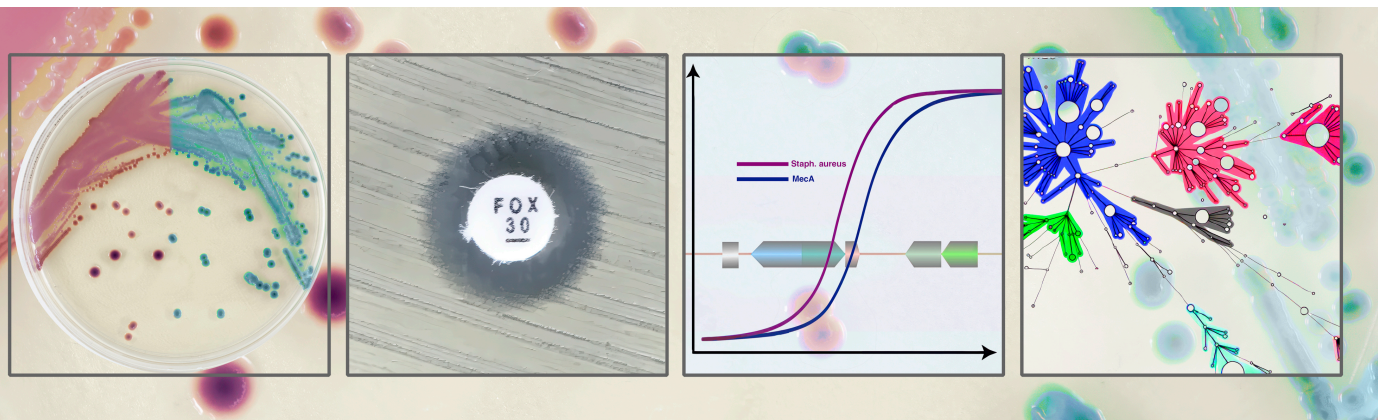


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema: Kinderen en infecties

Kinderen met hiv
Preventie van RS-virusinfecties
Epidemiologie invasieve GAS
Cursus Antibiotica bij kinderen
Tuberculosediagnostiek
Antibiotic stewardship vanaf de geboorte

Ingezonden

MRSA-cluster uit eerste lijn
NVAMM-symposium 2024

Verschenen

Bacteriofagen: Virussen als medicijn



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, dr. 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 vervaelvoudigd,
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

Medische microbiologie, infectieziekten en kindergeneeskunde 99
Elisabeth Schölvinck, gastredacteur

Transmissieroute

Microbiologie te water 100
Inge van Loo

Thema: Kinderen en infecties

Kinderen en jongeren met een hivinfectie 101
Sibyl Geelen, Tom Wolfs

Preventie van RS-virusinfecties voor zuigelingen en ouderen 107
Sarah Hak, Joanne Wildenbeest

Veranderde epidemiologie van invasieve groep A-streptokokken-
infecties bij kinderen 114
*Evelien van Kempen, Nam Nam Cheung, Nina van Sorge,
Emmeline Buddingh', Mirjam van Veen*

Cursus Antibiotica bij kinderen - een review 118
Laura Dix

Nieuwe ontwikkelingen voor tuberculosediagnostiek bij kinderen 119
Else Bijker, Elisabeth Schölvinck

Gefedereerde data-analyse: katalysator voor beter
antibiotic stewardship vanaf de geboorte 125
*Niek Achten, Marleen van Doorn, Joany Zachariasse,
Jan van den Brand, Roel Streefkerk, Jurriaan de Steenwinkel,
Annemarie van Rossum, Jaap van Hellemond*

Ingezonden

MRSA-cluster uit eerstelijnszorg in het ziekenhuis aan het licht 131
*Jorieke van 't Klooster, Anneloes Vlek, Marischka van der Jagt,
Christine Schout*

NVAMM-symposium 2024

'Zoönose als diagnose in de Lage Landen' 135
*Yara Bachour, Tom Harrijvan, Simone Moorlag, Marlies Mulder,
Shantal Meulenberg, Laura Kuijpers, Una Vojinovic,
Janneke Meijer*

Verschenen

Bacteriofagen: Virussen als medicijn 140
Rinke van den Brink

Promoties & oraties

142

Medische microbiologie, infectieziekten en kindergeneeskunde

Elisabeth Schölvinck, gastredacteur

Lezers van dit tijdschrift zullen zich misschien afvragen waarom een speciale aflevering over microbiologie in connectie met kindergeneeskunde interessant is.

Die *S. pneumoniae* gekweekt in het bloed van een volwassene of een kind heeft toch dezelfde klinische consequentie? Ja en nee zijn beide goede antwoorden. Antibiotica zullen op alle leeftijden gegeven worden, maar de preferente middelen, doseringen en de bijwerkingen zijn vaak anders. Informatie over de patiënt met betrekking tot onderliggend lijden, vaccinatiestatus en leeftijd zijn meer en soms minder relevant.

Monsters voor onderzoek afkomstig van de kinderafdeling zijn procentueel niet de bulk op een MMB laboratorium, maar ze zijn wel kostbaar: drie bloedkweken afnemen bij een patiënt die 1,5 kg weegt is geen optie en zonder invasieve technieken een sputummonster verkrijgen van een vierjarige is bijkans onmogelijk.

Infectieziekten op de kinderleeftijd manifesteren zich vaak anders en soms bijzonder in vergelijking met volwassenen. Jonge kinderen, die nog geen afweersysteem met geheugen hebben ontwikkeld, worden relatief vaak ziek van 'alles wat er in de lucht voorbij komt', maar een infectie met varicella-zostervirus (VZV) is voor hen vaak minder ziekmakend dan voor een volwassene. Pubers met Epstein-Barrvirus (EBV) kunnen maanden niet fit zijn, jonge kinderen hebben er zelden last van. Tuberculose bij kinderen is een hele andere ziekte dan bij volwassenen. Dit soort verschillen maken infectieziekten, in relatie tot competenties van immuunsystemen, op verschillende leeftijden boeiend en afwisselend.

De behandeling van kinderen met infecties is niet alleen afhankelijk van hun gewicht en/of vermogen tabletten te slikken, maar ook van de beschikbaarheid van verschillende toedieningsvormen en de potentiële toxiciteit op groei en ontwikkeling. Anderzijds is er vaak minder toxiciteit van geneesmiddelen voor patiënten

die niet frequent lijden aan multi-orgaanziekten. De laboratoria van de ziekenhuisapotheken in het land zijn wel steeds beter in staat om, ook bij kinderen, op basis van PK/PD-berekeningen, cruciale medicatie te individualiseren.

Bij de keuze voor de onderwerpen van deze editie hebben we ons laten leiden door historie en actualiteit. De diagnostiek en behandeling van hiv-infectie bij kinderen heeft een geweldige vlucht gemaakt. In de meeste delen van de wereld is het een behandelbare infectie geworden. Het is gebleken dat start van behandeling op zo jong mogelijke leeftijd een beter immuunsysteem geeft op latere leeftijd, maar over optimale doseringen en gevolgen voor de lange termijn van deze medicaties weten we nog te weinig.

Bronchiolitis door RSV zorgt tijdens het hoogseizoen jaarlijks voor beddentekort op alle kinderafdelingen en zeker de kinder-ic's in Nederland. Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van vaccins, zowel voor zwangeren als jonge kinderen, zijn veelbelovend en gaan hopelijk zorgen voor effectieve preventie van deze ziekte voor zowel patiënten en hun families als het zorgsysteem.

Sinds 2022 wordt bij kinderen een toename van invasieve GAS-infecties ten opzichte van de periode voor de COVID-19-pandemie geconstateerd. De oorzaak voor deze toename is waarschijnlijk multifactorieel, maar vergt nader onderzoek om de pathologische consequenties te beperken.

De diagnostiek naar tuberculose bij kinderen is altijd lastig en nooit een prioriteit geweest binnen de *tbc-researchcommunities*, maar met moderne technieken komt hier de komende decennia hopelijk verbetering in.

We hopen dat we u met deze artikelen interessante onderwerpen over infectieziekten vanuit pediatrisch perspectief aanbieden.

Microbiologie te water

Inge van Loo

Een triatlon doen, dat is toch iets magisch! Mijn fascinatie voor deze sport is aangewakkerd toen er in 2017 in Maastricht een Ironman werd georganiseerd. Toen en ook in de jaren erna heb ik als vrijwilliger meegeholpen bij de organisatie.

Zo'n 25 jaar geleden heb ik tijdens mijn promotie ook al eens meegedaan aan een korte afstand in Stein met een paar collega's. Maar zwemmen, dat was wel een ding; ik moest het met mijn diploma A-schoolslag doen. Dus toen zo maar de afstand overbrugd.

Het bleef kriebelen: "wat zou het toch gaaf zijn om ook een keer mee te doen met de Ironman in Maastricht". Maar dan moest er wel iets met het zwemmen gebeuren. In 2021 besloot ik om zwemles te nemen. Fietsen en lopen deed ik al jaren, dus dat trainen zou wel gaan lukken.

Als je met zwemmen begint, gaat er een hele nieuwe wereld voor je open. Allereerst de techniek en beheersing van de ademhaling en dan de conditie van armen, borst en rug. Als je altijd sporten met je benen gedaan hebt, is dat een hele nieuwe ervaring, die ik overigens wel heel leuk vind. Wanneer je dan denkt dat je dat een beetje onder de knie hebt, ga je ook wat openwaterclinics doen en ontdek je dat dit toch weer een vak apart is: stroming, geen zicht, wind tegen, daar heb je in een zwembad geen last van.

En dan komt natuurlijk mijn microbiologische hoofd in actie. Wat zit er allemaal in het water, zowel zichtbaar als onzichtbaar? Ik moet er niet te veel over nadenken dat er ratten, bevers, vissen en wat al niet meer rondzwemt in het water. De zwemwaterkwaliteit wordt gemonitord aan de hand van concentratie *E. coli* en enterokokken, maar ook allerlei andere onzichtbare micro-organismen komen voorbij in mijn hoofd: leptospirose, blauwalg, hantavirus, norovirus,.... Het was dan ook een hele overwinning om mijn hoofd in het water te steken en te gaan zwemmen met alle risico's van dien.

Preventief cola drinken na afloop van een training of wedstrijd was het advies van de trainer. Een snelle search op internet levert geen enkel bewijs op voor een

gunstig effect en bevestigt mijn eigen gedachte dat maagzuur zuurder is dan de pH van cola. Ook de concentratie aan fosforzuur in cola is te laag voor een antimicrobieel effect. Dus dan maar duimen en hopen dat je niet ziek wordt. Ik moet zeggen dat ik tot nu toe nog nooit ziek geworden ben na een openwatertraining of -wedstrijd.

In 2022 heb ik de halve Ironman in Maastricht mogen volbrengen, waar ik nog steeds goede herinneringen aan heb. Deze zomer op 28 juli stond ik aan de start bij de Cave Man triatlon in Kanne samen met een van mijn collega-internist-infectiologen. Wij gingen ook nu voor de halve afstand. Dat was een belevenis: zwemmen in het Albertkanaal, en fietsen en lopen rondom het dorpje Kanne, net over de grens bij Maastricht. Beiden zijn we heelhuids gefinisht, en geen microbiologische of infectiologische problemen achteraf!

Het openwaterzwemmen kwam ook tijdens de Olympische Spelen in Parijs weer in opspraak. De waterkwaliteit van de Seine was dusdanig slecht dat er in afgelopen vier jaar zo'n 1,4 miljard euro is geïnvesteerd om de waterkwaliteit te verbeteren. Er bleven discussies of de wedstrijden openwaterzwemmen en triatlon wel door konden gaan. Er werd zelfs geadviseerd door sportartsen om preventief antibiotica te slikken voor of na de wedstrijd.

Naar mijn idee is dat toch de omgekeerde wereld. Sporters blootstellen aan vermijdbare risico's, alleen om Parijs in het zonnetje te zetten. Een mooie wedstrijd op een andere microbiologisch veiligere locatie in Frankrijk zou veel beter zijn en pas echt respect tonen naar de sporters en prioriteiten op de juiste plaats zetten.

Op de dag waarop ik dit stukje afrond (30 juli) is de Olympische triatlon voor mannen uitgesteld, vanwege de slechte waterkwaliteit door de hevige regen tijdens de eerste twee dagen van de Olympische Spelen.

Inge van Loo, arts-microbioloog Maastricht Universitair Medisch Centrum, Ihm.van.loo@mumc.nl

Kinderen en jongeren met een hivinfectie

Sibyl Geelen, Tom Wolfs

Inleiding

Wereldwijd leven ongeveer 2,6 miljoen kinderen en jongeren (0 tot 19 jaar) met een hivinfectie, waaronder 1,5 miljoen kinderen jonger dan 15 jaar. Het merendeel hiervan woont in sub-Sahara Afrika [1,2]. Sinds 2010 is het aantal hivgeïnfecteerde zwangere vrouwen dat medicatie krijgt tijdens de zwangerschap en borstvoeding, wereldwijd bijna verdubbeld naar 82 procent in 2022. Hierdoor is het aantal verticaal besmette kinderen sterk afgenomen, maar jaarlijks worden toch nog steeds 130.000 tot 160.000 pasgeborenen en zuigelingen met hiv besmet, omdat hun moeders geen toegang hebben tot effectieve medicatie of deze niet adequaat innemen [1,2].

Het aantal infecties bij adolescenten is in het afgelopen decennium ook sterk afgenomen maar in lage-inkomenslanden zijn vooral meisjes tussen de 10 en 19 jaar nog steeds kwetsbaar, nieuwe hivinfecties komen bij hen vaker voor dan bij jongens van deze leeftijd [1].

