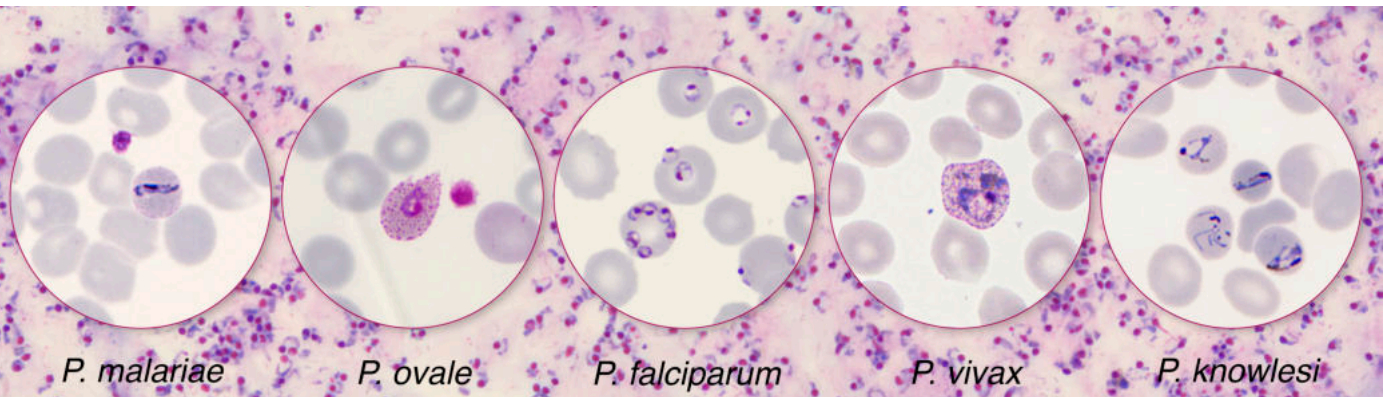


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

MEDISCHE MICROBIOLOGIE



P. malariae

P. ovale

P. falciparum

P. vivax

P. knowlesi



Thema: Parasitologie

Malariavaccin voor Afrika
Scabiës in Nederland
Serologie bij worminfecties
Exotische casuïstiek

Ingezonden

Infectieziektensurveillance in Nederland

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

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

Hoofredactie
Dr. Bert Mulder

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

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

Coverbeeld: Hans den Boer

*Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden.
Op deze uitgave is het redactiereglement van
toepassing.
Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd,
opgeslagen in een geautomatiseerd gegevens-
bestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op
enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door
fotokopieën, opnamen, of enige andere manier,
zonder voorafgaande schriftelijke toestemming
van de redactie. De redactie verklaart dat deze
uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is
samengesteld; evenwel kan de redactie op geen
enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid
van de informatie. De redactie aanvaardt dan
ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade,
van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde
informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt
met nadruk aangeraden deze informatie niet
geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun
professionele kennis en ervaring en de te gebruiken
informatie te controleren.*

Inhoud

Pagina

Van de redactie

Parasitologie 51
Jaap van Hellemond, Bert Mulder

Thema Parasitologie

Een schokkende casus uit India - wat is uw diagnose? 53
Diagnose 86
*Rose Willemze, Casper Rokx, Lennert Slobbe, Harro Seelaar,
Habib Ahmad, Jaap van Hellemond*

Beter laat dan nooit: een malariavaccin voor Afrika 55
Matthew McCall

Een knobbel onder de huid - Diagnostiek en therapie van
onchocerciasis 62
*Lucas Bernts, Liesbeth Martens, Tom Sprong, Willem Vreuls,
Rens Zonneveld, Bert Mulder*

Scabiësuitbraak in een algemeen ziekenhuis 67
in Noord-Nederland
*Anneloes Fens, Jorrit Hofstra, Gerda van der Wier,
Alida Bremer-Schuurman*

Scabiës, het taboe voorbij 73
Thecla Hekker

Past op ieder wormpje wel een testje? - Serologische 79
diagnostiek bij worminfecties
Lisette van Lieshout, Linda Wammes, Jaap van Hellemond

Ingezonden

Masterthesis: Academische ziekenhuizen onmisbaar voor 90
infectieziekten surveillance in Nederland
Anton van den Ouden

Promoties & oraties

93

Parasitologie

Jaap van Hellemond, Bert Mulder

Parasieten zijn een buitengewoon fascinerende groep micro-organismen. Hun diversiteit strekt zich uit over een scala aan levensvormen van eenvoudige eencellige micro-organismen tot meercelligen. Parasieten hebben soms indrukwekkende afmetingen en sommige parasieten kennen ongelofelijk complexe levenscycli. Daarnaast zien we intrigerende en verrijnde mechanismen waarmee ze zich aanpassen aan hun gastheer en deze soms jarenlang kunnen infecteren. Parasieten vormen een klinisch belangrijke groep van microbiële ziekteverwekkers, die gezamenlijk een enorme impact hebben op de gezondheid van zowel mens als dier.

Wereldwijd schiet de aandacht voor parasitaire ziekten tekort: veel 'neglected tropical diseases' worden veroorzaakt door parasieten. Deze groep verwaarloosde tropische ziekten komt voornamelijk voor in ontwikkelingslanden, vaak in gebieden met beperkte toegang tot gezondheidszorg en hygiënische voorzieningen. Ze worden 'verwaarloosd' genoemd omdat ze over het algemeen weinig aandacht krijgen van de medische gemeenschap en farmaceutische industrie, ondanks hun aanzienlijke impact op de volksgezondheid. Deze ziekten treffen vaak de armste en meest kwetsbare bevolkingsgroepen en kunnen leiden tot ernstige gezondheidsproblemen, langdurige invaliditeit en zelfs sterfte. De aanpak ervan is essentieel voor het bereiken van de wereldwijde gezondheidsdoelstellingen en het verminderen van gezondheidsongelijkheden tussen verschillende bevolkingsgroepen.

Het was daarom de hoogste tijd voor het *NTMM* om de parasieten niet langer te verwaarlozen, maar centraal te stellen in dit themanummer, waarin de klinische parasitologie in de volle breedte aan bod komt. Dit themanummer omvat een serie artikelen over een gevarieerd en klinisch relevant pallet parasieten en heeft aandacht voor preventie, diagnostiek en behandeling van parasitaire infecties.

Malaria was van oudsher al een van de meest dodelijke

parasitaire infecties. Ondanks de grote vooruitgang in de medische wetenschap is malaria nog altijd een van de drie dodelijkste infecties ter wereld, waarbij vooral kinderen en zwangere vrouwen kwetsbaar zijn. Het is een voortdurende uitdaging om effectieve preventie-, diagnose- en behandelopties te vinden. Uiteraard kan in dit themanummer een update van de ontwikkelingen op malariagebied niet ontbreken. In eerdere *NTMM*-edities is de ontwikkeling van malariavaccins meermaals besproken en gelukkig zijn we nu in de fase dat vaccins ook daadwerkelijk in endemische gebieden in gebruik worden genomen. McCall et al. schetsen de uitkomsten van de eerste vaccinaties in Kameroen. Perfect zijn malariavaccins nog zeker niet, maar de huidige vaccins kunnen al wel een grote bijdrage leveren aan de reductie van kindersterfte ten gevolge van malaria.

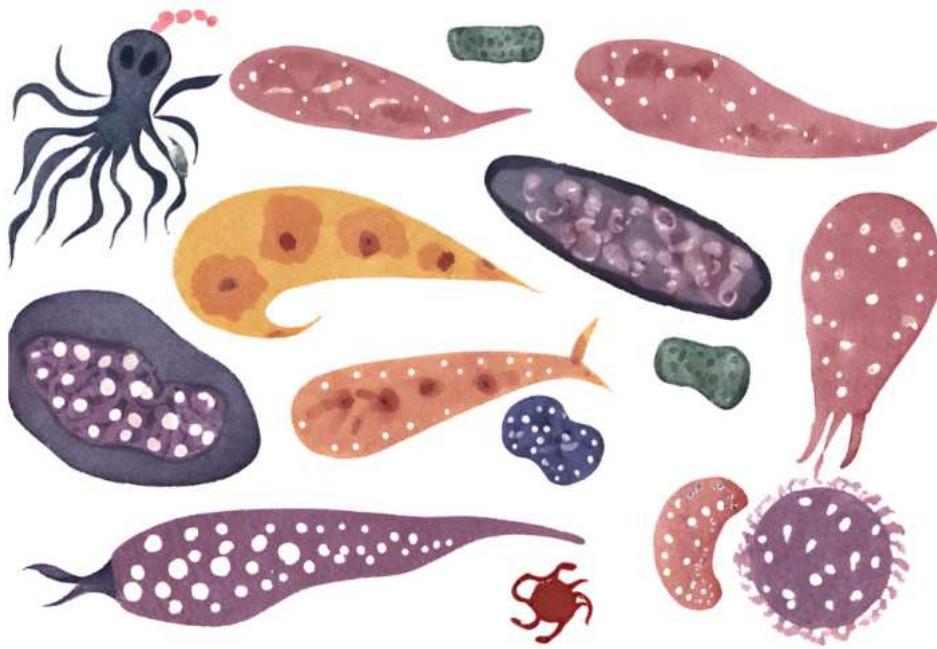
Het meest actuele parasietennieuws in Nederland betreft de opkomst van de ectoparasiet *Sarcoptes scabiei*, die schurft veroorzaakt. Vooral onder de jongvolwassenen populatie verspreidt schurft zich als een ware epidemie. Scabiës vormt een bijzondere uitdaging om onder controle te houden, vooral in zorginstellingen waar uitbraken van scabiës gemakkelijk kunnen leiden tot grote problemen. Fens et al. beschrijven als voorbeeld hiervan een uitbraak in een algemeen ziekenhuis in Noord-Nederland. Hekker et al. gaan vervolgens met een uitgebreid overzicht van de schurftmijt in op alle problemen ten aanzien van de diagnostiek en behandeling van scabiës.

Naast deze veelvoorkomende parasitaire infectie komen in Nederland af en toe ook de meer typische 'neglected' en exotische parasieten voor als importinfecties bij migranten en reizigers. Sommige kunnen ernstige ziektebeelden veroorzaken, waardoor het tijdig stellen van de diagnose cruciaal is om ernstige complicaties te voorkomen. Willemze et al. presenteren een casus waarbij u als lezer wordt uitgedaagd om uw diagnostische vaardigheden te testen.

Bernts et al. bespreken naar aanleiding van hun casus de diagnostiek en behandeling van onchocerciasis (rivierblindheid).

Dankzij massabestrijdingscampagnes met ivermectine in endemische gebieden komt deze ernstig invaliderende infectie gelukkig steeds minder voor. Tot slot bespreken Van Lieshout et al. het nut en de mitsen en maren van serologische diagnostiek naar invasieve worminfecties.

Naast deze thematische artikelen bevat deze editie van *NTMM* een proefschriftbespreking van Anton van den Ouden over de rol van academische ziekenhuizen in surveillance van infectieziekten. Met het overzicht van promoties ronden we deze editie af.



Illustratie (artificial intelligence): Milou Ohm.

Een schokkende casus uit India

Rose Willemze, Casper Rokx, Lennert Slobbe, Harro Seelaar, Habib Ahmad, Jaap van Hellemond

Casus

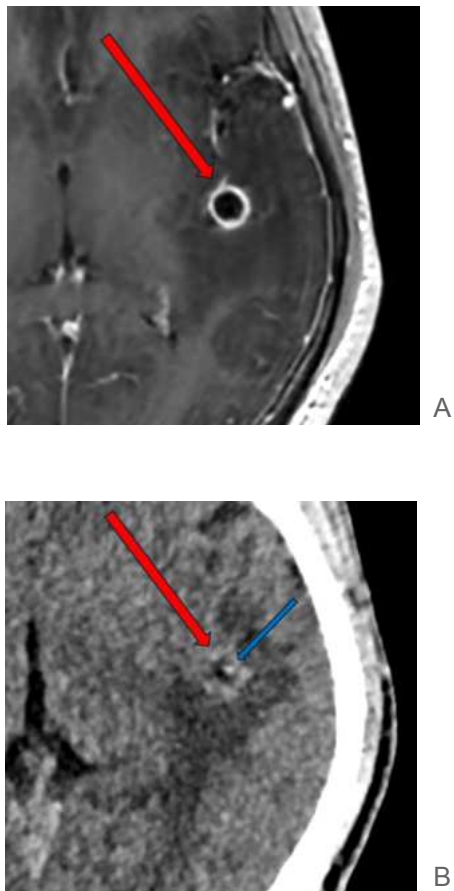
Een 17-jarige man presenteerde zich op de spoedeisende hulp in verband met epileptische insulten en hoofdpijn. De hoofdpijn bestond sinds circa twee weken en ging de eerste dag gepaard met een wegraking in bed. Daarnaast was sprake van afasie en dysartrie. De patiënt was afkomstig uit Noord-India en woonde sinds circa een jaar in Nederland. In India zou hij twee jaar geleden ook een epileptisch insult hebben gehad, toen geduid als hersenoedeem waarvoor onbekende medicatie gegeven was. De patiënt was verder gezond. Op de spoedeisende hulp maakte hij gedurende drie minuten een tonisch-clonisch insult door.

Neurologisch onderzoek was niet afwijkend, EMV-score maximaal. Hij was georiënteerd in trias, niet meningeaal geprikkeld en vertoonde geen tongbeet, maar wel een wangbeet. In het laboratoriumonderzoek werden geen bijzonderheden gevonden. Het CRP en leukocytengetal waren niet afwijkend; het aantal eosinofiele granulocyten was niet bepaald. Een dag na opname werd een lumbaalpunctie verricht, waarbij de liquorchemie geen bijzonderheden toonde. Op de CT-scan en MRI van de hersenen werden twee laesies gezien: een zeven mm grote, ringvormig aankleurende cysteuze afwijking met puntiforme densiteit links temporaal (zie *figuur 1*) en een tweede kleinere, intra-axiale cysteuze afwijking met randaankleuring rechts frontaal met een excentrische densiteit (zie *figuur 2*, pagina 54).

Wat is uw diagnose?

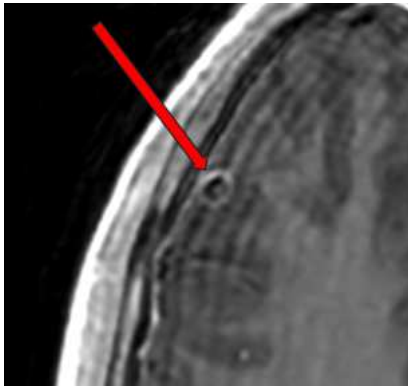
Blader door naar pagina 86 voor de diagnose.

Figuur 1, A en B

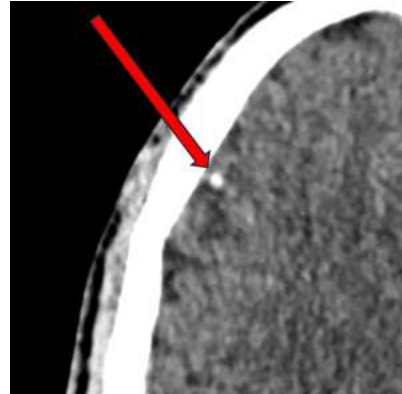


Axiale MRI (T1 na contrast) (A) en CT zonder contrast (B) van de hersenen tonen een ringvormig aankleurende laesie links temporaal (rode pijl). Er is omringend oedeem. Binnen de laesie is er een excentrische nodulaire hyperdensiteit, die voornamelijk zichtbaar is op de CT-scan (aangeduid met de blauwe pijl).

Fiiguur 2, A en B



A



B

Axiale MRI (T1 na contrast) (A) en de CT-scan zonder contrast (B) van de hersenen tonen een tweede ringvormig aankleurende laesie rechts frontaal (rode pijl). Er is een excentrische hyperdensiteit zichtbaar die aankleurt op de MRI. Er is geen oedeem.

Beter laat dan nooit: een malariavaccin voor Afrika

Matthew McCall

Samenvatting

Op 22 januari 2024 begon Kameroen als eerste land ter wereld met de toediening van een malariavaccin, RTS,S/AS01, als onderdeel van het reguliere kindervaccinatieprogramma. Waarom vormt dit een mijlpaal? Wat is dit voor vaccin, hoe goed werkt het en zijn de dagen van deze ziekte nu geteld?

Summary

On 22nd January 2024, Cameroon was the first country in the world to start administering a malaria vaccine, RTS,S/AS01, as part of its regular childhood vaccination programme. Why does this represent such a milestone? What kind of vaccine is this, how well does it work and are this disease's days now numbered?

Inleiding

Bijna een kwart eeuw na het millennium blijft malaria wereldwijd een grote tol eisen. Hernieuwde (financiële) aandacht van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), donorlanden, niet-gouvernementele organisaties als de Bill & Melinda Gates Foundation (BMGF) en endemische landen zelf, alsmede het beschikbaar komen van effectieve interventies als insecticide-geïmpregneerde bednetten (ITN's) en insecticide-besproeiing binnenshuis (IRS), diagnostische sneltesten (RDT's) en artemisinine-gebaseerde combinatietherapie (ACT), leidden in het eerste decennium van deze eeuw weliswaar tot een substantiële afname in het aantal sterfgevallen ten gevolge van malaria. Maar helaas zette die daling in het tweede decennium niet door en ook het aantal malariagevallen daalde nauwelijks. Sinds 2020 is er zelfs weer sprake van een toename, als gevolg van onderbrekingen van malariacontroleprogramma's ten tijde van de COVID-19-pandemie. Volgens cijfers van de WHO was malaria in

2022 nog verantwoordelijk voor een geschatte 249 miljoen ziektegevallen, waarvan 618.000 met dodelijke afloop [1].

Aan de horizon doemen intussen nieuwe bedreigingen op, te weten:

- verminderde gevoeligheid van *Plasmodium falciparum* voor ACT in delen van Zuidoost-Azië en inmiddels ook sporadisch in Oost-Afrika [2];
- *P. falciparum*-isolaten met deleties in het Histidine-Rich Protein (HRP)-2- en/of -3-gen waardoor ze gemist kunnen worden door veel van de meest gebruikte RDT's [3];
- resistentie van de *Anopheles*-muggenvector voor de insecticiden in ITN's en IRS [4];
- verspreiding van *An. stephensi* in Oost-Afrika, een van oorsprong Aziatische vector die, in tegenstelling tot de Afrikaanse vectoren *An. gambiae* en *An. funestus*, goed gedijt in stedelijke omgevingen [5].

Met het vooruitzicht op tanende effectiviteit van deze huidig beschikbare interventies, is er grote behoefte aan nieuwe interventies om deze ziekte te beteugelen, in het bijzonder een malariavaccin. Het bericht begin dit jaar dat er voor het eerst een malariavaccin, RTS,S/AS01, in regulier gebruik werd genomen was dus wereldnieuws (zie *figuur 1, pagina 56*) [6].

Radboud Universitair Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie, Nijmegen, dr. M.B.B. McCall, arts-microbioloog. Correspondentieadres: matthew.mccall@radboudumc.nl.

Figuur 1. Campagneposter die ouders aanspoort hun kind(eren) tegen malaria te laten inenten met het RTS,S-vaccin.



Bronnen:

<https://www.youtube.com/watch?v=7u5NAG3yt2M>

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=110788167>

Malariavaccins

Het is een oude observatie dat individuen in malaria-endemische gebieden in de loop van opeenvolgende infecties geleidelijk (gedeeltelijke) bescherming ontwikkelen tegen de ziekte, waardoor hun kans om te overlijden of ernstig ziek te worden, gestaag afneemt. Deze natuurlijk verworven immuniteit is echter niet compleet, dat wil zeggen dat mensen deels vatbaar blijven voor nieuwe infecties, die asymptomatisch of mild verlopen. Anderzijds werd al in de jaren 70 van de vorige eeuw aangetoond dat het mogelijk is om malarianaïeve vrijwilligers steriel te beschermen tegen infectie, door ze eerst bloot te stellen aan de beten van grote aantallen (circa 1000) bestraalde *P. falciparum*-geïnfecteerde muggen [7]. Met de gedachte dat een dergelijke of zelfs betere immuniteit opgewekt kan worden met vaccinatie is sindsdien aan verschillende strategieën gewerkt.

Plasmodium-parasieten doorlopen een ingewikkelde levenscyclus met multiële stadia in twee gastheren (zie *figuur 2*). Afhankelijk van het stadium bevindt de parasiet zich soms extracellulair en soms intracellulair in verschillende gastheerceltypen en vertoont daarbij wisselende morfologische, metabole en antigenen kenmerken. Afweerresponsen opgewekt tegen een bepaald stadium herkennen en beschermen daarom niet noodzakelijk tegen andere stadia. Ieder malariavaccin wordt in beginsel ontwikkeld tegen slechts één stadium. Zo zijn er pre-erythrocytaire

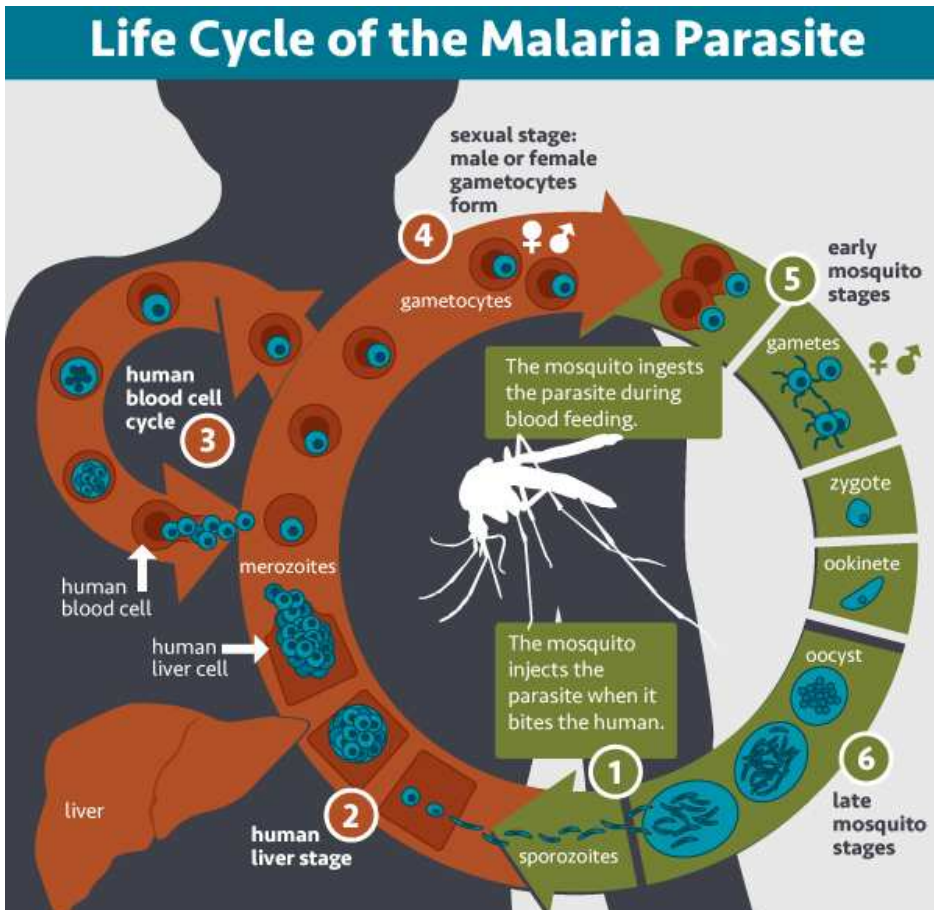
vaccins, bloedstadiumvaccins en transmissie-blokkerende vaccins, die van elkaar verschillen qua ontwerp en opzet. In dit artikel ligt de focus op pre-erythrocytaire vaccins.

