en het oedeem ter hoogte van de porte d'entrée. Besmetting kan cutaan, respiratoir of intestinaal plaatsvinden. De respiratoire antrax is zonder behandeling doorgaans dodelijk. Na het eten van besmet voedsel kan gastro-intestinale antrax ontstaan. Ook deze vorm is vaak fataal. De cutane antrax komt het meest voor en wordt beschouwd als het minst gevaarlijk. Het ontstaat meestal één tot zeven dagen na blootstelling. Zonder behandeling overlijdt naar schatting 20 procent van de mensen. Met een adequate behandeling overleven bijna alle patiënten cutane antrax.

Cutane antrax ontstaat na besmetting via de beschadigde huid (schaafwondjes, insectenbeten), vaak in het gezicht, op handen en op onderarmen [10]. Aanvankelijk ontstaat een pijnloze, jeukende erythematuze macula waarin na enkele dagen een hemorragisch vesikel ontstaat. Vervolgens breidt de laesie zich perifeer uit en ontstaat er een diepe zwarte korst, eventueel omgeven door een ring van blaasjes en een uitgebreid oedeem. Er is vaak enige pijn en verdere lokale uitbreiding kan optreden. De zwelling kan enkele weken blijven bestaan. Lymfklierzwelling is een vaak bijkomend verschijnsel. Er kunnen

verschijnselen van hoofdpijn, lichte koorts en algemene malaise zijn. Tijdige toediening van antibiotica heeft geen invloed op de snelheid waarmee de cutane laesie verdwijnt, maar voorkomt wel systemische verspreiding met letale afloop.

In 10 tot 20 procent van de onbehandelde gevallen ontstaat een sepsis met hoge koorts en pijnlijke regionale lymfklierzwelling. De kans op ernstige systemische verschijnselen is hoger bij lokalisaties in de nek, in het gezicht en op de borst.

Ongecompliceerde cutane antrax wordt, om systemische ziekte te voorkomen, behandeld met feneticilline (4 dd 500 mg PO) of amoxicilline (4 dd 500 mg PO), gedurende zeven tot tien dagen. Voor de ernstige cutane infecties en bij de respiratoire en intestinale vormen is intraveneuze behandeling met benzylpenicilline geïndiceerd, 6 dd twee miljoen IE gedurende minimaal tien tot veertien dagen [11].

Buruli-ulcus

Het buruli-ulcus wordt veroorzaakt door de in de natuur voorkomende bacterie *Mycobacterium ulcerans*. Het is de derde meest voorkomende humane mycobacteriële infectie bij immuuncompetente personen, na tuberculose en lepra. De incidentie is momenteel het hoogst in rurale waterrijke gebieden van West-Afrika, maar de aandoening is ook gerapporteerd in Zuid-Amerika, Azië en Australië. Als importziekte in Nederland is het slechts zeer sporadisch gerapporteerd [12,13]. Hoe *M. ulcerans* overgebracht wordt, is niet goed begrepen. Een mogelijkheid is dat via een minimaal huidtrauma *M. ulcerans* geïnoculeerd kan worden. *M. ulcerans* is onder andere aangetoond bij waterinsecten. Risicofactoren voor het oplopen van een buruli-ulcus binnen endemische gebieden zijn het niet dragen van beschermende kleding, blootstelling aan natuurlijke waterbronnen en inadequate verzorging van wondjes.

Er wordt verondersteld dat blootstelling aan *M. ulcerans* meestal niet tot ziekte leidt. De meeste mensen zullen de ziekte klaren, ook kan de ziekte subklinisch of asymptomatisch verlopen. De incubatietijd wordt geschat op twee tot drie maanden [14]. Het klinisch beeld is afhankelijk van het stadium waarin de patiënt zich meldt, de immunestatus, het inoculum, het geografisch gebied en de virulentie van de stam. In het beginstadium worden papels, noduli en plaques gezien, in een later stadium ulceraties met vaak opvallende ondermijnende randen.

De behandeling bestaat uit een combinatie van antibiotica, wondverzorging en zo nodig chirurgische interventie. De WHO stelt dat volgens een recente studie de combinatie van rifampicine (10 mg/kg 1 dd) en claritromycine (7,5 mg/kg 2 dd) wordt geadviseerd [15,16].

Cutane leishmaniasis

Cutane leishmaniasis (CL) is in sommige delen van de tropische wereld een van de meest voorkomende oorzaken van ulcera [17]. De ziekte wordt veroorzaakt door een eencellige parasiet die behoort tot het geslacht *Leishmania*, die weer wordt opgesplitst in twee ondergeslachten, *L. (Viannia) spp.* en *L. (Leishmania) spp.* Verdere classificatie is gebaseerd op een verscheidenheid aan biochemische, immunologische en moleculaire criteria. In Noord-, Midden- en Zuid-Amerika wordt CL veroorzaakt door ten minste acht verschillende soorten Leishmania-species, voornamelijk uit de *L. (V.) braziliensis* en *L. (L.) mexicana*-complexen. In Eurazië en Afrika wordt CL veroorzaakt door vier soorten: *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica* en *L. infantum*. De parasiet worden overgedragen op de mens via de beet van de vrouwelijke zandvlieg die zich heeft gevoed op een geïnfecteerd zoogdier.

Leishmaniasis komt voornamelijk voor in tropische en subtropische gebieden en is endemisch in 88 landen. Ongeveer 90 procent van de gevallen komt voor in Afghanistan, Iran, Saoedi-Arabië, Syrië, Algerije, Brazilië en Peru. Volgens de WHO zijn er naar schatting jaarlijks 600.000 tot 1 miljoen nieuwe gevallen [17]. In de afgelopen decennia neemt de incidentie van CL duidelijk toe. Dit komt door verschillende factoren zoals landelijke en stedelijke migratie, ontwikkeling van nieuwe agro-industriële projecten, militaire operaties in endemische regio's en de beëindiging van het spuiten met insecticide.

Het klinisch beeld van CL varieert per endemische regio en hangt onder andere af welke species erbij betrokken is en van de immunestatus van de patiënt. Een laesie kan beginnen als een papeltje of een nodus, waarna ulceratie met of zonder korst kan optreden. Er is doorgaans geen pijn behalve bij een secundaire infectie. Een nodulaire lymfangitis wordt soms gezien. Met name bij infectie met *L. braziliensis* moet men bedacht zijn op verspreiding van de parasiet van de huid naar de slijmvliezen, waardoor de mucocutane vorm van leishmaniasis kan ontstaan.

De diagnose wordt in eerste instantie gesteld op het klinisch beeld bij iemand die een endemisch gebied heeft bezocht. Het is van belang de species te identificeren door middel van PCR. Bij histopathologisch onderzoek is het niet altijd mogelijk de parasiet aan te tonen, met name wanneer de laesie al langere tijd bestaat [19]. Er zijn slechts weinig gecontroleerde klinische onderzoeken gedaan naar de behandeling van CL. Veel behandelingen hebben een suboptimale effectiviteit. De behandeling is afhankelijk van de *Leishmania*-species, de geografische regio en de klinische presentatie.

In bepaalde gevallen van CL die in Eurazië en Afrika voorkomen, kunnen de laesies spontaan genezen zonder enige noodzaak van therapeutische interventie. Het risico op uitbreiding naar de mucosa is hier zeer klein. Lokale therapieën (thermotherapie, cryotherapie, intralesionaal antimoön) zijn goede opties zonder systemische effecten. Systemische behandelingen (azolen, miltefosine, antimoön, amfotericine B) worden vooral gebruikt voor meer uitgebreide gevallen [20]. In Noord-, Midden- en Zuid-Amerika wordt CL voornamelijk systemisch behandeld (vooral met antimoön en pentamidine-isethionaat), om genezing te bespoedigen of om mucocutane leishmaniasis te voorkomen. Pentamidine-isethionaat is de eerste keuze bij een infectie met *L.(V.) guyanensis*. In Suriname, waar *L.(V.) guyanensis* de meest voorkomende species is, wordt momenteel behandeld met twee intramusculaire injecties van 3 mg/kg in zeven dagen [21].