De huidige behandelstrategieën zijn gericht op vroege diagnostiek en behandeling met effectieve geneesmiddelen die goed verdragen worden, eenvoudig in te nemen zijn en een zo gering mogelijke toxiciteit hebben. In Nederland worden vrijwel alle kinderen en jongeren behandeld maar wereldwijd heeft een groot aantal hivgeïnfecteerde kinderen nog altijd geen toegang tot adequate therapie [2].

In dit artikel wordt ingegaan op een aantal aspecten van de diagnostiek en behandeling van hiv-geïnfecteerde kinderen en jongeren in Nederland en wereldwijd.

Kinderen en jongeren met een hivinfectie in Nederland

Casus

L is 10 jaar oud. Als zuigeling van 11 maanden werd zij geadopteerd vanuit Nigeria. De ouders waren voorafgaande aan de adoptie op de hoogte van de hivinfectie waarvoor zij nog niet behandeld werd. L bleek

ernstig ondervoed, zij had recidiverende pneumonieën en bij aankomst in Nederland bleek ook een Candida-oesofagitis.

Haar hiv-viral load was hoog en zij had een sterk verlaagd aantal CD4-lymfocyten voor de leeftijd, wijzend op een ernstige immuundeficiëntie.

Bij genotypering was er geen aanwijzing voor resistentie tegen antivirale middelen.

L werd behandeld voor de oesofagitis, startte met combinatie antiretrovirale therapie (cART) en met een dieet gericht op de ondervoeding. Hiermee knapte zij klinisch goed op met een snelle afname van de hiv-viral load, een mooi herstel van het CD4-lymfocyten aantal en een indrukwekkende inhaalgroei.

Dankzij de goede therapietrouw is de hiv-viral load bij iedere controle maximaal onderdrukt. L is in een goede conditie en verdraagt de medicatie goed.

Haar psychosociale ontwikkeling verloopt minder voorspoedig, L heeft een ontwikkelingsachterstand, volgt speciaal onderwijs en heeft hechtingsproblemen.

Vanaf het begin van de epidemie zijn 400 kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar bij wie hivinfectie vóór de leeftijd van 15 jaar was vastgesteld in Nederlandse kindercentra in zorg geweest [3]. De eerste kinderen werden in Nederland gediagnosticeerd halverwege de jaren 80. Het betrof voornamelijk kinderen van migrantenfamilies, die hun land van herkomst ontvlucht waren voor oorlog of andere slechte omstandigheden. Vrijwel altijd was sprake van hivoverdracht van moeder naar kind, wat betekende dat niet alleen het kind hivgeïnfecteerd was, maar ook de moeder en veelal ook andere gezinsleden. Behandeling van de infectie was in de eerste jaren niet mogelijk, wat leidde tot progressie van ziekte en overlijden.

Wilhelmina Kinderziekenhuis/UMCU, Utrecht, dr. S.P.M. Geelen, kinderarts infectieziekten-immunologie, dr. T.F.W. Wolfs, kinderarts infectieziekten-immunologie. Correspondentieadres: dr. S. Geelen (sgeelen@umcutrecht.nl).

Met de komst van antiretrovirale medicatie verbeterde weliswaar de prognose maar door de combinatie van ernstige medische problematiek en ingewikkelde sociale omstandigheden was de zorg en begeleiding van deze gezinnen buitengewoon complex: ouders en kinderen met traumatische ervaringen, grote verschillen in culturele achtergrond, een veelal laag educatieniveau, langdurig verblijf in asielzoekerscentra met onzekerheid over verblijfsstatus en weinig financiële armslag. Bovendien waren stigma en discriminatie rondom hiv en aids enorm [4].

In de afgelopen 15 jaar is de samenstelling van de groep verschoven van kinderen uit migrantengezinnen naar geadopteerde kinderen. Eind december 2022 waren er 168 kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar in zorg, 137 (81,5 procent) van hen waren geadopteerd [3]. De ouder(s) waren voorafgaande aan de adoptie op de hoogte van de hivinfectie van het kind.

L, het meisje uit de casus, werd nog niet behandeld met cART maar in het afgelopen decennium werden veel kinderen in het land van herkomst wel al behandeld met antiretrovirale therapie. Ondanks adequate therapie heeft L een achterstand in haar ontwikkeling met neurocognitieve problemen. Dit is zeer waarschijnlijk het gevolg van de hivinfectie in combinatie met de lange periode van malnutritie.

Aandachtspunten in de hivdiagnostiek

De virologische en immunologische principes van een hivinfectie bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met die van volwassenen [5]. Wel is er een aantal aandachtspunten in de diagnostiek en behandeling bij jonge kinderen. Zo is de diagnose bij kinderen jonger dan 18 maanden afhankelijk van de detectie van viraal materiaal (via PCR) omdat maternaal verworven antistoffen tot die tijd nog kunnen circuleren [5]. Ook is gebleken dat een significant deel van de kinderen die binnen zes maanden na de geboorte worden behandeld met cART, geen hivspecifieke antistoffen vormen. Zij zijn dus hivseronegatief wanneer ze getest worden maar virale reservoirs zijn aanwezig en wanneer de antiretrovirale therapie wordt gestopt, treedt een virale rebound op [5].

Dit fenomeen wordt ook geregeld gezien bij de hivgeïnfecteerde kinderen die in Nederland geadopteerd worden. Als de hiv-viral load uit het land van herkomst bekend is, wordt hierop gevaren en de diagnose hivinfectie geaccepteerd. In andere gevallen kan bepaling van de hiv-DNA-concentratie van het in

het DNA ingebouwde provirus behulpzaam zijn om de hivinfectie te verifiëren. Deze test is echter in weinig laboratoria beschikbaar.

In midden- en lage-inkomenslanden zijn point-of-caretesten essentieel voor vroege diagnostiek en therapie van jonge kinderen. Hoewel de WHO deze testen aanraadt worden ze in de praktijk nog weinig gebruikt [6].

Voor jongeren in de leeftijd van 15 tot 24 jaar is het belangrijk om toegang te hebben tot hivzelftesten; het aantal jongeren dat op dit moment op de hoogte is van hun hivstatus is significant lager dan het aantal volwassenen.[7].

Bij niet-behandelde kinderen vindt na diagnose van een hivinfectie klinische stadiëring plaats met behulp van de CDC of WHO-classificatie. Voor het vaststellen van de ernst van de immuundeficiëntie is hierbij relevant dat de normale waarden van CD4-lymfocytaantallen en percentages bij kinderen jonger dan vijf jaar aanzienlijk verschillen van die van volwassenen. Screening en behandeling van tuberculose en andere opportunistische infecties vindt plaats op basis van klinische klachten en het CD4-lymfocytenaantal [5].

Behandeling van hivinfectie

Zonder behandeling is de prognose van hivgeïnfecteerde kinderen buitengewoon slecht; een grote multinationale studie in midden- en lage-inkomenslanden liet zien dat de helft van de kinderen overleed vóór de leeftijd van twee jaar [8].

De start van cART werd lang gekoppeld aan de klinische conditie en het niveau van de CD4-lymfocyten, maar studies lieten zien dat vroege start van therapie de prognose van kinderen en jongeren sterk verbeterde, vooral van zuigelingen en jonge kinderen [5].

In de CHER-studie (Children with HIV Early Antiretroviral Therapy), uitgevoerd in Zuid-Afrika, werd met cART gestart bij zuigelingen in de leeftijd van 6 tot 12 weken die asymptomatisch waren met normale percentages CD4-lymfocyten (meer dan 25 procent). Vroege diagnose en start van therapie resulteerde in zowel 75 procent vermindering van vroege mortaliteit als in 75 procent vermindering van progressie van ziekte, in vergelijking met start op geleide van de toen geldende klinische of immunologische criteria [9].

Deze bevindingen werden bevestigd door anderen [5]. Vroege start van cART zorgt niet alleen voor een sterk

verbeterde overleving, de kinderen groeiden beter, ze hadden een betere neurocognitieve ontwikkeling, een beter herstel van immuniteit, minder immuunactivatie en een betere respons op de 'kindervaccinaties' [5].

In een proteomicsstudie bij kinderen die met cART startten binnen 12 weken na de geboorte versus kinderen die startten tussen 12 tot 50 weken na de geboorte, werd bij de late starters een eiwitprofiel gezien met een pro-inflammatoire status met verhoogde concentraties van lipiden en andere metabolieten en klinische parameters, suggestief voor een verhoogd risico op een voortijdig begin van atherosclerose en metabole afwijkingen in volwassenheid [5].

Een recente studie uit Mozambique vond dat start van therapie op jongere leeftijd geassocieerd was met een verminderde stijfheid van de grote arteriën tijdens de kinderleeftijd [5].

Ten slotte werd in de Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS) bij jongeren met een perinataal verworven hivinfectie epigenetische veroudering gevolgd in de tijd via DNA-methylering. Een hogere hiv-viral load en een lager aantal CD4-lymfocyten waren geassocieerd met epigenetische veranderingen die veroudering door de chronologische leeftijd overtroffen [5].

Bovenstaande bevindingen onderschrijven het belang van vroege virale suppressie en behoud of reconstitutie van de immuunfunctie, zo snel mogelijk na hivdiagnose.

Beperking van het hivreservoir bij zuigelingen

Verschillende studies hebben laten zien dat start van therapie kort na besmetting leidt tot een kleiner hiv-viraal reservoir en dat kleinere reservoirs een bepaalde mate van bescherming kunnen bieden tegen virale rebound in geval van onderbreking van therapie [10-14]. In een multinationale studie resulteerde start van cART binnen zeven dagen na de geboorte in een vier keer kortere tijd tot virale suppressie, vergeleken met start tussen 8 en 28 dagen na de geboorte [10].

Een andere studie die de virale reservoirs vergeleek van kinderen die met therapie begonnen vóór de leeftijd van 12 weken versus start in de leeftijd tussen 12 weken en 2 jaar, vond dat de omvang van de virale reservoirs na één en vier jaar therapie significant correleerde met een jongere leeftijd bij therapiestart en jongere leeftijd bij controle van het virus [11].

In een groep van 40 kinderen die met therapie begonnen vóór de leeftijd van twee jaar en met een viral load van minder dan 50 k/ml gedurende meer dan vijf jaar, waren de totale hiv(-1)-DNA-concentraties gemeten bij 7 tot 15 jaar na start van behandeling, lager bij kinderen die jonger waren bij start en met een lagere viral load op het tijdstip van starten [12].

Ook in de CHER-studie was vroege start en langere duur van therapie geassocieerd met lagere provirale DNA-concentraties op de leeftijd van 5 jaar [13].

Zeer lage concentraties zijn gerapporteerd bij jonge kinderen bij wie vroeg gestart was met therapie en bij wie sprake was van blijvende virale onderdrukking [14]. In 2013 werd de casus van de 'Mississippi baby' beschreven: dit kind startte 30 uur postpartum met cART en werd gedurende 18 maanden behandeld waarna de therapie werd onderbroken. Gedurende 27 maanden werd een niet-detecteerbare hiv-viral load geconstateerd [15].

Bij verschillende andere kinderen werd eenzelfde fenomeen gezien. Een kind uit de CHER-studie dat cART kreeg van 2 tot 10 maanden na de geboorte, had in 2019 op de leeftijd van 9,5 jaar, zeer lage hivplasmaconcentraties zonder detecteerbaar replicatie-competent virus [16]. Een Frans kind dat behandeld werd met cART vanaf de leeftijd van drie maanden tot ongeveer zes jaar had in 2016, op de leeftijd van 18 jaar en zonder cART, hiv-RNA-concentraties lager dan 50 k/ml en een stabiel aantal CD4-cellymfocyten [17].

Toegang tot antiretrovirale behandeling en effectiviteit

In Nederland worden alle kinderen en jongeren behandeld met cART [3]. Kinderen jonger dan 18 jaar die langer dan twee jaar behandeld worden, laten een hoge mate van virussuppressie zien: 98 procent had een hiv-viral load van minder dan 200 k/ml. Jongeren ouder dan 18 jaar met antiretrovirale therapie doen het minder goed: in deze groep had 92 procent een hiv-viral load van minder dan 200 k/ml [3].

De puberteit en adolescentie is een levensfase waarin therapietrouw onder druk komt te staan en vaker virologisch falen wordt gezien [18,19]. Deze fase gaat gepaard met biologische veranderingen en transitie van sociale rollen [20].

Bij een deel van de geadopteerde Nederlandse jongeren spelen gedragsproblemen door traumatische ervaringen en verstoorde hechting, die interfereren

met therapietrouw. Dit vraagt veel aandacht en begeleiding van ouders en professionals.

Tijdens de adolescentie vindt ook nog transitie van zorg plaats van het kindercentrum naar een centrum voor volwassenen; dit verhoogt de kans op virologisch falen en verdwijnen uit follow-up [21].

Ondersteuning van therapietrouw vindt plaats tijdens de polikliniekbezoeken en vaak ook via extra videoconsulten, telefonisch en e-mailcontact. Ook zijn er bijeenkomsten waarin hiv-geïnficeerde jongeren elkaar kunnen ontmoeten [21]. Om de transitie zo soepel mogelijk te laten verlopen, wordt in de jaren hieraan voorafgaand veel aandacht gegeven aan de zelfstandigheid van de jongere, kennis over hiv en medicatie en het nemen van eigen regie over de behandeling.