Pre-erythrocytaire malariavaccins beogen te voorkomen dat sporozöieten de lever bereiken en hepatocyten binnendringen, en/of afweer op te wekken tegen eenmaal geïnfecteerde hepatocyten, waardoor parasieten niet het ziekmakend erythrocytair (bloed-)stadium bereiken. Een volledig effectief pre-erythrocytair vaccin zou daardoor niet alleen het ziekmakende bloedstadium voorkomen, maar ook het ontstaan van gametocyten en hun transmissie via muggen naar nieuwe slachtoffers. Als de pre-erythrocytaire bescherming echter onder de 100 procent ligt en er zelfs een klein aantal parasieten door het immunologische net glipt om het bloedstadium te bereiken, dan kunnen deze zich alsnog exponentieel vermenigvuldigen en ziekte en transmissie veroorzaken. Er wordt verondersteld dat de belangrijkste immunologische mechanismen bestaan uit neutraliserende/opsoniserende antistoffen tegen de (extracellulaire) sporozöieten en CD8⁺- en/of CD4⁺-T-celresponsen tegen geïnfecteerde hepatocyten [8].

Het RTS,S/AS01-vaccin

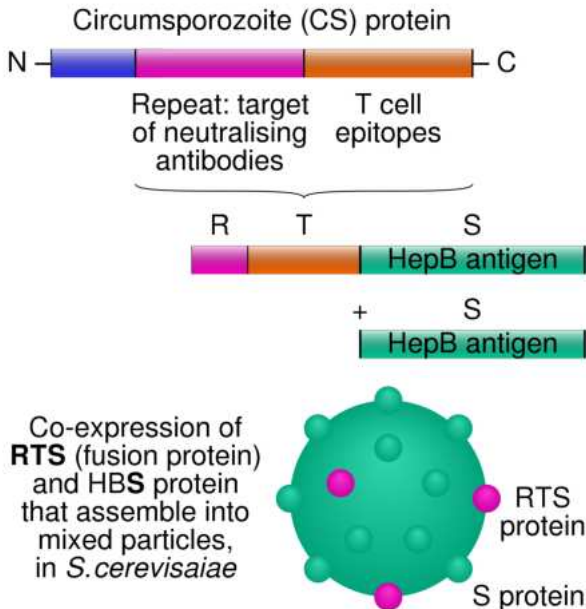
RTS,S/AS01, het vaccin dat nu in het kindervaccinatieprogramma van Kameroen wordt toegepast, is een pre-erythrocytair vaccin en gebaseerd op het circumsporozöiet-proteïne (CSP) van *P. falciparum*, het voornaamste eiwit op het oppervlakte van sporozöieten. RTS,S is een recombinant vaccin dat bestaat uit fragmenten van CSP gefuseerd met het oppervlakte-antigeen van hepatitis B-virus (HBV) (HBsAg), samen aangeduid als RTS-deeltjes. Het CSP-fragment bevat zowel B- als T-celepitopen, die respectievelijk antistoffen tegen de sporozöiet en T-celresponsen tegen geïnfecteerde hepatocyten dienen te induceren. Ter verhoging van de stabiliteit van het vaccin worden aan de RTS-deeltjes additioneel ongefuseerde HBsAg-deeltjes (S-deeltjes) toegevoegd. Daarmee vormt RTS,S dus een vaccin tegen zowel *P. falciparum* als HBV. De HBsAg-onderdelen van de RTS- en S-deeltjes klonteren spontaan samen tot immunogene virus-like particles (VLP's) (zie *figuur 3*). Deze VLP's worden ten slotte opgenomen in een krachtig liposomaal adjuvans, AS01, dat monofosforyl lipide A (een lipopolysaccharide-achtige Toll-like receptor-4-agonist) en QS21 (een saponine-achtige

Figuur 2. Levenscyclus van de malariaparasiet.



1. De mug injecteert vanuit haar speekselklieren (onbewust) het sporozoïetstadium van de parasiet tijdens een bloedmaal op de mens. 2. De sporozoïeten migreren naar de lever en invaderen menselijke levercellen. Daarin rijpen ze uit tot leverschizonten. 3. Uit opengebarsten leverschizonten komen merozoïetvormen vrij in de bloedbaan, die rode bloedcellen binnendringen en uitrijpen tot bloedstadium schizonten. Uit deze schizonten komen nieuwe merozoïeten vrij, die nieuwe rode bloedcellen invaderen en weer uitrijpen tot bloedstadium schizonten, etc. 4. Een klein deel van de bloedstadium parasieten ontwikkelt zich tot seksuele stadia, mannelijke en vrouwelijke gametocyten. Deze kunnen door een nieuwe mug worden opgenomen tijdens een bloedmaal. 5. In de muggenmaag ontwikkelen de gametocyten zich tot mannelijke en vrouwelijke gameten, die samensmelten om een zygote te vormen. Uit de zygote ontwikkelt zich een oökinet, die zich in wand van de muggenmaag uitrijpen tot oöcyste. 6. Uit de oöcyste komen sporozoïeten vrij, die migreren naar de speekselklieren van de mug – klaar om bij de volgende bloedmaal bij een mens ingespoten te worden. (Bron: NIAID 2015. Life Cycle of the Malaria Parasite Attribution, CC BY 2.0, <https://www.flickr.com/photos/niaid/20771605491/in/album-72157626120463072/>).

Figuur 3. Samenstelling van het RTS,S-vaccin.



RTS,S bestaat uit virus-like particles die gevormd worden door twee verschillende recombinant eiwitdeeltjes geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae*. Het RTS-deeltje bestaat uit centrale repeatelementen (aminozuur repetities) van het *P. falciparum* circumsporozoïet eiwit, het C-uiteinde van dit eiwit en het oppervlakte- (surface) antigeen van hepatitis B-virus. De repeatelementen bevatten B-cel-epitopen, het C-uiteinde bevat T-cel-epitopen. Het S-deeltje bestaat uit uitsluitend HBsAg. De twee verschillende eiwitdeeltjes voegen zich spontaan samen tot virus-like particles (RTS,S).

(Bron: Cmglee - Own work, CC BY-SA 4.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=110868231>).

stof afkomstig uit de Chileense boom *Quillaja saponaria*) bevat, die de immuunrespons op het vaccin verder versterken. Het vaccin wordt door GlaxoSmithKline geproduceerd onder de (voor een muggenoverdraagbare ziekte creatief bedachte) merknaam Mosquirix™.

Ontwikkeling van RTS,S

De ontwikkelingsgeschiedenis van RTS,S/AS01 maakt duidelijk dat de snelheid waarmee vaccins tegen SARS-CoV-2 werden ontwikkeld *niet* representatief is voor vaccins in het algemeen. Al in de jaren 80 van de vorige eeuw werd aangetoond dat antistoffen tegen CSP konden beschermen tegen malaria en werd met diermodellen geëxperimenteerd met verschillende vaccinconstructen en adjuvantia [9]. In de jaren 90 vonden de eerste (fase I-) onderzoeken met vaccins gebaseerd op CSP bij gezonde malari-naïeve vrijwilligers, waarmee de veiligheid en immunogeniciteit werd vastgesteld. Het eerste bewijs voor effectiviteit van RTS,S bij mensen werd geleverd in een zogeheten gecontroleerde humane malaria-infectie (CHMI), waarbij malarianaïeve vrijwilligers

werden geïnfecteerd met *P. falciparum* door de beten van in het laboratorium geïnfecteerde muggen. Zes van zeven vrijwilligers die daarvoor met geadjuvanteerd RTS,S waren gevaccineerd, bleken geheel beschermd tegen deze infectie [10]. Na dit succes werd het onderzoek met RTS,S na de eeuwwisseling voortgezet in Afrika, eerst bij volwassenen, vervolgens bij kinderen en ten slotte bij zuigelingen. Het aanvankelijke vaccinatieschema (drie doses met telkens vier weken interval) werd gekozen met het oog op implementatie binnen het Expanded Program on Immunization (EPI) van de World Health Organization (WHO), gelijktijdig met de vaccinatieserie tegen onder andere difterie, kinkhoest, tetanus en polio (en tegenwoordig *Haemophilus influenzae* B en pneumokokken) bij respectievelijk 6-10, 10-14 en 14-18 weken na de geboorte. In een fase II-onderzoek in Mozambique werd voor het eerst bij kinderen de effectiviteit van RTS,S onderzocht bij natuurlijke blootstelling aan malaria. Hoewel het vaccin inderdaad bescherming opwekte tegen deze ziekte, was de mate van bescherming minder dan gehoopt: in de vaccingroep was er tot 3,5 jaar na de laatste vaccinatie sprake van circa 30 procent minder

klinische malariagevallen dan in de controlegroep [11,12]. Bij zuigelingen in Ghana, Tanzania en Gabon bleek RTS,S geen nadelig effect te hebben op tegelijk toegediende EPI-vaccins en was de bescherming tegen malaria zelfs iets hoger (circa 60 procent, waarbij wel genoemd moet worden dat dit over een minder langdurige follow-up van slechts 1,5 jaar ging) [13]. Toch was dit de eerste keer dat een kandidaatvaccin überhaupt in het veld bescherming had vertoond tegen malaria en dus werd het onderzoek vanaf 2009 voortgezet met een fase III-onderzoek met ruim 15 duizend deelnemers verdeeld over 11 centra in zeven landen (Mozambique, Malawi, Tanzania, Kenia, Gabon, Ghana en Burkina Faso). De deelnemers werden geworven in twee leeftijdscohorten: kinderen van 5 tot 17 maanden en zuigelingen van 6 tot 10 weken. Bovendien werd besloten om de helft van de gevaccineerde deelnemers circa 18 maanden na hun derde basisvaccinatie een booster-dosis te geven, om te zien of daarmee de beschermingsduur verlengd kon worden. De eindresultaten, in 2015 gepubliceerd [14], leken de voornaamste conclusies uit de eerdere fase II-onderzoeken te bevestigen. Bij de groep kinderen die naast de basisserie ook een boostervaccinatie ontvingen, werd gedurende de circa vier jaar van het onderzoek 36 procent minder gevallen van malaria gezien ten opzichte van de controlegroep die alleen rabiësvaccin ontvingen. In de groep die wel de basisserie ontving maar niet de booster was de mate van bescherming iets lager (28 procent), met vooral in de laatste jaren van follow-up relatief veel malariagevallen door tanende effectiviteit van de basisserie. Per duizend gevaccineerde kinderen werden in deze twee groepen respectievelijk 1774 en 1363 gevallen van malaria voorkomen. Bij zuigelingen bleek de mate van bescherming relatief lager dan bij de oudere kinderen (26 en 18 procent bij respectievelijk de groep met en zonder booster, met 993 en 558 voorkómen malariagevallen per duizend gevaccineerden). Hoewel zelfs dit fase III-onderzoek van onvoldoende power was voorzien om conclusies te trekken over mortaliteit door malaria, leek het vaccin wel het optreden van ernstige malaria te verminderen (met 32 procent alleen statistisch significant in de groep geboosterde kinderen).

Implementatie van RTS,S

Op grond van deze resultaten gaf de het Europees Medicijnagentschap in 2015 een positief advies af over

RTS,S, met de rationale dat dit vaccin weliswaar niet perfect is, maar toch significante aantallen (kinder)levens zou kunnen redden [15]. De WHO was echter nog niet overtuigd en vroeg in 2016 om aanvullende (fase IV-) implementatieonderzoeken om extra 'real-life' ervaring op te doen. Deze onderzoeken met honderdduizenden deelnemers begonnen in 2019 in Malawi, Kenia en Ghana en lopen deels nog steeds. Data uit interim-analyses vond de WHO in oktober 2021 echter al voldoende overtuigend om RTS,S/AS01 aan te raden voor de bescherming van alle kinderen in matig- tot hoogendemische gebieden. Vanwege de lagere werkzaamheid bij zuigelingen luidde het advies om de basisvaccinaties niet gelijktijdig met andere EPI-vaccinaties te geven vanaf een leeftijd van 6 tot 10 weken, zoals oorspronkelijk voorzien, maar pas vanaf een leeftijd van 5 tot 17 maanden, wat dus een aparte vaccinatie-logistiek vergt. Verder werd geadviseerd om in het vaccinatieschema ook de booster te implementeren [16].

Gezien de bliksemsnelle uitvoering van COVID-19-vaccinatiecampagnes (althans in vermogende landen), zou men misschien verwachten dat alle Afrikaanse kinderen inmiddels hun RTS,S-vaccinaties hebben ontvangen. GlaxoSmithKline (GSK), de producent van RTS,S, bleek echter (bij lange na) onvoldoende productiecapaciteit te hebben om aan de grote vraag te voldoen. GSK stelt in totaal ongeveer 18 miljoen doses beschikbaar te hebben tot eind 2025 en in de eerstvolgende jaren daarna op te kunnen schalen naar een productie van 15 miljoen doses per jaar. Terwijl er, met een geschatte 207 miljoen kinderen alleen al in malaria-endemische delen van sub-Sahara Afrika, zo'n 40 tot 60 miljoen doses RTS,S/AS01 per jaar nodig zijn [17]. Om de distributie van die schaarse vaccins nog enigszins in goede banen te leiden, konden geïnteresseerde landen zich bij de WHO inschrijven om gerangschikt te worden op basis van een prioriteitenmatrix. Bovenaan de lijst van 12 Afrikaanse landen die als eerste in aanmerking komen, stond Kameroen, dat eind 2023 de eerste reguliere levering van 331.200 doses ontving (nota bene pas zo'n twee jaar na het oorspronkelijke WHO-advies) en op 22 januari 2024 als eerste land ter wereld begon met het routinematig toedienen van een malariavaccin. Terecht werd dit breed geprezen als een historische mijlpaal, gelet op hoe lang er al aan de ontwikkeling van malariavaccins gewerkt wordt.

Overigens valt het op dat twee landen die prominent

bijdroegen aan de fase II- en III-onderzoeken van RTS,S (Mozambique en Gabon) nog niet op de distributielijst staan – wat de nodige ethische vragen opwekt. Ten slotte is de prijs nog het vermelden waard: hoewel RTS,S/AS01 door GSK tegen kostprijs beschikbaar wordt gesteld, bedraagt deze bij de huidige productiecapaciteit nog circa 10 dollar (9 euro) per dosis – waarmee dit het duurste vaccin in het EPI is. Dankzij subsidies van GAVI, the Vaccine Alliance (voorheen bekend als the Global Alliance for Vaccines and Immunization, en gefinancierd door onder andere het Verenigd Koninkrijk, BMGF en de Verenigde Staten) kunnen endemische landen de vaccins voorlopig bestellen tegen het sterk gereduceerde tarief van 0,20 Amerikaanse dollar (0,18 euro) per dosis [17].

Het R21/Matrix-M-vaccin

Intussen is er een tweede malariavaccin op komst: R21. Dit vaccin werd ontwikkeld door de Universiteit van Oxford [18] en lijkt sterk op RTS,S. R21 bevat echter geen additionele ongefuseerde S-deeltjes, waardoor het vaccin voor een relatief groter deel uit CSP-fragmenten bestaat. Dit zou de inductie van beschermende immuunresponsen tegen *P. falciparum* ten goede moeten komen. Productie van R21 is uitbesteed aan het Serum Institute of India (SII), 's werelds grootste producent van vaccins. In plaats van AS01 wordt Matrix-MTM gebruikt, een saponine-bevattend adjuvans geproduceerd door Novavax, Inc., dat ook gebruikt wordt in hun COVID-19-vaccin.

In de eerste veldstudies lijkt R21/Matrix-M veelbelovend [19,20]. Hoewel nog geen 100 procent, lijkt het behaalde beschermingsniveau in deze onderzoeken hoger dan dat van RTS,S/AS01, waarbij voorzichtigheid geboden is omdat de twee vaccins nooit langs zij zijn getest. Eind 2023 raadde de WHO daarom ook R21/Matrix-M aan voor brede implementatie, zonder daarbij overigens een voorkeur uit te spreken voor een van beide [21]. Wellicht relevanter, althans vanuit logistiek perspectief, is dat SII heeft aangegeven om al in 2025 aan de volledige wereldwijde vraag te kunnen voldoen [17]. Aan individuele landen wordt de keuze gelaten welk vaccinen wil implementeren.

Openstaande vragen

Een nog onopgelost dilemma is dat ook na een booster dosis de immuniteit geïnduceerd door RTS,S

gestaag weer afneemt, waardoor kinderen weer vatbaarder worden. Potentieel zorgwekkender: uit een zevenjarige follow-up van kinderen in Kenia die deelnamen aan een van de oorspronkelijke fase II-onderzoeken (basisvaccinaties zonder booster), zijn er zelfs aanwijzingen dat in hoogendemische gebieden de vatbaarheid van gevaccineerde kinderen voor malaria in loop der jaren dusdanig toeneemt dat die uiteindelijk hoger wordt dan die in de ongevaccineerde controlegroep. Opgeteld vonden uiteindelijk zelfs méér malariagevallen plaats bij de gevaccineerden dan in de controlegroep [22]. De hypothese voor dit zogeheten 'rebound effect' is dat het vaccin in het begin blootstelling aan malariaparasieten voorkomt, waardoor kinderen geen natuurlijke immuniteit meer opbouwen. Tegen de tijd dat bescherming door het vaccin wegvalt, hebben zij (in tegenstelling tot de controlegroep) niets meer om op terug te vallen. De vraag is dus of kinderen elk jaar een booster dosis zullen moeten ontvangen en zo ja, tot welke leeftijd. Het paradigma is dat vooral kinderen tot ongeveer vijf jaar vatbaar zijn voor levensbedreigende vormen van malaria, dus jaarlijkse booster doses tot op deze leeftijd zijn geopperd als optie. Dit geldt echter vooral in gebieden met hoge tot zeer hoge transmissie, waar kinderen vanaf hun eerste levensjaar jaarlijks multiële malaria-infecties doormaken. De verminderde klinische vatbaarheid van oudere kinderen wordt dus niet noodzakelijk verklaard door hun leeftijd alleen, maar mogelijk simpelweg door hun cumulatieve blootstelling.

Als door vaccinatie een deel van deze blootstelling op jonge leeftijd wegvalt, zouden kinderen tot op oudere leeftijd vatbaar kunnen blijven voor ernstige malaria. Zo zijn er aanwijzingen dat in inmiddels laagendemische gebieden in Oost-Afrika, waar nog sporadisch malaria-epidemieën uitbreken, ernstige malaria en malariagerelateerde mortaliteit bij patiënten van oudere leeftijd voorkomen dan in hoogendemische gebieden [23].

Naast de relatief kortdurende werking van RTS,S/AS01 is een andere potentiële bron van zorg de uitselectie van *P. falciparum*-stammen die genetisch verder af staan van de stam waarop het vaccin is gebaseerd en dus minder goed herkend worden door de geïnduceerde immuunrespons. Zo zijn in de data van het fase III-onderzoek aanwijzingen te bespeuren dat bescherming relatief beter was tegen genetisch verwante dan tegen onverwante *P. falciparum*-infecties

[24]. Het is vooralsnog onduidelijk of bovenstaande zorgen ook gelden voor R21/Matrix-M, maar de sterke gelijkheid tussen deze vaccins maakt dit wel waarschijnlijk.

Perspectief

Na jaren onderzoek en vele hindernissen wordt het eerste malariavaccin RTS,S/AS01 nu eindelijk toegepast als onderdeel van een regulier nationaal kindervaccinatieprogramma, een heuse mijlpaal. Hoewel dit vaccin in verschillende opzichten niet zo goed werkt als gewenst, heeft het de potentie om vele miljoenen gevallen van malaria te voorkomen en daarmee hopelijk vele kinderlevens te redden, zeker op korte termijn. Wel bestaan er potentiële zorgen over de langere termijn, gerelateerd aan een 'reboundeffect' en/of uitselectie van escapemutanten. De gevolgen hiervan zullen dus nauwlettend gemonitord moeten worden. Nog los van de ontoereikende productiecapaciteit, die grotendeels opgevangen lijkt te worden door het sterk gelijkende vaccin R21/Matrix-M, zijn we er dus nog niet. Urgent moet onderzocht worden waarom malariavaccins überhaupt minder effectief lijken bij Afrikaanse kinderen dan bij malarianaïeve volwassen vrijwilligers. Ook is dringend onderzoek nodig naar tweedegeneratievaccins, waaronder geattenueerde parasiet- en transmissieblokkerende vaccins, die de potentie hebben om enkele van de tekortkomingen van RTS,S te overwinnen.

Referenties

1. World Health Organization (WHO). World Malaria Report 2023. WHO Press 2023.
2. Rosenthal PJ, Asua V, Conrad MD. Emergence, transmission dynamics and mechanisms of artemisinin partial resistance in malaria parasites in Africa. *Nat Rev Microbiol*. 2024. Epub ahead of print.
3. Martiane-Vendrell X, Skjette M, Sikka R, Gupta H. Factors Affecting the Performance of HRP2-Based Malaria Rapid Diagnostic Tests. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(10).
4. Wangrawa DW, Odero JO, Baldini F, Okumu F, Badolo A. Distribution and insecticide resistance profile of the major malaria vector *Anopheles funestus* group across the African continent. *Medical and veterinary entomology*. 2024. Epub ahead of print.
5. Emiru T, Getachew D, Murphy M, et al. Evidence for a role of *Anopheles stephensi* in the spread of drug- and diagnosis-resistant malaria in Africa. *Nat Med*. 2023;29(12):3203-11.
6. World Health Organization (WHO). Cameroon kicks off malaria vaccine rollout [press release]. 22 Jan 2024. <https://www.afro.who.int/countries/cameroon/news/cameroon-kicks-malaria-vaccine-rollout>.
7. Clyde DF, McCarthy VC, Miller RM, Woodward WE. Immunization of man against falciparum and vivax malaria by use of attenuated sporozoites. *Am J Trop Med Hyg*. 1975;24(3):397-401.
8. Duffy PE. Current approaches to malaria vaccines. *Curr Opin*

Microbiol. 2022;70:102227.