Referenties

1. Leder K, Torresi J, Libman MD, Cramer JP, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med*. 2013;201:158(6):456-68.
2. Dinolus JE, Dinolus JG. Present and future: Infectious tropical travel rashes and the impact of climate change *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;24:130:452-62.
3. Kluytmans-VandenBergh MFQ, Kluytmans JAJW. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: current perspectives. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12 (Suppl. 1):9-15
4. Li J, Liu L, Zhang H, et al. Severe problem of macrolides resistance to common pathogens in China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1181633.
5. Chène L, Morand JJ, Badell E, et al. CEDIPE Study Group. Cutaneous diphtheria from 2018 to 2022: an observational, retrospective study of epidemiological, microbiological, clinical, and therapeutic characteristics in metropolitan France. *Emerg Microbes Infect*. 2024;13(1):2408324.
6. Hoefler A, Seth-Smith H, Palma F, et al. *Corynebacterium diphtheriae* Outbreak in Migrant Populations in Europe. *N Engl J Med*. 2025;392:2334-45.
7. Mazoyer H, d'Anglejan E, Blumenthal N, et al. Cutaneous infections with *Corynebacterium diphtheriae* in France: A cohort study. *Infect Dis Now*. 2025;55(6):105109.
8. <https://ici.rivm.nl/richtlijnen/difterie>.
9. Arellano S, Soto D, Reeves MB, et al. *Ántrax cutáneo, último brote diagnosticado en Chile* [Cutaneous anthrax, the last outbreak diagnosed in Chile]. *Rev Chilena Infectol*. 2018;35(2):195-7.
10. Van den Enden E, Van Gompel A, Van Esbroeck. Cutaneous anthrax, Belgian traveler. *M. Emerg Infect Dis*. 2006;12(3):523-5.
11. anthrax | SwabID.
12. Faber WR, Arias-Bouda LM, Zeegelaar JE, et al. First reported case of *Mycobacterium ulcerans* infection in a patient from China. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94(3):277-9.
13. Faber WR, de Jong B, de Vries HJC, Zeegelaar JE, Portaels F. Buruli ulcer in traveler from Suriname, South America, to the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):497-9.
14. Walsh DS, Portaels F, Meyers WM. Buruli ulcer: Advances in understanding *Mycobacterium ulcerans* infection. *Dermatol Clin*. 2011;29(1):1-8.
15. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-\(mycobacterium-ulcerans-infection\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-(mycobacterium-ulcerans-infection)).
16. Phillips RO, Robert J, Abass KM, et al. Rifampicin and clarithromycin (extended release) versus rifampicin and streptomycin for limited Buruli ulcer lesions: a randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10232):1259-67.
17. Zeegelaar JE, Faber WR. Imported tropical infectious ulcers in travelers. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(4):219-32. Review.
18. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>.
19. Faber WR, Oskam L, van Gool T, et al. Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):70-4.
20. De Vries HJC, Schallig HD. Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(6):823-40.
21. Hu RV, Kent AD, Straetmans M, et al. Randomized controlled Non-Inferiority trial of 7 mg/kg pentamidine isethionate versus 4 mg/kg pentamidine isethionate for cutaneous leishmaniasis in Suriname. Hoofdstuk 2 proefschrift R.V. Hu.

Kweek voor diagnostiek naar cutane leishmaniasis: klassiek maar actueel

Markus Starink, Myrna Bouman, Sandra Menting, Caspar Hodiament, Katja de Jong, Michele van Vugt, Henry de Vries, Rens Zonneveld

Samenvatting

Naast microscopie en PCR hoort in vitro-kweek van *Leishmania*-parasieten uit klinische huidbiopsies van oudsher bij de diagnostiek van cutane leishmaniasis. Sinds de introductie van PCR verliest deze techniek aan terrein. Aan de hand van casuïstiek wordt in dit artikel geïllustreerd dat in vitro-kweek nog steeds actueel en zinvol is voor de dagelijkse praktijk.

Summary

In addition to microscopy and PCR, in vitro cultivation of *Leishmania* parasites from clinical skin biopsies has traditionally been an integral component of the diagnostic process for cutaneous leishmaniasis. Since the introduction of PCR, the use of this technique has declined. Through illustrative cases, this article demonstrates that in vitro cultivation remains pertinent and valuable in routine clinical practice.

Inleiding

Cutane leishmaniasis (CL) is een parasitaire infectieziekte veroorzaakt door protozoa van het genus *Leishmania*. CL presenteert zich klassiek met een of meerdere pijnloze ulcera, maar ook papels, noduli, erytheem, en plaques zijn beschreven [1]. Hierdoor is klinische herkenning van CL vaak lastig. Microbiologische bevestiging op een biopsie van de afwijking is dan ook noodzakelijk. Voor betrouwbare diagnostiek is het essentieel dat dit biopsie uit de rand van de afwijking wordt afgenomen, waar de parasieten zich manifesteren. Met lichtmicroscopie kunnen vervolgens amastigoten worden aangetoond in een met Giemsa gekleurd direct preparaat, maar deze methode heeft een matige sensitiviteit [2]. PCR is zeer sensitief, maar detecteert ook DNA zonder dat er nog

sprake is van een actieve infectie, wat de interpretatie bemoeilijkt [3]. Dit is problematisch, omdat primair therapiefalen en recidieven bij CL vaak voorkomen [1]. Het aantonen van levende *Leishmania*-parasieten na kweek van een biopsie in specifiek medium kan behulpzaam zijn in dit soort situaties. Persisterende groei van vitale parasieten uit succesvol behandelde laesies is slechts sporadisch beschreven [3]. De specificiteit van het aantonen van levende parasieten in een biopsie voor een actieve infectie is daarom aanmerkelijk hoger dan detectie van *Leishmania*-DNA. Een positieve kweek na behandeling kan het therapeutisch beleid dan ook ondersteunen. Dit werd onlangs geïllustreerd in een casus, waarin bij blijvende klachten groei van *Leishmania*-parasieten in nieuwe biopsies herhaaldelijk bewijs van een actieve infectie gaf [4]. In onze praktijk wordt standaard een tweede biopsie genomen om deze kweek uit te voeren, tegelijk met het biopsie voor microscopie en PCR. Hieronder presenteren wij drie casus die de toegevoegde waarde van kweek voor diagnose en follow-up van CL onderstrepen.

Amsterdam UMC, Amsterdam, afdeling Dermatologie, drs. M. Starink, dermatoloog, prof. dr. H.J.C. de Vries, dermatoloog; afdeling Medische Microbiologie & Infectiepreventie, ing. M. Bouman, analist parasitologie, drs. S. Menting, analist parasitologie, dr. C.J. Hodiament, arts-microbioloog, dr. R. Zonneveld, arts-microbioloog; Centrum voor Tropische Geneeskunde en Reizigersgeneeskunde, dr. H.K. de Jong, internist-infectioloog, prof. dr. M. van Vugt, internist-infectioloog.
Correspondentieadres: dr. R. Zonneveld
(r.zonneveld@amsterdamumc.nl).

Casus

Casus 1

De eerste casus betrof een man met sinds een paar jaar een langzaam uitbreidende ulceratieve nodus op het oor. In een eerder biopt van deze afwijking werden elders bij pathologisch onderzoek structuren verdacht voor *Leishmania*-amastigoten gezien. Met directe microscopie op een met Giemsa gekleurd preparaat van een nieuw biopt kon dit niet worden bevestigd. De aanwezigheid van *L. tropica* wordt wel aangetoond via 18S-PCR en mini-exon repeat amplicon-sequentieanalyse. Vanuit het tweede biopt dat werd geïncubeerd in het bifasische Evans' Modified Tobie's (EMT)-medium, groeiden na 15 dagen vitale promastigoten. De patiënt werd lokaal behandeld met cryotherapie en intralesionale injecties met meglumine-antimonaat. Hierop verbeterde het beeld, maar na een half jaar was nog geen volledige resolutie bereikt. Er werd besloten om langer af te wachten. Wederom vier maanden later persisteerde de afwijking en was ook een laesie op het andere oor ontstaan. De patiënt werd achtereenvolgens oraal met fluconazol en itraconazol behandeld, waarna klinische remissie van beide afwijkingen optrad. Helaas ontstonden er negen maanden later opnieuw klachten. Zowel directe microscopie als PCR op een nieuw biopt waren negatief. In EMT-medium met het tweede biopt waren na 19 dagen echter vitale promastigoten aantoonbaar. Sequentieanalyse van de gekweekte parasieten toonde wederom *L. tropica* aan. Er werd besloten om opnieuw oraal te behandelen, ditmaal met miltefosine.

Casus 2

De tweede casus betrof een man met een ulceratieve nodus onder het oor. Er werd een biopt afgenomen waarin met directe microscopie geen amastigoten werden gezien. PCR en sequentieanalyse lieten aanwezigheid van DNA van *L. braziliensis* zien. Eventuele mucosale lokalisaties van de oro-of nasofarynx werden door de KNO-arts uitgesloten. Drie maanden na presentatie werd een lokale behandeling via cryotherapie en intralesionaal meglumine-antimonaat gestart. Na zes maanden follow-up was de afwijking vrijwel volledig in remissie. Een jaar later presenteerde patiënt zich echter opnieuw met zwelling en ulceratie van de plek. Met directe microscopie werden in een nieuw biopt geen amastigoten gezien, terwijl PCR positief was. In EMT-medium met daarin

het tweede biopt waren echter na zes dagen vitale promastigoten aantoonbaar. Er werd opnieuw lokaal behandeld met meglumine-antimonaatinjecties met tot op heden gunstig resultaat.