In lage-inkomenslanden is het percentage kinderen (0 tot 14 jaar) met een hivinfectie dat medicatie krijgt weliswaar toegenomen van 18 procent in 2010 naar 57 procent in 2022 maar dit is nog altijd significant minder dan de 77 procent volwassenen met behandeling. In 2022 overleden nog ongeveer 84.000 kinderen als gevolg van hivgerelateerde oorzaken.[2]. De oorzaak hiervan is multifactorieel [22].

Vier van de tien zuigelingen krijgt geen tijdige diagnose [1]. Consistentere toepassing van point-of-caretesten kan dit verbeteren [6].

In een studie met 6605 kinderen in Mozambique en Tanzania, werd AIDS-gerelateerd overlijden van zuigelingen in de eerste zes maanden significant verminderd door point-of-care diagnose mogelijk te maken en te koppelen aan snelle start van cART [23]. Een andere belangrijke factor is het hoge percentage kinderen dat uit de zorg verdwijnt, vooral in de eerste zes maanden na de diagnose. Een recente meta-analyse rapporteerde schattingen van 19 procent na zes maanden en 23 procent na 36 maanden [24]. De redenen voor dit vroege verlies van follow-up zijn niet bekend maar waarschijnlijk kan dit voor een belangrijk deel verklaard worden door niet-gedocumenteerde mortaliteit. In verschillende studies naar verlies van follow-up werd een verband gevonden met de volgende factoren: leeftijd jonger dan twee jaar, ondergewicht, verder gevorderd WHO-stadium, laag CD4-aantal, actieve tuberculose, incomplete vaccinatie, anamnese met ART substitutie en startjaar van cART [22]. Om dit te verbeteren is een sterker gezondheidszorgsysteem nodig met integratie van maternale en pediatrie hivzorg, telefoon/SMS reminders, identificatie van patiënten die niet ter

controle komen en inzet van mensen uit de gemeenschap die naar patiënten toe gaan [25].

Ook in midden- en lage-inkomenslanden wordt gezocht naar interventies om adolescenten op een zo goed mogelijke manier te ondersteunen in behandeling en therapietrouw [19].

Ontwikkelingen antiretrovirale medicatie en immuuntherapie

Op het moment dat cART met twee nucleoside reverse-transcriptaseremmers en een protease-remmer in de jaren 90 beschikbaar kwam en indrukwekkende resultaten liet zien bij volwassenen, was er geen formulering van de proteaseremmer beschikbaar voor jonge kinderen. In die periode werden in Nederland daarom formuleringen voor volwassenen gebruikt, in voor het gewicht van het kind aangepaste doseringen, met goed resultaat.

In de loop van de tijd zijn antiretrovirale middelen ontwikkeld met minder bijwerkingen, een betere verdraagzaamheid en een minder frequente toediening. Het duurt echter vaak jaren voor geschikte formuleringen van nieuwe middelen voor kinderen beschikbaar zijn. Dit beperkt de beschikbaarheid van optimale regimes voor kinderen, vooral voor zuigelingen [26]. Zo kunnen peuters en kleuters in Nederland pas sinds 2023 behandeld worden met integraseremmers in disperseerbare tabletten of met een combinatietablet waar dat voor volwassenen en oudere kinderen al sinds vele jaren mogelijk was.

Behandeling van neonaten met een hivinfectie is complex vanwege de beperkte informatie over farmacokinetiek en veiligheid van geneesmiddelen in deze leeftijdsfase. Snelle rijping van fysiologische processen zoals geneesmiddelenabsorptie, distributie, metabolisme en excretie veranderen in de eerste levensmaanden snel, waardoor de dosis steeds aangepast moet worden. Subtherapeutische concentraties door inadequate dosering, slechte absorptie of inadequate inname kunnen leiden tot hivresistentie, vooral bij zuigelingen die initieel gewoonlijk een zeer hoge hiv-viral load hebben.

Nieuwe middelen moeten getest worden in klinische trials om adequate doseringen te bepalen en mogelijke toxiciteit vast te stellen bij zuigelingen, kinderen en adolescenten. De WHO Paediatric Drug Optimization for HIV (PADO-HIV)-groep prioriteert welke geneesmiddelen en formuleringen het beste ontwikkeld en onderzocht kunnen worden. De ontwikkeling van

nieuwe technologieën zoals transdermale toediening van medicatie kan vooral waardevol zijn voor pasgeborenen en zuigelingen bij wie orale toediening van medicatie moeizaam gaat [27].

In de behandeling van adolescenten en kinderen is ook veel interesse in injecteerbare formuleringen met een lange werkingsduur (iedere twee of zelfs zes maanden), vooral als subcutane toediening mogelijk zou worden. Het biedt een alternatief voor adolescenten die problemen hebben met therapietrouw [28]. Het voordeel van een vroege en effectieve start van antiretrovirale therapie is onomstreden, maar langdurige blootstelling aan antiretrovirale middelen vanaf de geboorte en ervóór, kan mogelijk op lange termijn gevolgen hebben die nu nog onvoldoende duidelijk zijn. De incidentie van bijvoorbeeld bot- en niertoxiciteit, dyslipidemie en cardiovasculaire afwijkingen op jongere leeftijd kan onderschat worden, omdat de meeste studies een geselecteerde groep patiënten includeren en een relatief korte follow-upperiode kennen. Daarom wordt gezocht naar alternatieve behandelstrategieën [29]. Bij adolescenten is beperkte ervaring met de overstap naar een NNRTI-sparend regime. De combinatie van duotherapie met een integraseremmer en een proteaseremmer was niet inferieur aan de combinatie-therapie met drie middelen die de jongeren voorafgaand gebruikten [5].

Preklinische studies en klinische studies bij geselecteerde volwassenen hebben laten zien dat immuun-gebaseerde interventies zoals interleukines, breed neutraliserende antistoffen en therapeutische vaccins, ingrijpen op de hivreplicatie, het virusreservoir beperken, virussuppressie onderhouden en de tijd tot opleving van het virus verlengen. Neonaten en jonge hivgeïnfecteerde zuigelingen vormen een belangrijke doelgroep voor immuuntherapie: in het unieke, nog niet geprogrammeerde immuunsysteem van deze groep kinderen kan de combinatie van cART en immuuntherapie het virale reservoir sterk beperken en de kans op functioneel herstel vergroten [30].

Een preliminaire studie in de VS, Zuid-Afrika en Zimbabwe liet zien dat verschillende breed neutraliserende antistoffen veilig gegeven kunnen worden aan hivgeëxposeerde zuigelingen. Aanvullende studies evalueren de veiligheid, tolerantie en het effect van cART in combinatie met neutraliserende antistoffen [5,30].

Conclusie

Antiretrovirale therapie heeft geleid tot een indrukwekkende vermindering van het aantal besmette pasgeborenen en een sterk verbeterde prognose van kinderen en jongeren met een hivinfectie. Wereldwijd bestaan er echter nog grote verschillen in de toegang tot medicatie en effectiviteit van behandeling.

Vanwege het hoge risico op snelle progressie en overlijden, is tijdige start van behandeling vooral van belang voor zuigelingen. In deze groep geeft vroegtijdige therapie de mogelijkheid tot beperking van het virale reservoir en combinatie met immunotherapie kan in de toekomst mogelijk de kans op 'functionele genezing' vergroten.

Therapietrouw blijft een uitdaging, vooral voor adolescenten; nieuwe toedieningsvormen zoals langwerkende medicatie, kunnen hierin ondersteunend zijn.

Om kindersterfte ten gevolge van een hivinfectie verder te verminderen zijn een meer consequente inzet van point-of-caretesten en versterking van gezondheidssystemen in midden- en lage-inkomenslanden noodzakelijk.

Referenties

- 2023 Global Snapshot on HIV and AIDS. Progress and priorities for children, adolescents and pregnant women.1. https://www.childrenandaids.org/sites/default/files/2023-11/231130%20UNCEF_HIV_Global_Snapshot_2023UPDATED_0.pdf.
- The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Hiv monitoring rapport 2023. <https://www.hiv-monitoring.nl/nl/resources/monitoring-report-2023>.
- Geelen SPM, Wolfs TFW, Nauta N, de Lange SMR, de Graeff-Meeder ER. Teamzorg: een noodzaak voor het met HIV geïnfecteerde kind. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999;143:1681-5.
- Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric hiv infection. Update 2024, June 27. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/>
- Kuhn L, Schramm DB, Shiau S, et al. Young age at start of antiretroviral therapy and negative HIV antibody results in HIV-infected children when suppressed. *AIDS.* 2015;29(9):1053-60.
- Luo R, Fong Y, Boeras D, Jani I, Voinov L. The clinical effect of point-of-care HIV diagnosis in infants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2022 Sep 17;400(10356): 887-95.
- Giguère K, Eaton JW, Marsh K, et al. Trends in knowledge of HIV status and efficiency of HIV testing services in sub-Saharan Africa, 2000–20: a modelling study using survey and HIV testing programme data. *Lancet HIV.* 2021;8(5):e284–e93. Epub 20210302.
- Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, et al. Mortality of Infected and Uninfected Infants Born to HIV-Infected Mothers in Africa: A pooled analysis. *Lancet.* 2004;364(9441):1236-43.
- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and

mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2233-44.

11. Tarancon-Diez L, Rull A, Herrero P, et al. Early antiretroviral therapy initiation effect on metabolic profile in vertically HIV-1-infected children. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(11):2993-3001.

12. Dobe IS, Mocumbi AO, Majid N, Ayele B, Browne SH, Innes S. Earlier antiretroviral initiation is independently associated with better arterial stiffness in children living with perinatally acquired HIV with sustained viral suppression in Mozambique. *South Afr J HIV Med*. 2021;22(1):1282.

13. Shiao S, Brummel SS, Kennedy EM, et al. Longitudinal changes in epigenetic age in youth with perinatally acquired HIV and youth who are perinatally HIV-exposed uninfected. *AIDS*. 2021;35(5):811-9.

14. Tagarro A, Chan M, Zangari P, et al. Early and highly suppressive antiretroviral therapy are main factors associated with low viral reservoir in European perinatally HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79:269-76.

15. Domínguez-Rodríguez, Alfredo Tagarro .A, Palma P, et.al. on behalf of EPIICAL Consortium. Reduced time to suppression among neonates with HIV initiating antiretroviral therapy within 7 days of age *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019; 82(5): 483-90.

16. McManus M, Mick E, Hudson R, et al. Early combination antiretroviral therapy limits exposure to HIV-1 replication and cell-associated HIV-1 DNA levels in infants. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154391.

17. Persaud D, Bryson Y, Nelson BS, et al. HIV-1 reservoir size after neonatal antiretroviral therapy and the potential to evaluate antiretroviral-therapy-free remission (IMPAACT P1115): a phase 1/2 proof-of-concept study. *Lancet HIV*. 2024;11: e20-30 37.

18. Foster C, Dominguez-Rodríguez S, Tagarro A, et al. The CARMA study: early infant antiretroviral therapy-timing impacts on total HIV-1 DNA quantitation 12 years later. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(3):295-301.

19. Payne H, Chan MK, Watters SA, et al. Early ART-initiation and longer ART duration reduces HIV-1 proviral DNA levels in children from the CHER trial. *AIDS Res Ther*. 2021;18(1):63.

20. Ananworanich J, Puthanakit T, Suntarattiwong P, et al. Reduced markers of HIV persistence and restricted HIV-specific immune responses after early antiretroviral therapy in children. *AIDS*. 2014;28(7):1015-20.

21. Persaud D, Gay H, Ziemiak C, et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1828-35.

22. Luzuriaga K, Gay H, Ziemiak C, et al. Viremic relapse after HIV-1 remission in a perinatally infected child. *N Engl J Med*. 2015;372(8):786-8.

23. Violari A, Cotton MF, Kuhn L, et al. A child with perinatal HIV infection and long-term sustained virological control following antiretroviral treatment cessation. *Nat Commun*. 2019;10(1):412.

24. Frange P, Faye A, Avettand-Fenoel V, et al. HIV-1 virological remission lasting more than 12 years after interruption of early antiretroviral therapy in a perinatally infected teenager enrolled in the French ANRS EPF-CO10 paediatric cohort: a case report. *Lancet HIV*. 2016;3(1):e49-54.

25. Kacanek D, Huo Y, Malee K, et al. Nonadherence and unsuppressed viral load across adolescence among U.S. youth with perinatally acquired HIV. *AIDS*. 2019;33(12):1923-34.

26. Ruel T, Mwangwa F, Balzer L, et al. A multilevel health system intervention for virological suppression in adolescents and young adults living with HIV in rural Kenya and Uganda (SEARCH-Youth): a cluster randomised trial. www.thelancet.com/hiv 2023; Vol 10

27. Sawyer SM, Afi fi R, Bearinger L. Adolescent Health 1 Adolescence: a foundation for future health www.thelancet.com 2012; Vol 379.

28. Weijssensfeld A, Smit C, Cohen S, et al. Virological and Social Outcomes of HIV-Infected Adolescents and Young Adults in The Netherlands Before and After Transition to Adult Care. *Clin Infect Dis*. 2016;63(8):1105-12.

29. Kassa SF, Worku WZ, Asmar, Atalell, Agegnehu CD. Incidence of Loss to Follow-Up and Its Predictors Among Children with HIV on Antiretroviral Therapy at the University of Gondar Comprehensive Specialized Referral Hospital: A Retrospective Data Analysis. *HIV/AIDS*. 2020;12:525-33.