9. Zavala F, Tam JP, Hollingdale MR, et al. Rationale for development of a synthetic vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria. *Science*. 1985;228(4706):1436-40.
10. Stoute JA, Slaoui M, Heppner DG, et al. A preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria. RTS,S Malaria Vaccine Evaluation Group. *N Engl J Med*. 1997;336(2):86-91.
11. Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, et al. Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9443):1411-20.
12. Sacarlal J, Aide P, Aponte JJ, et al. Long-term safety and efficacy of the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambican children. *J Infect Dis*. 2009;200(3):329-36.
13. Asante KP, Abdulla S, Agnandji S, et al. Safety and efficacy of the RTS,S/AS01E candidate malaria vaccine given with expanded-programme-on-immunisation vaccines: 19 month follow-up of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(10):741-9.
14. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9988):31-45.
15. European Medicines Agency (EMA). First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA [press release]. 24 Jul 2015. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-malaria-vaccine-receives-positive-scientific-opinion-ema>.
16. World Health Organization (WHO). WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk [press release]. 6 Oct 2021. <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>
17. UNICEF. Malaria Vaccine: Questions and Answers on Vaccine Supply, Price, and Market Shaping. 2023 Oct. <https://www.unicef.org/supply/documents/malaria-vaccine-questions-and-answers>
18. Collins KA, Snaithe R, Cottingham MG, Gilbert SC, Hill AVS. Enhancing protective immunity to malaria with a highly immunogenic virus-like particle vaccine. *Scientific reports*. 2017;7:46621.
19. Datto MS, Natama MH, Some A, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10287):1809-18.
20. Datto MS, Dicko A, Tinto H, et al. Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;403(10426):533-44.
21. World Health Organization (WHO). WHO recommends R21/Matrix-M vaccine for malaria prevention in updated advice on immunization [press release]. 2 Oct 2023. <https://www.who.int/news/item/02-10-2023-who-recommends-r21-matrix-m-vaccine-for-malaria-prevention-in-updated-advice-on-immunization>.
22. Olotu A, Fegan G, Wambua J, et al. Seven-Year Efficacy of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine among Young African Children. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2519-29.
23. Kapesa A, Kweka EJ, Atieli H, et al. The current malaria morbidity and mortality in different transmission settings in Western Kenya. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202031.
24. Neafsey DE, Juraska M, Bedford T, et al. Genetic Diversity and Protective Efficacy of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2025-37.

Een knobbel onder de huid

Diagnostiek en therapie van onchocerciasis

Lucas Bernts, Liesbeth Martens, Tom Sprong, Willem Vreuls, Rens Zonneveld, Bert Mulder

Samenvatting

Onchocerciasis is een zeldzame reizigersinfectie, met name in Centraal-Afrika, die wordt veroorzaakt door een draadworm (*Onchocerca volvulus*). Er kan hevige jeuk, lokale zwelling (onchocercoom) en uiteindelijk blindheid ontstaan.

Bij een gezonde vrouw werd een subcutane zwelling verwijderd, die in het pathologisch laboratorium een onchocercoom bleek te zijn. Patiënte werd behandeld met doxycycline en ivermectine voor onchocerciasis. Een onchocercoom is in Nederland bijzonder zeldzaam. Verricht diagnostiek naar onchocerciasis bij patiënten die langdurig in Centraal-Afrika of Jemen verbleven en zich presenteren met lokale zwellingen, ernstige jeuk of progressieve visusklachten. Behandeling bestaat uit een combinatie van ivermectine en doxycycline.

Summary

Onchocerciasis is a rare parasitic traveler's infection and is caused by a threadworm (*Onchocerca volvulus*), particularly in Central Africa. Severe itching, localized swelling (onchocercoma) and finally blindness may occur. In this case report, a subcutaneous swelling is removed in an otherwise healthy woman, which in the pathology laboratory turns out to be an onchocercoma. The patient is treated with doxycycline and ivermectin for onchocerciasis. Presentation with onchocerciasis is extremely rare in the Netherlands. Perform diagnostics for onchocerciasis in patients who had prolonged stays in Central-Africa or Yemen and present with local swelling, severe itching or progressive vision complaints. Treatment comprises doxycycline and ivermectin.

Inleiding

Onchocerciasis is een infectieziekte veroorzaakt door een draadworm (*Onchocerca volvulus*) die door steekvliegen van het genus *Simulium* wordt over-

gedragen. Het is een vorm van filariasis waarbij de volwassen wormen in de mens miljoenen larven (microfilariae) produceren die zich door het gehele lichaam kunnen verspreiden. Er kan hevige jeuk en lokale zwelling (onchocercoom) ontstaan. Met name in Sub-Sahara Afrika is chronische infectie met stapeling van microfilariae een belangrijke oorzaak van zogeheten rivierblindheid [1]. Onchocerciasis komt onder reizigers nagenoeg niet voor en is een zeldzaamheid na lang verblijf in de tropen [2]. In dit artikel beschrijven wij een Nederlandse patiënt bij wie deze diagnose werd gesteld.

Ziektegeschiedenis

Een 53-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis bezocht in april 2021 de polikliniek chirurgie in verband met een subcutane zwelling ter hoogte van haar linkerheup. Ze had de afwijking een maand geleden voor het eerst opgemerkt. De zwelling was 1,5 cm groot, goed beweeglijk en pijnloos. Patiënte had geen systemische verschijnselen. Verdere tractusanamnese en lichamelijk onderzoek waren niet bijdragend. Er werd een echo verricht, die een deels cysteuze structuur liet zien waarbij niet gedifferentieerd kon

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, afdeling Medische microbiologie en infectieziekten, dr. B. Mulder, arts-microbioloog, dr. L.H.P. Bernts, aios arts-microbioloog. Radboudumc, Nijmegen, afdeling Medische microbiologie, drs. L. Martens, arts-microbioloog. Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, afdeling Interne geneeskunde, dr. T. Sprong, internist-infectioloog; afdeling Pathologie, drs. W. Vreuls, patholoog. Amsterdam UMC, Amsterdam afdeling Medische microbiologie & infectiepreventie, dr. R. Zonneveld, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. L.H.P. Bernts (lucas.bernts@radboudumc.nl).

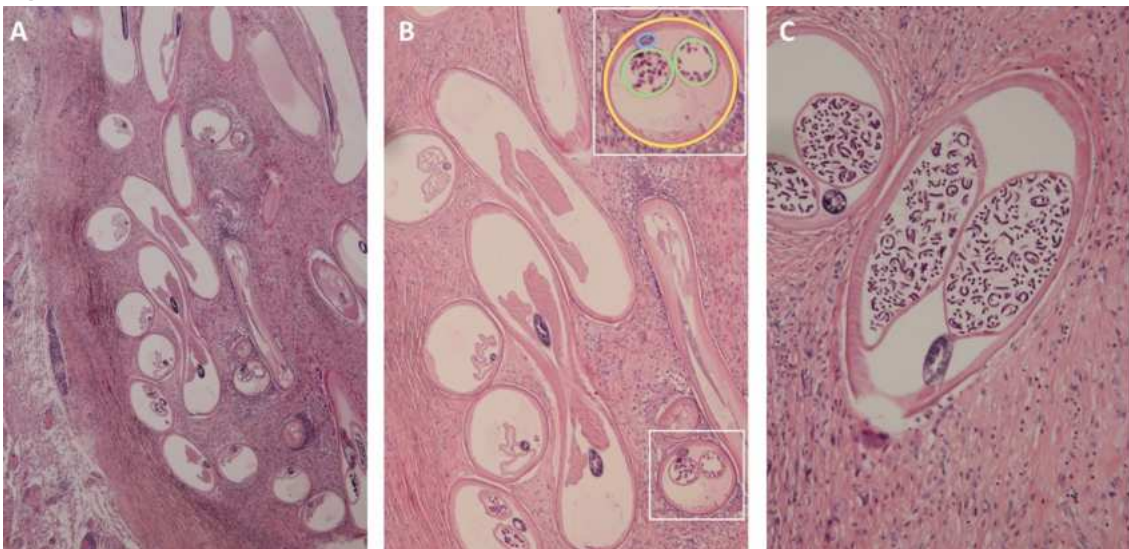
Figuur 1. Echografie. Ovale structuur van 1,5 cm met deels cysteuze eigenschappen.



worden tussen posttraumatische, infectieuze of andere afwijkingen (zie *figuur 1*).

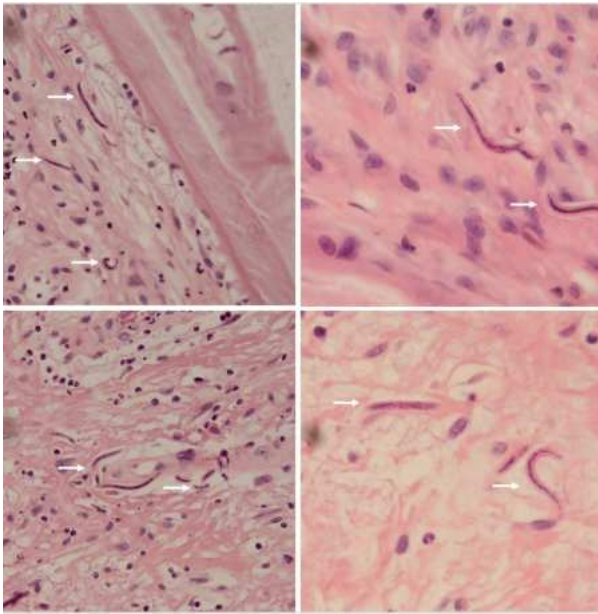
De chirurg vermoedde dat er sprake is van een angioliipoom, verwijderde de zwelling en stuurde deze ter bevestiging naar het pathologisch laboratorium. De patholoog beschreef echter geen angioliipoom maar een nodus van bindweefsel en ontstekingsinfiltraat met verspreid hierin een grote hoeveelheid wormstructuren met verscheidene herkenbare organen (zie *figuur 2a-b*). In de wormuterus (zie *figuur 2c*) en in het omliggende weefsel (zie *figuur 3*) bevonden zich microfilariae in verschillende stadia van ontwikkeling. De patholoog schakelde de arts-microbioloog in, die het beeld het meest vond passen bij een infectie met een rondworm (nematode), specifiek filariasis. De coupes werden nader onderzocht met behulp van moleculaire technieken en bij de patiënt werd bloed afgenomen voor *Strongyloides*- en filariaserologie. Bij de vervolgspraak leverde de reisanamnese op dat zij in de afgelopen vijfentwintig jaar cumulatief meer dan 10 jaar had verbleven in verschillende landen verspreid over heel Afrika, Midden- en Zuid-Amerika en Zuid-Azië in waterwerkprojecten.

Figuur 2A-C. Volwassen wormen. HE-kleuring. Vergroting 25x.



A: Overzichtsbeeld van het onchocercoom. Volwassen *Onchocerca volvulus* worm(en) met transversale, longitudinale en oblique secties. **B:** Vergroting van dezelfde coupe, met wormanatomie in uitvergroot vierkant. Geel: cuticula (exoskelet) en musculatuur. Groen: twee uterusbuizen, gevuld met microfilariae (larven). Blauw: de darm, welke typisch donkerder kleurt dan de andere structuren. **C:** Transversale sectie met uterusbuizen en zeer veel microfilariae, deze zullen zich later door het lichaam verspreiden.

Figuur 3. *Microfilariae*. HE-kleuring. Vergroting 400x. De pijlen geven microfilariae in normaal huidweefsel aan. Deze microfilariae veroorzaken soms ernstige jeuk (onchodermatitis). Dezelfde microfilariae veroorzaken blindheid door naar conjunctiva, cornea en uvea te migreren.



Het oriënterend labonderzoek leverde geen bijzonderheden op, behalve een geringe eosinofilie van $0,88 \cdot 10^9/l$ (referentiewaarde: $< 0,50 \cdot 10^9/l$) bij een leukocytengetal van $5,5 \cdot 10^9/l$ (referentiewaarde: $4,0 - 10,0 \cdot 10^9/l$). De serologie was sterk positief voor filaria IgG-antistoffen en tevens positief voor *Strongyloides stercoralis* IgG. Met behulp van een filariaspecies-PCR en Sanger sequencing van het PCR-product werd DNA van *Onchocerca volvulus* aangetoond.

Er werd geconcludeerd dat de subcutane zwelling werd veroorzaakt door onchocerciasis. Hoewel kruisreactiviteit tussen de verschillende wormantigenen niet geheel was uitgesloten, was er waarschijnlijk sprake van een bijkomende (asymptomatische) strongyloidiasis. Er werd vervolgens nog een skin-sniptest verricht, die negatief was voor (*Onchocerca*) microfilariae. Om een co-infectie met *Loa loa* uit te sluiten werd met behulp van saponinesedimentatie microscopisch onderzoek op bloed verricht, dat negatief was.

De patiënt werd verwezen naar een oogarts, die vaststelde dat er geen significante schade aan het oog was opgetreden. Om deze schade in de toekomst te voorkomen, werd de patiënt behandeld met een combinatie van ivermectine en doxycycline.

Hoewel patiënt behoudens eosinofilie geen strongyloidiasisgerelateerde klachten had, kon er in de toekomst een hyperinfectiesyndroom ontstaan als zij immuun-stoornissen zou ontwikkelen. Daarom werd ervoor gekozen de dosering van de ivermectine op te hogen van $0,15 \text{ mg/kg}$ eenmalig naar $0,2 \text{ mg/kg}$, zodat de mogelijke *Strongyloides*-infectie meebehandeld werd.

Drie maanden na de behandeling was de eosinofilie gezakt tot $0,60 \cdot 10^9/l$ en nog eens drie maanden later genormaliseerd ($0,31 \cdot 10^9/l$). Na het verwijderen van het onchocercoom was patiënt reeds klachtenvrij. Gezien de vlotte normalisatie was een herhaalbehandeling niet nodig.

Beschouwing

Onchocerciasis

Onchocerciasis is een ernstige parasitaire infectie die in Nederland slechts zeer sporadisch voorkomt en daardoor makkelijk gemist kan worden. Bij patiënten die zich - na een langdurig verblijf in endemische gebieden - presenteren met subcutane zwellingen, ernstig jeukende dermatitis of progressieve visusklachten (rivierblindheid), dient onchocerciasis uitgesloten te worden.

Het endemische gebied beslaat een groot deel van Sub-Sahara Afrika. Sporadische gevallen zijn ook beschreven in Jemen en gevonden bij inheemse volken in het Amazone-regenwoud [1]. Eliminatiecampagnes door middel van 'mass drug administration' met ivermectine hebben de incidentie wereldwijd sterk verminderd [3].

Typisch voor *Onchocerca volvulus* is dat de larven na transmissie door de insectenbeet vrij door de huid kunnen bewegen. In de huid groeien de larven uit tot volwassen wormen en worden ze afgekapseld door de humane afweer, waarbij een niet-migrerende zwelling (onchocercoom) ontstaat. Onchocercomen komen bij reizigers met *Onchocerca*-infecties relatief weinig voor. In een grote Nederlandse cohortstudie werd bij slechts vijf procent van de patiënten met onchocerciasis een onchocercoom gevonden [4]. In het onchocercoom kunnen de volwassen wormen 10 tot 15 jaar blijven

leven [1]. Een vrouwelijke worm kan vanuit het onchocercoom 1000 tot 3000 microfilariae per dag produceren [1]. De microfilariae bewegen met name door huid, lymfevaten en bindweefsel. [5].

Bij het ziektebeeld subcutane dirofilariasis, bijvoorbeeld een infectie met *Dirofilaria repens*, kunnen ook niet-migrerende zwellingen ontstaan rondom de volwassen wormen. Microscopisch zijn deze goed van onchocercomen te onderscheiden op basis van de morfologische kenmerken van de wormen. *Dirofilaria repens* wordt overgedragen door muggen en is ook in Europa endemisch [6]. Bij andere filariosoorten zijn er alleen intermitterende of bewegende zwellingen door lokale ontsteking in het spoor van migrerende larven en wormen [2].

Diagnostiek

Eosinofilie is een belangrijke aanwijzing voor een mogelijke parasitaire infectie, maar heeft een beperkte sensitiviteit en specificiteit. Bij een patiënt die langdurig in een endemisch gebied heeft verbleven moet ook aan onchocerciasis gedacht worden. Filariaserologie is een gemakkelijke eerste stap.

Filaria-IgG-serologie is niet specifiek voor *Onchocerca*. De in Nederland meest gebruikelijke serologische test maakt gebruik van een knaagdierenfilaria-antigeen (*Acanthocheilonema*) en onderscheidt geen verschillende filariaspecies. Ook kan de test kruisreageren met andere rond-, zuig- of lintwormen. Op basis van serologie is het lastig om actieve en doorgemaakte infecties te onderscheiden [2]. In een validatietest was de sensitiviteit van filaria-IgG-serologie in een cohort van bewezen filariasis-gevallen 87 procent (niet-gepubliceerde data, klinische parasitologie, Amsterdam UMC).

Scenario 1: Niet-migrerende zwelling en eosinofilie

Indien er een subcutane zwelling aanwezig is, kan er een echo gemaakt worden om een onchocercoom van andere tumoren te onderscheiden. Bij 30 procent van de onchocerciasispatiënten kunnen echografisch zelfs bewegende wormen gezien worden [7]. Excisie van het onchocercoom voor microscopie en/of PCR is een zeer gevoelige en specifieke test [5]. In de literatuur worden geen grote risico's van excisie beschreven. Om *Onchocerca volvulus* te onderscheiden van *Mansonella*- of *Dirofilaria*-species zou vervolgens verdere analyse met moleculaire technieken voor soortbepaling gedaan kunnen worden [8].

Scenario 2: Jeukende dermatitis en eosinofilie

Als er bij lichamelijk onderzoek geen onchocercomen worden gevonden, kunnen ook enkele skin-sniptesten gedaan worden. Hierbij worden oppervlakkige huidbiopsieën genomen, waarin de microfilariae met microscopie duidelijk te zien zijn. De skin-snip kan negatief zijn bij een kleine hoeveelheid migrerende microfilariae [9]. Een skin-snip van de jeukende huid heeft de grootste sensitiviteit [5].

Scenario 3: Eosinofilie waarbij worminfecties moeten worden uitgesloten

Bij positieve filaria-serologie en langdurige expositie in de reisanamnese, zou ook in dit scenario een skin-sniptest gedaan kunnen worden. In een endemische setting worden meestal zes skin-snips verdeeld over het lichaam afgenomen om de sensitiviteit te verhogen [5].

Scenario 4: Verdenking rivierblindheid

Bij vergevorderde ziekte kunnen de microfilariae gezien worden in de voorste oogkamer met spleetlamponderzoek.

Uitsluiten andere filariosoorten

Bloeduitstrijken, dikke druppels en saponinesedimentatie van bloed zijn belangrijke diagnostische methoden voor het aantonen van andere filariosoorten. *Onchocerca volvulus* is echter een uitzondering, de microfilariae zijn meestal juist niet in het bloed aanwezig. Alleen bij ernstige infecties kunnen de microfilariae ook in bloed of urine gevonden worden [5]. Voor het aantonen van andere verwekkers en mogelijke dubbelinfecties zijn deze onderzoeken wel van belang bij een patiënt met onchocerciasis.

Behandeling

Onchocercomen zijn typisch gelokaliseerd bij botprominenties, vaak bij de heup of bekkenkam, zoals ook bij deze casus het geval was. Omdat patiënten multipole onchocercomen kunnen hebben en de dieper gelegen noduli meestal niet opgemerkt worden, is alleen chirurgische excisie onvoldoende en moet het vooral als diagnosticum beschouwd worden. Systemische behandeling is altijd geïndiceerd om visusschade te voorkomen en bestaat uit een antihelminthicum (eenmalig ivermectine) en een antibioticum (doxycycline, gedurende zes weken). Ivermectine doodt alle microfilariae maar heeft slechts een beperkt

effect op de volwassen wormen [10]. Eradicatie is in theorie dus alleen mogelijk door combinatietherapie. Doxycycline doodt een voor de volwassen wormen essentiële commensale bacterie (*Wolbachia* species) en draagt zo indirect, maar zeer effectief bij aan het doden van de wormen [1,2]. Het voordeel van het toevoegen van doxycycline staat echter nog ter discussie vanwege onzekere langetermijntuitkomsten in klinische trials [11]. Het kan nodig zijn om de behandeling na drie tot twaalf maanden te herhalen als klachten of eosinofilie in het bloedbeeld persistenten.

In gebieden waar zowel *Onchocerca* als *Loa loa* endemisch zijn, is co-infectie een probleem bij de behandeling. Loiasis dient niet met ivermectine behandeld te worden omdat er een ernstige shock en/of encefalopathie kan ontstaan door hyperinflammatie als gevolg van afstervende microfilariae [12]. De patiënt in deze casus had langdurig in Centraal-Afrika gewoond, een gebied waar beide vormen van filariasis nog veel voorkomen in de buurt van rivieren [1]. Door met microscopie te screenen op microfilariae in huid en bloed werd dit voldoende uitgesloten en kon behandeld worden met het eerstekeusmiddel ivermectine.

Het is de vraag of de positieve *Strongyloides*-serologie een echte infectie betrof of enkel kruisreactiviteit tussen nematoden. Verdere diagnostiek door middel van fecesonderzoek heeft echter een lage sensitiviteit [13]. Gezien het risico op een levenslange auto-infectiecyclus met ernstige ziekte- en infectieprogressie bij immunstoornissen of start van immunosuppressiva (hyperinfectie), is pragmatisch voor meebehandelen gekozen, temeer omdat er alleen een iets hogere dosering ivermectine nodig was.

Conclusie

Een onchocercose is in Nederland bijzonder zeldzaam. Verricht diagnostiek naar onchocerciasis bij patiënten die langdurig in Sub-Sahara Afrika of Jemen hebben verbleven en zich presenteren met lokale zwellingen, ernstige jeuk of progressieve visusklachten. Loiasis en strongyloidiasis dienen tevens te worden uitgesloten bij een reisgeschiedenis naar co-endemische gebieden.

Referenties

1. Brattig NW, Cheke RA, Garms R. Onchocerciasis (river blindness) - more than a century of research and control. *Acta Trop*. 2021;218:105677.
2. Bottieau E, Huits R, Van Den Broucke S, et al. Human Filariasis in Travelers and Migrants: A Retrospective 25-year Analysis at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium. *Clin Infect Dis*. 2022;74(11):1972-8.
3. Cupp EW, Sauerbrey M, Richards F. Elimination of human onchocerciasis: history of progress and current feasibility using ivermectin (Mectizan((R))) monotherapy. *Acta Trop*. 2011;120 Suppl 1:S100-8.
4. Smit AM, Zuidema PJ. [Onchocerciasis imported in the Netherlands; a review of 100 cases]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1973;117(33):1225-30.
5. Prevention CfDca. Parasites - Onchocerciasis (also known as River Blindness) 2019 [Available from: <https://www.cdc.gov/filarial-worms/about/onchocerciasis.html>].
6. Haim A, Kitchen M, Auer H, Rettenbacher T, Schmutz M. A case of human *Dirofilaria repens* infection, causing an asymptomatic subcutaneous nodule. *Parasitol Res*. 2020;119(5):1703-5.
7. Mand S, Marfo-Debrekyei Y, Debrah A, et al. Frequent detection of worm movements in onchocercal nodules by ultrasonography. *Filaria J*. 2005;4(1):1.
8. Alhassan A, Osei-Atweneboana MY, Kyeremeh KF, et al. Comparison of a new visual isothermal nucleic acid amplification test with PCR and skin snip analysis for diagnosis of onchocerciasis in humans. *Mol Biochem Parasitol*. 2016;210(1-2):10-2.
9. Hotterbeekx A, Perneel J, Mandro M, et al. Comparison of Diagnostic Tests for *Onchocerca volvulus* in the Democratic Republic of Congo. *Pathogens*. 2020;9(6).
10. Ette EI, Thomas WO, Achumba JI. Ivermectin: a long-acting microfilaricidal agent. *DICP*. 1990;24(4):426-33.
11. Abegunde AT, Ahuja RM, Okafor NJ. Doxycycline plus ivermectin versus ivermectin alone for treatment of patients with onchocerciasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(1):CD011146.
12. van Kortenhop NM, Jaspers CA, Sanders CJ. [A patient with loiasis following a trip to Central Africa]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2003;147(27):1327-9.
13. Swan C, Phan T, McKew G. Clinical Performance of Real-Time Polymerase Chain Reaction for *Strongyloides stercoralis* Compared with Serology in a Nonendemic Setting. *Am J Trop Med Hyg*. 2022;107(2):355-8.