Casus 3

Deze casus betrof een man met een ulcus op het scheenbeen. Elders werd met moleculaire diagnostiek vastgesteld dat er sprake was van een soort uit het *Leishmania* (*Viannia*)-subgenus. Volledige determinatie tot op speciesniveau was echter niet gelukt. Vier maanden voor presentatie in ons centrum werd hij systemisch behandeld met intraveneus liposomaal amfotericine B, om ook een potentiële *L. (V.) braziliensis*, met risico op mucocutane verspreiding, zo adequaat mogelijk te behandelen. Hierop ontwikkelde patiënt een milde nierfunctiestoornis. Bij presentatie was er nog steeds sprake van een groot ulcus. Microscopie en PCR lieten geen aanwijzingen voor CL zien in een nieuw biopt. In een banale kweek werd *Staphylococcus aureus* vastgesteld, waarna flucloxacilline werd gestart. Hierop verbeterde het beeld slechts matig. Na 21 dagen werden in het EMT-medium met het tweede biopt vitale *Leishmania*-promastigoten gevonden. Met PCR en sequentieanalyse van de gekweekte parasieten werd DNA van *L. (V.) lainsoni* aangetoond. Dit is een zeldzame sylvatische soort die bij mensen CL met een mild of zelfs self-limiting beloop lijkt te veroorzaken [5]. In overleg met de patiënt werd besloten tot afwachtend beleid, waarop het ulcus na twee maanden vanzelf heelde met littekenvorming.

Bespreking

Cutane leishmaniasis

Cutane leishmaniasis (CL) is de meest voorkomende klinische presentatie van leishmaniasis en komt endemisch voor in ten minste 100 landen in Azië, Afrika, Amerika en Europa [1]. Naar schatting worden jaarlijks meer dan twee miljoen mensen geïnfecteerd [1]. In Nederland wordt CL gezien als importziekte bij reizigers, migranten en militairen [6]. Omdat er momenteel geen surveillance bestaat, is de incidentie van geïmporteerde CL in Nederland niet goed bekend, maar waarschijnlijk gaat het om tientallen gevallen per jaar [7]. Van 2020 tot en met 2025 werden in het Amsterdam UMC meer dan 90 bevestigde gevallen geregistreerd, waarvan vier met mucosale betrok-

kenheid.

CL is een vectoroverdraagbare, meestal zoönotische, protozoaire infectieziekte. Vrouwelijke zandvliegen van de genera *Phlebotomus* en *Lutzomyia* dragen infectieuze *Leishmania*-promastigoten tijdens een bloedmaal over op de mens. Bij de mens differentiëren deze promastigoten zich voornamelijk in macrofagen tot strikt intracellulaire amastigoten, die zich door binaire deling voortplanten. Het klinisch beeld wordt bepaald door zowel de infecterende *Leishmania*-soort, als door de immuunrespons van de gastheer. Afhankelijk van deze immuunrespons kunnen ook zeldzame diffuse, gedissemineerde en recidiverende vormen van CL voorkomen. Wanneer de slijmvliezen van de oro- en/of nasofarynx zijn aangedaan, spreekt men van mucosale (ML) of mucocutane leishmaniasis (MCL). ML en MCL worden met name veroorzaakt door soorten uit het *Leishmania* (*Viannia*)-subgenus die voorkomen in Midden- en Zuid-Amerika, zoals *L. (V.) braziliensis*. Recent is aangetoond dat ML ook kan voorkomen bij *L. infantum*, die endemisch voorkomt in Zuid-Europa [8]. Dit is belangrijk, omdat *L. infantum* als verwekker van CL in Europese landen relatief vaak voorkomt [9]. Daarnaast is deze soort, samen met *L. donovani*, de veroorzaker van viscerale leishmaniasis (VL). Bij CL veroorzaakt door *L. infantum* bestaat daarom vaak zorg over disseminatie vanuit de huid naar de organen met VL als gevolg. Dit is slechts sporadisch beschreven bij immuungecompromitteerde patiënten en komt in de praktijk zeer zelden voor [10].

De plaats van in vitro-kweek van Leishmania-parasieten in de diagnostiek van CL

Het kweken van *Leishmania*-promastigoten is een klassieke techniek. *Leishmania* was de eerste humane parasiet die in 1904 succesvol in vitro werd gekweekt uit bloed afkomstig uit de milt van een patiënt. Na optimalisaties werd in 1908 het Novy-McNeal-Nicolle (NNN)-medium geïntroduceerd door Charles Nicolle [11]. Dit bifasische medium bestaat uit een agarlaag met konijnenbloed met voedingsstoffen en daarboven een vloeibare laag met supplementen voor de differentiatie van amastigoten tot promastigoten en voor hun replicatie [12]. Mede door de slechte beschikbaarheid van konijnenbloed van goede kwaliteit is dit medium door ons en anderen verlaten. Het bifasische EMT-medium, ontwikkeld in 1983, is gebaseerd op hetzelfde principe als het NNN-medium,

maar met paardenbloed [13]. Tussen 2021 en medio 2022 werd dit medium door het laboratorium voor klinische parasitologie van het Amsterdam UMC technisch en klinisch gevalideerd, waarna de *Leishmania*-kweek weer standaard kon worden uitgevoerd bij patiënten met een verdenking op CL.

Bifasische kweekmedia werden decennialang wereldwijd gebruikt voor de diagnostiek van alle vormen van leishmaniasis, maar hebben sinds de introductie van PCR aan terrein verloren [14]. Bovenstaande casuïstiek laat echter zien dat bij blijvende of hernieuwde klachten na behandeling van CL de PCR geen toegevoegde waarde heeft. In dit soort situaties is de kracht van een positieve kweek het meest uitgesproken. In casus 1 leverde een positieve kweek bewijs van actieve CL en primair therapiefalen. Uiteindelijk was dit zelfs het enige concrete bewijs van een recidief na langdurige en veelvuldige behandeling, zoals eerder beschreven [4]. Ook casus 2 toonde de toegevoegde waarde van kweek bij het aantonen van een recidief van CL door een virulente *Leishmania braziliensis*. In casus 3 duidde een positieve kweek op primair therapiefalen van systemische therapie. Bovendien werd in deze casus de infecterende soort definitief bepaald op de gekweekte parasieten, met grote relevantie voor het therapeutisch beleid. Deze casus laat ook zien dat een positieve kweek na behandeling niet altijd tot behandeling leidt.

Sinds de validatie van het EMT-medium was de kweek positief op nagenoeg 80 procent van de biopten van patiënten met cutane leishmaniasis in onze praktijk. Dit is redelijk in lijn met 83 procent gevoeligheid van het NNN-medium dat voorheen werd gebruikt in onze setting [6]. In biopten die in het kader van primair therapiefalen of een recidief werden afgenomen was de kweek in alle gevallen positief (n = 7). Bovendien kon in tien gevallen de infecterende soort alleen met amplicon-sequentieanalyse van DNA van gekweekte parasieten worden bepaald. Het merendeel van alle kweken was positief binnen de eerste of tweede week nadat deze werden ingezet, wat bijdraagt aan vlotte keuzes in het therapeutisch beleid. Wij benadrukken hierbij dat multidisciplinair overleg tussen arts-microbioloog, dermatoloog en internist-infectioloog, alsmede shared decision making met de patiënt, zeer nuttig kan zijn voor het beleid.

Concluderend is in vitro-kweek van *Leishmania*-parasieten nog steeds een actuele techniek met klinische relevantie. De techniek blijft een waardevolle

aanvulling op microscopie en PCR, kan helpen bij soortbepaling, en is in sommige gevallen ondersteunend als bewijs voor een actieve infectie en bepalend voor het therapeutisch beleid van CL. Daarnaast biedt de verscheidenheid aan gekweekte stammen een substraat voor fenotypische resistentiebepaling, kwaliteitsbewaking, validatie van moleculaire technieken, surveillance en wetenschappelijk onderzoek.