30. Kroidl A, et al. Birth point-of-care test & treat reduces early mortality among HIV-infected infants. 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 19–22 February 2023, Seattle. Oral abstract 132. <https://www.croiconference.org/abstract/birth-point-of-care-test-treat-reduces-early-mortality-among-hiv-infected-infants/>

Preventie van RS-virusinfecties voor zuigelingen en ouderen

Sarah Hak, Joanne Wildenbeest

Samenvatting

Het respiratoir syncytieel virus (RSV) is de meest voorkomende oorzaak van lage luchtweginfecties bij jonge kinderen. In Europa wordt ongeveer 1,8 procent van alle gezonde, à terme zuigelingen in het eerste levensjaar opgenomen vanwege een RSV-infectie. Daarnaast hebben ook ouderen (van 60 jaar en ouder) een verhoogd risico op ernstige RSV-infecties. Tot voor kort was palivizumab, een kortwerkend monoklonaal antilichaam, het enige geregistreerde middel voor de preventie van RSV-infecties bij zuigelingen en alleen beschikbaar voor hoogrisicogroepen. Inmiddels zijn er twee veelbelovende preventieve opties beschikbaar, waarmee bescherming van alle zuigelingen mogelijk wordt: langwerkende monoklonale antilichamen en maternale vaccinatie. Ook zijn er sinds 2023 twee RSV-vaccins voor ouderen goedgekeurd voor de Europese markt. We bespreken de achtergrond, effectiviteit, toepassing en eventuele implementatie van deze nieuwe preventieve middelen.

Summary

Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common cause of lower respiratory tract infections in young children. In Europe, approximately 1.8 percent of all healthy, full-term infants are hospitalized during the first year of life due to an RSV infection. Additionally, older adults (60 years and older) also face an increased risk of severe RSV infections. Until recently, palivizumab, a short-acting monoclonal antibody, was the sole registered intervention for preventing RSV infections in infants, available only for high-risk groups. Meanwhile, two promising preventive options have emerged, enabling protection against RSV for all infants: long-acting monoclonal antibodies and maternal vaccination. Furthermore, two RSV vaccines for older adults have been approved for the European market in 2023. This article explores the background, effectiveness, application, and potential implementation of these new preventive measures.

De ziektelast van het RS-virus

Het RS-virus is de voornaamste oorzaak van acute lage luchtweginfecties bij jonge kinderen [1]. Naar schatting veroorzaakt het RS-virus wereldwijd jaarlijks 33 miljoen acute lage luchtweginfecties, 3.6 miljoen ziekenhuisopnames en 127.700 overlijdens onder kinderen jonger dan 5 jaar [1]. Van deze RSV-geassocieerde overlijdens komt 97 procent voor in lage- en middeninkomenslanden, waarbij geschat wordt dat meer dan 80 procent buiten het ziekenhuis plaatsvindt [1].

Gedurende het eerste levensjaar bezoekt ongeveer 1 op de 7 gezonde, a term geboren zuigelingen in Europa een arts vanwege een RSV-infectie en wordt 1 op de 56 in het ziekenhuis opgenomen [2]. Dit betreft ongeveer 50 procent van alle ziekenhuisopnames voor luchtweginfecties in deze leeftijdscategorie. De meerderheid van deze kinderen (circa 60 procent) is jonger dan drie maanden. Naast jonge leeftijd zijn prematuriteit, longafwijkingen (onder meer bronchopulmonaire dysplasie), congenitale hartafwijkingen, syndroom van Down en immuundeficiënties risicofactoren voor een ernstig beloop [3].

Ook ouderen (vanaf 60 jaar) hebben een verhoogd risico op ernstige RSV-infecties. Naar schatting belandt jaarlijks 1 tot 2 op de 1000 ouderen vanwege een RSV-infectie in het ziekenhuis, met een mortaliteit van 7,1 procent [4]. Voor zowel jonge kinderen als ouderen beperkt de behandeling van (ernstige) RSV-infecties zich over het algemeen tot ondersteunende zorg, waaronder het waarborgen van vocht- en voedingsinname en eventuele zuurstoftoediening (low- of highflow) of mechanische ventilatie [5].

Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht, Utrecht, afdeling Kinderinfectieziekten en -immunologie, drs. S.F. Hak, arts-onderzoeker, dr. J.G. Wildenbeest, kinderinfecioloog-immunoloog. Correspondentieadres: dr. J.G. Wildenbeest (j.g.wildenbeest@umcutrecht.nl).

Virologie, circulatie en transmissie

RSV is een omhuld, enkelstrengs RNA-virus dat behoort tot de familie *Pneumoviridae*. Het virus heeft twee belangrijke oppervlakteglicoproteïnen: het G-eiwit stelt RSV in staat om aan gastheercellen te binden en het F-eiwit maakt de fusie tussen het virus en het celmembraan mogelijk [6]. RSV wordt vaak ingedeeld in een A- en B-subtype. Beide subtypen kunnen elk jaar gelijktijdig circuleren tijdens het RSV-epidemische seizoen en er zijn geen grote verschillen in ziekte-ernst [7]. De meeste landen hebben seizoensgebonden RSV-epidemieën in de winter, terwijl RSV-circulatie in subtropische gebieden een meer endemisch patroon vertoont [8]. RSV wordt overgedragen door het inademen van luchtdruppels en aerosolen geproduceerd door geïnfecteerde personen. Het virus kan op hard oppervlak tot maximaal zes uur in leven blijven [9]. De incubatieperiode is meestal tussen de drie en zes dagen [10].

Pathofysiologie

RSV infecteert epitheelcellen in de nasofarynx, wat leidt tot destructie van trilhaarepitheel in de luchtwegen en de kenmerkende vorming van syncytia (vandaar de naam van het virus). Syncytia zijn meerkernige cellulaire structuren, die ontstaan door fusie van meerdere cellen. De infectie kan beperkt blijven tot de bovenste luchtwegen, maar kan zich ook snel verspreiden naar de lagere luchtwegen. Daar veroorzaakt de acute ontstekingsreactie ten gevolge van virale replicatie, capillaire lekkage, interstitiële zwelling en overmatige slijmproductie [11]. Dit kan leiden tot ernstige benauwdheid en *air trapping*, vooral in de kleine luchtwegen van zuigelingen.

Geschiedenis RSV-vaccinontwikkeling

Gezien de beperkte behandelingsmogelijkheden voor RSV-infecties wordt de ontwikkeling van preventieve middelen als een wereldwijde prioriteit beschouwd [12]. De zoektocht naar een RSV-vaccin kwam op gang na de ontdekking van het humane RS-virus in 1957 [13]. De vaccinontwikkeling werd echter gecompliceerd door zorgen over ernstigere ziekte na vaccinatie als gevolg van een versterkte immuunrespons bij RSV-naïeve zuigelingen. Dit ontstond in de jaren 60 van de vorige eeuw naar aanleiding van een kandidaatvaccin op basis van geïnactiveerd RS-virus. Dit vaccin werd getest op

zuigelingen en leek aanvankelijk veilig en effectief [14]. Toen de gevaccineerde kinderen werden blootgesteld aan het RS-virus ontwikkelde een groot deel van hen echter een ernstige RSV-infectie. Ongeveer 80 procent van de gevaccineerde kinderen moest worden opgenomen in het ziekenhuis en enkele kinderen overleden.

In de 60 jaar die volgden, bereikten slechts twee preventieve middelen de kliniek: RSV-IVIG in 1992, gevolgd door palivizumab in 1998. RSV-IVIG bestond uit maandelijkse intraveneuze toediening van antilichamen van donors aan zuigelingen met verhoogd risico op ernstige RSV-infecties. Met de komst van palivizumab, een monoklonaal antilichaam (mAb) specifiek tegen het F-eiwit van het RS-virus, werd RSV-IVIG niet langer meer gebruikt [15]. Palivizumab (Synagis) heeft een halfwaardetijd van circa 20 dagen en moet daarom maandelijks worden toegediend door middel van intramusculaire injecties. Wegens de hoge kosten wordt palivizumab alleen vergoed voor hoog-risicogroepen [16].

De afgelopen 15 jaar heeft de toegenomen kennis van de structuur van het RS-virus een revolutie teweeggebracht in de ontwikkeling van RSV-vaccins. Een van de belangrijkste ontdekkingen betreft die van het F-eiwit (fusie-eiwit) op de oppervlakte van het RSV-membraan. Men ontdekte dat dit F-eiwit twee verschillende vormen kan aannemen: een pre- en post-fusieconformatie [6]. Het pre-F-eiwit blijkt een bijzonder effectief doel voor nieuwe RSV-vaccins en mAb's. Daarnaast zijn onderzoekers erin geslaagd mAb's met een verlengde halfwaardetijd te produceren, waarmee een eenmalige injectie gedurende een RSV-seizoen (vijf maanden) bescherming biedt.

Passieve immunisatie met langwerkende monoklonale antilichamen

Passieve immunisatie berust op de toediening van antilichamen, zoals palivizumab, gericht tegen een specifiek pathogeen met als doel dit pathogeen te neutraliseren. Zeker voor zuigelingen is deze strategie waardevol ter bescherming tegen RSV, omdat zij vanwege hun immature immuunsysteem in de eerste weken/maanden na geboorte nog onvoldoende eigen antistoffen kunnen produceren na actieve vaccinatie. Recent is nirsevimab (Beyfortus®) als eerste langwerkende mAb door het Europees Geneesmiddelen Bureau (EMA) toegelaten tot de Europese markt [17]. Nirsevimab richt zich op het RSV pre-F-

eiwit en heeft een fors langere halfwaardetijd ten opzichte van palivizumab (circa 69 dagen versus 20 dagen). In fase III-onderzoek bleek nirsevimab veilig en effectief in het voorkomen van RSV-infecties onder zowel gezonde als hoogrisicozuigelingen (zie *tabel 1*). Een eenmalige intramusculaire injectie met nirsevimab

gaf een afname van 79,5 procent (95 procent betrouwbaarheidsinterval (BI): 65,9-87,7) van RSV-infecties waarvoor medische hulp werd gezocht en een afname van 77,3 procent (95 procent-BI: 50,3-89,7) van RSV-geassocieerde ziekenhuisopnames, gedurende 150 dagen na toediening [18]. Bovendien

Tabel 1. Kenmerken van langwerkende monoklonale antilichamen en maternale vaccinatie.

	Langwerkende monoklonale antilichamen	Maternale vaccinatie
Werkingsmechanisme	Immunoprofylaxe (passieve immunisatie)	Transplacentaire overdracht van maternale antistoffen
Wijze van toediening	Intramusculair, eenmalig	Intramusculair (bij moeder), eenmalig
Tijdstip van toediening	Meerdere mogelijkheden. In geval van een seizoensgebonden aanpak: toediening vlak na geboorte aan zuigelingen geboren tijdens het RSV-seizoen en bij aanvang van het RSV-seizoen aan zuigelingen geboren buiten het seizoen.	Gedurende zwangerschap tijdens het tweede of begin derde trimester
Tijd tot werking	Direct na toediening	Direct na geboorte
Geregistreerd middel en effectiviteit^a	Nirsevimab (Beyfortus™) [18] Gedurende 150 dagen na injectie: <u>Afname RSV OLWI waarvoor doktersbezoek:</u> 79,5 procent (95 procent-BI: 65,9-87,7) <u>Afname RSV-geassocieerde ziekenhuisopname:</u> 77,3 procent (95 procent-BI: 50,3-89,7)	Bivalent pre-F matернаal vaccin (Abrysvo™)[20] Gedurende 90 dagen na geboorte: <u>Afname RSV OLWI waarvoor doktersbezoek:</u> 57,1 procent (99,5 procent-BI: 14,7-79,8) <u>Afname RSV-geassocieerde ziekenhuisopname:</u> 67,7 procent (99,2 procent-BI: 15,9-89,5) <u>Afname ernstige RSV-geassocieerde OLWI:</u> 81,8 procent (99,5 procent-BI: 40,6-96,3) Gedurende 150 dagen na geboorte: <u>Afname RSV OLWI waarvoor doktersbezoek:</u> 52,5 procent (99,5 procent-BI: 28,7-68,9) <u>Afname ernstige RSV OLWI:</u> 70,9 procent (99,5 procent-BI: 44,5-85,9)
Kosten	Onbekend	196 euro
Overwegingen		Mogelijk minder effectief in geval van premature bevalling of moeder met verminderde afweer

OLWI = Onderste luchtweginfectie; BI = betrouwbaarheidsinterval;

^a Gebaseerd op gepubliceerde data over huidige geregistreerde middelen Beyfortus [18] en Abrysvo [20]. Definities van uitkomstmaten in de klinische studies van beide middelen verschillen en effectiviteit van beide middelen dient dan ook niet vergeleken te worden.

werden voor kinderen die nirsevimab kregen minder doktersbezoeken (relatieve risicoreductie (RRR): 41,9 procent; 95 procent-BI: 25,7-54,6) en ziekenhuisopnames (RRR: 43,8 procent; 95 procent-BI: 18,8-61,1) gerapporteerd voor luchtweginfecties van alle aard, evenals minder antibioticumgebruik (RRR: 23,6 procent; 95 procent-BI: 3,8-39,3). Clesrovimab, een langwerkend monoklonaal antilichaam gericht op een ander epitoom (site IV) van het F-eiwit dan nirsevimab, wordt momenteel nog in fase III-onderzoek bestudeerd.