Scabiësuitbraak in een algemeen ziekenhuis in Noord-Nederland

Anneloes Fens, Jorrit Hofstra, Gerda van der Wier, Alida Bremer-Schuurman

Samenvatting

In de periode juli 2021 tot en met augustus 2021 vond er een scabiësuitbraak plaats binnen een ziekenhuislocatie in Noord-Nederland. De uitbraak kwam pas in september 2021 aan het licht. De indexpatiënt was een 84-jarige vrouw met de diagnose M. Alzheimer. Patiënte was immuungecompromiteerd door gebruik van topicale en systemische immunosuppressiva vanwege een huidaandoening (non-bulleus pemfigoid). Hierdoor was lang sprake van scabiës incognito en kon de indexpatiënt twee weken lang zonder isolatiemaatregelen opgenomen liggen tot haar overlijden. De uitbraak kwam aan het licht door scabiësgevallen onder personeel, waarna op basis van dossieronderzoek post mortem de diagnose 'scabiës crustosa' werd vastgesteld bij de index. In totaal werd bij 25 medewerkers en 26 (contact)patiënten binnen de ziekenhuisinstelling en daarbuiten besmetting vastgesteld. Een intensieve multidisciplinaire aanpak en contact met de GGD bleken noodzakelijk voor een efficiënte aanpak van deze uitbraak.

Summary

An outbreak of scabies occurred in a hospital in the North of the Netherlands from July 2021 until August 2021. The outbreak remained unnoticed until September 2021. The index patient was an 84-year-old woman diagnosed with M. Alzheimer. The patient was immunocompromised due to the use of topical and systemic immunosuppressants prescribed for a skin condition (non-bullous pemphigoid). As a result, scabies incognito was present for a long time and the index patient was admitted to a hospital for two weeks without isolation precautions, until her death. The outbreak was revealed after some cases of scabies among healthcare workers occurred, which led to a post-mortem file examination and diagnosis of 'scabies crustosa' of the index. In total, scabies infection was

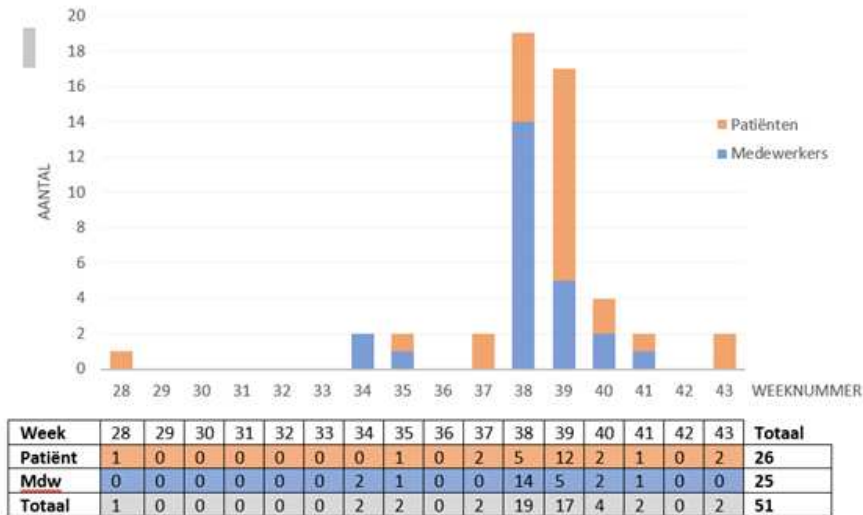
detected among 25 healthcare workers and 26 (contact)patients within the hospital institution and beyond. The outbreak was efficiently addressed using multidisciplinary approach and collaboration with the municipal health service.

Scabiës als infectieziekte

Scabiës is een huidaandoening die bij de mens veroorzaakt wordt door de schurftmijt *Sarcoptes scabiei* var *hominis*. Scabiës heeft een gemiddelde incubatietijd van twee tot zes weken (max. 10 weken) en kan overgedragen worden door intensief huidcontact (15 minuten of langer) of indirect via besmette oppervlakten. De scabiësmijt kan tot wel 72 uur in de omgeving (bij kamertemperatuur) overleven en via deze route leiden tot nieuwe besmettingen bij mensen. Scabiës crustosa is een zeer besmettelijke uitingsvorm van scabiës. Deze uitingsvorm doet zich vaak voor bij patiënten met immunestoornissen of immuunsuppressive therapie, als er sprake is van een (psycho)geriatrische status [1] of bij patiënten met al bestaande ernstige huidafwijkingen. Doordat patiënten minder goed in staat zijn de infectie te klaren vanwege hun immunestatus enerzijds en anderzijds onvoldoende krabben om de scabiësmijten te elimineren kan de infectie zich uitbreiden tot soms tienduizenden mijten per patiënt. Scabiës crustosa is zeer besmettelijk en kortstondig contact met een patiënt(omgeving) kan al leiden tot verspreiding [2].

Treant, afdeling Infectiepreventie en Certe Medische Diagnostiek & Advies, A. Fens, MSc, deskundige infectiepreventie, dr. J.J. Hofstra, arts- microbioloog, dr. G. van der Wier, dermatoloog, A.G. Bremer-Schuurman, BA, hoofd infectiepreventie.
Correspondentieadres: A. Fens (a.fens@treant.nl).

Figuur 1. Epidemiologische curve van het aantal bij Treant gemelde scabiësgesvallen, gerelateerd aan de uitbraak, uitgesplitst naar medewerker en patiënt; naar weeknummer van diagnostisering of constatering 2021.



*Indexpatiënt is meegenomen in deze figuur in week 28.

**Aantal primaire scabiësgesvallen is waarschijnlijk hoger vanwege onderrapportage; niet alle patiënten en medewerkers zullen zich hebben gemeld. Ook secundaire en tertiaire besmettingen zijn niet meegenomen in deze figuur omdat deze niet zijn geregistreerd.

Daarbij wordt de infectie door de atypische verschijningsvorm vaak lastiger herkend. Bij een of meerdere gevallen van (verdenking) scabiës (crustosa) onder patiënten of personeel in een zorginstelling geldt een meldingsplicht aan de GGD conform artikel 26 van de Wet Publieke Gezondheid (WPG) [3]. Deze meldingsplicht geldt omdat scabiës zich gemakkelijk en veelvuldig kan verspreiden bij de kwetsbare populatie in een zorginstelling.

Uitbraak van scabiës in Treant

Treant is een grote zorggroep in Noord-Nederland bestaande uit drie ziekenhuislocaties (Scheper in Emmen, Bethesda in Hogeveen en Refaja in Stadskanaal) en zeventien centra voor wonen en zorg in de regio Drenthe en Zuidoost-Groningen. Op 20 september 2021 werd er bij de afdeling Infectiepreventie (IP) door een verpleegkundige van de afdeling Interne Geneeskunde melding gedaan van een vermoeden van scabiës bij haarzelf. De

verpleegkundige had in juli 2021 ongeveer vier tot vijf weken voor het ontstaan van de klachten) zorg verleend aan een patiënt bij wie later 'in de wandelgangen' werd verondersteld dat de diagnose scabiës zou zijn gemist. In de middag werd bij de verpleegkundige het vermoeden van scabiës door de huisarts bevestigd. Drie weken voor deze melding was tevens bij een collegaverpleegkundige de diagnose scabiës vastgesteld via de huisarts. Ten minste drie andere collega's bleken last te hebben van jeukklachten. Voor deze medewerkers is een rechtstreekse route naar de dermatoloog van Treant opgezet voor diagnostiek. Door de rechtstreekse route werd de volgende dag bij zeven medewerkers scabiës gediagnosticeerd (zie *figuur 1*).

Er werd bron- en contactonderzoek ingesteld (BCO) en een Crisis Beleidsteam (CBT) geformeerd bestaande uit onder meer een crisiscoördinator, dermatoloog, manager bedrijfsvoering, arts-microbioloog, deskundige(n) Infectiepreventie als-

mede de Arbocoördinator en communicatie-adviseur. Hierbij werd gewerkt met het BOB-model (Beeld-, Oordeels- en Besluitvorming) [4]. Vanuit de eerdergenoemde verdenking van een patiënt op de verpleegafdeling kon middels dossieronderzoek post mortem de diagnose scabiës crustosa alsnog zeer aannemelijk worden gemaakt.

Indexpatiënt

De index-patiënt was een 84-jarige vrouw die op 14-07-2021 vanuit een externe zorginstelling per ambulance werd vervoerd naar ziekenhuislocatie Scheper van Treant. Mevrouw werd opgenomen via de Spoedeisende Hulp (SEH) en werd vervolgens verplaatst naar de Intensive Care Unit (ICU). Aansluitend was patiënt in de periode van 15-07-2021 tot en met 30-07-2021 opgenomen op een eenpersoonskamer op de verpleegafdeling Interne Geneeskunde. Patiënte was bekend met M. Alzheimer en huidafwijkingen die door de consulterend dermatoloog werden geduid als non-bulleus pemfigoïd. Patiënt kreeg hiervoor topicale en systemische (prednisolon 40 mg/dag) corticosteroïden, waardoor er in feite sprake was van scabiës incognito. Gedurende de gehele opnameperiode zijn er geen isolatiemaatregelen toegepast, tot en met haar overlijden op 30-07-2021 ten gevolge van een *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie.

Bron- en contactonderzoek (BCO)

De opnamedatum van de indexpatiënt was vastgesteld als de begindatum van het contactonderzoek. De medewerkers van de direct betrokken (verpleeg)afdelingen (SEH, ICU en Interne Geneeskunde) en de ondersteunende afdelingen (onder meer fysiotherapie, bloedafname, radiologie, wondpoli, schoonmaak, beddencentrale en mortuarium) werden in de lijn geïnformeerd over het contactonderzoek en konden bij klachten op vaste inlooptijden terecht bij de polikliniek Dermatologie van Treant. Voor de in totaal 25 medewerkers die de diagnose (vermoedelijke) scabiës kregen werd door Treant medicatie beschikbaar gesteld.

De ambulancedienst en uitvaartonderneming werden op de hoogte gesteld. De Gemeentelijke Gezondheidsdienst (GGD) werd geïnformeerd en bezocht Treant op 22-09-2021. Een samenwerking met de GGD was van belang omdat de indexpatiënt afkomstig was uit een

externe zorginstelling. Daarnaast is het belangrijk dat de GGD zich richt op de te verwachten secundaire en tertiaire besmettingen in de Verpleging, Verzorging en Thuiszorg (VVT)-instellingen en bij de gezinsleden van positieve patiënten als ook medewerkers.

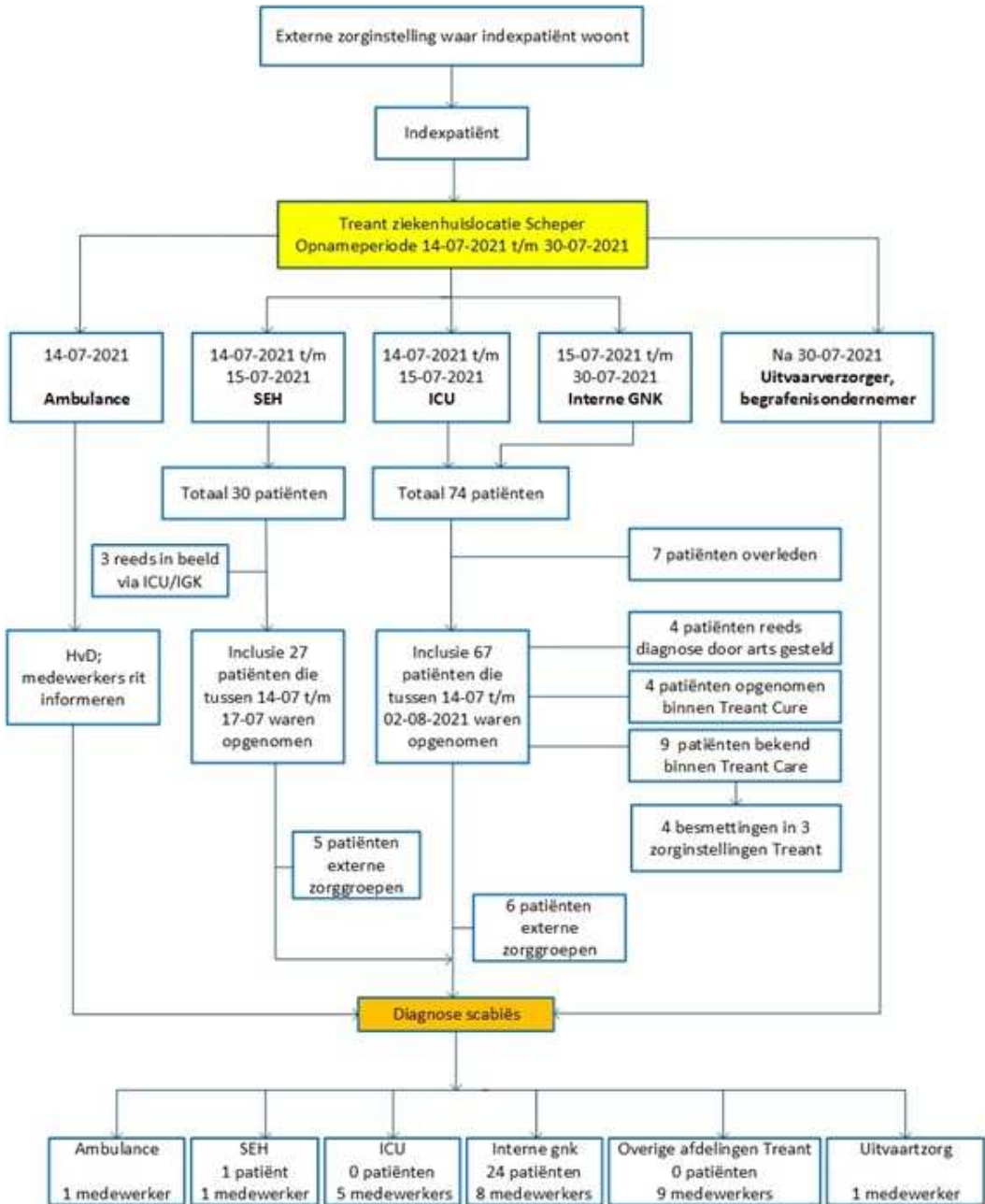
Alle patiënten die gelijktijdig (of tot 72 uur na ontslag of overlijden) met de indexpatiënt op de ICU en afdeling Interne Geneeskunde hadden gelegen (n = 67) werden in kaart gebracht. Omdat indexpatiënt de gehele opnameperiode apart had gelegen op een eenpersoonskamer betrof dit enkel afdelingsgenoten en geen zaalgenoten. Patiënten werden schriftelijk geïnformeerd en aan hen werd gevraagd zich te melden bij de huisarts wanneer zij klachten hadden die konden passen bij scabiës. Bij een bevestigde diagnose werd aan hen gevraagd dit telefonisch te melden aan de afdeling IP, om enerzijds patiëntinformatie te verzamelen (BCO, epidemiologische curve) en anderzijds om patiënten te kunnen ondersteunen bij vragen. Bij patiënten die waren ontslagen naar andere zorginstellingen werd de specialist ouderengeneeskunde (SO) gevraagd de patiënten te beoordelen, waarbij laagdrempelig overleg kon worden gepleegd met de polikliniek Dermatologie van Treant. Via deze route werd bij vier patiënten in drie zorginstellingen van Treant Care scabiës vastgesteld. Vanuit externe zorginstellingen was geen terugkoppeling gekomen over positieve scabiës-bevindingen of verspreiding.

Huisartsen in de regio werden door de arts-microbioloog schriftelijk geïnformeerd en geattendeerd alert te zijn op symptomen van scabiës bij patiënten. Vrijwel alle acties vallend in het BCO werden gestart in de eerste week na constatering van de uitbraak.

Hoewel besloten was de SEH-patiënten in eerste instantie niet mee te nemen in het contactonderzoek voor scabiës werd later besloten ook alle 27 SEH-patiënten te includeren na melding van een patiënt met scabiës crustosa. Deze patiënt had gelijktijdig met de indexpatiënt op de SEH gelegen. Naast deze bevinding werden er geen verdere besmettingen op de SEH geconstateerd (zie *figuur 2, pagina 70*).

Positief bevonden medewerkers (n = 25) en contactpatiënten (n = 25) werden via de dermatoloog of huisarts behandeld met permethrinecrème en/of ivermectinetabletten [5]. Daarnaast werd benzylbenzoaatzalf ingezet bij een deel van de patiënten en medewerkers bij wie eerdere behandelingen onvoldoende effectief bleken [6].

Figuur 2. Stroomschema van bron- en contactonderzoek en gemelde scabiësbesmettingen onder medewerkers en patiënten ten tijde van de uitbraaksituatie Treant 2021-2022.



IGK = Interne Geneeskunde, HvD = Hoofd van Dienst, IUB = Intern Uitzend Bureau.

Beschouwing

Van de uitbraak binnen Treant werd melding gemaakt bij het landelijk signaleringsoverleg van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) [7]. Daarbij werd er een calamiteitenmelding gedaan bij de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) over de uitbraak. De inspectie verzocht daarop de Raad van Bestuur (RvB) van Treant een Intern Onderzoek Calamiteiten patiëntenzorg (IOCP) in te stellen. In dit onderzoek werden meerdere betrokken medewerkers gehoord. Het IOCP is gericht op het achterhalen waar in het handelen ruimte is voor verbetering en niet primair op verwijtbaar handelen en/of aansprakelijkheid. Op basis van het IOCP, feedback vanuit de organisatie en een interne evaluatie vanuit de afdeling IP van de uitbraak, werd een aantal aandachtspunten geformuleerd. De definitieve uitkomst van het IOCP met de te nemen verbeterpunten zoals hieronder beschreven werd schriftelijk teruggelinkt aan de RvB van Treant en de IGJ.

Belangrijkste aandachtspunten na evaluatie van de uitbraak

1. Alertheid bij zowel artsen en verpleging op atypische presentatie scabiës crustosa bij patiënten
2. Meld altijd elke scabiësdiagnose van medewerkers en patiënten bij IP
3. Ondersteuning van medewerkers voor scabiësbehandeling (inclusief verlof en onkostenvergoeding)
4. Aandacht voor psychosociale nazorg medewerkers
5. Communicatie binnen de organisatie, als ook externe communicatie
6. Aandacht voor verslaglegging en juridische afhandeling claims
7. Nauwe samenwerking met GGD, 1e lijn en VVT

Ad 1. Zowel op de normale manifestatie van scabiës, als ook bij (onbegrepen) huidbeelden bij patiënten met een verhoogd risico op scabiës crustosa. En laagdrempelige diagnostiek door middel van PCR en/of microscopie.

Ad 2. In het protocol 'Infectieuze aandoeningen medewerkers' van Treant wordt '(verdenking) scabiës' expliciet benoemd bij de meldingsplicht van leidinggevenden naar de afdeling IP. Waar eerst sprake moest zijn van ten minste twee meldingen moest nu elke individuele medewerker met (verdenking) scabiës gemeld worden. Dit werd onder de aandacht gebracht bij alle leidinggevenden. Voor patiënten was dit ingeregeld door het dagelijks bijhouden van een isolatie-overzicht.

Ad 3. Afspraken over inzetbaarheid en werkverbod medewerkers werd afgestemd met de Arbodienst en opgenomen in het scabiësprotocol. Dit hield in dat elke medewerker de tijd kreeg om de medicamenteuze behandeling en de hygiënemaatregelen goed uit te voeren en hiervoor niet afhankelijk was van de leidinggevende.

Ad 4. Zowel bij de directe gevolgen van de infectie (jeuk, slechte nachtrust, verspreiding binnen huishouden) als ook de indirecte gevolgen (neerslachtige gevoelens, sociaal isolement, stigma) bij medewerkers. Meer steun vanuit de organisatie had mogelijk angst en onbegrip kunnen verminderen.

Ad 5. Binnen de eigen organisatie was communicatie van essentieel belang en moest dit goed geoutilleerd worden. De informatieverstrekking moest zich zowel richten op processen als op (medische) inhoud. Communicatie vanuit de insturende zorginstelling over de index schoot tekort. Belangrijk was dat uitbraken gemeld werden bij een landelijk/regionaal meldpunt.

Ad 6. Nauwkeurige verslaglegging was zowel belangrijk voor het bestrijden van de uitbraak als voor goede afwikkeling van eventuele juridische materiële/immateriële claims. Zo kon waar nodig snel worden overgegaan tot vergoeding van gemaakte onkosten voor behandeling om mensen in staat te stellen de juiste behandeling te ondergaan. Zo konden ook eventuele onterechte claims snel worden afgewezen.

Ad 7. Communicatie naar de eerste lijn en verpleeghuizen buiten de eigen organisatie ligt primair bij de GGD en dit heeft blijvende aandacht nodig.

Conclusie

Het alert zijn op en laagdrempelig melden van scabiësgeschieden onder patiënten en medewerkers is essentieel om verspreiding in het ziekenhuis te voorkomen. Met name atypische presentatie van scabiës bij risicogroepen vormt een groot gevaar. Een uitbraak heeft grote gevolgen, niet alleen binnen de eigen zorginstelling maar ook ver daarbuiten en vergt een snelle, zorgvuldige multidisciplinaire aanpak die bij voorkeur na afloop systematisch geëvalueerd wordt. Goede communicatie tussen alle betrokken partijen is van groot belang. Intensieve begeleiding en nazorg voor besmette patiënten en medewerkers kan langdurig nodig zijn, vooral als er sprake is van therapiefalen.

Referenties

1. Koene RPM, Tjioe M, Hoondert K, et al. Uitbraak van scabiës in 1 ziekenhuis en 8 zorginstellingen door een geriatrische patiënt met scabiës crustosa. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150:918-23.

2. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) RIVM. Richtlijn Scabiës. Beschikbaar via <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/scabies>.
3. Wet publieke gezondheid. Hoofdstuk V. Bijzondere bepalingen infectieziektebestrijding (artikelen 17-58) paragraaf 6.1.2, uitgegeven op 18-11-2008. Beschikbaar via: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0024705/2022-05-20/0#HoofdstukV>.
4. Managementmodellen. BOB-model. Beschikbaar via: <https://managementmodellensite.nl/bob-model/>.
5. Farmacotherapeutisch Kompas Scabiës. Niet-medicamenteus beleid en medicamenteuze behandeling. Beschikbaar via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/scabies>.
6. Vos SC, Ruizendaal E, Hekker TAM. Smeren, smeren, en blijven smeren! Is de menselijke schurftmijt resistent geworden voor behandeling met permetrine? *IZBulletin*, editie 14 oktober 2022. Beschikbaar via: Smeren, smeren, en blijven smeren! /IB 08-2022 | RIVM.
7. RIVM. Signaleringsoverleg; Binnenlandse signalen; 3704 Voortdurende scabiës uitbraak Noord-Nederland. Jaargang 2021, Editie week: 42, 21 oktober 2021.

Scabiës, het taboe voorbij

Thecla Hekker

Samenvatting

De besmettelijke huidziekte scabiës, een ectoparasitose veroorzaakt door de humane schurftmijt *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, neemt toe. De GGD heeft moeite de huidige schurftepidemie onder controle te krijgen. Huisartsen zien sinds oktober 2021 meer patiënten met scabiës dan gebruikelijk maar er is een dalende trend waar te nemen, hoewel nog steeds hoger dan de twee jaren ervoor [1]. Het gaat vooral om jongeren tussen de 15 en 24 jaar, waaronder studenten [2].