Referenties

1. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet*. 2018;392(10151):951-70. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31204-2.
2. de Vries HJC, Schallig HD. Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(6):823-40. doi: 10.1007/s40257-022-00726-8.
3. Mendonça MG, de Brito ME, Rodrigues EH, Bandeira V, Jardim ML, Abath FG. Persistence of leishmania parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? *J Infect Dis*. 2004;189(6):1018-23. doi: 10.1086/382135.
4. Kuijpers S, Zonneveld R, Siegenbeek van Heukelom ML, Goorhuis A, Starink MV. Ernstige mucocutane leishmaniasis bij een gezonde vrouw: leerpunten voor kliniek, diagnostiek en therapie. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venerologie*. 2024;34(5):14-7.
5. Corrêa JR, Brazil RP, Soares MJ. Leishmania (Viannia) lainsoni (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), a divergent Leishmania of the Viannia subgenus—a mini review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(6):587-92. doi: 10.1590/s0074-02762005000600014.
6. Bart A, van Thiel PP, de Vries HJ, Hodiament CJ, Van Gool T. Imported leishmaniasis in the Netherlands from 2005 to 2012: epidemiology, diagnostic techniques and sequence-based species typing from 195 patients. *Euro Surveill*. 2013;18(30):20544. doi: 10.2807/1560-7917.es2013.18.30.20544.
7. Molendijk EBD, Delfos NM, den Hartog WCE, Anten S. Koorts uit onverwachte hoek. *Tijdschr Infect*. 2019;14:188-193.
8. Guery R, Walker SL, Harms G, et al. Clinical diversity and treatment results in Tegumentary Leishmaniasis: A European clinical report in 459 patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(10):e0009863. doi: 10.1371/journal.pntd.0009863.
9. Van der Auwera G, Davidsson L, Buffet P, et al. Surveillance of leishmaniasis cases from 15 European centres, 2014 to 2019: a retrospective analysis. *Euro Surveill*. 2022;27(4):2002028. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.4.2002028
10. van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(4):286-99. doi: 10.1111/1469-0691.12556.
11. Nicolle CH. Culture du parasite du Bouton d'Orient. *C. R. Acad. Sci*. 1908;146:842-3.
12. Paun A. Culture of Cutaneous Leishmania from Skin Biopsy Specimens. *Curr Protoc*. 2022;2(2):e367. doi: 10.1002/cpz1.367.
13. Taylor AER, Baker JR. In vitro methods for parasite cultivation. Academic Press. 1987: p58.
14. Reithinger R, Dujardin JC. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. *J Clin Microbiol*. 2007;45(1):21-5. doi: 10.1128/JCM.02029-06

Diagnostisch stroomdiagram bij acute infectieuze diarree

Lisanne van Berkel, Maarten Heuvelmans, Jan Monkelbaan

Samenvatting

Acute infectieuze diarree veroorzaakt in Nederland en wereldwijd een grote ziektelast. Met het toenemend gebruik van PCR-panels als diagnosticum, is het van belang te weten welke verwekkers in een panel worden getest. Bij een negatieve uitslag moet aanvullend onderzoek worden ingezet. Het doel van deze publicatie is om de clinicus een ondersteunend stroomdiagram te bieden voor het diagnostisch proces bij volwassenen met acute infectieuze diarree.

PubMed werd doorzocht op richtlijnen, systemische reviews en meta-analyses over infectieuze diarree. Risicofactoren en symptomen werden geïdentificeerd, gecategoriseerd en verwerkt in een stroomdiagram.

Uit 22 artikelen werden verschillende risicofactoren voor acute infectieuze diarree geïdentificeerd. Risicofactoren zijn onder andere leeftijd, ingestie van gecontamineerd voedsel, contact met geïnfecteerde dieren of gecontamineerd water, reizen, enkele medicijnen, verblijf in een instelling en een aantal comorbiditeiten waaronder immuungecompromiteerde status. Naast risicofactoren kunnen ook niet-gastro-intestinale symptomen richting geven aan het identificeren van de verwekker.

Aanvullend testen boven op de gebruikelijke PCR-panels is nodig bij immuungecompromiteerden of bij een negatieve uitslag maar persisterende klachten. Het stroomdiagram uit dit artikel helpt de aanvrager om de juiste diagnostiek in de juiste situatie in te zetten.

Summary

Acute infectious diarrhoea causes a major burden of disease in the Netherlands and worldwide. PCR is increasingly used to identify faecal pathogens. It is important to know what pathogens are included in a PCR panel, to guide the clinician in additional testing when PCR results are negative. The aim of this study is to provide a flowchart of the diagnostic process of

infectious diarrhoea in adults to use in clinical practice. PubMed was searched for guidelines, systematic reviews, and meta-analyses regarding infectious diarrhoea. Several risk factors and symptoms were identified through the included literature. These risk factors and symptoms were categorised and used to create a flowchart of the diagnostic process of infectious diarrhoea.

Twenty-two articles were included. Risk factors that were identified include: age, ingestion of contaminated food, contact with infected animals or contaminated water, travelling, certain medication, stay in a hospital or institution, and different comorbidities. Furthermore, non-gastrointestinal symptoms can help to establish a differential diagnosis.

Additional testing beyond the usual PCR panels is necessary for immunocompromised individuals or for patients with a negative PCR-result but persistent symptoms. The provided flowchart helps clinicians to test patients appropriately.

Introductie

Acute diarree wordt gedefinieerd als dunne tot waterige ontlasting met een frequentie van minimaal drie keer per 24 uur, met een maximale duur van veertien dagen [1]. Acute infectieuze diarree ten gevolge van een gastro-enteritis wordt meestal veroorzaakt door virale, bacteriële of soms parasitaire pathogenen, opgelopen

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Interne Geneeskunde, drs. L. van Berkel, aios interne geneeskunde. Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Medische Microbiologie, drs. M. Heuvelmans, arts-microbioloog. Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, drs. J.F. Monkelbaan, MDL-arts. Correspondentieadres: drs. L. van Berkel (lisannevanberkel@gmail.com).

door gecontamineerd voedsel, gecontamineerd water of contact met geïnfecteerde dieren of mensen. Infectieuze diarree komt vaker voor na reizen [1-4]. In Nederland waren in 2019 ongeveer 4,9 miljoen geregistreerde cases met gastro-enteritis, waarvan er circa 22.000 werden opgenomen in het ziekenhuis [5]. In de klinische praktijk blijkt dat ongeveer 60 procent van de fecesmonsters die worden ingestuurd voor *polymerase chain reaction* (PCR) niet zinvol is, bijvoorbeeld omdat de patiënt geen diarree had of omdat een feces-PCR werd ingezet bij diarree die ontstaan was na minimaal twee dagen ziekenhuisopname [6]. Het toenemend gebruik van PCR-panelen als diagnosticum bij diarree kan ertoe leiden dat de aanvrager minder bewust is van de pathogenen die getest worden. Een negatieve uitslag kan leiden tot onterechte geruststelling. Persistierende klachten brengen de clinicus in een diagnostisch en therapeutisch dilemma. Een ondersteunend algoritme kan helpen in het diagnostische proces bij acute infectieuze diarree. Het diagnostisch stroomdiagram in dit artikel kan in de klinische praktijk worden gebruikt om gerichte diagnostiek te doen naar de meest voorkomende oorzaken van acute infectieuze diarree bij volwassenen.

Methode

Er werd op PubMed gezocht naar richtlijnen, systemische reviews en meta-analyses over (begeleidende) symptomen en risicofactoren van infectieuze diarree. Er werd geen datumfilter gebruikt. De volgende Engelse zoektermen werden gebruikt: 'diarrhoea', 'gastroenteritis', 'acute', 'infectious', 'etiology', 'guideline', 'systematic review', 'meta-analysis'. Exclusiecriteria waren: artikelen die alleen over kinderen gaan, artikelen die geen beschrijving gaven van symptomen of risicofactoren van individuele verwekkers van diarree, artikelen over weersomstandigheden als risicofactor voor diarree, artikelen die alleen over verwekkers van pandemieën (bijvoorbeeld COVID-19) gaan en artikelen die niet in het Nederlands of Engels beschikbaar waren. Na het verzamelen van de literatuur werden symptomen en risicofactoren van acute diarree geïdentificeerd, gecategoriseerd en verwerkt in een stroomdiagram.

Resultaten

De PubMed-search leverde 1458 artikelen op die

werden gepubliceerd tot en met 31 december 2024. Uiteindelijk werden 22 bruikbare artikelen geïncludeerd (zie *figuur 1*) [1-4,7-24].

De volgende risicofactoren werden geïdentificeerd: gecontamineerd voedsel, contact met besmette dieren of gecontamineerd water, reizen, ziekenhuisopname, verblijf in een zorginstelling, kinderopvang, dagopvang, medicamenten en comorbiditeiten zoals immuungecompromitteerde status, inflammatoire darmziekten (IBD) en nierziekten.

De risicofactoren en begeleidende symptomen werden gecategoriseerd en overzichtelijk verwerkt in een stroomdiagram (zie *figuur 2*). De categorieën worden hierna separaat besproken.