Maternale vaccinatie

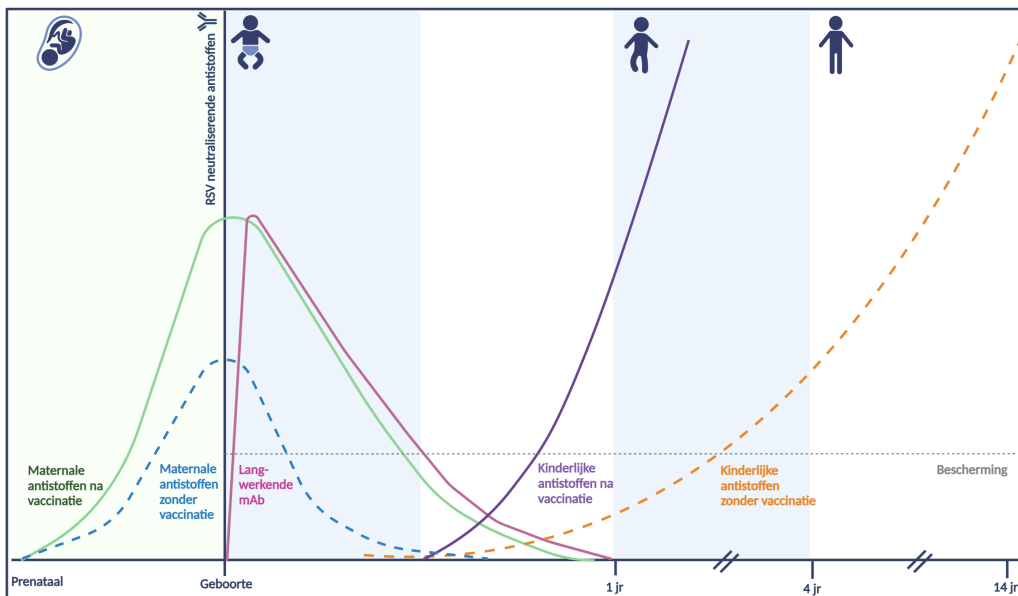
Naast passieve immunisatie is ook maternale vaccinatie een veelbelovende strategie voor bescherming van zuigelingen tegen RSV. Maternale vaccinatie, waarbij zwangere vrouwen worden gevaccineerd ten behoeve van hun ongeboren kind, wordt al toegepast ter preventie van kinkhoest en influenza. Het werkingsmechanisme berust op de overdracht van maternale antistoffen over de placenta naar de foetus. Idealiter wordt het vaccin in het tweede, of begin van het derde, trimester van de zwangerschap

toegeediend. Een belangrijke kanttekening bij maternale vaccinatie is dat een premature bevalling impact kan hebben op de effectiviteit van de vaccinatie, omdat de overdracht van antistoffen toeneemt gedurende de zwangerschap en het grootst is in de loop van het derde trimester.

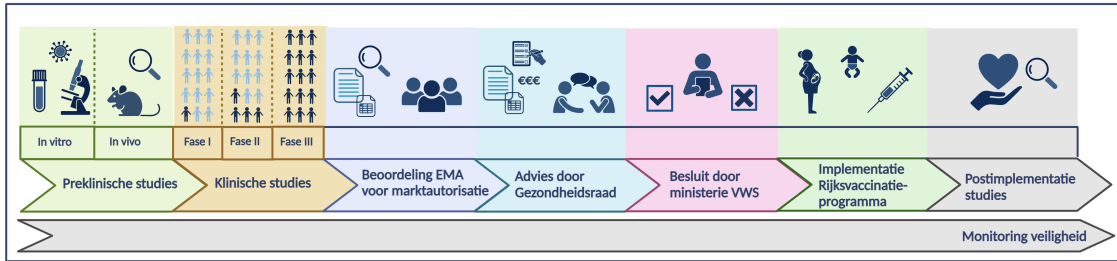
Onlangs is een eerste maternaal RSV-vaccin goedgekeurd voor de Europese markt [19]. Dit vaccin richt zich specifiek op het pre-F-eiwit. In een interimanalyse van de fase III-studie gaf dit vaccin een afname van 57,1 procent (99,5 procent BI: 14,7-79,8) van RSV-infecties waarvoor medische hulp is gezocht en 81,8 procent (99,5 procent: 40,6-96,3) van ernstige lage RSV-luchtweginfecties in de eerste 90 dagen na geboorte [20].

Een aantal belangrijke kenmerken van langwerkende mAb's en maternale vaccinatie zijn weergegeven in *tabel 1*. Beide middelen bieden geen blijvende bescherming tegen RSV-infectie, maar beschermen zuigelingen in ieder geval tijdens de eerste drie tot zes maanden, wanneer zij het meest kwetsbaar zijn (zie *figuur 1*). Er zijn aanwijzingen dat preventie van RSV

Figuur 1. Conceptueel overzicht van RSV-preventie met maternaal vaccin of langwerkende mAb ten opzichte van geen RSV-preventie. In dit voorbeeld wordt het langwerkende monoklonale antilichaam (mAb) direct na de geboorte toegediend; dit kan echter ook bij aanvang van het RSV-seizoen, waarmee de periode van bescherming verschuift. De hoogte van neutraliserende antistoftiter en werkingsduur van verschillende interventies in deze figuur zijn indicatief.



Figuur 2. Fasen van vaccinontwikkeling tot aan implementatie in de kliniek.



op jonge leeftijd een afname geeft van wheezing/ bronchiale hyperreactiviteit in het eerste levensjaar [21]. Het is echter nog onduidelijk of RSV-preventie ook bronchiale hyperreactiviteit/astma op kinderleeftijd voorkomt.

RSV-vaccins voor ouderen

Sinds 2023 zijn er ook twee RSV-vaccins voor oudere volwassenen goedgekeurd voor de Europese markt. Het equivalent van het bovengenoemde maternale pre-F-vaccin, maar dan geregistreerd voor ouderen, vertoonde een effectiviteit van 85,7 procent (96,7 procent BI: 32,0-88,7 procent) in het voorkomen van RSV-gerelateerde lage luchtweginfecties bij ouderen boven de 60 jaar [22]. Een ander pre-F-vaccin voor ouderen liet een vergelijkbare effectiviteit zien van 82,6 procent (96,95 procent BI: 57,9-94,1 procent) in de fase III-studie [23].

Naast de eerdergenoemde vaccins en mAb's zijn er momenteel nog meer dan 10 middelen (mAb's en vaccins) in verschillende fasen van ontwikkeling. Hieronder zijn ook vaccins specifiek gericht op oudere kinderen (ouder dan zes maanden) [24].

Implementatie

De verschillende fasen van vaccinontwikkeling tot aan implementatie in de kliniek zijn weergegeven in *figuur 2*. Nadat een vaccin of mAb beoordeeld en goedgekeurd is door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA), wordt op nationaal niveau besloten of het middel in een publiek vaccinatieprogramma wordt opgenomen. In Nederland brengt de Gezondheidsraad advies uit aan het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) in het kader van het

Rijksvaccinatieprogramma. De Commissie Vaccinatie hanteert daarbij criteria die staan beschreven in het beoordelingskader voor vaccinaties [25]. Deze criteria omvatten onder andere de ernst en omvang van de ziektelast en de veiligheid, effectiviteit en doelmatigheid van de vaccinatie (zie *kader 1, pagina 112*).

Op 14 februari 2024 bracht de Gezondheidsraad haar advies uit over preventie van RSV bij zuigelingen, waarbij zowel de inzet van nirsevimab als het maternaal vaccin is beoordeeld. De Gezondheidsraad benadrukt dat beide middelen effectief zijn om ernstige RSV-infecties te voorkomen, maar concludeert dat nirsevimab waarschijnlijk meer gezondheidswinst oplevert [26]. De Gezondheidsraad adviseert daarom om op korte termijn passieve immunisatie met antistoffen aan te bieden aan alle zuigelingen. Voor zuigelingen geboren tijdens het RSV-seizoen, adviseert de raad om zo kort mogelijk na de geboorte (uiterlijk binnen twee weken) nirsevimab aan te bieden. Voor zuigelingen geboren buiten het RSV-seizoen is het advies nirsevimab vlak voor de start van hun eerste RSV-seizoen aan te bieden. Het kabinet heeft in de Voorjaarsnota van 15 april 2024 geld vrijgemaakt voor RSV-immunisatie vanaf 2025 [27]. De implementatie hiervan in het Rijksvaccinatieprogramma zal worden gecoördineerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Vanwege de tijd die hiervoor nodig is, zal RSV-immunisatie waarschijnlijk vanaf het najaar van 2025 beschikbaar zijn.

Naar verwachting volgt in de komende jaren ook een Gezondheidsraadadvies over de implementatie van een RSV-vaccinatie voor ouderen, aangezien er voor deze doelgroep inmiddels ook effectieve en doelmatige vaccins beschikbaar zijn.

Ernst en omvang van de ziektelast

1. De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:
 - De infectieziekte is ernstig voor individuen, en
 - De infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep

Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie

2. De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking:
 - Het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen
 - De benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmuniteit het doel is) wordt gehaald
3. Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking

Aanvaardbaarheid van de vaccinatie

4. De last die een individu ondervindt door de afzonderlijke vaccinatie staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel
5. De last die een individu ondervindt door het totale vaccinatieprogramma staat in een redelijk verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel

Doelmatigheid van de vaccinatie

6. De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren

Prioritering

7. Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend

Conclusie

Het RS-virus veroorzaakt een aanzienlijke ziektelast onder jonge kinderen en oudere volwassenen. Zowel langwerkende mAb's als maternale vaccins hebben de potentie om deze ziektelast onder zuigelingen aanzienlijk te verminderen. Naar verwachting zullen langwerkende mAb's ter preventie van RSV-infecties vanaf het najaar van 2025 voor alle zuigelingen in Nederland beschikbaar zijn. De nabije toekomst zal uitwijzen of RSV-preventie ook voor ouderen beschikbaar komt in een nationaal vaccinatieprogramma.

Een eerdere versie van dit artikel, getiteld 'Preventie van RS-virusinfecties voor alle zuigelingen', verscheen in *Praktische Pediatrie* nr. 1, jaargang 2024.

Conflict of interest / potentiële belangenverstremming

Joanne Wildenbeest is als onderzoeker betrokken bij meerdere studies die gesponsord worden door farmaceutische bedrijven waaronder AstraZeneca, Merck, Pfizer, Sanofi en Janssen. Daarnaast heeft ze deelgenomen aan adviesraden van Sanofi en Janssen. Alle vergoedingen zijn betaald aan het UMC Utrecht.

Referenties

1. Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10340):2047-64.
2. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;2600(22):1-13.
3. Welliver RC, Willison DF, Scott CA. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr*. 2003;143(5 SUPPL.):112-7.

4. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(1).
5. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). NVK Richtlijn Bronchiolitis.; 2012. Accessed July 3, 2023. <https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen>.
6. McLellan JS, Yang Y, Graham BS, Kwong PD. Structure of Respiratory Syncytial Virus Fusion Glycoprotein in the Postfusion Conformation Reveals Preservation of Neutralizing Epitopes. *J Virol*. 2011;85(15):7788-96.
7. Laham FR, Mansbach JM, Piedra PA, et al. Clinical Profiles of Respiratory Syncytial Virus Subtypes A and B among Children Hospitalized with Bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(8):808-10.
8. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, et al. Respiratory syncytial virus seasonality: A global overview. *J Infect Dis*. 2018;217(9):1356-64.
9. Hall CB, Douglas RG, Geiman JM. Possible Transmission by Fomites of Respiratory Syncytial Virus. *J Infect Dis*. 1980;141(1):98-102.
10. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(5):291-300.
11. Bergeron HC, Tripp RA. Immunopathology of rsv: An updated review. *Viruses*. 2021;13(12).
12. WHO. RSV Vaccine Research and Development Technology Roadmap: Priority Activities for Development, Testing, Licensure and Global Use of RSV Vaccines, with a Specific Focus on the Medical Need for Young Children in Low-and Middle-Income Countries.; 2018. Accessed June 30, 2023. <https://www.who.int/publications/item/WHO-IVB-17.12>
13. Chanock R, Finberg I. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). *Am J Epidemiol*. 1957;66(3):291-300.
14. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):422-34.
15. Verwey C, Madhi SA. Review and Update of Active and Passive Immunization Against Respiratory Syncytial Virus. *BioDrugs*. Published online April 25, 2023.
16. Caserta MT, O'leary ST, Munoz FM, Ralston SL. Palivizumab Prophylaxis in Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/152/1/e2023061803/1493811/peds_2023061803.pdf
17. Keam SJ. Nirsevimab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(2):181-7.
18. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7:180-9.
19. Pfizer Inc. European Commission Approves Pfizer's ABRYSVOTM to Help Protect Infants through Maternal Immunization and Older Adults from RSV. Published August 24, 2023. Accessed August 29, 2023. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/european-commission-approves-pfizers-abrysvotm-help-protect>
20. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-64.
21. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1791-9.
22. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1465-77.
23. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608.
24. PATH. RSV Vaccine and mAb Snapshot. Published June 2, 2023. Accessed June 30, 2023. https://media.path.org/documents/RSV-snapshot_02JUN2023_clinical-stage_dBtD8W3.pdf.
25. Gezondheidsraad. Beoordelingskader Voor Vaccinaties.; 2020. Accessed June 29, 2023. <https://www.gezondheidsraad.nl/over-ons/documenten/overige/2020/12/21/beoordelingskader-voor-vaccinaties>
26. Gezondheidsraad. Immunisatie Tegen RSV in Het Eerste Levensjaar.; 2024. Accessed April 29, 2024. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2024/02/14/immunisatie-tegen-rsv-in-het-eerste-levensjaar>
27. Ministerie van Financiën. Voorjaarsnota 2024.; 2024. Accessed April 29, 2024. <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/overheidsfinancien/documenten/publicaties/2024/04/15/voorjaarsnota-2024>
28. Rijksoverheid. Werkagenda Advisering Vaccinaties Gezondheidsraad 2023 - 20 Juni 2023.; 2023. Accessed June 29, 2023. <https://open.overheid.nl/documenten/ca2b74d0-5909-4630-ae88-afe62488ff8/file>.