De geschatte globale prevalentie van scabiës is ongeveer 200 miljoen [3]. In hoge-inkomenslanden kan een vertraging in de diagnose een uitbraak veroorzaken. Vanwege de gevolgen van secundaire impetiginisatie door *Streptococcus pyogenes* wordt scabiës in tropische gebieden gerekend tot de zogeheten neglected tropical diseases (NTD's), onder meer vanwege de late complicatie glomerulonefritis. In 2012 werd de International Alliance for the Control of Scabies (IACS) opgericht met de bedoeling meer bekendheid te genereren en diagnose en therapie van mensenschurft te verbeteren [4]. Het taboe moet er af.

Summary

The contagious skin infestation scabies caused by *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* is increasing. The Public Health Services struggle to get the current scabies outbreak under control. General practitioners see more patients with scabies since October 2021, but since May 2023 there is a decrease in visits, but it still is higher than the same period last year [1]. Especially young people, students, between 15 and 24 years old are infested [2].

The estimated global prevalence of scabies is around 200 million people [3]. In high-income countries delay in diagnosis can lead to institutional outbreaks. In low- and middle-income countries significant morbidities and burden of disease are a challenge to manage. Because of secondary impetiginization with *Streptococcus pyogenes* in these countries scabies is

recognized as a Neglected Tropical Disease (NTD), because of the late complications like glomerulonephritis. In 2012 the International Alliance for the Control of Scabies (IACS) was founded to increase awareness and to improve diagnosis and treatment of scabies [4]. Time has come to break this taboo.

Introductie en historie

Hoewel scabiës en mijten al bekend waren in de tijd van Aristoteles, beschreven zijn in de Bijbel (onder meer Leviticus 13:3 (huidvraat), bij A.C. Celsus rond de jaartelling in Rome scabiës van 'scabere' (krabben) ging heten en door Hildegard von Bingen rond 1100 'Gracillimi vermiculi' werd genoemd, is er nog steeds debat over wie het de verwekker en het ziektebeeld nou eigenlijk met elkaar in verband gebracht heeft. Meestal wordt aangehouden dat S.F. Renucci, co-assistent in de dermatologiekliniek l'Hôpital St. Louis, die in die tijd – 1834 – vol lag met schurftpatiënten, de ontdekker is. Hij had van boerinnen uit zijn geboortestreek op Corsica geleerd hoe met een doorn schurftmijten uit gangetjes van mensen met jeuk te peuteren. Maar in Zweden vindt men dat deze eer toekomt aan Charles De Geer, een entomoloog die de *Acarus humanus subcutaneus* al in 1778 aantoonde en in verband bracht met scabiës [5]. Dermatoloog Ruben Friedman (1892-1956), die zichzelf als scabiës-enthousiasteling omschreef, deelde de geschiedenis in in pre-acaris, acaris en post-acaris, overeenkomend met oudheid, middeleeuwen en moderne tijd, om maar aan te geven hoe lang er over gedaan is om deze uitdagende parasiet enigszins in kaart te brengen [6,7].

Amsterdam UMC, Medische Microbiologie & Infectiepreventie (MMI), drs. Thecla A.M. Hekker, arts-microbioloog, parasitoloog.
Correspondentieadres:
tam.hekker@amsterdamumc.nl.

Hoe dan ook, scabiës heeft een belangrijke rol gespeeld in de geschiedenis met regelmatig epidemische en zelfs pandemische verheffingen. Volgens sommigen cyclisch in periodes die ongeveer 15 jaar duren, met hogere incidentie in najaar en winter [7]. In verschillende oorlogen was het als 'army itch' een gevreesde 'tegenstander' in de loopgraven [7]. Lang wist men niet hoe de overdracht precies verliep maar na Kenneth Mellanby's, nu als onethisch beschouwde experimenten met 63 gezonde vrijwilligers (dienstweigeraars) is bekend dat dat via huid-huidcontact verliep, in tegenstelling tot de gebruikelijk opvatting dat het vooral via 'fomites' (inerte of levenloze oppervlakken als beddengoed) ging [8]. Dat stemt overeen met de observatie dat de schurftmijt normaal gesproken buiten het lichaam niet langer dan 24 tot 36 uur in leven blijft. Bij hoge luchtvochtigheid (hoger dan 60 procent) en lage temperatuur (12 graden Celsius) kunnen schurftmijten wel een week blijven leven, maar zijn dan te zwak om zich in te graven. Dit geldt echter niet voor de overdracht tijdens verheffingen in met name zorginstellingen waar voorwerpen wel een rol kunnen spelen, vooral in het geval van scabiës crustosa.

Ectoparasitologie

Sarcoptes scabiei (sarx = vlees, koptein = snijden, scabere = krabben) is een spinachtige geleedpotige, arachnida, in de orde Sarcoptiformes en de groep Astigmata, waarin onder meer ook de huisstofmijt *Dermatophagoides pteronyssinus* zit. Elk dier heeft z'n eigen gastheerspecifieke mijtensoort en omdat de humane schurftmijt niet voldoende beschikbaar was, is er in het verleden veel onderzoek gedaan naar het gedrag van de hondenschurftmijt, *S. scabiei* var. *canis* en die van het varken, var. *suis* [8]. Ook mensen kunnen door diermijten worden geïnfecteerd maar deze graven geen gangetjes en geven slechts kortdurende jeuk. Mensenschurftmijten zijn heel klein (0,3-0,45 mm), hebben een schildpadvorm, plat van onder en convex van boven, geen apart hoofd maar wel uitstekende monddelen, chelicerae (kaken) en palpen (tastorganen) en, zoals alle acari, acht poten. Twee paar poten eindigen in een soort zuignapjes, en zijn naar voren gericht en twee paar zitten aan de achterzijde, die bij het vrouwtje beide lang zijn, een soort stugge haren. Bij het mannetje eindigt het vierde paar ook in zuignapjes. Het mannetje is beduidend kleiner dan het vrouwtje en het genitaal zit uitwendig

als een kerkklokvormig copulatieorgaanje tussen het vierde paar pootjes. Als een mannetje een vrouwtje in een ondiep gangetje achterstevoren heeft bevrucht, sterft hij. Het zwangere vrouwtje gaat zich gedurende een uur in het stratum corneum ingraven, waarbij zij zich schrap zet met de voorste pootjes. Ze produceert een secreet dat lysis van oppervlakkige huidcellen veroorzaakt, en graaft tot aan het stratum granulosum. Met doornachtige uitsteeksels op haar rug kan ze zich daarin gedurende haar hele leven, zijnde ongeveer twee maanden, handhaven. Een mannetje leeft slechts een à twee dagen. Ze leeft van intercellulaire vloeistof (lymfe en serum) die in het gangetje siepelt. Elke dag legt zij twee tot drie eitjes, en graaft zij verder. Uit een ei komt na drie tot vier dagen een larve, met zes pootjes, die verder groeit tot protonymf en tritonymf met acht pootjes, waarbij alle stadia uit het gangetje omhoog naar en dan over de huid kruipen. Minder dan 10 procent haalt na ongeveer 14 dagen de volwassenheid. Bij klassieke schurft leven er typisch slechts 5 tot 15 vrouwelijke mijten op de patiënt. In tegenstelling tot bij scabiës crustosa, waar er sprake kan zijn van duizenden tot miljoenen mijten per gram huid.

Eenmaal volwassen gaan mannetjes en vrouwtjes naar elkaar op zoek. Ondanks het feit dat een menselijke lichaam heel groot is voor zo'n kleine parasiet en ze met een snelheid kruipen van 2,5 cm per minuut, weten ze elkaar toch te vinden onder meer met behulp van feromonen [8].

Pathogenese

De etiologie van scabiës was lang onduidelijk. Men nam aan dat de ziekte een metabole oorzaak had en de mijt een commensaal of secundair pathogeen was. Dat de symptomen pas enkele weken na besmetting optreden terwijl de sarcopt al langer aantoonbaar is, dat ook een paar mijten al veel klachten kunnen geven en dat de symptomen na het doden ervan niet direct verdwijnen gaf reden tot deze opvatting [9].

De incubatieperiode is twee tot zes weken, al heeft een mijt slechts 15 minuten intensief contact nodig om van de ene mens naar de andere over te lopen. De patiënt is in die periode ook al besmettelijk. Deze incubatietijd is langer (tot 10 weken) bij immuungecompromiteerden en mensen in een zorginstelling.

De predilectieplaatsen van de parasiet zijn tussen de vingers, de buigzijde van de polsen (meer dan 60 procent) en de laterale voetrand. Mogelijk omdat de

huid daar dun is. Maar ook de samenstelling van de huid, zoals de aanwezigheid van bepaalde lipiden, de vochtigheid en de afwezigheid van haarfollikels spelen mogelijk een rol. Ook kunnen de mijten hun gangetjes graven rond de navel en de tepels, op de billen, op de strekzijde van de polsen, op de ellebogen en bij mannen in het genitaal gebied. Het behaarde hoofd, het gelaat, nek, rug, handpalmen en voetzolen blijven meestal vrij. Dit geldt niet voor jonge kinderen bij wie handpalmen, voetzolen, hoofd- en halsregio vaak wel aangedaan zijn. Mogelijk heeft het feit dat de saprofyt *Demodex folliculorum* (haarfollikelmijt) op een gegeven leeftijd in de huid van vooral het gelaat zit en ook feromonen produceert, hiermee te maken [eigen theorie].

De jeuk is het symptoom van een allergische reactie (type I IgE-gemedieerd en vertraagd type IV hypersensitiviteitsreactie) op onder meer het speeksel en de feces van de mijt maar ook op stoffen die vrijkomen uit de eitjes en zich bevinden op het lichaam van de mijt zelf.

Eiwitten uit de darm van de mijt verminderen de aangeboren immuunrespons, zoals complement- en neutrofielfunctie, van de gastheer [10]. Ook worden antistoffen opgewekt maar deze immuniteit werkt maar gedeeltelijk. Celgemedieerde immuniteit laat bij klassieke scabiës een CD4 T-celreactie in het huid-infiltraat en bij scabiës crustosa een CD8 T-celreactie zien met respectievelijk gemengd TH 1/TH 2 (beschermend) en TH 2/TH 17 (niet-beschermend) immuunprofiel. Bij deze laatste vorm van schurft bij patiënten met immuunsuppressie ontstaat een schadelijke immuunrespons en ongecontroleerde proliferatie van de mijten [11]. Bij patiënten met scabiës crustosa zijn de serumimmunoglobulines IgE en IgG extreem verhoogd [12]. De betekenis hiervan is niet geheel duidelijk.

Na een keer scabiës te hebben doorgemaakt raakt iemand gesensibiliseerd zodat bij een re-infectie de symptomen veel sneller, al na een paar uur, ontstaan.

Ziekteverschijnselen

Bij een primaire infectie met de schurftmijt is, na de incubatietijd, het eerste en belangrijkste symptoom jeuk die verergert in de nacht, als het lichaam warm is. Er kan ook een rash ontstaan op andere plekken dan waar de mijten zich bevinden, namelijk rond het middel, op rug, knieën en in de oksels. Bij mannen manifesteert

scabiës zich vaak als een SOA in nodulaire vorm op de penis en/of het scrotum.

Afhankelijk van de vorm van scabiës, de leeftijd en de leefomstandigheden van de patiënt zijn de dermatologische determinanten zeer variabel en samen te vatten onder een eczeembeeld met polymorfe erupties, papels, papulovesikels, pustels, korstjes, krabeffecten, lichenificatie, gegeneraliseerd maculopapuleus exantheem, krasvormige soms iets schilferende 'gangetjes' van enkele millimeters, die pathognomonisch zijn. Bij langer bestaande scabiës worden noduli gevormd en kan secundaire impetiginisatie, cellulitis en sepsis door *Staphylococcus aureus* of *Streptococcus pyogenes* ontstaan. In minder gunstige omstandigheden, bijvoorbeeld in lage- en middeninkomenslanden, gebeurt dit vaker. Late complicaties zoals poststreptokokken-glomerulonefritis en acuut reuma zijn de reden dat sinds 2017 de WHO scabiës tot de Neglected Tropical Diseases rekent [13]. De andere gevolgen van deze hevig jeukende huidinfectie zoals slaapgebrek, concentratiestoornissen en invloed op de kwaliteit van leven (schaamte) moeten ook niet onderschat worden.

Vormen van scabiës

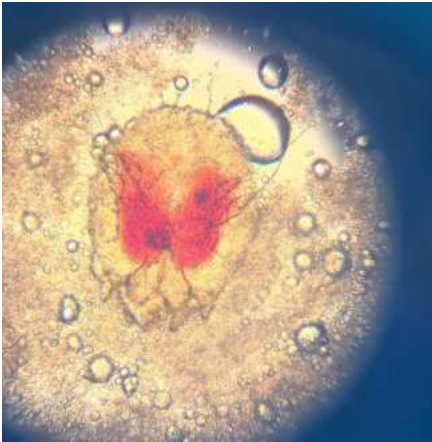
Gewone, typische, klassieke of standaardscabiës geeft de bekende verschijnselen van jeuk, vooral 's nachts, rash en gangetjes op predilectieplaatsen. Bij immuungecompromitteerden, patiënten met bijvoorbeeld neurologische aandoeningen, die niet kunnen krabben, kan scabiës crustosa ontstaan. De naam 'scabiës norvegica' is obsoleet vanwege het stigma op Noorwegen, waar deze vorm voor het eerst beschreven is. De bulleuze of nodulaire vorm komt als soa voor vooral bij mannen die seks hebben met mannen (MSM). En afhankelijk van de immuunstatus kan bij kinderen en volwassenen een atypische vorm voorkomen (zie tabel 1, pagina 77).

Diagnose

De International Alliance for the Control of Scabies (IACS) heeft in 2020 diagnostische criteria opgesteld, bedoeld voor initiële diagnose van klassieke scabiës [14,15]:

A - Aangetoonde scabiës waarbij ten minste aan een van onderstaande criteria is voldaan:

A1: vrouwelijke mijt geprepareerd uit gangetje, mijt,



eitjes of feces gezien in huidschraapsel in minerale olie onder lichtmicroscop (400X) (zie foto);

A2: mijt, eitjes of feces gezien op/in een patiënt met behulp van een confocale of videomicroscop;

A3: mijt in gangetje gezien op/in een patiënt met behulp van een derma(to)scoop, het zogeheten delta-wing jet sign, een gangetje met aan het einde de mijt, met donkere voorkant imponerend als een straaljager [16].

B - Klinische scabiës waarbij ten minste aan een van onderstaande criteria is voldaan:

B1: typische scabiësgangetjes;

B2: typische laesies bij de mannelijke genitalia;

B3: typische laesies die typisch gerangschikt zijn en twee anamnestiche feiten bv jeuk, vooral 's nachts en contact met een scabiës (crustosa)-patiënt.

C - Verdacht voor scabiës als een van onderstaande

C1: typische laesies op typische plekken en één anamnestiche feit;

C2: atypische laesies en twee anamnestiche feiten.

Andere methodes die gebruikt kunnen worden, zijn moleculaire technieken zoals 16S PCR of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) [17,18], die vooral bij het vermoeden van een uitbraak of in verzorgings- en verpleeghuizen ingezet kunnen worden. Deze testen op huidschilfers hebben slechts een beperkte sensitiviteit en blijven tot vier weken na de infestatie positief. Het lijkt daarom nog wat vroeg om zelfafnametesten te propageren.

Serologie op basis van antigeendetectie of elisa wordt in de veterinaire geneeskunde al toegepast en is

veelbelovend, ondanks kruisreactie met andere mijtsoorten zoals de huisstofmijt. Er zijn ook nog vele vragen omdat de immuunrespons pas na een paar weken op gang komt [19,20].

Differentiële diagnose

Zie tabel 1.

Therapie

Het belangrijkste doel is uiteraard de eliminatie van de *Sarcoptes scabiei*-mijt. De middelen zijn acaricide/scabicide en/of ovicide. Bedenk dat de mijt geen bloed zuigt en dat het middel dus in voldoende concentratie in het stratum corneum terecht moet komen.

In de nieuwe therapierichtlijn [21] zijn de keuzes:
- ivermectine oraal 0,2 mg/kg, dag 1 en 7 innemen volgens voorschrift. Werking: inhibitie chloor- en gamma-aminoboterzuurkanalen → neuronale hyperpolarisatie en dood. Een tweede dosis is nodig omdat ivermectine niet ovicide is.

- 5% permetrinecrème (inhibitie natriumkanalen → neurotoxisch → paralyse en dood) zeer zorgvuldig smeren op de droge huid (30 minuten na wassen) en 5-10 minuten laten intrekken vóór het aankleden. En 12 uur laten zitten en bijsmeren na toiletbezoek, ook onder de nagels.

- combinatie van beide, bijvoorbeeld bij scabiës crustosa [15,22-24].

Alternatieve middelen [15,25,26] zijn

- 25% benzylbenzooatlotion FNA (inhibitie respiratoire spirakels waardoor asfyxie), herhalen na twee dagen.

- 10% crotamitoncrème/lotion (onbekende werking), 2dd gedurende vijf dagen.

- 2-10% zwavelhoudende preparaten (zalf of crème) eventueel in vaseline (keratolytisch).

- 0,5-1% malathionlotion (organofosfaat remt acetylcholine-esterase. NB carcinogeen), 24 uur laten zitten, herhalen na zeven dagen.

Bij scabiës crustosa is het van belang huidschilfers te verweken met acetylsalicylzuur.

Bij uitbraken in instituties en verzorgingshuizen kan MDA (mass drug administration) met permetrine lokaal of ivermectine oraal overwogen worden.

Nieuwere middelen, zowel topicaal als oraal, worden onderzocht, maar zijn nog niet op de markt of worden niet aangeraden in Nederland. Voorbeelden:

- moxidectine 0,3 mg/kg (betere resorptie, betere

Tabel 1.

Soort scabiës plus symptomen	Differentiële diagnose
Klassieke scabiës (scabiës vulgaris) Nachtelijke jeuk, rash, gangetjes op predilectieplaatsen, papels, pustels, vesikels, krabeffecten	Luis- en bedwantsinfestatie, vlooienbeten, beten door andere geleedpotigen, diermijtinfestatie, folliculitis, impetigo, urticaria, dermatitis, nummulair eczeem, syfilis, varicellazostervirusinfectie, nematode infestatie (cutane larva migrans, larva currens), geneesmiddel exantheem, infestatiëwaan
Scabiës crustosa Hyperkeratose met dikke schubben, rash bij (meest) immunogecompromitteerden op handpalmen, handen, vingers, voeten, voetzolen	Psoriasis, pityriasis, dermatitis, mycosis fungoides
Nodulaire scabiës; vooral bij MSM (soa) Roodbruine noduli in oksel, lies en genitaal, en op armen, benen, romp, billen, dijnen, gegeneraliseerd	Beten geleedpotigen, impetigo, pemfigus, pemfigoïd, schaamluisinfestatie
Atypische scabiës Bij kleine kinderen: scalp scabiës, handpalmen en voetzolen aangedaan Bij ouderen en immunogecompromitteerden: scabiës unguinatum; nagels ook aangedaan	Tinea (capitis, manuum, pedis), psoriasis, viraal exantheem
Scabiës bullosum of vesiculosum: met blaren	Pemfigus

penetratie stratum corneum, langere T1/2), eenmalig
 - ivermectine 0,2 mg/kg vaker gedoseerd of in hogere dosering 0,4 mg/kg
 - 1% ivermectine lotion lokaal
 - mycoacaricide middelen (entomopathogene schimmel) *Beauveria bassiana*
 - etherische oliën zoals tea tree 0,002-2% gel, kruidnagel of eucalyptus (fumigatie van meubilair).

Preventie

Bij het diagnosticeren van scabiës dienen na therapie ook hygiënische maatregelen te worden genomen [21].

Tevens dienen directe contacten te worden behandeld met ivermectine, ook al hebben zij geen klachten.

Vaccin

Er wordt al langere tijd onderzoek gedaan naar een vaccin, vooral bij konijnen, zonder veel succes tot nu toe [27]. Een vaccin zou een oplossing kunnen zijn voor preventie van scabiës, met name in hoog-endemische gebieden en bij scabiës crustosa in verpleeg- en verzorgingshuizen.

Kernboodschappen

- Bij (nachtelijke) jeuk, denk altijd aan scabiës.
- Benadruk dat iedereen scabiës kan krijgen en de behandeling heel lastig is, toewijding en precisie vereist en niet in je eentje kan gebeuren omdat het anders niet verdwijnt. Adviseer ook anti-jeukmiddelen (antihistaminica).
- Non-invasieve diagnostische methoden zoals dermatoscopie of reflectante confocale microscopie kunnen bij de dermatoloog worden verricht. Hierbij kunnen microscopisch mijten, eieren, feces (scybala) in gangetjes of in huidschraapsel in 10% KOH of met minerale olie of een delta-sign bij dermatoscopie worden aangetoond.
- Resistentie tegen scabicide middelen is onwaarschijnlijk; meestal is iets niet goed gegaan met de therapie en de hygiënische maatregelen of is sprake van een recidief.
- Uitbraken zijn meldingsplichtig. Betrek GGD's, dermatologen en artsen-microbioloog erbij.
- Laat bij uitbraken de diagnostiek met behulp van PCR verrichten en eventueel de mijten typeren. Zo kan een bron opgespoord en overdracht bestudeerd worden.
- Bij scabiës crustosa is minder lang huid-huidcontact nodig om een besmetting te bewerkstelligen, en kan de overdracht ook gaan via fomites vanwege de enorme hoeveelheid mijten.
- Aan nieuwe LCI- en SRI-richtlijnen wordt gewerkt. Er is een landelijk stappenplan voor therapie- en hygiëne maatregelen.

Referenties

1. Nivel via <https://www.nivel.nl/nl/resultaten-van-onderzoek/actuele-cijfers-ziekten-per-week>.
2. van Deursen B, Hooiveld M, Marks S, et al. Increasing incidence of reported scabies infestations in the Netherlands, 2011–2021. *PLoS ONE*. 2022;17(6):e0268865.
3. Schneider S, Wu J, Tizek L, et al. Prevalence of scabies worldwide- An updated systemic literature review in 2022. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;00:1-9.
4. IACS via <https://www.controlscabies.org/>.
5. Thyresson N. The remarkable debate during the beginning of the nineteenth century concerning the aetiology of scabies. *Sydsven Medicinist Salks Arsskr*. 1994;31:79-90. [Artikel in Zweeds].
6. Friedman, R. Richard Mead; his contribution to scabies. *British J Dermatol and Syphilis*. 1937;49:527-50.