Gecontamineerd voedsel

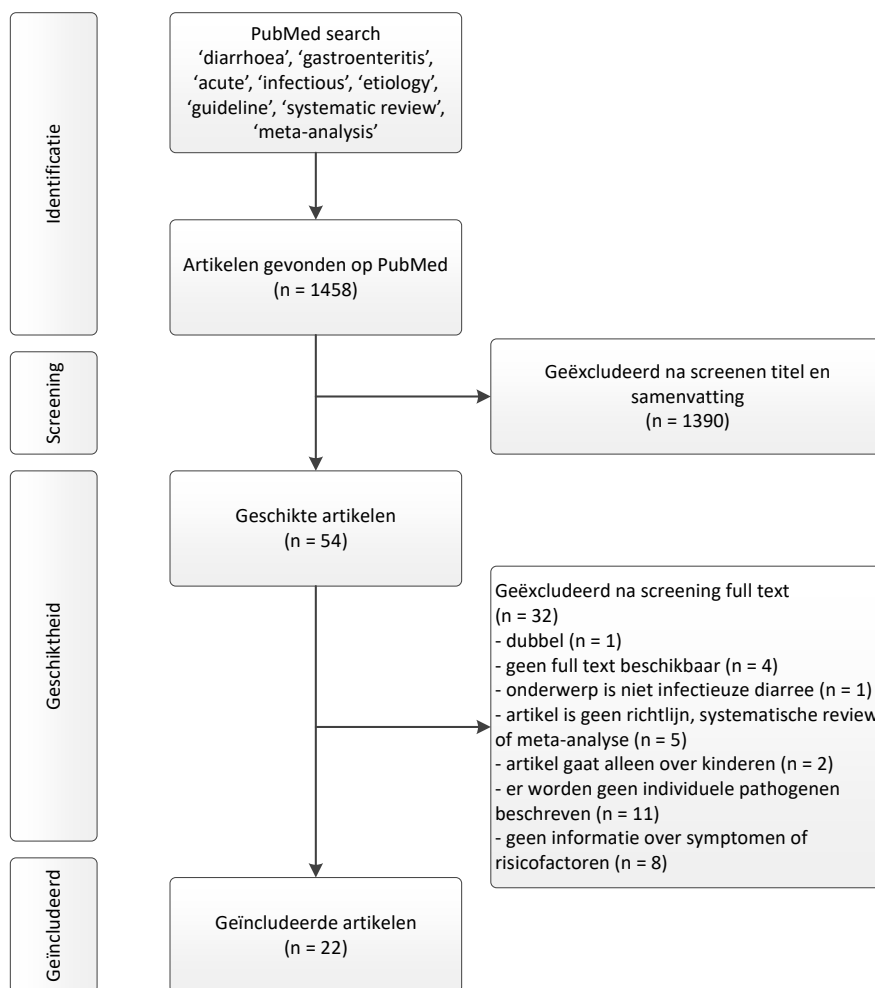
De volgende pathogenen werden geassocieerd met bepaalde voedingsmiddelen: *Bacillus cereus*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Clostridium perfringens*, *Coxiella burnetii*, *Enterotoxigene E. coli* (ETEC), *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium bovis*, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella*, *Shigella*, *S. aureus*, *Shigatoxine-producerende E. coli* (STEC), *Vibrio*-species, *Yersinia enterocolitica*, hepatitis A, norovirus, *Cryptosporidium* en *Cyclospora* (zie *tabel 1*). *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* en *S. aureus* veroorzaken een toxinegemedieerde voedselvergiftiging.

Contact met dieren of water

Blootstelling aan huisdieren met diarree kan leiden tot infecties met *Campylobacter* en *Yersinia*. Contact met jong gevogelte of reptielen is geassocieerd met nontyphi *Salmonella*. Een bezoek aan een (kinder)boerderij of dierentuin is geassocieerd met *Campylobacter*, STEC en *Cryptosporidium* [1,2]. *Campylobacter* is ook geassocieerd met contact met vee in ontwikkelingslanden [1].

Zwemmen in, drinken van of overstromingen met gecontamineerd water kan infecties met *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, STEC, *Plesiomonas shigelloides*, *Vibrio*-species, norovirus, rotavirus, sapovirus, *Cryptosporidium* en *Giardia* veroorzaken [1,19,25]. Opvallend genoeg werd *Aeromonas* in de geïncludeerde literatuur niet als verwekker van acute infectieuze diarree genoemd, terwijl dit in de klinische praktijk wel wordt gezien.

Figuur 1. Selectie van artikelen



Reizen

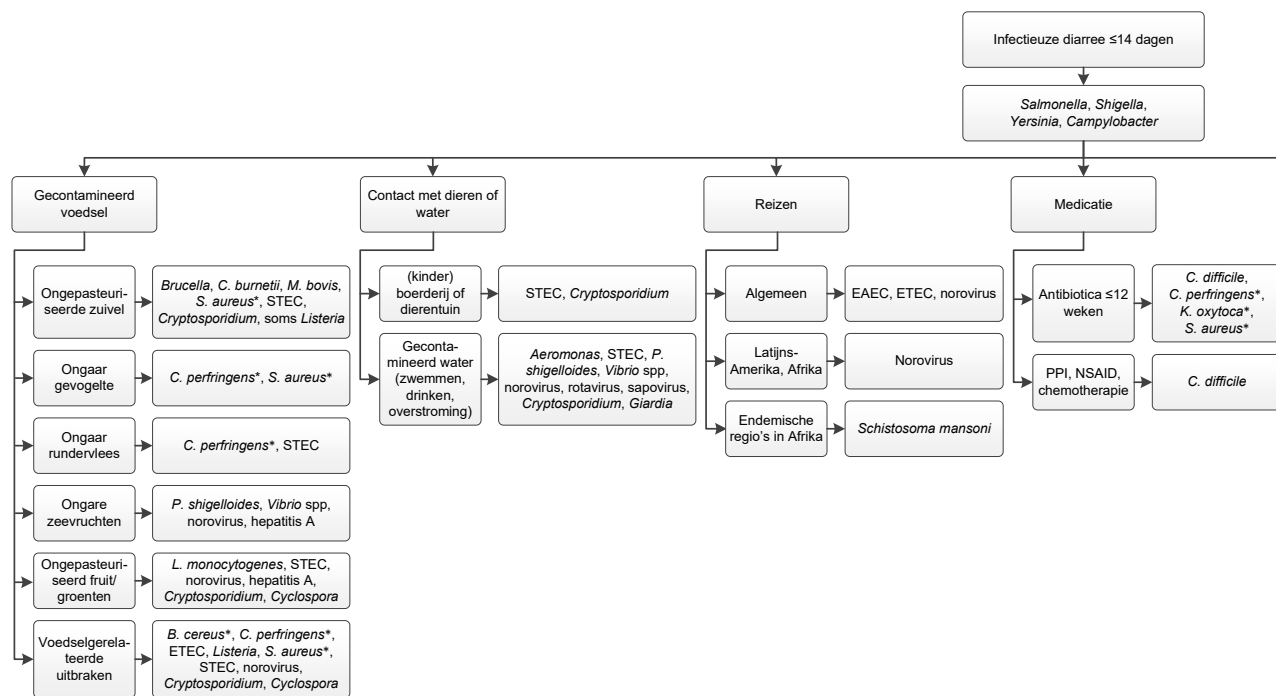
ETEC en entero-aggregatieve *E. coli* (EAEC) zijn de meest voorkomende verwekkers die worden gevonden bij patiënten met reizigersdiarree [1,4,16]. *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* en norovirus worden ook vaak gezien als oorzaak van reizigersdiarree [4]. *Campylobacter* is vaker de oorzaak van diarree in Azië dan in Afrika en Latijns-Amerika [4,16]. Norovirus is daarentegen vaker de oorzaak van diarree in Latijns-Amerika en Afrika vergeleken met Azië [4]. *Giardia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis* en *Entamoeba histolytica* komen minder vaak voor in Westerse landen

en veroorzaken meestal chronische diarree, maar worden wel bij 2 tot 10 procent van de patiënten met acute diarree gevonden [1,4]. *Schistosoma mansoni* kan bloederige diarree veroorzaken bij reizigers die in endemische gebieden in Afrika zijn (geweest) [10]. Hoewel malaria in de geïnccludeerde literatuur niet wordt genoemd, wordt deze in de klinische praktijk wel gezien bij patiënten met acute infectieuze diarree.