Veranderde epidemiologie van invasieve groep A-streptokokkeninfecties bij kinderen

Evelien van Kempen, Nam Nam Cheung, Nina van Sorge, Emmeline Buddingh', Mirjam van Veen

Samenvatting

Sinds 2022 wordt zowel bij kinderen als volwassenen een toename van invasieve groep A-streptokokkeninfecties (iGAS) gezien ten opzichte van de pre-COVID-19-periode. De klinische presentatie van iGAS is divers, wat onder andere te maken heeft met het brede repertoire aan virulentiefactoren die kunnen interfereren met verschillende afweermechanismen. In de recente verheffing worden pneumonie met pleura-empyeem, fasciitis necroticans en meningitis relatief vaker gezien dan voorheen. Ook zijn er relatief meer opnames op de kinder-IC en lijkt de mortaliteit hoger dan voor COVID-19. De oorzaak van de recente toename en verschuiving in klinische beelden is waarschijnlijk multifactorieel. Zo was er waarschijnlijk een verminderde opbouw van immuniteit gedurende de COVID-19-periode, namen infecties met virussen nadien toe en werd er een verandering in *emm*-typedominantie gezien.

Summary

Since 2022 an increase in invasive group A-streptococcal disease (iGAS) is seen in children and adults in comparison to the pre-COVID-19 era. There is a wide variety in clinical presentations, caused among others by the broad repertoire of virulence factors interfering with the different immune responses. During the current surge, pneumonia with empyema, necrotizing fasciitis and meningitis are more frequently reported than pre-COVID-19. Moreover, an increase in pediatric ICU admission is observed and mortality seems higher. The cause of current iGAS surge and shift in clinical presentation is probably multifactorial. Hypotheses are lack of immune stimulation due to prolonged reduction of exposure to viruses and bacteria during COVID-19 period, post-pandemic increase in co-circulating viruses and changes in *emm*-type dominance.

Introductie

Sinds 2022 wordt een toename gezien in het aantal kinderen met een invasieve groep A-streptokokkeninfectie ten opzichte van de pre-COVID-19-periode. In dit artikel geven wij een overzicht over de groep A-streptokokken en over deze toename.

Groep A-streptokokken

Groep A-streptokokken (GAS, hoofdzakelijk *Streptococcus pyogenes*) zijn grampositieve, bèta-hemolytische, facultatief anaerobe bacteriën die in ketens groeien [1]. GAS is een strikt humaan pathogeen, met de mens als enige reservoir. De besmettingsroute is via druppelinfectie (vanuit de keel) en via (in)direct contact, met name vanuit wonden van de handen. GAS kan worden onderverdeeld in *emm*-(sub)typen op basis van de nucleotidensequentie van 150 baseparen in het *emm*-gen, dat codeert voor het M-eiwit. Er zijn meer dan 250 *emm*-(sub)typen bekend. De wereldwijde distributie hiervan wisselt, waarbij *emm*-typen 1 en 12 in westerse landen domineren bij

Juliana Kinderziekenhuis-Hagaziekenhuis, Den Haag, afdeling Kindergeneeskunde. E. van Kempen, aios kindergeneeskunde, PhD-student; dr. M. van Veen, kinderarts.

Hagaziekenhuis, Den Haag, afdeling Medische Microbiologie, dr. N.N. Cheung, arts-microbioloog. Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis, afdeling Medische microbiologie en infectiepreventie; dr. N. M. van Sorge, professor Translationele Microbiologie en hoofd Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis. Willem-Alexander Kinderziekenhuis - LUMC, Leiden, afdeling Kinderinfectiologie-immunologie, dr. E. Buddingh', kinderarts-infectioloog/immunoloog. Correspondentieadres: Evelien van Kempen, (e.vankempen@hagaziekenhuis.nl).

invasieve infecties. Het M-eiwit zelf is een virulentiefactor en eiwitvariatie faciliteert immuun-escape. Naast het M-eiwit heeft GAS een breed en divers repertoire aan virulentiefactoren, wat bijdraagt aan overleving in de gastheer. Hierna wordt dit verder toegelicht.

Antibioticumresistentie tegen bètalactamantibiotica is niet of nauwelijks in Nederland noch wereldwijd gerapporteerd. Dit in tegenstelling tot resistentie tegen andere antibiotica, zoals clindamycine, macroliden en doxycycline, die wel gestaag lijkt toe te nemen en van belang is bij penicilline-overgevoeligheid.

Ziektebeelden

GAS kunnen de huid, inclusief perianale en vaginale slijmvliezen, en de neus/keelholte koloniseren, wat leidt tot asymptomatisch dragerschap. Infectie met GAS kan een breed scala aan ziektebeelden veroorzaken. Deze worden onderverdeeld in niet-invasieve en invasieve infecties. Niet-invasieve infecties zijn bijvoorbeeld roodvonk, impetigo en tonsillitis. Bij een invasieve infectie (iGAS) infecteert de groep A-streptokok een normaal steriel lichaamscompartiment, zoals de bloedbaan of pleura. iGAS-presentaties zijn divers en omvatten onder andere fasciitis necroticans (FN), streptokokkentoxine gemedeerd shocksyndroom (STSS), bacteriëmie, sepsis, meningitis, septische artritis, osteomyelitis, pneumonie en pleura-empyeem. Deze beelden hebben een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Mortaliteit van iGAS bij kinderen is in hoge-inkomenslanden geschat rond 2 procent, maar kan bij vertraging in behandeling oplopen tot 60 à 70 procent [2]. Een recente Europese prospectieve cohortstudie bij kinderen die in het ziekenhuis opgenomen werden met iGAS toont dat 12 procent nog beperkingen heeft bij ontslag [2]. Daarnaast kunnen, ook non-invasieve, GAS-infecties immunogemedieerde complicaties veroorzaken, zoals acute post-streptokokkenglomerulonefritis (APSGN) en reumatische hartziekte (RHD) [3,4]. Deze aandoeningen spelen vooral een grote rol in lage-inkomenslanden.

In de pathogenese van de diverse klinische presentaties spelen host-bacterie-interacties een belangrijke rol. Dit betreft karakteristieken van de bacterie (genotype en diverse virulentiefactoren), transmissiefactoren (porte d'entrée, grootte van het

inoculum), gastheerspecifieke factoren (algemene en specifieke afweer, HLA-fenotype), specifieke risicofactoren en factoren gelieerd aan interactie (voorafgaande infecties).

Het brede repertoire aan virulentiefactoren zorgt ervoor dat GAS kunnen interfereren met verschillende afweermechanismen [1]:

- blokkering van chemotaxie van neutrofielen door de proteases C5a peptidase en SpyCEP, die respectievelijk C5a en IL-8 afbreken;
- cellysis van onder andere epitheel en granulocyten door de porievormende toxinen streptolysine O en streptolysine S (SLO en SLS);
- verminderde opsonisatie ten gevolge van de enzymen EndoS en IdeS. EndoS zorgt voor deglycosylering van de constante regio (Fc) van de IgG zware keten waardoor het zijn downstreamfuncties, complementactivatie en interactie met IgG-receptoren verliest. IdeS knipt IgG op het hingegebied, waardoor het niet meer functioneel is;
- aspecifieke T-celactivatie door streptokokken pyrogene exotoxinen (Spe's of superantigenen genoemd). Spe's verbinden de MHC-II-moleculen van de antigeen-presenterende cel (APC) en de variabele regio van de β -keten van de T-celreceptor ($V\beta$ -TCR) die niet afhankelijk is van een specifiek antigeen. Het gevolg is dat ongeveer 20 procent van de T-cellen op aspecifieke wijze wordt geactiveerd, wat leidt tot massale vrijmaking van pro-inflammatoire cytokinen. Spe's lijken een belangrijke rol te spelen bij invasieve GAS-infecties, met name bij FN en STSS;
- moleculaire mimicry en hierdoor ontsnappen aan fagocytose: het M-eiwit, S-eiwit en hyaluronzuurkapsel zorgen ervoor dat de GAS-bacterie onzichtbaar wordt voor het afweersysteem. Het hyaluronzuurkapsel lijkt op lichaamseigen hyaluronzuur. Het M-eiwit doet dit door meerdere gastheercomponenten, zoals fibrinogeen, te binden. Het S-eiwit bindt onderdelen van de rode bloedcelmembraan aan de GAS-bacterie;
- afbreken en onschadelijk maken van NET's (neutrophil extracellular traps, een uitscheidingsproduct van neutrofielen) door streptokokken-DNases, zoals Sda1, waar-

door de antimicrobiële activiteit verloren gaat;

- inactivatie van het antimicrobiële peptide LL-37 door de uitgescheiden moleculen SIC en SpeB.

Het is nog onvoldoende bekend welke factoren leiden tot alleen dragerschap versus het ontwikkelen van iGAS [5,6]. Enkele van de genoemde virulentiefactoren spelen niet alleen een rol bij ziekte, maar ook bij het bewerkstelligen van dragerschap, zoals de Spe's. Als gevolg van het ontstaan van een inflammatoir milieu in de nasofarynx komen waarschijnlijk bindingsplaatsen vrij waardoor GAS-kolonisatie bevorderd wordt.

Epidemiologie – iGAS-toename

De meldingsplicht voor klinische beelden van iGAS bij kinderen gold tot januari 2023 alleen voor fasciitis necroticans en STSS. Op basis van deze meldingen werd sinds 2022 een toename van iGAS-infecties gezien. Dit was initieel vooral bij kinderen tussen 0 en 5 jaar, maar vanaf november 2022 werd dit gevolgd door een stijging in het aantal meldingen van iGAS bij volwassenen [7]. In totaal registreerde het RIVM in 2022 42 meldingen van STSS en FN bij kinderen van 0 tot 5 jaar ten opzichte van een jaarlijks gemiddelde van zes meldingen tussen 2016 en 2019 [7]. Andere presentaties van iGAS werden daarentegen niet systematisch gerapporteerd. Op basis van onderzoek verricht door zeven Nederlandse ziekenhuizen met data van alle presentaties van iGAS bij kinderen van 0 tot 18 jaar werd echter ook een toename gezien [8]. De studie vergeleek periode 2018 tot 2019 met juli 2021 tot juni 2022. Het aantal iGAS-gevallen steeg van 2,1 per maand naar 5,6 per maand [8]. Een toename in het aantal gevallen van kinderen met iGAS werd ook gerapporteerd in andere Europese landen, onder andere het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Spanje, Italië [9-12].

Klinische presentatie

Naast een toename in de iGAS-incidentie, is er ook sprake van een verschuiving in klinische presentatie. Zo blijkt uit het eerdergenoemde onderzoek dat de hoofddiagnose tijdens de huidige verheffing pneumonie met pleura-empyeem was, versus sepsis pre-COVID-19 [8]. Dit blijkt ook uit data van de nog tot in 2024 lopende COPP-iGAS-studie. In deze landelijke multicenter retro- en prospectieve cohortstudie worden kinderen van 0 tot 18 jaar

geïncubeerd die met iGAS in het ziekenhuis zijn opgenomen. De resultaten worden direct op de website getoond (www.infectiekids.nl/scientific-dashboard/). Het retrospectieve gedeelte beslaat de periode 2015 tot 2022 en het prospectieve gedeelte is gestart in 2023. Hoewel dit onderzoek bij het schrijven van dit artikel nog loopt, wordt in de tot nu toe verzamelde gegevens ook gezien dat pulmonale infecties post-pandemisch vaker voorkomen dan in de periode voor 2020 (zie de website voor actuele gegevens). Opvallend in de huidige uitbraak is de toename van eerder weinig frequente iGAS-presentaties, zoals fasciitis necroticans en meningitis [7,8, COPP-iGAS studie]. Uit het onderzoek van Van der Putten et al. naar het aantal GAS-meningitis op basis van GAS geïsoleerd uit liquor bleek eveneens een toename bij zowel volwassenen als kinderen [13]. Over de gehele populatie betrof dit tussen 1982 en 2021 ongeveer vijf gevallen per jaar versus 19 in 2022 en 22 in 2023. Ook op Europees niveau wordt een verschuiving in klinische presentatie gezien met heden vooral pneumonie met pleura-empyeem als meest voorkomende presentatie en een hogere frequentie van eerder minder frequent voorkomende presentaties zoals meningitis [10-12].

Het is momenteel nog onduidelijk of een toename in varicella-infecties post-COVID heeft bijgedragen aan de verheffing van iGAS-gevallen bij jonge kinderen. In het eerdere onderzoek van Van Kempen et al. hadden alle kinderen met FN een recente varicella-infectie (33 procent), hetgeen ook een bekende risicofactor is voor dit ziektebeeld [8]. In de COPP-iGAS-studie wordt momenteel echter geen toename gezien van voorafgaande varicella-infecties bij de kinderen met iGAS voor en na de COVID-pandemie. In Europa leek er alleen van Portugal een grote bijdrage te zijn van voorafgaande varicella-infecties in de huidige verheffing (24 procent van alle iGAS-gevallen) [12]. Een deel van de kinderen met iGAS had in de studie van Van Kempen et al. een voorafgaande influenza-infectie (18 procent) doorgemaakt, waarna vooral pleura-empyeem werd gezien [8]. Dit wordt met de huidige data van de COPP-iGAS-studie bevestigd, waarbij ongeveer een derde van de kinderen een voorafgaande virale luchtweginfectie heeft. Dit lijkt niet significant anders dan voor de komst van COVID. In het Verenigd Koninkrijk, Portugal en Frankrijk is in respectievelijk 25 tot 30, 24 procent en 56 procent van alle iGAS-gevallen sprake van een voorafgaande of

gelijktijdige virale respiratoire infectie [10-12,14].