7. Currier RW, Walton, SF, Currie BJ. Scabies in animals and humans: history, evolutionary perspectives, and modern clinical management. *Ann NY Acad Sci*. 2011.
8. Mellanby K. The Transmission of Scabies. *Br Med J*. 1941;2:405-6.
9. Mellanby K. Scabies. 1972. 2nd ed. E.W. Classey LTD.
10. Bergström FC, Reynolds S, Johnstone M, et al. Scabies Mite Inactivated Serine Protease Paralogs Inhibit the Human Complement System. *J Immunol*. 2009;182:7809-17.
11. Gazi U, Taylan-Ozkan A, Mumcuoglu KY. Immune mechanisms in human *Sarcoptes scabiei* (Acari: Sarcoptidae) infestations. *Parasite Immunology*. 2022;44:e12900.
12. Bhat S, Mounsey KE, Liu X, et al. Host immune responses to the itch mite, *Sarcoptes scabiei*, in humans. *Parasites & vectors*. 2017;10:385.
13. World Health Organization. Scabies 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/scabies>. [bekeken 2 februari 2023]
14. Engelman D., Yoshizumi J., Hay R.J., et al. The 2020 International Alliance for the Control of Scabies Consensus Criteria for the Diagnosis of Scabies. *Br J Dermatol*. 2020;183(5):808-20.
15. Thomas C, Coates SJ, Engelman D, et al. Ectoparasites. Scabies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:533-48.
16. <https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/stxt/Scabies.htm>.
17. Siddig EE, Hay, E. Laboratory-based diagnosis of scabies: a review of the current status. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2022;116:4-9.
18. Tjon-Kon-Fat R, Peckeu L, Hahné S, et al. Short report: The Potential of PCR on skin flakes from bed linens for diagnosis of scabies in an outbreak. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2021;15(6):e0009485.
19. Arlian, LG, Morgan, MS. A review of *Sarcoptes scabiei*: past, present and future. *Parasites Vectors*. 2017;10:297.
20. Akuta T, Minegishi D, Kido N, et al. Development of a rapid scabies immunodiagnostic assay based on transcriptomic analysis of *Sarcoptes scabiei* var. *nyctereutis*. *Nature Scientific Reports*. 2021;11:6455.
21. Scabiës | LCI richtlijnen (rivm.nl).
22. Sillevius-Smitt JH red. Dermatovenereologie voor de eerste lijn. Hoofdstuk 37 Epizoönosen. 2019. 10de druk, Bohn, Stafleu & van Loghum.
23. Sunderkötter C, Wohlrab J, Hamm H. Scabies: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118:695-704.
24. Bernigaud C, Fischer K, Chosidow O. The management of scabies in the 21st century: Past, advances and potentials. *Acta Dermatol Venereol*. 2020;100:adv00112.
25. Thompson R, Westbury S, Slape D. Paediatrics: how to manage scabies. *Drugs Context*. 2021;10:2020-12-3.
26. Talaga-Ćwiertnia K. *Sarcoptes* Infestation. What Is Already Known, and What Is New about Scabies at the Beginning of the Third Decade of the 21st Century? *Pathogens*. 2021;10:868.
27. Liu X, Walton S, Mounsey K. Vaccine against scabies: necessity and possibility. *Parasitology*. 2014;141:725-32.

Past op ieder wormpje wel een testje?

Serologische diagnostiek bij worminfecties

Lisette van Lieshout, Linda Wammes, Jaap van Hellemond

Samenvatting

Infecties met parasitaire wormen zijn in Nederland de laatste decennia steeds zeldzamer geworden. Toch blijft het klinisch zeer belangrijk dat deze aandoeningen tijdig en op juiste wijze worden gediagnosticeerd, in het bijzonder bij strongyloidiasis, schistosomiasis, echinokokkose en neurocysticercose. Serologisch diagnostisch onderzoek speelt daarbij een essentiële rol. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van worminfecties die momenteel het meest relevant zijn voor de Nederlandse situatie, en een visie op het huidige serologisch diagnostiek onderzoek. Er is duidelijk sprake van een trend in de richting van verdere centralisatie waarbij de diagnostiek wordt uitgevoerd door enkele gespecialiseerde academische centra. De verscherpte Europese regelgeving omtrent In-Vitro Diagnostic Device Regulation (IVDR) kan leiden tot een vermindering van het aantal testen die binnen Nederland nog beschikbaar zullen zijn. Aangezien directe diagnostische methoden zoals microscopie en DNA-detectie ook nadelen kennen, blijft serologie een waardevolle techniek met specifieke toegevoegde waarde voor genoemde ziektebeelden en daarmee onmisbaar voor de klinische parasitologie.

Summary

Within the Netherlands, the number of cases diagnosed with parasitic worms has decreased significantly in recent decades. However, it remains of great clinical importance that these conditions are diagnosed correctly and in a timely manner. This is particularly relevant for strongyloidiasis, schistosomiasis, echinococcosis and neurocysticercosis. Serology as a laboratory diagnostic technique is still of special added value for these conditions. This article provides an overview of the most relevant helminth diseases within the Dutch context and a viewpoint on the current situation

regarding serological diagnostic research. A trend has been noticed where diagnostic tests are increasingly centralised and only offered by a few specialised academic centres. The tightened European regulations regarding In-Vitro Diagnostic Device Regulation (IVDR) may result in a further reduction in the number of tests that will continue to be available. However, since direct diagnostic methods such as microscopy and DNA detection have their own specific limitations for the diseases mentioned above, serology remains indispensable for clinical parasitology.

Inleiding

Infecties met parasitaire wormen worden in Nederland steeds minder gezien. Dit komt grotendeels doordat in West-Europa in de afgelopen 100 jaar de hygiënische omstandigheden sterk zijn verbeterd, en omdat mondiaal gezien de prevalentie van worminfecties, zeker in relatieve aantallen, dalend is. Daardoor zien we minder reizigers en migranten met deze infecties. Deze daling komt onder meer door grootschalige controleprogramma's waarbij risicogroepen regelmatig anthelminthica krijgen aangeboden en door intensieve voorlichtingscampagnes over de risicofactoren.

De dalende prevalentie neemt niet weg dat binnen de totale globale ziektelast worminfecties nog steeds een belangrijk aandeel vormen. Het meest kwetsbaar zijn vanzelfsprekend de relatief achtergestelde populaties in de tropen. Het is niet voor niets dat de groep van

Leids Universitair Medisch Centrum, Centrum voor infectieziekten (LUCID), dr. L van Lieshout, parasitoloog, dr. L. Wammes arts-microbioloog. Erasmus Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam, dr. J.J. van Hellemond, parasitoloog. Correspondentieadres: dr. L. van Lieshout (e.a.van_lieshout@lumc.nl).

Neglected Tropical Diseases grotendeels uit worminfecties bestaat. Deze aandoeningen zijn meestal chronisch van aard en slechts zelden levensbedreigend, maar ze hebben wel belangrijke consequenties in het functioneren van de aangedane patiënt en houden daarbij de armoedecyclus in stand [1,2].

In Nederland worden de meeste wormen gezien als importinfecties, waarbij de betreffende patiënten grofweg in twee groepen in te delen zijn: reizigers en migranten. Reizigers worden gedefinieerd als personen die in Nederland geboren en woonachtig zijn en die vanwege toerisme, studie of een werksituatie een (kort) bezoek hebben gebracht aan een gebied waar de infectie endemisch is. Migranten zijn personen die geboren en opgegroeid zijn in een endemisch gebied en daar vaak al vanaf een jonge leeftijd aan de infectie hebben blootgestaan. Bij migranten zien we

praktisch uitsluitend een chronische presentatie. Dit onderscheid tussen de twee patiëntenpopulaties is relevant als we verder ingaan op de serologische diagnostiek voor een aantal worminfecties.

De klinische presentatie van patiënten met worminfecties is vaak weinig specifiek; er zijn wel enkele aanwijzingen die op een worminfectie kunnen wijzen, zoals eosinofilie of specifieke huidaandoeningen. Helaas zijn deze symptomen niet gevoelig en specifiek genoeg om als eerste screeningsmethode te dienen en zijn ze niet geschikt om een definitieve diagnose te stellen. Een belangrijke uitzondering hierop is een zoönotische infectie met een dierlijke mijnwormsoort. De reactie op het binnendringen van de larven in de huid (larva migrans) is pathognomonisch. Belangrijk om verder te vermelden is dat eosinofilie, zeker in combinatie met een expositie in de tropen, een sterke aanwijzing is om

Figuur 1. Microscopische beelden van enkele klinisch relevante helminthinfecties die in de ontlasting kunnen worden aangetoond, met gebruikelijke range in lengte: (A) eerste stadium rhabditiforme larve (L1) van *Strongyloides stercoralis* (180-380 μm); (B) ei van *Schistosoma mansoni* (114-180 μm); (C) ei van *Ascaris lumbricoides* (45-75 μm); (D) ei van de mijnwormsoort *Necator americanus* (60-75 μm).



aan een worminfectie te denken, maar het ontbreken van eosinofilie mag nooit gebruikt worden om een worminfectie direct uit te sluiten.

Microscopie, in het bijzonder microscopisch onderzoek van ontlasting, wordt wereldwijd beschouwd als de meest betrouwbare methode om een parasitologische diagnose te stellen. Immers, het merendeel van deze parasieten hebben een soortspecifieke morfologie (zie *figuur 1*). Een goed getrainde laboratoriumanalist zal in staat zijn om de meest belangrijke worminfecties in feces te detecteren en te differentiëren.

Microscopisch fecesonderzoek is echter bijzonder ongevoelig. Dit betekent dat opeenvolgende fecesmonsters onderzocht moeten worden, vaak in combinatie met daarvoor benodigde ophopingsprocedures, voordat met enige betrouwbaarheid een definitief negatieve uitslag afgegeven kan worden. Bijkomend nadeel is dat microscopie arbeidsintensief is en een methode die sterk afhankelijk is van de deskundigheid van de betreffende analist. Gezien de huidige kwaliteitseisen voor medisch-microbiologische laboratoria wordt veelal de voorkeur gegeven aan diagnostische alternatieven, zoals DNA-detectie met behulp van PCR-technieken of het aantonen van specifieke antilichamen (of antigenen) met behulp van serologische technieken [3]. Voor sommige wormsoorten is serologie zelfs bij uitstek de meest geschikte vorm van diagnostiek bij specifieke patiëntenpopulaties. In dit artikel wordt verder ingegaan op parasitaire serologische technieken en worden de diagnostische mogelijkheden met behulp van serologie voor de meest relevante worminfecties besproken. Voor verdere details wordt verwezen naar het Nederlandse handboek *Medische parasitologie* [4]. De serologische diagnostiek van enkele meer exotische zoönotische rondwormen, zoals *Toxocara*, *Baylisascaris* en de *Anisakida*, staat uitstekend beschreven op de website van het RIVM [5].

Rondwormen van de darm

Strongyloidiasis

Van alle worminfecties die in Nederland worden waargenomen, is strongyloidiasis ongetwijfeld de meest verraderlijke aandoening [6]. Een infectie met *Strongyloides stercoralis* wordt doorgaans opgelopen in de tropen, vooral in gebieden waar de omgeving besmet is met humane feces. De larven van deze parasiet bevinden zich in de grond en dringen na

contact met de huid binnen in de humane gastheer. Via migratie door het lichaam, via de longen en de slokdarm, vestigt het volwassen vrouwtje zich in de dunne darm. Daar wordt de volgende generatie parasieten geproduceerd in de vorm van nieuwe larven. Deels verlaten deze larven via ontlasting het lichaam, maar een ander deel zal zich ook in de darm en rondom de anus verder ontwikkelen tot een nieuw infectieus stadium en wederom het lichaam binnendringen. Door dit proces van auto-infectie kan strongyloidiasis zich vele jaren, tot zelfs decennia, handhaven in één en dezelfde gastheer, zelfs nadat deze al vele jaren daarvoor het endemische gebied heeft verlaten [7].

Er zijn diverse redenen waarom juist deze worminfectie zo verraderlijk is. Chronische infecties blijven vaak onopgemerkt, of de klachten zijn zo mild dat gerichte diagnostiek niet wordt overwogen. De besmetting heeft vaak lang geleden plaatsgevonden, waardoor screening op tropische worminfecties niet meer bovenaan staat in de differentiaaldiagnose. Eosinofilie hoeft niet aanwezig te zijn en ook de typische huidklachten (larva currens) kunnen afwezig zijn of niet worden opgemerkt. Bij een verminderd functionerend immuunsysteem kan de infectie zich echter zeer snel uitbreiden, waarbij grote hoeveelheden larven zich door het lichaam verspreiden. Deze zogeheten hyperinfectie is potentieel levensbedreigend en uiterst moeilijk te behandelen. Een chronische infectie kan door diverse oorzaken overgaan in een gedissemineerde infectie, waarbij langdurig gebruik van corticosteroïden de meest bekende is. Het is daarom van groot belang dat *Strongyloides*-diagnostiek tijdig wordt ingezet, vooral bij personen met immuun-suppressieve therapie, zoals transplantatiepatiënten. Omdat in het chronische stadium meestal slechts enkele larven worden uitgescheiden, is microscopisch onderzoek op feces in de praktijk te ongevoelig. De laatste jaren heeft de detectie van *Strongyloides*-DNA door middel van PCR een belangrijkere plaats gekregen in de routinediagnostiek. Maar zelfs bij het gebruik van PCR kunnen deze laag-intensiteitinfecties worden gemist. Daarom speelt de serologie een essentiële rol bij screening voordat immuun-suppressieve therapie wordt gegeven, in het bijzonder bij personen met een migratieachtergrond. Voor de detectie van specifieke antilichamen zijn diverse commerciële serologische testen in omloop. Ook zogeheten 'laboratory developed tests' (LDT's)

worden nog veel toegepast, met name door gespecialiseerde academische centra [8,9]. Meestal gaat het om een ELISA met gebruik van *S. stercoralis*- of *S. ratti*-antigeen. Sommige centra testen IgG totaal, andere meer specifiek IgG1 en IgG4. Bij deze testen speelt een voortdurende afweging tussen gevoeligheid en specificiteit. De meest gevoelige testen laten vaak kruisreactiviteit zien met andere worminfecties. Afhankelijk van de patiëntenpopulatie kan dit een probleem vormen. Bij reizigers is het ongebruikelijk om verschillende worminfecties tegelijk op te lopen, terwijl dit relatief vaker voorkomt bij migranten. Sommige testresultaten blijven vele maanden tot jaren positief na therapie en hebben daardoor een beperkte associatie met (de aanwezigheid van) een actieve infectie, terwijl andere testen een hogere specificiteit lijken te hebben, maar vaak weer minder gevoelig zijn. Goed uitgevoerde systematische studies ontbreken en in metastudies worden veelal gegevens samengevoegd die totaal verschillende referentiemethoden hanteren [10].

In de literatuur wordt met enige regelmaat de discussie gevoerd of serologische screening voor strongyloidiasis niet een standaardprocedure zou moeten zijn bij personen met een migratieachtergrond [10]. Vooralsnog ontbreken echter voldoende gegevens of dit werkelijk kosteneffectief kan zijn. Dit komt ook doordat de prevalentie van de infectie in de migrantenpopulatie sterk kan variëren tussen specifieke subgroepen en er een diversiteit is aan (serologische) diagnostische methoden. Mogelijk meer effectief is goede voorlichting van artsen die werken met patiëntenpopulaties uit hoogrisico-gebieden, waarbij in Nederland vooral gedacht moet worden aan patiënten met een Surinaamse achtergrond. Zo kan serologische diagnostiek meer gericht worden ingezet.

Overige nematoden van de darm

Bij de overige darmnematoden, zoals de aarsmaden (*Enterobius vermicularis*), de zweepworm (*Trichuris trichiura*) en de mijnwormsoorten (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*), speelt serologisch onderzoek geen rol in de klinische diagnostiek. Dit wordt verklaard door het weinig invasieve karakter van deze infecties, waardoor er weinig interactie is met het humorale immuunsysteem. Alleen bij spoelworminfecties (*Ascaris lumbricoides* of *A. suum*) ontwikkelt zich tijdens de migratie van larven een humorale immunrespons. Bij ascariasis zien we de

antilichaamconcentraties binnen enkele maanden na infectie dalen tot onder de grenswaarde. Serologie is daarom de aangewezen methode bij verdenking op een viscerale larva migrans, maar is niet zinvol in de diagnostiek van intestinale ascariasis [4,5].

Weefselnematoden

Filariasis

Filariasis betreft een heterogene groep van diverse aandoeningen, waaronder oogworm (loiasis), rivierblindheid (onchocerciasis) en elefantiasis (lymfatische filariasis) [11]. Infecties zijn altijd gerelateerd aan expositie in de tropen; in Nederland wordt de diagnose slechts zelden gesteld. Bij verdenking, op basis van klinische presentatie in combinatie met mogelijke expositie in een endemisch gebied, is serologisch onderzoek geïndiceerd. Dit wordt in Nederland echter beperkt uitgevoerd, geconcentreerd in enkele gespecialiseerde academische centra.

Deze centra maken voor het detecteren van filariasisantistoffen gebruik van 'panfilaria'-IgG-testen met een beperkte specificiteit vanwege kruisreacties met verschillende andere wormen, zoals *Strongyloides* (ongepubliceerde gegevens van het LUMC en Erasmus MC). Bovendien is het niet mogelijk verdere soortdifferentiatie te doen op basis van de serologische uitslagen. Kortom, antilichaamdetectie wordt in Nederland, net als in veel andere Europese landen, meer beschouwd als een aanvullende test [12]. Voor *Wuchereria bancrofti* (lymfatische filariasis) is een "Filariasis Test Strip" beschikbaar voor het aantonen van circulerend antigeen in vingerprikbloed, maar deze test is specifiek ontworpen voor toepassing in endemische gebieden en wordt vanwege het ontbreken van een CE-keurmerk in Nederland niet aangeboden [13].

Infecties met trematoden

Schistosomiasis

Naast strongyloidiasis wordt schistosomiasis beschouwd als een van de meest belangrijke door wormen veroorzaakte ziektes in Nederland. Dit betreft uitsluitend importinfecties en naar schatting gaat het om enkele honderden nieuwe gevallen per jaar. De diagnostiek van de aandoening is gecompliceerd, omdat microscopisch onderzoek van feces of urine,

afhankelijk van de *Schistosoma*-soort, uitermate ongevoelig is. Zelfs de introductie van PCR-onderzoek heeft dit probleem niet volledig opgelost [14,15].

Het aantonen van specifieke antilichamen wordt algemeen beschouwd als het meest geschikte laboratoriumonderzoek voor de diagnostiek van geïmporteerde schistosomiasis, vooral bij reizigers. Toch worden ook hier verscheidene testen door de verschillende laboratoria aangeboden. Er zijn zowel commerciële testen als op maat gemaakte LDT's en daarbinnen is een brede variatie aan testformats (ELISA, IFA, RDT), antigenen (volwassen wormen, eieren), en antilichaamklassen (IgG, IgM) [16]. Deze diversiteit maakt het lastig om algemene uitspraken te doen over de gevoeligheid en specificiteit van serologisch onderzoek bij schistosomiasis. De meeste testen maken gebruik van *Schistosoma mansoni*-antigeen en gaan ervan uit dat er voldoende kruisreactiviteit is met de andere *Schistosoma*-soorten. Uit diverse studies blijkt dat seroconversie meestal optreedt tussen vier tot zes weken na blootstelling, maar foutnegatieve uitslagen zijn ook beschreven, vooral bij de niet-*mansoni*-soorten en bij chronische infecties bij migranten [17-19]. Veel informatie over de waarde van diagnostische procedures is verkregen uit de recente studies met gecontroleerde *S. mansoni*-infecties bij gezonde vrijwilligers. Omdat het moment van blootstelling en de intensiteit van de infectie bij dit infectiemodel bekend zijn, kon nauwkeurig worden aangetoond dat de hoogte van de antilichaamtiter geen directe weerspiegeling is van het aantal wormen of de klinische symptomen en dat na behandeling van de infectie de antilichamen nog ten minste een jaar aantoonbaar blijven [18]. Deze bevindingen maken serologie minder geschikt voor de diagnostiek van schistosomiasis bij migranten, en in het bijzonder voor follow-up na therapie.

In de wetenschappelijke literatuur is veel informatie beschikbaar over de diagnostische toepassing van circulerend *Schistosoma*-antigeen [20]. Twee belangrijke antigenen zijn CCA (circulating cathodic antigen) en CAA (circulating anodic antigen) [21]. Beide zijn suikermoleculen met een zeer *Schistosoma*-specifieke structuur, die in grote hoeveelheden vanuit de darm van de worm worden uitgescheiden en daarna zowel in de bloedcirculatie als in de urine van de patiënt aantoonbaar zijn. De concentratie van het antigeen weerspiegelt het aantal wormen, waardoor na een

succesvolle antiparasitaire behandeling, het antigeen binnen enkele weken niet meer detecteerbaar is. Voor het aantonen van CCA in urinemonsters is een 'point-of-care' urinetest ontwikkeld, specifiek gericht op het diagnosticeren van *S. mansoni* in endemische gebieden. Hoewel hoge wormaantallen van *S. haematobium* en *S. japonicum* ook met deze test kunnen worden aangetoond, is de gevoeligheid voor deze *Schistosoma*-soorten beperkt. Deze commerciële POC-CCA-test wordt door de WHO aanbevolen in gebieden waar *S. mansoni* endemisch is. Vanwege beperkte gevoeligheid bij een lage infectie-intensiteit en wisselende specificiteit wordt deze test echter nog maar weinig toegepast bij geïmporteerde infecties [20,22].

Een veelbelovende ontwikkeling is de 'upconverting phosphor lateral flow'-test voor de detectie van CAA in serum. Diverse studies hebben laten zien dat deze test op gevoelige en specifieke wijze een actieve *Schistosoma*-infectie kan aantonen, zelfs al vanaf vier weken na expositie. Bovendien wordt de test negatief drie tot zes weken na het toedienen van de juiste behandeling [18,19]. De UCP-LF CAA-test wordt echter alleen als onderzoekstest uitgevoerd. Hoewel de test zeer aantrekkelijk is voor de toepassing bij reizigers en migranten, is het onzeker of deze de verscherpte Europese IVDR-regelgeving zal doorstaan [23].

Voedselgerelateerde trematoden

Bij een leverlaesie met (hyper-)eosinofilie en een passende geografische anamnese, kan gedacht worden aan fascioliasis of een andere (veelal voedselgerelateerde) trematode, zoals *Clonorchis*- of *Opisthorchis*-species. Ook hier is fecesdiagnostiek echter niet optimaal gevoelig, aangezien de eiproductie pas enkele maanden na infectie op gang komt. In de acute fase van de infectie, als de larvale stadia door de lever migreren, wordt serologie aanbevolen. Deze wordt echter alleen uitgevoerd door enkele gespecialiseerde centra, waarbij sommige centra een LDT aanbieden en andere met een commerciële test werken [5]. Omdat het aantal gevallen van niet-*Schistosoma* trematode-infecties in Nederland uitzonderlijk laag is, en verder afneemt, is het lastig om een goed onderbouwde uitspraak te doen over de gevoeligheid en specificiteit van deze serologische testen. Er zijn aanwijzingen dat infecties met voedselgerelateerde trematoden, zoals *Opisthorchis* spp. veelal ook een (zwak) positieve uitslag

geven in de Fasciola-serologie [24]. Maar het feit dat dit niet altijd het geval is, maakt de interpretatie van deze serologie lastig.

Infecties met cestoden

Echinokokkose

Bij echinokokkose vormt de serologie de hoeksteen van de microbiologische diagnostiek, maar hier wel altijd in combinatie met beeldvorming, anamnestiche gegevens en klinische parameters zoals eosinofilie en leverfunctiewaarden. Omdat de mens slechts een tussengastheer is, zijn er alleen weefselstadia (cysten) aanwezig en worden er geen wormeieren geproduceerd. Fecesonderzoek (microscopie of PCR) heeft bij deze infectie dan ook geen nut [25].