Ziekenhuisopname en verblijf in een zorginstelling

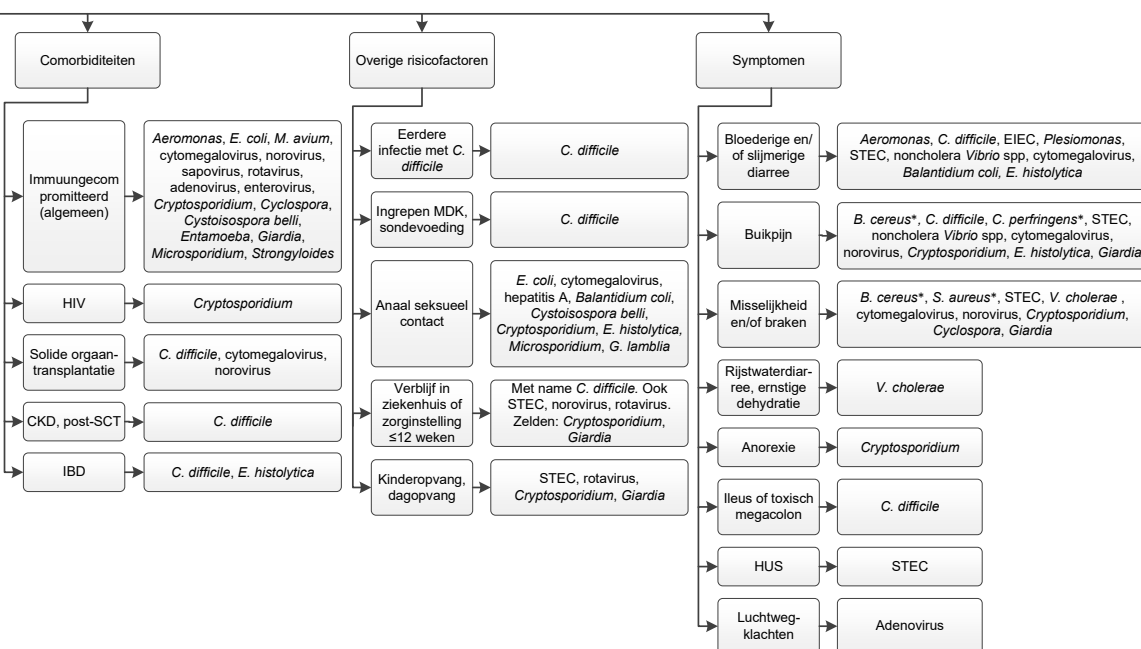
Enkele verwekkers van acute infectieuze diarree worden, onafhankelijk van de lichamelijke conditie van de patiënt, geassocieerd met acquisitie of uitbraken

Figuur 2. Stroomdiagram voor diagnostiek bij acute infectieuze diarree.



* = toxinegemedieerd.

EIEC = entero-invasieve *E. coli*, ETEC = enterotoxigene *E. coli*, STEC = Shigatoxine-producerende *E. coli* (inclusief enterohemorragische *E. coli*), HUS = hemolytisch uremisch syndroom.



Tabel 1. Voedsel geassocieerd met verwekkers van infectieuze diarree

Voedsel	Bacteriën	Virussen	Protozoa
Ongepasteuriseerde melk of zuivelproducten [1,7,25]	<i>Brucella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Mycobacterium bovis</i> , <i>S. aureus</i> *, <i>Salmonella</i> , STEC, <i>Yersinia enterocolitica</i> , soms <i>Listeria</i>		<i>Cryptosporidium</i>
Rauw of ongaar vlees van gevogelte [1,7,25]	<i>C. perfringens</i> *, <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>S. aureus</i> *		
Rauw of ongaar rundervlees [1,7,25]	<i>C. perfringens</i> *, <i>Salmonella</i> , STEC		
Rauw of ongaar varkensvlees [7,25]	<i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i>		
Rauwe of ongaar eieren [1,7,25]	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>		
Rauwe of ongaar zeevruchten [1,3,7,9,25]	<i>Plesiomonas shigelloides</i> , <i>Vibrio</i> -species, soms <i>Salmonella</i>	Norovirus, hepatitis A	
Ongepasteuriseerd fruit of groenten [7,9,25]	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella</i> , STEC	Norovirus, hepatitis A	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i>
Voedselgerelateerde uitbraak [1,9,25]	<i>Bacillus cereus</i> *, <i>C. perfringens</i> *, <i>Campylobacter</i> , ETEC, <i>Listeria</i> , <i>S. aureus</i> *, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , STEC, <i>Yersinia</i>	Norovirus	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i>

* = toxinegemedieerd. ETEC = enterotoxigene *E. coli*, STEC = Shigatoxine-producerende *E. coli* (inclusief enterohemorragische *E. coli*).

(vervolg van pagina 37)

in zorginstellingen. Het grootste deel van *C. difficile*-infecties is zorggerelateerd [1-3,13,17]. Ongeveer 65 procent van alle *C. difficile*-infecties begint tijdens of binnen twaalf weken na verblijf in een ziekenhuis of zorginstelling. Hoe langer het verblijf, hoe groter de kans op *C. difficile*. Ongeveer 82 procent van de infecties met *C. difficile* buiten het ziekenhuis is geassocieerd met een recent poliklinisch bezoek aan een ziekenhuis of zorginstelling [13]. Naast *C. difficile* worden infecties met *Shigella*, STEC, norovirus, rotavirus, *Cryptosporidium* en *Giardia* ook vaker gezien bij patiënten in ziekenhuizen of

zorginstellingen [25]. Anderzijds is de opbrengst van fecesonderzoek bij patiënten bij wie diarree ontstaat vanaf drie dagen na opname erg laag, als er wordt ingezet op het kweken van *Campylobacter*, *Salmonella* en *Shigella* of het vinden van wormeieren en parasieten via microscopie [3,16].

Kinderopvang en dagopvang

Het bezoek aan of werken in een kinderopvang of dagopvang is geassocieerd met infecties veroorzaakt door *Shigella*, STEC, rotavirus, *Cryptosporidium* en *Giardia* [25].

Medicatie

Het gebruik van protonpompremmers, NSAID's,

chemotherapie en recent gebruik van antibiotica (in de laatste 12 weken) zijn risicofactoren voor een (recidiverende) infectie met *C. difficile* [1,11,13,14,17,21,23]. Met name derde- en vierdegeneratie cefalosporinen, fluorochinolonen, carbapenems, clindamycine, amoxicilline en amoxicilline/clavulaanzuur leiden tot een hoger risico op *C. difficile*-infecties [13]. Hoewel er een beperkt aantal studies beschikbaar is, worden *C. perfringens*, *Klebsiella oxytoca* en *S. aureus* ook geassocieerd met antibioticagebruik door verarming van de flora en toename van deze toxineproducerende pathogenen [21].

Comorbiditeiten

Patiënten met IBD, met name colitis ulcerosa, patiënten met een chronische nierfunctiestoornis, patiënten die een stamceltransplantatie hebben ondergaan en immuungecompromitteerde patiënten hebben een groter risico op infecties met *C. difficile* [13,14,24]. Immuungecompromitteerde patiënten, inclusief ontvangers van een orgaantransplantatie, patiënten met langdurig of hoog gedoseerd steroïd-gebruik en patiënten met hiv, hebben een hoger risico op infecties met *Aeromonas*-species, *Campylobacter*, *E. coli*, *Mycobacterium avium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, cytomegalovirus, norovirus, sapovirus, rotavirus, adenovirus, enterovirus, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Cystoisospora*, *Entamoeba*, *Giardia*, *Microsporidium* en *Strongyloides* [1,8,10,13-15,18,20,22,23,25]. Ontvangers van orgaantransplantaties hebben een algeheel verhoogd infectierisico, in het bijzonder op infecties met *C. difficile*, cytomegalovirus en norovirus [15]. Patiënten met hiv hebben met name een hoger risico op infecties met *Cryptosporidium*, inclusief een ernstiger en geprotraheerd beloop van de ziekte [8,12].

Patiënten met hemochromatose of een hemoglobinopathie hebben een hoger risico op infecties met *Salmonella* en *Yersinia enterocolitica* [25].

Overige risicofactoren

Een leeftijd van boven de 65 jaar en eerdere infecties met *C. difficile* zijn prognostische factoren voor recidiverende *C. difficile*-infecties [13,14]. Ouderen hebben een hoger risico op *Salmonella*-infecties [1]. Ingrepen aan het maag-darmkanaal en manipulatie door middel van sondevoeding zijn risicofactoren voor een *C. difficile*-infectie [13]. Patiënten die anale seks

hebben, hebben een hoger risico op infecties met *Campylobacter*, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, cytomegalovirus, hepatitis A, *Balantidium coli*, *Cystoisospora belli*, *Cryptosporidium*, *E. histolytica*, *Microsporidium* en *Giardia lamblia*, waarbij een proctocolitis door het cytomegalovirus voornamelijk bij immuun-gecompromitteerden voorkomt [2,23].