Outcome

In Nederland lijkt de klinische uitkomst in de huidige epidemie verslechterd ten opzichte van de periode voor COVID. Op basis van data uit de COPP-iGAS-studie wordt gezien dat opname van kinderen op de IC is toegenomen. Hieraan gekoppeld lijkt de huidige verheffing van iGAS een toename van mortaliteit te kennen van 3 procent pre-pandemisch naar 6 procent post-pandemisch [8].

Hypothese toename iGAS

Er zijn verschillende hypothesen voor de oorzaak van deze verheffing [8,15]. Enerzijds wordt gedacht dat er door de COVID-19-maatregelen minder immuniteit is opgebouwd door verminderde blootstelling aan zowel GAS als respiratoire virussen. Dit concept staat bekend als 'immunity debt'. Anderzijds hebben deze non-farmaceutische maatregelen ook gezorgd voor een afname van onder andere iGAS tijdens de COVID-19-pandemie. Een tweede mogelijke oorzaak is de verhoogde circulatie van virussen, waarbij varicella- en influenza-infecties bekende risicofactoren voor iGAS zijn. Een derde hypothese is dat een toenemend deel van invasieve infecties veroorzaakt wordt door een variant (M1uk) met verhoogde toxineproductie. Dit werd ook gezien in het onderzoek van Van der Putten et al., waarbij voor GAS-meningitis het aandeel M1uk onder *emm1.0* isolaten 79 procent bedroeg [13].

Om de iGAS-toename bij kinderen beter in kaart te brengen, zijn verdere studies nodig. Voorbeelden hiervan zijn de eerdergenoemde Nederlandse COPP-iGAS-studie. Op Europees niveau loopt de PEGASUS-studie, waarin de incidentie en het klinisch fenotype inclusief uitkomst van iGAS bij kinderen voor, tijdens en na COVID in 10 Europese landen wordt onderzocht (<https://www.pegasus-study.eu/>).

Conclusie

Sinds 2022 zien wij in Nederland en in andere Europese landen een toename van iGAS bij kinderen ten opzichte van de periode voor COVID. Hierbij lijkt er sprake te zijn van een verschuiving in klinische presentatie, met als hoofdpresentatie pneumonie met pleura-empyeem. Ook voorheen minder vaak voorkomende klinische presentaties, zowel fasciitis

necroticans als meningitis, worden nu vaker gezien. In Nederland lijken de uitkomsten, gemeten aan de hand van kinder-IC-opname en mortaliteit, slechter dan voor COVID.

Dankbetuiging

Wij willen alle onderzoekers binnen het COPP-iGAS-consortium bedanken voor hun werk en bijdrage aan dit onderzoek.

Referenties

1. Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, et al. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(7):431-47.
2. Boeddha NP, Atkins L, de Groot R, et al. Group A streptococcal disease in paediatric inpatients: a European perspective. *Eur J Pediatr.* 2023;182:697-706.
3. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med.* 2017;377(8):713-22.
4. Dietrich ML, Steele RW. Group A Streptococcus. *Pediatr Rev.* 2018;39(8):379-91.
5. Brouwer S, Barnett TC, Ly D, et al. Prophage exotoxins enhance colonization fitness in epidemic scarlet fever-causing Streptococcus pyogenes. *Nat Commun.* 2020 Oct 6;11(1):5018.
6. Zeppa JJ, Kasper KJ, Mohorovic I, Mazzuca DM, Haeryfar SMM, McCormick JK. Nasopharyngeal infection by Streptococcus pyogenes requires superantigen-responsive V β -specific T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(38):10226-31.
7. de Gier B, Marchal N, de Beer-Schuurman I, Te Wierik M, Hooiveld M; ISIS-AR Study Group; GAS Study group et al. Increase in invasive group A streptococcal (Streptococcus pyogenes) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. *Euro Surveill.* 2023;28(1):2200941.
8. van Kempen EB., Bruijning-Verhagen PCJ, Borensztajn D, et al. Increase in invasive group A streptococcal infections in children in the Netherlands, a survey among 7 hospitals in 2022. *The Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(4):e122-e124.
9. World Health Organization (WHO). Disease Outbreak News; Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A Streptococcus infection - multi-country. Geneva: WHO; 2022. Beschikbaar: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429> [Geraadpleegd op 01-10-2023].
10. Guy R, Henderson KL, Coelho J et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill.* 2023;28(1):2200942.
11. Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carrasco-Colom J, Calvo C, Saavedra-Lozano J, PedGAS-netWorking Group. Increasing incidence and severity of invasive Group A streptococcal disease in Spanish children in 2019–2022. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;27:100597.
12. Gouveia C, Bajanca-Lavado MP, Mamede R, et al; Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections; Portuguese Study Group of Pediatric Invasive Streptococcal Disease; Sustained increase of paediatric invasive Streptococcus pyogenes infections dominated by M1UK and diverse emm12 isolates, Portugal, September 2022 to May 2023. *Euro Surveill.* 2023;28(36):2300427.

13. Van der Putten BCL, Vlaminckx BJM, de Gier B, Freudenburg-de Graaf W, van Sorge NM. Group A Streptococcal Meningitis With the M1UK Variant in the Netherlands. *JAMA*. 2023;329(20):1791-2.

14. Sante Publique France. Infection invasive a streptocoque du groupe-a point de situation epidemiologique au 1er janvier 2023. Beschikbaar: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/>

infection-invasive-a-streptocoque-du-groupe-a-point-de-situation-epidemiologique-au-1er-janvier-2023. [Geraadpleegd op 01-10-2023].

15. Bamford A, Whittaker E. Resurgence of group A streptococcal disease in children. *BMJ* 2023;380:p43/



REVIEW

Cursus Antibiotica bij kinderen

Laura Dix

Kindergeneeskunde is in de opleiding tot arts-microbioloog vaak letterlijk een onderschoven kindje. Veel centra hebben geen vaste kindergeneeskundestage, waardoor die ervaring niet vast geïntegreerd is in het opleidingsprogramma.

Kinderen zijn echter geen kleine volwassenen. Veel doseringen worden in mg/kg voorgeschreven, er is sprake van andere comorbiditeit of leeftijdsgebonden contra-indicaties, en orale opties worden niet altijd even goed verdragen, alleen al op basis van smaak. Ook op het gebied van A-teambeleid en resistentiebeperking is er nog veel winst te behalen. Hoe vaak wordt er toch niet een antibioticumkuur voorgeschreven bij een virale luchtweginfectie bij kinderen?

Daarom is er een speciale cursus opgesteld voor degenen die geïnteresseerd zijn in antibiotica in de kindergeneeskunde. Gedurende twee volle dagen komt het gehele palet aan antibiotica bij kinderen aan bod. De cursus wordt voornamelijk bezocht door aios kindergeneeskunde, maar staat ook open voor kinderartsen, aios medische microbiologie of apothekers in opleiding. Voor aios medische microbiologie is de cursus met name interessant in het begin van de opleiding, of voor diegenen met speciale interesse in de kindergeneeskunde. De cursus wordt georganiseerd door de Stichting Infecties bij Kinderen (INKI).

De cursUSDagen zijn ingedeeld in plenaire sessies in de ochtend waarin algemene antibiotica wordt behandeld, zoals werkingsmechanismen van antibiotica, microbiologische diagnostiek, farmacokinetiek / dynamiek en resistentie. In de middag verdelen de cursisten zich in kleinere werkgroepen waarbij op de toepassing bij verschillende ziektebeelden wordt ingegaan. Hierbij kun je denken aan infecties aan de luchtwegen, botten en gewrichten of centraal zenuwstelsel.

De cursus wordt twee keer per jaar georganiseerd in Rotterdam. In 2024 zijn de resterende data 7 en 8 november. De kosten voor aios zijn € 600,- en voor medisch specialisten € 750,-. Accreditatie voor deze bijeenkomst (12 punten per cursus) is toegekend door de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Optioneel is er voor de gezelligheid een diner aan het einde van de eerste cursUSDag.

Meer informatie over de cursus Antibiotica bij kinderen: <https://antibioticabijkinderen.nl/>.

Tijdens het schrijven van deze review was Laura Dix werkzaam als aios medische microbiologie in het Erasmus MC Rotterdam, afdeling Medisch Microbiologie. Momenteel is ze als arts-microbioloog verbonden aan het RLM Regionaal Laboratorium Medische Microbiologie Dordrecht. Correspondentieadres: l.dix@asz.nl.

Nieuwe ontwikkelingen voor tuberculosedagnostiek bij kinderen

Else Bijker, Elisabeth Schölvinck

Samenvatting

De diagnostiek naar tuberculose is bij kinderen lastiger dan bij volwassenen vanwege het geringe aantal bacteriën en de invasieve methoden die meestal nodig zijn voor het verkrijgen van diagnostische materialen. Het accuraat en tijdig stellen van de juiste diagnose is cruciaal, omdat de prognose met behandeling goed is. Het ontwikkelen van nieuwe diagnostische middelen is historisch nooit een prioriteit geweest omdat jonge kinderen bijna nooit de bron voor transmissie van *Mycobacterium tuberculosis* zijn. Gelukkig is hier toenemend aandacht voor en zijn er hoopgevende ontwikkelingen. In dit artikel wordt een kort overzicht gegeven van het huidige diagnostische arsenaal en een perspectief voor mogelijkheden en kansen met behulp van nieuwe technieken in de nabije toekomst.

Summary

The diagnosis of tuberculosis in children is more complicated than in adults because of the paucibacillary nature of primary TB and the mostly invasive means and methods necessary to obtain representative specimens for microbiological workup. Development of TB diagnostics for children has historically never been a public health priority because they are not usually the source of *Mycobacterium tuberculosis* transmission. Fortunately, increasing attention to and inspiring developments in this field are on the horizon. This paper summarizes what is available now and gives a comprehensive overview of techniques and opportunities for the future of paediatric TB diagnosis.

Inleiding

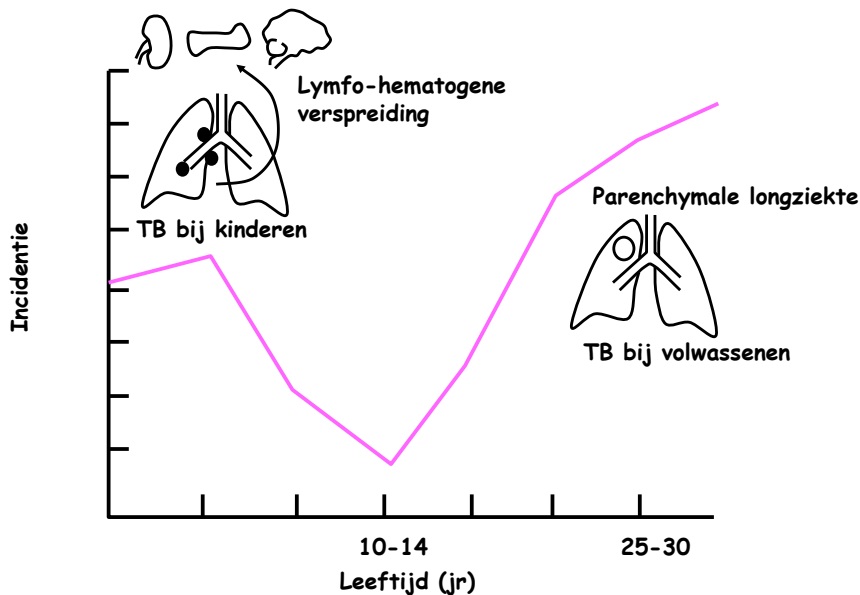
Jaarlijks krijgen 1,3 miljoen kinderen jonger dan 15 jaar tuberculose (tbc), van wie ongeveer de helft jonger is dan 5 jaar [1]. De transmissie van *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) is op vrijwel alle leeftijden aerogeen. Desondanks is tbc bij jonge kinderen een andere ziekte dan bij adolescenten en volwassenen [2].

Primaire tbc bij kinderen is het gevolg van infectie van de terminale luchtwegen en disseminatie naar de hilaire lymfeklieren met als consequentie adenopathie (het 'primaire complex'). Dit laatste kan leiden tot compressie van bronchi en omliggend longweefsel. Dit is een paucibacillaire vorm van tbc met weinig aanleiding tot sputumproductie. Bovendien kunnen jonge kinderen (jonger dan vijf jaar) sputum niet goed ophoesten. Ze hebben daarnaast meer risico op hematogene verspreiding van de bacteriën en daarmee meer risico op extrapulmonale tbc dan gezonde volwassenen met een matuur immuunsysteem. Post-primaire tbc, zoals bij adolescenten en volwassenen, is in beginsel ziekte van het longparenchym met potentieel caviterende laesies, veel bacteriën en productieve hoest. De leeftijd waarop dit fenotype van de ziekte verandert is in het algemeen rond het begin van de puberteit, onafhankelijk van de regionale endemiciteit (zie *figuur 1, pagina 120*). Congenitale tbc is de enige uitzondering op aerogene transmissie: de besmetting verloopt hematogeen via de placenta en het primaire complex bevindt zich dan in de leverhilus.

Huidig perspectief van pediatrische tbc-diagnostiek

Kinderen zijn historisch gezien geen prioriteit binnen het tbc-onderzoek, mede omdat zij weinig bijdragen aan transmissie en daardoor minder belangrijk worden

MUMC+, MosaKids Kinderziekenhuis, afdeling Kindergeneeskunde, Maastricht, Nederland; University of Oxford, Oxford Vaccine Group, department of Paediatrics, Oxford, Verenigd Koninkrijk, dr. E.M. Bijker, kinderarts, fellow kinderinfectieziekten-immunologie. Beatrix Kinderziekenhuis / Universitair Medisch Centrum Groningen, dr. E.H. Schölvinck, kinderarts-infectioloog/immunoloog. Correspondentieadres: dr. E.H. Schölvinck (e.h.scholvinck@umcg.nl).