De meest gebruikelijke serologische testen zijn gebaseerd op antigenen van *Echinococcus granulosus*, de hondenlintworm. Bij de interpretatie van deze serologie moet men rekening houden met lage specificiteit rondom grenswaarde-positieve uitslagen, vooral als gevolg van een kruisreactie met antistoffen tegen andere wormen zoals *Strongyloides*. Ook is er een lagere sensitiviteit bij oude, inactieve en/of verkalkte cysten [26]. De antistofbepaling kan echter ook foutnegatief zijn bij een fenomeen van antilichaamverzadiging met antigeen in de patiënt. Bij een reeks patiënten werd geobserveerd dat serologie bij zeer hoge antigeenconcentraties, in deze gevallen bij zeer recente cysteruptuur, foutnegatief kan zijn [27]. Antistoftesten werden een aantal dagen later alsnog positief bij de drie beschreven patiënten. Kortom, alleen op basis van het serologisch onderzoek kan de diagnose van cysteuze echinokokkose niet worden uitgesloten.

De vossenlintworm *E. multilocularis* kan leiden tot het ziektebeeld alveolaire echinokokkose, dat minder vaak voorkomt in de Nederlandse praktijk, maar vooral in centraal- en Oost-Europa sterk in opkomst is [25]. Als een infectie met *E. multilocularis* wordt vermoed, kan het beste specialistische diagnostiek worden aangevraagd op het RIVM, aangezien sensitiviteit en specificiteit van *E. granulosus*-serologie voor deze aandoening vrij laag zijn.

Infecties met andere cestoden

Cysticercose is een sporadisch voorkomende

importinfectie, die veroorzaakt wordt door een aantal *Taenia*-species, met name *T. solium*. Het is een ernstig ziektebeeld, waarbij het larvale stadium verschillende organen kan binnendringen, zoals de huid, spierweefsel of het brein (neurocysticercose). De aandoening wordt meestal pas laat in het ziektebeloop gediagnosticeerd. [28]. *T. saginata*, de lintworm die ook in Nederland kan worden opgelopen, veroorzaakt het relatief milde ziektebeeld intestinale taeniasis. Bij intestinale taeniasis huist de volwassen worm in de darm en worden proglottiden met eieren via de feces uitgescheiden, maar bij cysticercose is de volwassen worm vaak niet (meer) aanwezig, waardoor fecesdiagnostiek niet sensitief is. Ook hier is serologie een onmisbaar onderdeel van de diagnostiek. Internationaal is de immunoblot het meest bekend. Deze test werd ontwikkeld door de Centers of Disease Control, maar zelfs deze test is nog niet optimaal [29,30].

Toekomst en conclusies

Uit dit overzicht wordt duidelijk dat serologisch onderzoek bij veel worminfecties een belangrijk hulpmiddel is om de juiste diagnose te stellen. Veruit de meeste serologische testen zijn gericht op de detectie van parasiet-specifieke antilichamen. Het aantal antigeentesten voor worminfecties is zeer beperkt en meestal niet beschikbaar voor toepassing binnen de Nederlandse routinediagnostiek.

De beschikbare antilichaamtesten vertonen veel variatie, zowel in de technische uitvoering als in de diagnostische testkarakteristieken. Gepubliceerde studies zijn daardoor moeilijk te vergelijken aangezien de uitkomsten sterk afhankelijk zijn van de patiëntengroep waarop de test is toegepast en van de aard van de referentietest waarmee de validatie is uitgevoerd.

Bovendien wordt het voor Nederlandse laboratoria steeds moeilijker om zelf een verificatieanalyse uit te voeren, vanwege een algeheel tekort aan positief en goed gedefinieerd patiëntenmateriaal. Dit zal zeer waarschijnlijk leiden tot verdere concentratie van de serologische testen bij gespecialiseerde (academische) centra. Maar ook deze centra zullen vanwege de IVDR-richtlijnen steeds meer moeite krijgen om hun LDT's operationeel te houden. Het is onzeker of de industrie deze ruimte kan invullen door het op de markt brengen van goed werkende serologische testen, aangezien ook voor hen het steeds moeilijker wordt om

aan alle wettelijke eisen te voldoen. Gezien het beperkte verdienmodel, ook op internationaal niveau, van deze veelal armoedegerelateerde parasitaire aandoeningen, bestaat er een reële kans dat dit tot verschraving van diagnostische mogelijkheden kan leiden. Doordat directe diagnostische methoden (microscopie, antigeen- of DNA-detectie) ook nadelen kennen, blijft serologie als techniek echter nog steeds van bijzondere toegevoegde waarde en voor vele bovengenoemde ziektebeelden een onmisbare toepassing binnen de klinische parasitologie.

Referenties

- Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest.* 2008;118:1311-21.
- Molyneux DH, Dean L, Adekeye O, Stothard JR, Theobald S. The changing global landscape of health and disease: addressing challenges and opportunities for sustaining progress towards control and elimination of neglected tropical diseases (NTDs). *Parasitology.* 2018;145:1647-54.
- Van Lieshout L, Roestenberg M. Clinical consequences of new diagnostic tools for intestinal parasites. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:520-8.
- Medische parasitologie: Syntax Media; 2017. Nederlandse Vereniging voor Parasitologie. <https://www.parasitologie.nl/medische-parasitologie/> boek-medische-parasitologie 5e, geheel herziene druk.
- RIVM. Diagnostisch vademecum infectieziekten. <https://www.rivm.nl/infectieziekte-informatie-voor-professionals/diagnostiek/diagnostisch-vademecum-infectieziekten>.
- Krolewiecki A, Nutman TB. Strongyloidiasis: A Neglected Tropical Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33:135-51.
- Buonfrate D, Bradbury RS, Watts MR, Bisoffi Z. Human strongyloidiasis: complexities and pathways forward. *Clin Microbiol Rev.* 2023;36:e0003323.
- Costa IN, Bosqui LR, Corral MA, Costa-Cruz JM, Gryscek RCB, de Paula FM. Diagnosis of human strongyloidiasis: Application in clinical practice. *Acta Trop.* 2021;223:106081.
- Buonfrate D, Tamarozzi F, Paradies P, Watts MR, Bradbury RS, Bisoffi Z. The diagnosis of human and companion animal *Strongyloides stercoralis* infection: Challenges and solutions. A scoping review. *Adv Parasitol.* 2022;118:1-84.
- Requena-Mendez A, Buonfrate D, Gomez-Junyent J, Zammarchi L, Bisoffi Z, Munoz J. Evidence-Based Guidelines for Screening and Management of Strongyloidiasis in Non-Endemic Countries. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;97:645-52.
- Knopp S, Steinmann P, Hatz C, Keiser J, Utzinger J. Nematode infections: filariases. *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26:359-81.
- Bottieau E, Huits R, Van Den Broucke S, et al. Human Filariasis in Travelers and Migrants: A Retrospective 25-year Analysis at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium. *Clin Infect Dis.* 2022;74:1972-8.
- Pantelias A, King JD, Lammie P, Weil GJ. Development and Introduction of the Filariasis Test Strip: A New Diagnostic Test for the Global Program to Eliminate Lymphatic Filariasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2022;106:56-60.
- Utzinger J, Becker SL, Van Lieshout L, Van Dam GJ, Knopp S. New diagnostic tools in schistosomiasis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:529-42.
- McManus DP, Dunne DW, Sacko M, Utzinger J, Vennervald BJ, Zhou XN. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:13.
- Hinz R, Schwarz NG, Hahn A, Frickmann H. Serological approaches for the diagnosis of schistosomiasis - A review. *Mol Cell Probes.* 2017;31:2-21.
- Coltart CE, Chew A, Storrar N, et al. Schistosomiasis presenting in travellers: a 15 year observational study at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;109:214-20.
- Langenberg MCC, Hoogerwerf MA, Koopman JPR, et al. A controlled human *Schistosoma mansoni* infection model to advance novel drugs, vaccines and diagnostics. *Nat Med.* 2020;26:326-32.
- Hoekstra PT, van Esbroeck M, de Dood CJ, et al. Early diagnosis and follow-up of acute schistosomiasis in a cluster of infected Belgian travellers by detection of antibodies and circulating anodic antigen (CAA): A diagnostic evaluation study. *Travel Med Infect Dis.* 2021;41:102053.
- Hoekstra PT, van Dam GJ, van Lieshout L. Context-Specific Procedures for the Diagnosis of Human Schistosomiasis – A Mini Review. *Frontiers in Tropical Diseases.* 2021;2.
- Van Dam GJ, Bogitsh BJ, Van Zeyl RJM, Rotmans JP, Deelder AM. *Schistosoma mansoni*: in vitro and in vivo excretion of CAA and CCA by developing schistosomula and adult worms. *J Parasitol.* 1996;82:557-64.
- Hoekstra PT, Chernet A, de Dood CJ, et al. Sensitive Diagnosis and Post-Treatment Follow-Up of *Schistosoma mansoni* Infections in Asymptomatic Eritrean Refugees by Circulating Anodic Antigen Detection and Polymerase Chain Reaction. *Am J Trop Med Hyg.* 2022;106:1240-6.
- Bank PCD, Jacobs LHM, van den Berg SAA, et al. The end of the laboratory developed test as we know it? Recommendations from a national multidisciplinary taskforce of laboratory specialists on the interpretation of the IVDR and its complications. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59:491-7.
- Wunderink HF, Rozemijer W, Wever PC, Verweij JJ, Van Lieshout L. Foodborne trematodiasis and *Opisthorchis felineus* acquired in Italy. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:154-5.
- Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32:e00075-18.
- Sarink MJ, Koelwijn R, Slingerland B, Tielens AGM, van Genderen PJJ, van Hellemond JJ. Performance of the commercially available SERION ELISA classic z IgG test for the detection of cystic echinococcosis in clinical practice. *J Helminthol.* 2019;93:636-9.
- Sarink MJ, van Genderen PJJ, Tielens AGM, van Hellemond JJ. Ruptured *Echinococcus granulosus* cysts in migrants: Is excessive antigen release causing false negative serology? *Travel Med Infect Dis.* 2020;35:101412.
- Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH. *Taenia solium* Cysticercosis and Its Impact in Neurological Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33:e00085-19.
- Gomez-Morales MA, Garate T, Blocher J, et al. Present status of laboratory diagnosis of human taeniosis/cysticercosis in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36:2029-40.
- Gomez-Morales MA, Pezzotti P, Ludovisi A, et al. Collaborative Studies for the Detection of *Taenia spp.* Infections in Humans within CYSTINET, the European Network on Taeniosis/Cysticercosis. *Microorganisms.* 2021;9:1173.

Een schokkende casus uit India

Diagnose

Rose Willemze, Casper Rokx, Lennert Slobbe, Harro Seelaar, Habib Ahmad, Jaap van Hellemond

De casusbeschrijving vindt u op pagina 53-54.

Diagnose: neurocysticercose

Het radiologisch beeld in deze casus, in combinatie met zijn klinische presentatie en zijn voormalige woonplaats, is zeer verdacht voor neurocysticercose (NCC) [1].

Het algemene radiologische beeld van NCC varieert afhankelijk van het pathologische stadium. Er zijn vier stadia te onderscheiden, die de natuurlijke evolutie van NCC weergeven: colloïd, vesiculair, granulair en gecalcificeerd. Verschillende stadia kunnen gelijktijdig voorkomen bij dezelfde patiënt. De eerste drie stadia worden beschouwd als vitale stadia en vertonen vaak een ringvormige contrastopname op beeldvorming. Het colloïdstadium is vaak asymptomatisch. Bij beeldvorming is meestal geen of zeer milde aankleuring zichtbaar. Het vesiculaire stadium leidt vaak tot klachten. Op beeld is vaak meer uitgesproken aankleuring en oedeem te zien. In het granulaire stadium is involutie van de cyste zichtbaar, met afname tot verdwijnen van oedeem. Het gecalcificeerde stadium uit zich als een puntiforme verkalking, zonder bijkomende cystevorming of aankleuring.

Ringvormige laesies op radiologische beeldvorming hebben een brede differentiële diagnose, waaronder maligne, infectieuze en inflammatoire laesies. Het aantonen van de scolex op beeldvorming is echter pathognomonisch voor NCC in de juiste klinische context; deze is zichtbaar als een focale nodulaire configuratie in de cyste. De symptomatische laesie links temporaal van de casus (zie *figuur 1, pagina 53*) komt overeen met het vesiculaire stadium, gezien de contrastopname en het oedeem. De asymptomatische laesie rechts frontaal (zie *figuur 2, pagina 54*) betreft vermoedelijk het colloïdstadium.

Om de diagnose NCC bij deze patiënt verder te ondersteunen werd serologisch en moleculair

onderzoek naar *Taenia solium* ingezet (uitgevoerd door RIVM, Bilthoven en ITG, Antwerpen) (zie *figuur 3*). In zowel serum als liquor waren *T. solium*-specifieke antistoffen aantoonbaar, wat een serologische aanwijzing is voor cysticercose. Daarnaast was *T. solium*-antigeen negatief in de liquor en benaderde de grenswaarde in het serum. In de liquor was geen *T. solium*-DNA aantoonbaar (met 12S-cestode-PCR). De positief voorspellende waarde van antigeen- en PCR-onderzoek is hoog, maar de negatief voorspellende waarde is laag omdat de sensitiviteit van deze onderzoeken laag is (vooral bij een gering aantal cysticerci, zoals bij deze patiënt).

Beschouwing

NCC is endemisch in de meeste ontwikkelingslanden en is daar een van de meest voorkomende oorzaken van epileptische insulden. Mensen kunnen op twee manieren geïnfecteerd worden met de varkenslintworm *T. solium* (zie *figuur 4, pagina 88*). Dit kan ten eerste door het consumeren van onvoldoende verhit vlees dat besmet is met het larvale blaaswormstadium (cysticerci). Er zal dan een volwassen lintworm in de dunne darm ontstaan die proglottiden afscheidt met ieder tienduizenden eieren.

Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, dr. R.A. Willemze, afdeling medische microbiologie, dr. J.J. van Hellemond, parasitoloog; afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten en afdeling Interne Geneeskunde, dr. C. Rokx en dr. L. Slobbe, internisten-infectioloog; afdeling Neurologie, dr. H. Seelaar, neuroloog; afdeling Radiologie, drs. H. Ahmad, radioloog. Correspondentieadres: dr. R.A. Willemze (r.a.willemze@erasmusmc.nl).

Als de met feces uitgescheiden eieren oraal worden opgenomen door een varken (tussengastheer), dringen de daaruit ontstane oncosferen de darmwand binnen, waarna ze de bloedbaan bereiken en migreren naar weefsels en organen waar ze in twee maanden uitgroeien tot cysticerci. Helaas is de mens voor *T. solium* niet alleen een eindgastheer voor de volwassen lintworm, maar ook een tussengastheer. Als mensen *T. solium*-eieren oraal opnemen kan de hierboven beschreven route in het varken ook bij de mens optreden. De cysticerci kunnen zich hierbij ontwikkelen in diverse weefsels, zoals spierweefsel en subcutis. Op de meeste locaties veroorzaken cysticerci weinig symptomen en degenereren ze spontaan. Wanneer cysticerci zich echter ontwikkelen in het centraal zenuwstelsel kan dat aanleiding geven tot NCC. Een infectie met *T. solium* kan dus op twee verschillende wijzen verkregen worden, waarna twee verschillende ziektebeelden ontstaan: taeniasis ontstaat na het eten van met cysticerci besmet varkensvlees en resulteert in een infectie met de volwassen lintworm in de darm, terwijl orale opname van eieren van *T. solium* resulteert in de vorming van cysticerci en het ziektebeeld (neuro)cysticercose. Aangezien dragers van de volwassen lintworm tienduizenden eieren per dag via de feces uitgescheiden, hebben en vormen zij een verhoogd risico op orale opname van *T. solium*-eieren via feco-orale transmissie.

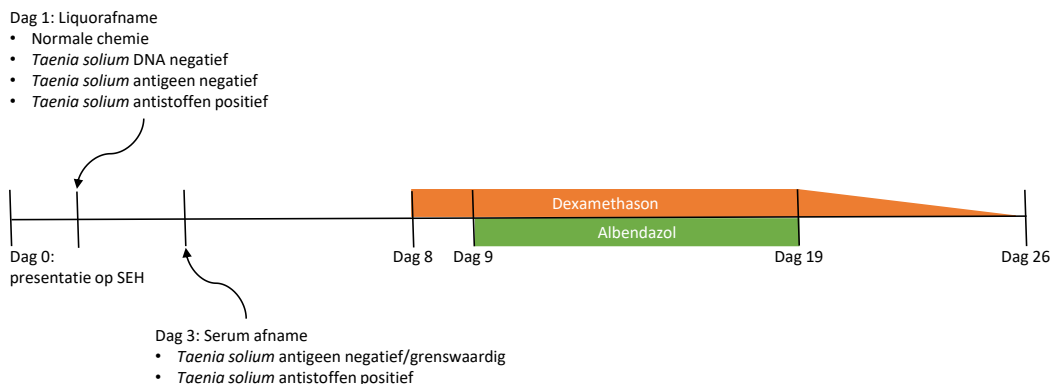
Als cysticerci gevormd worden in het centrale zenuwstelsel kan dat ernstige neurologische verschijnselen veroorzaken, zoals epileptische insulden en

(progressieve) hoofdpijn. De symptomen van NCC variëren afhankelijk van de locatie en het aantal cysticerci. NCC wordt doorgaans onderverdeeld in parenchymale en extra-parenchymale ziekte. Parenchymale NCC treedt op wanneer cysticerci zich in het hersenweefsel ontwikkelen. Extraparenchymale NCC treedt op wanneer cysticerci zich ontwikkelen in andere delen van het zenuwstelsel, zoals de subarachnoidale ruimte, hersenvliezen, ventrikels, wervelkolom of ogen.

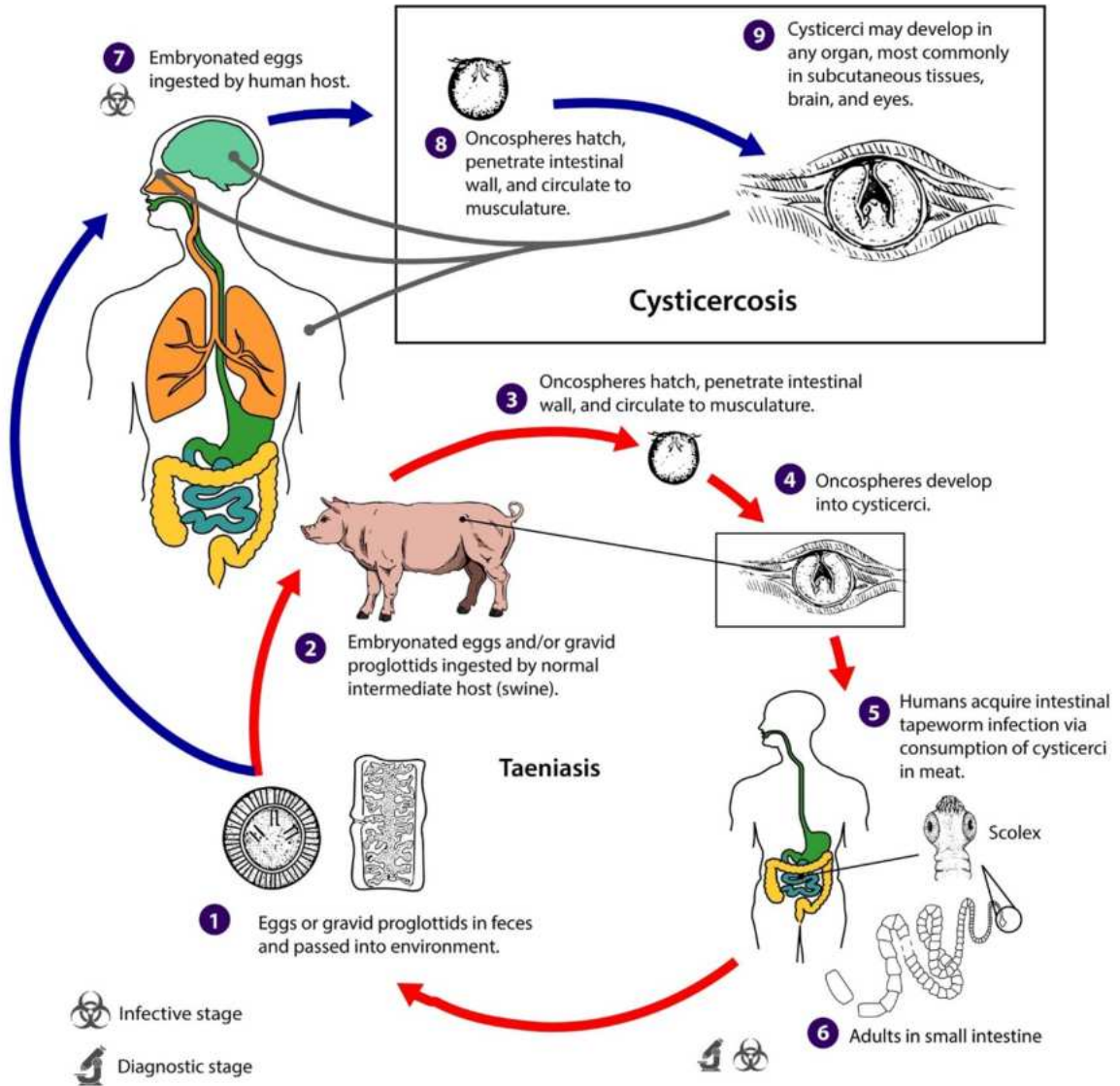
Behandeling

Naast de reeds gestarte anti-epileptica (levetiracetam oplaad 40 mg/kg op de spoedeisende hulp en hierna oraal 750 mg tweemaal daags als onderhoudstherapie), werd na het stellen van de diagnose gestart met dexamethason 0,1 mg/kg (8,5 mg) oraal eenmaal daags. Een dag later werd begonnen met albendazol 7,5 mg/kg (600 mg) oraal tweemaal daags. De totale behandelduur van dexamethason + albendazol werd gesteld op tien dagen. Dexamethason werd nadien afgebouwd en kon een week na het staken van albendazol ook gestaakt worden. Na het aanvangen met levetiracetam hebben zich geen insulden meer voorgedaan. Tevens was er een evidente verbetering van de afasie en spraakarmoede tijdens de opname. Momenteel gebruikt patiënt alleen levetiracetam oraal 750 mg tweemaal daags. Hij zal zes maanden na de behandeling een controle-MRI krijgen om de laesies de vervolgen. Behandeling met anthelminthica is alleen zinvol als er sprake is van vitale cysten (actieve

Figuur 3. Beloop, diagnostiek en therapie.



Figuur 4. Ontwikkelingscyclus van *Taenia solium*.



1) Eieren of bevruchte proglottiden komen via de ontlasting in het milieu; 2) orale inname van deze eieren of bevruchte proglottiden door de passende tussengastheer, het varken; 3) de oncosferen komen na de maagpassage uit, dringen de darmwand binnen en migreren naar de spieren; 4) larvale oncosfeerstadia ontwikkelen zich tot blaaswormstadia (cysticerci); 5) mensen krijgen een darm-lintworminfectie via de consumptie van vitale cysticerci in vlees; 6) volwassen lintworm in de dunne darm; 7) bevruchte eieren opgenomen door de menselijke gastheer; 8) de oncosferen komen na de maagpassage uit, dringen de darmwand binnen en migreren naar de spieren; 9) cysticerci kunnen zich in elk orgaan in de mens ontwikkelen, meestal in het onderhuidse weefsel, de hersenen en de ogen. (Bron afbeelding: Center for Disease Control, Atlanta, USA).

infectie). Bij deze patiënt was er sprake van minstens één vitale cyste. Bij asymptomatische, verkalkte, of inactieve parenchymale laesies zijn anthelminthica niet effectief en is de consensus dit niet voor te schrijven. De enige mogelijkheid bij deze vorm van neurocysticercose is dan symptoombestrijding met behulp van anti-epileptica.