Symptomen

De volgende pathogenen geven specifieke begeleidende symptomen, naast alleen diarree: *Aeromonas*, toxinen van *Bacillus cereus*, *Campylobacter*, *C. difficile*, toxinen van *C. perfringens*, EIEC, *Plesiomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, toxinen van *S. Aureus*, STEC, *Yersinia*, *Vibrio*-species, adenovirus, cytomegalovirus, norovirus, *Balantidium coli*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *E. histolytica* en *Giardia*. De specifieke begeleidende symptomen zijn weergegeven in tabel 2. Koorts als symptoom van infectieuze gastro-enteritis is geassocieerd met meer invasieve pathogenen, zoals *Campylobacter*, *C. difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* en *E. histolytica*, en het cytomegalovirus [1,20,25].

Discussie

Dit artikel geeft een overzicht van de risicofactoren en symptomen passend bij verwekkers van acute infectieuze diarree. Dit helpt de aanvrager bij het uitvoeren van gerichte diagnostiek bij volwassenen met acute infectieuze diarree. De verschillende risicofactoren voor acute infectieuze diarree zijn onder andere leeftijd, ingestie van gecontamineerd voedsel, contact met geïnfecteerde dieren of gecontamineerd water, reizen, medicatie, verblijf in een instelling en een aantal comorbiditeiten. Naast de genoemde risicofactoren kunnen ook niet-gastro-intestinale symptomen richting geven aan het identificeren van de verwekker. Deze symptomen variëren van reactieve artritis of luchtwegklachten tot een hemolytisch uremisch syndroom of het guillain-barré-syndroom. In de huidige tijd is PCR een hoeksteen van diagnostiek naar verwekkers, vanwege de hoge accuratesse en de snelle doorlooptijd. In tegenstelling tot een feceskweek waarbij meerdere verwekkers kunnen worden gevonden, is de gekozen target in de PCR-techniek zeer specifiek waardoor deze techniek geen bijvangst heeft van andere verwekkers. Het is om deze reden dat PCR wordt ingezet in panels voor diverse veelvoorkomende verwekkers. Door het standaard

Tabel 2. Overzicht van symptomen, naast diarree, veroorzaakt door verschillende pathogenen

Symptomen	Bacteriën	Virussen	Protozoa
Bloederige en/of slijmerige diarree [1,3,4,10,15,17,20,25]	<i>Aeromonas</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>C. difficile</i> , EIEC, <i>Plesiomonas</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , STEC, <i>Yersinia</i> , non-cholera <i>Vibrio</i> species	Cytomegalovirus	<i>Balantidium coli</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> ,
Buikpijn [1,3,12,15,18,20,25]	<i>B. cereus</i> *, <i>Campylobacter</i> , <i>C. difficile</i> , <i>C. perfringens</i> *, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , STEC, <i>Yersinia</i> , noncholera <i>Vibrio</i> species	Cytomegalovirus, norovirus	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia</i>
Misselijkheid en/of braken [1,3,4,8,20,25]	<i>Bacillus cereus</i> *, <i>S. aureus</i> *, <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , STEC, <i>Yersinia</i> , <i>Vibrio cholerae</i>	Cytomegalovirus, norovirus	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Giardia</i>
Rijstwaterdiarree, ernstige dehydratie	<i>Vibrio cholerae</i>		
Verminderde eetlust [12]			<i>Cryptosporidium</i>
Ileus of toxisch megacolon [13,14]	<i>C. difficile</i>		
Hemolytisch uremisch syndroom [1,3,10,25]	STEC		
Ontwikkeling of verergering van guillain-barrésyndroom [1,3]	<i>Campylobacter</i>		
Luchtwegklachten [1]		Adenovirus	
Reactieve artritis [10,17]	<i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>		

* = toxinegedieerd.

EIEC = entero-invasieve *E. coli*, ETEC = enterotoxigene *E. coli*, STEC = *Shigatoxine*-producerende *E. coli* (inclusief enterohemorragische *E. coli*)

kiezen van een PCR-panel bij acute infectieuze diarree komt de relatie tussen klachten en verwekker minder op de voorgrond te staan. Het dilemma ontstaat wanneer het PCR-panel negatief terugkomt, maar de patiënt persisterend klachten heeft. Het is dan nodig om aanvullend gerichte diagnostiek te doen [26]. Ook zou het van meerwaarde zijn om bij de initiële analyse een gestructureerde keuze te maken voor welke verwekkers worden ingezet. Gerichte diagnostiek bij aanvang of aanvullend testen bij een negatief PCR-panel heeft waarde bij de toenemende immuuncompromitteerde populatie en is daarnaast van epidemiologisch belang, zodat voedselgerelateerde uitbraken met zeldzamere verwekkers niet onopgemerkt blijven. In de praktijk is het moeilijk om met standaard PCR-panels gericht diagnostiek aan te vragen bij verdenking op infectieuze diarree. Het is gemakkelijk een tweedeling te maken tussen infectieuze diarree gerelateerd aan instellingen, waarbij alleen getest wordt op *C. difficile* en virussen, versus niet-instelling-gerelateerde infectieuze diarree waarbij kan worden volstaan met testen op *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* en *Yersinia enterocolitica*. Sommige klinici en artsen-microbioloog kiezen er om die reden voor om bacteriële verwekkers niet te testen wanneer iemand reeds enige tijd is opgenomen. Het stroomdiagram in dit artikel (figuur 2) ondersteunt de aanvrager in het gericht aanvragen van aanvullende diagnostiek, waarbij specifieke symptomen of risicofactoren leiden tot een differentiaaldiagnose van verwekkers van acute infectieuze diarree. Het is voor de aanvrager van belang om te weten dat niet alle verwekkers van infectieuze diarree onderdeel zijn van het institutioneel screenend PCR-panel. *Yersinia pseudotuberculosis*, *Plesiomonas shigelloides*, *Vibrio* spp en *Aeromonas* spp zijn niet zonder meer aanwezig in PCR-panels en vereisen specifieke kweek. Hetzelfde geldt ook voor onderzoek naar parasieten, waarvan in Nederland geadviseerd wordt om bij gebrek aan een reisanamnese minimaal te testen voor *Giardia* en *Cryptosporidium*. Hiervoor geldt dat bij het niet vinden van een verwekker, men niet moet vergeten dat microscopie van feces ook een optie is. Aanvullende diagnostiek naar parasieten is uitsluitend nuttig bij aanhoudende klachten of een passende reisanamnese. De aanvrager kan ondersteund worden door het microbiologisch laboratorium door een volledige aanvraag met klinische gegevens te sturen zodat er door het microbiologische

laboratorium gerichte diagnostiek kan worden ingezet [26].

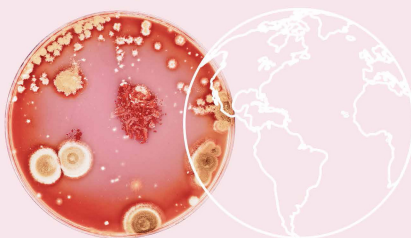
Concluderend is het stroomdiagram in dit artikel een overzichtelijk diagnostisch hulpmiddel om de aanvrager te helpen de juiste diagnostiek in de juiste situatie in te zetten. Ook bij aanvullende testen die nodig zijn bij immuuncompromitteerden of bij een negatieve uitslag maar persisterende klachten, kan dit stroomdiagram behulpzaam zijn. Het stroomdiagram is gericht op de meest voorkomende situaties en is niet uitputtend bij pandemieën of specifieke reisgebieden. Het belang van aanvullende klinische informatie door de clinicus kan niet voldoende worden benadrukt.

Referenties

1. Farthing M, Salam MAM, Lindberg G, et al. Acute diarrhea in adults and children: A global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. J Clin Gastroenterol. 2013;47:12-20. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31826df662>.
2. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. 2017;65:1963-73. <https://doi.org/10.1093/cid/cix959>.
3. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis. Off Publ Infect Dis Soc Am. 2001;32:331-51. <https://doi.org/10.1086/318514>.
4. DuPont HL. Systematic review: the epidemiology and clinical features of travellers' diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30:187-96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04028.x>.
5. Lagerweij G, Pijnacker R, Friesema I, et al. Disease burden of food-related pathogens in the Netherlands, 2019. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2020. <https://doi.org/10.21945/RIVM-2020-0117>.
6. O'Neal M, Murray H, Dash S, et al. Evaluating appropriateness and diagnostic stewardship opportunities of multiplex polymerase chain reaction gastrointestinal testing within a hospital system. Ther Adv Infect Dis. 2020;7:2049936120959561. <https://doi.org/10.1177/2049936120959561>.
7. Ferrari RG, Rosario DKAA, Cunha-Neto A, et al. Worldwide epidemiology of Salmonella serovars in animal-based foods: A meta-analysis. Appl Environ Microbiol. 2019;85:1-21. <https://doi.org/10.1128/AEM.00591-19>.
8. Ahmadvour E, Safarpour H, Xiao L, et al. Cryptosporidiosis in HIV-positive patients and related risk factors: A systematic review and meta-analysis. Parasite Paris Fr 2020;27:27. <https://doi.org/10.1051/parasite/2020025>.
9. Hardstaff JL, Clough HE, Lutje V, et al. Foodborne and Food-Handler Norovirus Outbreaks: A Systematic Review. Foodborne Pathog Dis. 2018;15:589-97. <https://doi.org/10.1089/fpd.2018.2452>.
10. Pfeiffer ML, DuPont HL, Ochoa TJ. The patient presenting with acute dysentery—a systematic review. J Infect. 2012;64:374-86. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.01.006>.
11. Permpalung N, Upala S, Sanguankeo A, et al. Association between NSAIDs and Clostridium difficile-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2016;2016:7431838. <https://doi.org/10.1155/2016/7431838>.