Voorgaand behandelingschema is afgeleid van de IDSA-richtlijn en een onderzoek van Garcia et al. [2,3]. Anthelminthica (zoals albendazol) doden de *Taenia solium*-cysten in het hersenweefsel wat leidt tot een cerebrale inflammatoire reactie. Het gelijktijdig behandelen met steroïden is geassocieerd met minder insulten ten gevolge van het remmen hiervan [4,5]. De dosering dexamethason is onvoldoende onderzocht, maar zowel de IDSA-richtlijn als het onderzoek van Garcia adviseren dexamethason 0,1 mg/kg/dag, zonder maximum [2,3]. Dit is equivalent aan 0,625 mg/kg/dag prednison en komt bij een patiënt van 80 kg neer op 8 mg dexamethason per dag of 50 mg prednison per dag. Er is veel ervaring met deze dosering, die relatief veilig is voor deze betrekkelijk korte behandelduur. Als langdurig steroïdengebruik verwacht wordt, is het belangrijk om voor de aanvang een subklinische *Strongyloides stercoralis*-infectie uit te sluiten. Daarnaast dient profylaxe gestart te worden ter voorkomen van een *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie.

Voor de anthelminthica zijn verschillende regimes mogelijk, waarbij het grootste verschil zit in monotherapie albendazol vs. albendazol gecombineerd met praziquantel. Deze twee regimes zijn nog zelden vergeleken. Garcia et al. tonen in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek aan dat de combinatie-therapie bij patiënten met epilepsie door multipole laesies (drie of meer) leidt tot een hoger percentage genezing en minder actieve cysten zes maanden na therapie [2]. Bij één tot twee cysten is dit verschil er niet. Op basis van deze studie adviseert de IDSA-richtlijn bij minder dan drie vitale cysten albendazol-monotherapie, 15 mg/kg per dag verdeeld over twee doses, met een maximum van 1200 mg/kg/dag [3]. De behandelduur in diverse gepubliceerde studies varieert van 7 tot 28 dagen en de optimale behandelduur is niet bekend.

Lessen en aandachtspunten voor de klinische praktijk

- De diagnose neurocysticercose wordt gesteld op basis van de kliniek (spontane insulten in combinatie met (progressieve) hoofdpijn), beeldvormend onderzoek (aantonen van scolex) en risico op expositie in endemische landen. Serologie voor *Taenia solium* kan de diagnose verder bevestigen.
- Het aantal vitale cysten bepaalt het behandelregime en bij minder dan drie cysten kan gekozen worden voor monotherapie met albendazol.
- Anthelminthica moeten altijd gecombineerd worden met corticosteroïden om de cerebrale inflammatoire reactie te onderdrukken. Dit leidt tot minder insulten en beter herstel.

Referenties

1. Del Brutto OH, Nash TE, White Jr AC, et al. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. *J Neurol Sci.* 2017;372:202-10.
2. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:687-95.
3. White Jr. AC, Coyle CM, Rajshekhar V, et al. Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98:945-66.
4. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Enhanced steroid dosing reduces seizures during antiparasitic treatment for cysticercosis and early after. *Epilepsia.* 2014;55:1452-9.
5. Abraham A, Bustos JA, Carabin H, et al. The effectiveness of anti-inflammatory and anti-seizure medication for individuals with single enhancing lesion neurocysticercosis: A meta-analysis and expert group-based consensus recommendations. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15:e0009193.

Academische ziekenhuizen onmisbaar voor infectieziekten surveillance in Nederland

Anton van den Ouden

Introductie

Een explosie van onzekerheid overschaduwde de wereld gedurende de COVID-19-pandemie, en te midden van deze chaos doemden nieuwe varianten van het SARS-CoV-2-virus op als onheilspellende spelers in een macabere dans van evolutie en tegenmaatregelen. Als duivelse regisseurs hielden deze mutaties de mensheid op het puntje van haar stoel; elke nieuwe variant bracht een sinister rad van fortuin met zich mee dat de wereld voortdurend uitdaagde.

In deze periode van onzekerheid komt opnieuw het belang van goede surveillance en monitoring van infectieziekten naar voren. Deze zorgvuldige monitoring van veranderingen in het virale genoom heeft een doorslaggevende rol gespeeld in de strijd tegen het virus. Om te begrijpen hoe het virus zich gedroeg, welke mogelijke tegenmaatregelen nodig waren om het virus zoveel mogelijk in te dammen/of gecontroleerd uit te laten razen. Nu 1,5 jaar nadat de pandemie officieel voorbij is, lijken velen in de samenleving deze te zijn vergeten. Maar we moeten ervoor waken dat we niet terugvallen in de oude systemen en manier van denken. Juist nu wil je gebruik kunnen maken van de vele institutionele veranderingen en opgezette samenwerkingen om op een volgende pandemie beter voorbereid te zijn. Elke institutionele verandering stuit op barrières en uitdagingen, maar biedt ook kansen en stimulansen.

Institutionele verandering tijdens coronacrisis

In Nederland wordt landelijke SARS-CoV-2-surveillance (kiemsurveillance) van de identificatie en analyse van nieuwe varianten uitgevoerd door het RIVM. De surveillance richt zich op varianten die potentieel ernstiger of besmettelijker zijn. Voorheen duurde het enkele weken voordat deze gegevens beschikbaar waren, waardoor besluitvorming hoofdzakelijk werd gebaseerd op retrospectieve data. Dankzij technologische innovaties op het gebied van

genomische sequentiebepaling is het nu mogelijk om op een veel efficiëntere manier hele genoomsequencing van bacteriën en virussen, zoals SARS-CoV-2, uit te voeren. Vooral academische centra hebben deze verandering omarmd en met succes toegepast op lokaal niveau. Zij erkenden de waarde van het begrijpen van de transmissie van SARS-CoV-2 op lokaal niveau die door de lagere kosten mogelijk werd.

Dankzij deze technische innovaties, gecombineerd met logistieke optimalisaties, konden gegenereerde data prospectief worden ingezet. Nieuwe varianten van het SARS-CoV-2-virus werden binnen uiterlijk twee dagen getypeerd, met als bekend voorbeeld de verschijning van de Omicron-variant. Hierdoor konden verschillende academische ziekenhuizen in samenwerking met de lokale GGD infectiepreventie-maatregelen aanscherpen nog voordat er een landelijke noodzaak ontstond om nieuwe maatregelen te nemen, waardoor er op regionaal niveau gezondheidswinst kon worden behaald. In de beginfase van de pandemie was er geen directe landelijke noodzaak voor regionale sequencing. Hierdoor werden deze activiteiten niet gecompenseerd. Naarmate de pandemie vorderde, ontstond er echter vanuit het landelijke beleid de noodzaak om de capaciteit om te sequencen op te schalen. Dit werd bereikt door gebruik te maken van het regionale surveillancenetwerk. Een samenwerking tussen landelijke en lokale surveillancenetwerken werd gesmeed, waarbij lokale partijen een cruciale rol speelden en compensatie kregen voor hun bijdrage. Deze mijlpaal kan worden gezien als een start van

Erasmus Universiteit Rotterdam, A. van den Ouden, Bsc Biologie en Medisch laboratorium onderzoeken, Msc International Business administration, student Health Economics, Policy and Law. Correspondentieadres: AntonvandenOuden@hotmail.nl.

institutionele verandering naar een geïntegreerde lokale surveillance infrastructuur in Nederland.

Toegevoegde waarde van lokale surveillance onder leiding van academische centra

Surveillance is meer dan alleen het verzamelen van gegevens voor wetenschappelijke doeleinden. Het draait om het nauwlettend volgen van ziektepatronen, het identificeren van opkomende bedreigingen voor de volksgezondheid en het informeren van beleidsmakers over effectieve interventies. De dalende kosten en technologische vooruitgang maken lokale toepassing van deze data nu mogelijk, met de volgende potentiële voordelen:

Snellere identificatie van lokale varianten

Lokaal sequencen maakt een snellere identificatie van lokale varianten van infectieziekten mogelijk, die unieke kenmerken of gedragspatronen vertonen die specifiek zijn voor een bepaalde regio. Door optimalisatie van het gehele logistieke proces zijn sequentiedata sneller te verkrijgen en is het mogelijk geworden om deze gegevens prospectief in plaats van retrospectief toe te passen. Dit heeft aantoonbaar waardevolle inzichten opgeleverd voor het aanpassen van volksgezondheidsmaatregelen, alsook voor het verbeteren van de respons op toekomstige uitbraken of nieuwe besmettelijke of dodelijke varianten van endemische pathogenen.

Epidemiologische inzichten met lokale context

Door het sequencen op lokaal niveau kunnen gezondheidsfunctionarissen een beter inzicht krijgen in de ziekteverspreiding binnen een regio of gemeenschap. Dit maakt het mogelijk om lokale bronnen van infectie nauwkeuriger te identificeren, gerichtere interventies te implementeren en de verspreiding te beheersen.

Efficiënt gebruik van middelen

Door surveillance op lokaal niveau uit te voeren, kunnen middelen efficiënter worden ingezet. Gezondheidsautoriteiten kunnen zich concentreren op specifieke gebieden waar de behoefte het grootst is, in plaats van middelen te verspreiden over de gehele regio. Denk hierbij ook aan uitbraakscenario's waarbij de groeps grootte voor bron en contact onderzoek moet worden bepaald. Met genomische data zouden er betere afwegingen gemaakt kunnen worden.

De rol van academische ziekenhuizen in het netwerk

Academische ziekenhuizen hebben meer middelen om te innoveren dan algemene ziekenhuizen en lokale non-profit laboratoria. Zowel algemene ziekenhuizen als lokale non-profit laboratoria zijn meer op de diagnostiek gericht en ervaren financiële uitdagingen bij het toepassen van preventieve maatregelen zoals surveillance buiten het ziekenhuis. Dit geldt met name wanneer de toegevoegde waarde van de nieuwe technologie buiten de grenzen van hun eigen organisatie ligt. Bovendien is er vaak onzekerheid of deze toegevoegde waarde in de toekomst ook daadwerkelijk voordelen oplevert voor de eigen organisatie. Nog sterker geldt dit voor commerciële laboratoria, omdat zij volledig afhankelijk zijn van de vraag van de markt. Juist hierdoor kunnen academische ziekenhuizen, vanwege hun unieke positie, fungeren als spin in het web in de regio voor de verschillende stakeholders. Zij vormen een uitstekende partner om lokale laboratoria en GGD'en te betrekken bij genoomsequencen. Daarnaast kunnen ze operationeel ondersteuning bieden en verdere expertise ontwikkelen op het gebied van moleculaire epidemiologie die aansluit op de behoefte van de regio. Deze verspreiding van kennis en alertheid binnen het laboratoriumnetwerk zal bijdragen aan de veerkracht van het gezondheidssysteem en verbetert het vermogen om toekomstige uitbraken effectief aan te pakken.

Academische ziekenhuizen missen echter financiële prikkels om deze rol voor de regio structureel in stand te kunnen houden. Dit komt omdat de financiering van surveillance van infectieziekten op landelijk niveau wordt aangestuurd en wordt gezien als een taak van het RIVM. Verandering van de financiële prikkels is daarom essentieel om zowel academische als algemene ziekenhuizen te stimuleren om regionale surveillance in stand te houden.

Hoe nu verder? Aanbevelingen voor integrale surveillance

De bovengenoemde argumenten zijn misschien bij velen al bekend. Desondanks blijven er aanzienlijke meningsverschillen bestaan tussen verschillende belanghebbenden over de vraag of de genoemde voordelen opwegen tegen de kosten, en wie uiteindelijk deze kosten moet dragen. Om goed antwoord te geven op deze vragen zullen de volgende punten een waardevolle bijdrage leveren aan het proces:

Operationele vraagstukken aanpakken

Operationele vraagstukken, zoals de benodigde hoeveelheid sequentiedata, de optimale tijdstippen voor het verkrijgen daarvan en de potentiële risico's van extra ziektebelasting of preventie van ziekten, moeten voor elke specifieke ziekte worden onderzocht en beantwoord. Dit omvat het identificeren van de meest efficiënte methoden voor dataverzameling, het bepalen van beleidsmatige aspecten van de frequentie en timing van gegevensverzameling.

Health technology assessments uitvoeren

Tot op heden heeft er nog geen enkele kosten-batenanalyse plaatsgevonden met een maatschappelijk breed perspectief, waardoor het feitelijk onmogelijk is om een integraal evidence-based surveillancenetwerk op te zetten dat meer oplevert dan louter strategisch- theoretische voordelen. Dit vormt het grootste obstakel voor de implementatie van een integraal surveillancenetwerk in Nederland. Om een solide basis te leggen voor de implementatie van een effectief en efficiënt surveillancenetwerk dat zowel de gezondheid van individuen als de maatschappij als geheel ten goede komt, is het van belang dat er een urgentie is om health technology assessments te integreren in bestaande onderzoeksprojecten om de effectiviteit en betaalbaarheid te kwantificeren en optimaliseren.

Toegevoegde waarde communiceren

Als laatste is het essentieel dat de toegevoegde waarde effectief wordt gecommuniceerd naar beleidsmakers, verzekeraars en andere belanghebbenden, om institutionele veranderingen verder te bevorderen.

De institutionele verandering waarbij academische ziekenhuizen een essentiële taak hebben in de regionale surveillance, is al ingezet. Het is niet de vraag of dit proces zich verder gaat ontwikkelen maar vooral wanneer. Met health technology assessments kan het optimale moment worden bepaald en zal veel discussie en overleg over de invulling van het netwerk kunnen worden voorkomen.

Anton van den Ouden, moleculair bioloog, studeerde op 31 augustus 2023 af aan de TIAS School for Business and Society met een Master in International Business Administration. Dit artikel is gebaseerd op zijn masterthesis. Zijn onderzoek luidde: Hoe technologische innovaties samenwerkingen veranderen: Hoe heeft de technologische innovatie van genombepaling op het gebied van infectieziekte, als gevolg van de COVID-19-pandemie, bijgedragen aan veranderingen in intersectorale samenwerking in Nederland?"

Meer informatie: antonvandenouden@hotmail.nl.

PROMOTIES

9 januari 2024 - M. Shariatzadeh

Diabetic Retinopathy: The role of lipoprotein(a) and monocyte-derived cells in pathological angiogenesis

Promotor: dr. P.J.M. Leenen
Copromotoren: dr. W.A. Dik en dr. M.T. Mulder
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

13 februari 2024 - R. Heida

Inhalation of antiviral drugs to combat respiratory virus infections

Promotoren: prof. dr. H.W. Frijlink en
prof. dr. A.L.W. Huckriede
Copromotor: dr. W.L.J. Hinrichs
UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en
Infectiepreventie en afd. Farmacie,
Farmaceutische Technologie & Biofarmacie

14 februari 2024 - D.P.C. Vergouwen

Scleritis - Pathogenese & Klinisch management

Promotoren: prof. dr. J.R. Vingerling en
prof. dr. A. Rothova
Copromotoren: dr. J.C. ten Berge en
dr. M.W.J. Schreurs
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie en
afd. Oogheelkunde

14 februari 2024 - S. Liu

Rejection and vaccination in lung transplant recipients

Promotoren: prof. dr. N.A. Bos en
prof. dr. D. van Baarle
Copromotor: dr. J. Westra
UMC Groningen, afd. Reumatologie en Klinische
Immunologie

27 februari 2024 - M.J. Wahadat

Towards a better future for children with SLE: connecting bench to bedside

Promotor: dr. M.A. Versnel
Copromotor: dr. S.S.M. Kamphuis
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

27 maart 2024 - P.J. Hengeveld

Molecular Risk Stratification in Chronic Lymphocytic Leukemia

Promotoren: prof. dr. A.W. Langerak
Copromotoren: dr. M-D. Levin en
dr. P.E. Westerweel
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

28 maart 2024 - J.B. Buil

Improving the management of aspergillosis, with a specific focus on azole resistance

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

3 april 2024 - W. van Herk

Optimizing antibiotic treatment in neonatal early-onset sepsis

Promotoren: prof. dr. van A.M.C. Rossum en
prof. dr. H. A. Moll
Erasmus MC Rotterdam, afd.
Kindergeneeskunde, subafdeling
kinderinfectieziekten/immunologie

PROMOTIES - VERVOLG

10 april 2024 - M.E. Rosu

Mapping the Antigenic Evolution of Influenza Virus and SARS-CoV-2 Surface Glycoproteins and Implications for Vaccine Design

Promotor: prof. dr. R.A.M. Fouchier
Copromotor: dr. S. Herfst
Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience

11 april 2024 - T.G. Caniels

Guided by glycoproteins: insights from antibody responses enable viral vaccine design

Promotor: prof. dr. R.W. Sanders
Copromotor: dr. M.J. van Gils
Amsterdam UMC, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

17 april 2024 - M. Davies

Colonisation of the gut microbiome by *Escherichia coli* during international travel

Promotoren: prof. dr. J. Penders, prof. dr. A. McNally en prof. dr. W. van Schaik
Copromotor: dr. P. Wolffs
Maastricht UMC+, afd. Medische Microbiologie, Infectieziekten en Infectiepreventie.
University of Birmingham

30 april 2024 - A.E. Bras

Flow Cytometric Data Handling: Improving storage, employing quality assessments, and elucidating immunophenotypes

Promotor: prof. dr. J.J.M. van Dongen
Copromotor: dr. V.H.J. van der Velden
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

2 mei 2024 - J.P.M. Strien

Computational exploration and analysis of complexome profiles

Promotor: prof. dr. M.A. Huijnen
Copromotor: dr. T.W.A. Kooij
Radboudumc Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

15 mei 2024 - A. Gharbharan

Antibody based treatment for COVID-19. Lessons learned during the SARS-CoV-2 pandemic

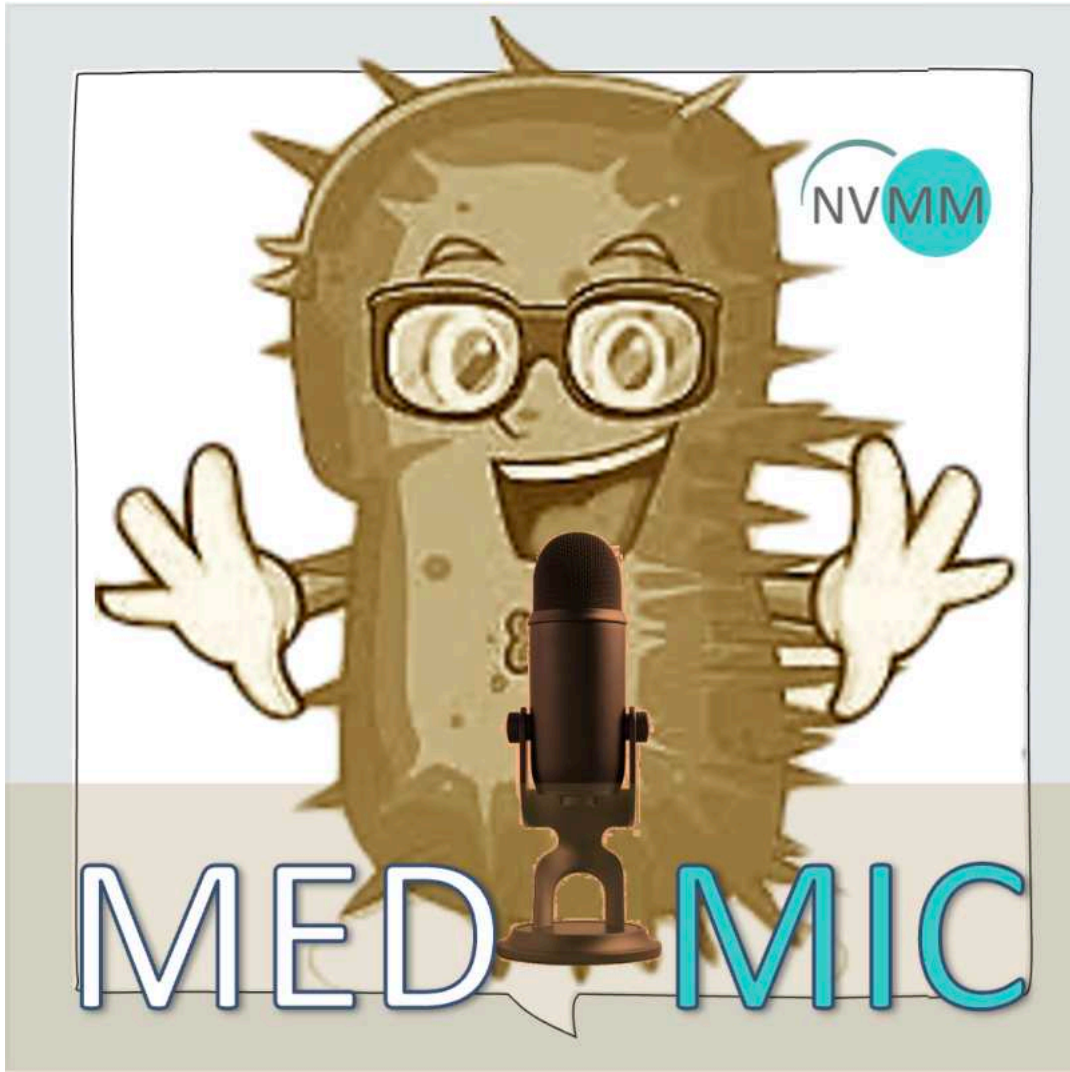
Promotor: prof. dr. B.J.A. Rijnders
Copromotor: dr. C. Rokx en dr. C.H. Geurts van Kessel
Erasmus MC Rotterdam, afd. Inwendige Geneeskunde, Sector Infectieziekten

9 juli 2024 - S. Schwarzer

The interaction between haloarchaea and their viruses

Promotoren: prof. dr. T.E.F. Quax en prof. dr. S.V. Albers
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology

MedMic - de podcast van de NVMM



Voor iedereen die iets (meer) wil weten over
medische microbiologie en infecties

Te beluisteren via de reguliere podcastkanalen

Diagnosehulp bij vermoeden van invasieve schimmelinfecties

Deze diagnosehulp is nu beschikbaar



Vroege diagnose en tijdig starten van antifungale therapie zijn cruciale stappen in het klinisch management van patiënten met een invasieve schimmelinfectie¹. De interactieve diagnosehulp kan hierbij helpen!

Dr. Jochem Buil; arts-microbioloog in het Radboud umc, en dr. Toine Mercier, hematoloog in het AZ Sint-Maarten en consulent in het UZ Leuven, hebben een handig overzicht ontwikkeld met de volgende thema's uit de diagnostiek: Klinische beelden, risicogroepen, diagnostiek en de toepassingen op klinische situaties aan de hand van 3 patiëntencasussen.

Vraag de diagnosehulp hier aan!

www.diagnosehulpinvasieverschimmels.nl



Diagnosticeren vraagt een multidisciplinaire aanpak met de patiënt centraal.
De diagnosehulp ondersteunt hierbij.



Patiënt

Hoe herkent u de risicopatiënt?



Kliniek

Welke onderzoeken zijn nodig?



Lab

Wat zeggen de uitslagen?