12. Kalantari N, Ghaffari S, Bayani M. *Cryptosporidium* spp. infection in Iranian children and immunosuppressive patients: A systematic review and meta-analysis. *Casp J Intern Med*. 2018;9:106-15. <https://doi.org/10.22088/cjim.9.2.106>.
13. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018;66:e1-48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>.
14. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;20 Suppl 2:1-26. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12418>.
15. Angarone M, Snyderman DR. Diagnosis and management of diarrhea in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13550. <https://doi.org/10.1111/ctr.13550>.
16. Bos JC, Schultz C, Vandenbroucke-Grauls CMJ, et al. Optimising antibiotic policies in the Netherlands. IX. SWAB guidelines for antimicrobial therapy in adults with acute infectious diarrhoea. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:1116-22.
17. Loogman MCM, Bouma M, Burgers JS. [Practice guideline on "Acute diarrhoea" from the Dutch College of General Practitioners]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158:A8659.
18. Kosik-Bogacka D, Łanocha-Arendarczyk N, Korzeniewski K, et al. *Cryptosporidium* spp. Infection in Adult Kidney Transplant Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2024;13:6395. <https://doi.org/10.3390/jcm13216395>.
19. Shirmohammadi Yazdi M, Ardalan MA, Hosseini M, et al. Infectious Diarrhea Risks as a Public Health Emergency in Floods; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2024;12:e46. <https://doi.org/10.22037/aaem.v12i1.2284>.
20. Zais IE, Sirotti A, Iesari S, et al. Human cytomegalovirus related gastrointestinal disease after kidney transplantation: A systematic review. *Clin Transplant*. 2024;38:e15218. <https://doi.org/10.1111/ctr.15218>.
21. Motamedi H, Fathollahi M, Abiri R, et al. A worldwide systematic review and meta-analysis of bacteria related to antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients. *PLOS ONE* 2021;16:e0260667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260667>.
22. Ramezanzadeh S, Beloukas A, Sattar MT, et al. Global Burden of *Cyclospora cayentanensis* Infection and Associated Risk Factors in People Living with HIV and/or AIDS 2020.
23. De Vries HJC, Nori AV, Kiellberg Larsen H, et al. 2021 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1434-43. <https://doi.org/10.1111/jdv.17269>.
24. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021;15:879-913. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab052>.
25. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017;65:e45-80. <https://doi.org/10.1093/cid/cix669>.
26. Rijsman LH, Monkelbaan JF, Kusters JG. Clinical consequences of polymerase chain reaction based diagnosis of intestinal parasitic infections. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:1808-15. <https://doi.org/10.1111/jgh.13412>.

RINKE VAN DEN BRINK



DE SLUIPENDE PANDEMIE

OVER TOENEMENDE ANTIBIOTICARESISTENTIE,
FALENDE ZORGSYSTEMEN EN DE NOODZAAK
VAN WERELDWIJDE SAMENWERKING

DE GEUS

Rinke van den Brink, De sluipende pandemie. Over toenemende antibioticaresistentie, falende zorgsystemen en de noodzaak van wereldwijde samenwerking.

Uitgeverij De Geus, Amsterdam 2025. ISBN: 9789044551112. Prijs: € 34,99.

<https://libris.nl/singeluitgeverijen/a/rinke-van-den-brink/de-sluipende-pandemie/>

501631989#paperback-9789044551112.

PROMOTIES

7 januari 2026 - I. Visser

West Nile virus pathogenesis
Promotor: prof. dr. M.P.G. Koopmans
Copromotor: dr. B.H.G. Rockx
Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience

20 januari 2026 - K. van der Ploeg

Microbial Safety in Gastrointestinal Endoscopy
Promotoren: prof. dr. M.J. Bruno
en prof. dr. M.C. Vos
Copromotoren: dr. J.A. Severin
en dr. B.C.G.C. Mason-Slingerland
Erasmus MC Rotterdam, afd. Maag-, Darm en
Leverziekten en afd. Medische Microbiologie &
Infectieziekten

27 januari 2026 - J. Ma

Identification of novel antifungal agents for
eumycetoma via an open drug discovery approach
Promotoren: dr. W.W.J. van de Sande
en prof. dr. A. Verbon
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische
Microbiologie & Infectieziekten

10 februari 2026 - W.R. Miellet

Diagnostic Utility of Saliva in Molecular Carriage
Surveillance of Vaccine-Targeted Bacterial
Pathogens: A Spitting Image
Promotoren: prof. dr. E.A.M. Sanders en
prof. dr. D. Bogaerts
Copromotoren: dr. K. Trzciński
en dr. R. Mariman
UMC Utrecht, afd. Immunologie en infectieziekten

26 februari 2026 - M.R. Inklaar

Complementing the fight against malaria
Promotor: prof. dr. J.T. Bousema
Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische
Microbiologie

5 maart 2026 - B. van den Broek

Complement-mediated susceptibility to
meningococcal infection, the importance of
vaccination and host-based diagnostics
Promotoren: prof. dr. M.I. de Jonge
en prof. dr. R. de Groot
Copromotoren: dr. J.D. Langereis
en dr. M. van der Flier
Radboud UMC Nijmegen,
afd. Laboratorium Medische Immunologie

17 maart 2026 - M. Konings

MycetOMICS: Leveraging an omics-based approach
to enhance diagnostics, treatment, and our
understanding of mycetoma
Promotoren: dr. W.W.J. van de Sande
en prof. dr. A. Verbon
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische
Microbiologie & Infectieziekten

9 april 2026 - K.S. Hensley

Colliding pandemics and how to end them. Working
towards a cure for HIV whilst navigating HIV care
during the COVID-19 pandemic
Promotor: prof. dr. B.J.A. Rijnders
Copromotor: dr. C. Rokx
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische
Microbiologie & Infectieziekten

17 april 2026 - E. Verheij

Growing Old and Frail with HIV

Promotoren: prof. dr. P. Reiss en

prof. dr. M.F. Schim van der Loeff

Copromotor: dr. F.W.N.M. Wit

Amsterdam UMC, afd. Global Health

7 mei 2026 - S. Omerelfarouk Abdalgaffar Osman

Plant-Derived and Inspired Synthetic Molecules with Dual-Spectrum Activity: A Promising Avenue for Mycetoma Drug Discovery

Promotoren: dr. W.W.J. van de Sande,

prof. dr. A. Verbon en prof. dr. S.A. Khalid

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische

Microbiologie & Infectieziekten

28 mei 2026 - H. Zhu

Mycoplasmataceae-associated infection and inflammation in the respiratory tract in children

Promotor: prof. dr. A.M.C. van Rossum

Copromotor: dr. W.W.J. Unger

Erasmus MC Rotterdam, afd. Lab

Kindergeneeskunde

17 juni 2026 - A.C. Büchler

The cycle of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the healthcare setting

Promotor: prof. dr. M.C. Vos

Copromotoren: dr. A.F. Voor in 't holt en

dr. J.A. Severin

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische

Microbiologie & Infectieziekten

8 juli 2026 - C.P. Haanappel

Tackling nosocomial transmission of pathogenic microorganisms.

Infection control challenges and solutions

Promotor: prof. dr. M.C. Vos

Copromotoren: dr. J.A. Severin

en dr. A.F. Voor in 't holt

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische

Microbiologie & Infectieziekten

AFSCHIEDSREDE

5 juni 2026 - Prof. dr. P.H.M. Savelkoul

Hoogleraar Medische Microbiologie aan

Maastricht UMC+, Maastricht

Titel rede: "Over grenzen"

Maastricht UMC+, afd. Medische Microbiologie, Infectieziekten en Infectiepreventie.



Te beluisteren via de reguliere podcastkanalen

Binnenkort online: een interview met Bert Mulder over de externalisatie
van microbiologische laboratoria

Dit blad is uitgegeven door
de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
maart 2026
www.nvmm.nl