Figuur 1. Relatieve incidentie naar leeftijd en dominant fenotype van tuberculose (in figuur afgekort als TB).

geacht voor de publieke gezondheid. Nieuwe diagnostische testen worden veelal ontwikkeld en getest bij volwassenen en daarna per extrapolatie gebruikt voor kinderen, waarmee geen recht wordt gedaan aan de verschillen [3].

Tbc-diagnostiek kan globaal in drie groepen worden ingedeeld: pathogeengebaseerde testen, gastheergebaseerde testen en digitale technieken.

Pathogeengebaseerde diagnostiek bij kinderen is beperkt door de moeilijkheid om representatieve monsters te verkrijgen waarbij, vanwege het geringe aantal bacteriën, de opbrengst van kweken ook laag is. Moleculaire technieken om *Mtb* aan te tonen hebben de afgelopen decennia winst opgeleverd en de optie om ook ontlasting als diagnostisch monster in te zetten betekent vooruitgang voor regio's met beperkte middelen. De specificiteit van Xpert Ultra op ontlasting is hoog (98 procent), maar de sensitiviteit is beperkt: 56 procent ten opzichte van kweek op een conventioneel monster (sputum of nuchtere maaginhoud) [4]. Het wordt daarom voor de Nederlandse setting niet aangeraden om een conventioneel monster te vervangen door ontlasting. De WHO adviseert in haar meest recente richtlijnen om, liever dan microscopie en kweek, primair moleculaire diagnostiek door middel van Xpert Ultra als diagnostische test voor tbc en detectie van rifampicineresistentie op maaginhoud of ontlasting in

te zetten alsook eventueel op (geïnduceerd) sputum of nasofaryngeaal aspiraat [5]. Hoewel we in Nederland zullen blijven streven naar materiaal voor kweek, blijft het verkrijgen van representatieve monsters bij jonge kinderen ook in onze setting vaak een uitdaging.

Bij gastheergebaseerde testen wordt gezocht naar de immunologische reactie van de gastheer tegen *Mtb*. Bestaande voorbeelden hiervan zijn de huidtesten (Mantoux) en de Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs: QuantiFERON-TB Gold Plus en T-Spot.TB). Ze hebben wisselende sensitiviteit en specificiteit en kunnen geen onderscheid maken tussen tbc-infectie (latente tbc) en actieve ziekte. De epidemiologische achtergrond van de patiënt is de belangrijkste factor voor de interpretatie van immunologische testen. Deze testen kunnen wel onderdeel zijn van de diagnostiek van zowel potentiële patiënten als de contacten van mensen met besmettelijke tbc. Tot die diagnostiek behoren ook de inventarisatie van klinische symptomen, X-thorax en het verkrijgen van diagnostische monsters voor microbiologisch onderzoek.

Nieuwe ontwikkelingen

Bij de ontwikkeling van nieuwe testen is een aantal factoren van belang. Niet alleen de diagnostische waarde (sensitiviteit, specificiteit, negatief en positief voorspellende waarde), maar ook de kosten, prak-

fische toepasbaarheid, betrouwbaarheid en de noodzaak voor apparatuur en training van personeel, spelen een rol bij de implementatiemogelijkheden in de dagelijkse praktijk.

[Pathogeengebaseerde testen](#)

Lipoarabinomannan (LAM) is een a glycolipide in de mycobacteriële celwand. Het is een virulentiefactor die bijdraagt aan het onderdrukken van de gastheer-afweerrespons, met name de macrofagen [6]. LAM wordt uitgescheiden in de urine en kan worden gebruikt in de diagnostiek van actieve tbc. Er is een laterale flow-immunochromatografische test beschikbaar (Alere Determine™ TB LAM Ag, AlereLAM; Abbott, Chicago, USA), waarmee LAM door middel van antistoffen gedetecteerd wordt. De test is simpel en goedkoop, maar heeft een suboptimale sensitiviteit, en is daarom niet geschikt in alle populaties. De sensitiviteit is hoger bij personen die leven met HIV, mogelijk vanwege een hogere bacteriële load en hogere kans op gedissemineerde ziekte, en de test wordt momenteel alleen voor die populatie aangeraden [7].

[Nieuwe urine-LAM-testen](#)

Er zijn diverse ontwikkelingen om de sensitiviteit van de urine-LAM-testen te verbeteren. Een voorbeeld hiervan is de Fujifilm SILVAMP TB LAM (FujiLAM, Tokyo, Japan), waarbij de detectie plaatsvindt door middel van monoklonale antistoffen met een hoge affiniteit en zilveramplificatie. In eerste studies bleek FujiLAM inderdaad een betere sensitiviteit te hebben ten opzichte van AlereLAM [8]. In volgende onderzoeken bleek echter dat er sprake was van onacceptabele variatie tussen verschillende partijen van de test, waardoor goedkeuring vertraging opliep. Fujifilm heeft inmiddels de oorzaak van deze variatie onderzocht en maatregelen genomen om constante kwaliteit te garanderen. Naar verwachting zullen begin 2025 voldoende data beschikbaar zijn voor WHO-beoordeling. Naast de FujiLAM zijn er diverse volgende generatie LAM-testen in ontwikkeling. Hierbij wordt gepoogd de diagnostische nauwkeurigheid te verbeteren door het optimaliseren van de detectietechniek of concentratie van de urine.

[Nieuwe point-of-care moleculaire assays](#)

Decentralisatie van tbc-diagnostiek heeft hoge prioriteit in lage- en middeninkomenslanden en snelle

moleculaire diagnostiek kan hier een rol in spelen. Het is belangrijk dat dit kan plaatsvinden in de primaire gezondheidscentra waar de meeste mensen zich melden. GeneXpert-instrumenten worden in lage- en middeninkomenslanden momenteel meestal op districtsniveau ingezet, vanwege de noodzaak tot betrouwbare elektriciteit, airconditioning en een stofvrije omgeving, waardoor transport van monsters noodzakelijk blijft, met vertraging en *loss-to-follow-up* als gevolg. Ook onderhoud van GeneXpert-instrumenten is duur en soms ontoereikend, waardoor instrumenten niet altijd beschikbaar zijn. Verschillende producenten zijn bezig met het ontwikkelen van instrumenten waarmee moleculaire diagnostiek daadwerkelijk bij de *point-of-care* verricht kan worden.

[Next-generation sequencing](#)

Next-generation sequencing kan gebruikt worden om het volledige mycobacteriële genoom in kaart te brengen of een selectie van relevante genen. Hiermee kunnen infecties met verschillende stammen en re-infecties met nieuwe stammen worden aangetoond en kunnen transmissieroutes in kaart worden gebracht. Gerichte sequencing is een belangrijk hulpmiddel voor gevoeligheidsbepalingen door het uitgebreid in kaart brengen van delen van het genoom met mutaties die ten grondslag liggen aan resistentievorming. Hoewel deze technologie relatief duur is en expertise en robuuste bio-informatica nodig zijn voor het verwerken en interpreteren van de resultaten, is de capaciteit voor dergelijke diagnostiek door de COVID-19-pandemie flink toegenomen en breder beschikbaar in hoge-inkomenslanden.

[Celvrij DNA, Mtb-peptiden en exosomen](#)

Celvrij DNA is extracellulair, ongebonden DNA dat in verschillende lichaamsvochten aanwezig is. Celvrij DNA afkomstig van *Mtb* kan worden aangetoond in plasma, urine, liquor, ascites en pleuravocht, met wisselende sensitiviteit [9]. Data van kinderen zijn nog beperkt maar veelbelovend, mede omdat tbc bij kinderen vaker extrapulmonaal of gedissemineerd is. CFP-10 en ESAT-6 zijn peptiden van de *Mtb*. Hoewel deze slechts in zeer lage concentraties in het bloed aanwezig zijn, kunnen ze gedetecteerd worden met behulp van nanodisks met antistoffen en massaspectrometrie [10]. Dit is nog slechts in kleine studies aangetoond, en momenteel vindt validatie in grotere studies plaats. Exosomen zijn kleine vesikels die

worden uitgescheiden door verschillende celtypes. Cellen die geïnfecteerd zijn met *Mtb* scheiden specifieke exosomen uit die kunnen worden aangetoond bij personen met tbc, maar er is nog een lange weg te gaan voordat dit kan worden toegepast als diagnostische test [11].

[Gastheerbaseerde testen](#)

[Transcriptomics](#)

De laatste jaren zijn er diverse studies gedaan naar genexpressie middels mRNA in bloed voor gebruik als diagnosticum [12]. In een studie met bijna 3000 kinderen in Zuid-Afrika, Malawi en Kenia, bijvoorbeeld, werd een set van 51 transcripten geïdentificeerd waarmee tbc van andere infecties kon worden onderscheiden met een sensitiviteit van 83 procent en een specificiteit van 84 procent [13]. Op basis van een multicohort meta-analyse werden drie genen geïdentificeerd die, samen als *signature*, actieve tbc konden onderscheiden van latente tbc (area under ROC curve 0,88) en van andere ziekten [14].

In deze studies werden microarrays, RNA-sequencing of PCR gebruikt, technieken die niet toegankelijk noch op te schalen zijn voor gebruik in endemische landen. Vertaling naar een eenvoudig en bruikbaar platform is dus nodig voor implementatie. Dit is gedaan met de 3-genen *signature* van Sweeney et al: Cepheid heeft een cartridge ontwikkeld waarmee op het GeneXpert-platform de expressie van deze drie genen in bloed gemeten kan worden. In een eerste studie onder volwassenen in Zuid-Afrika, Gambia, Oeganda en Vietnam kon deze test goed onderscheid maken tussen tbc en andere respiratoire aandoeningen, met een sensitiviteit van 90 procent en een specificiteit van 86 procent [15]. Hiermee voldoet deze test aan de WHO-criteria voor een triagetest [16]. De data van kinderen zijn minder veelbelovend, met een sensitiviteit van 42 procent en een specificiteit van 90 procent [17]. Gezien de verschillen in pathofysiologie tussen volwassenen en kinderen, zal het ontwikkelen van een specifieke *signature* voor kinderen waarschijnlijk noodzakelijk zijn.

[Verbeterde Mantoux, IGRAs en T-celstimulatieassays](#)

Hoewel IGRAs specifiek zijn voor tbc dan de Mantouxtest, vereisen zij een laboratorium en getrainde laboranten, zijn ze relatief kostbaar en is er relatief veel bloed voor nodig. Dit maakt toepassing van IGRAs in endemische landen niet eenvoudig. Vanwege

deze tekortkomingen worden pogingen gedaan om de toepasbaarheid van dit soort assays te vergroten.

Voor de Mantouxtest wordt momenteel *Purified Protein Derivate* (PPD) gebruikt, een mix van antigenen van *Mtb*. Voor de huidige IGRAs worden de eiwitten ESAT-6 en CFP-10 gebruikt. Een manier om deze testen te verbeteren is het aanpassen van de gebruikte antigenen. Zo zijn er huidtesten ontwikkeld waarbij geen PPD, maar ESAT-6 en CFP-10 of andere *Mtb*-specifieke eiwitten gebruikt worden, waardoor er minder kruisreactiviteit is met niet-tuberculeuze mycobacteriën. Deze testen worden inmiddels door de WHO aanbevolen [18].

Ook voor IGRAs worden experimenten gedaan met het toevoegen van andere antigenen. Of dit inderdaad de prestatie van de assays ten goede komt, wordt nog onderzocht. Behalve het aanpassen van de antigenen kunnen ook andere cytokines, die geproduceerd worden in de stimulatie-assays, gemeten worden in aanvulling op interferon-gamma [19]. Er is nog geen consensus welk cytokine, of welke combinaties van cytokines het best gebruikt kan worden en of hiermee onderscheid gemaakt kan worden tussen tbc-infectie en tbc-ziekte. Een laatste verbetering is het toegankelijker maken van de IGRAs op basis van een vereenvoudiging of automatisering van een deel van het proces, zodat geen uitgebreide laboratoriuminfrastructuur meer nodig is en deze test ook in primaire gezondheidsfaciliteiten gedaan kan worden.

Waarbij IGRAs de hoeveelheid geproduceerde interferon-gamma meten, kan na stimulatie met tbc-antigenen ook in meer detail gekeken worden naar het fenotype van de T-cellen die deze en andere cytokines produceren, door middel van oppervlaktemarkers zoals CD27 en CD38. Met dit zogeheten *T-cell activation marker-tuberculosis (TAM-TB)*-assay kan mogelijk onderscheid gemaakt worden tussen tbc-infectie en actieve ziekte [20], maar meer onderzoek is nodig bij zowel volwassenen als kinderen.

[Digitale technieken](#)

[Computer-aided detection en kunstmatige intelligentie](#)

Voor volwassenen zijn met behulp van kunstmatige intelligentie *computer-aided detection* algoritmes ontwikkeld die thoraxröntgenfoto's kunnen beoordelen. Dit wordt sinds 2021 door de WHO aanbevolen voor screening en triage [21]. Er zijn initiatieven om op korte termijn ook voor kinderen een betrouwbaar algoritme te ontwikkelen.

[Point-of-care echo ultrasound](#)

Point-of-care ultrasound (POCUS) neemt een steeds grotere plek in de klinische praktijk in voor allerlei uiteenlopende toepassingen. POCUS voor de diagnostiek van tbc staat nog in de kinderschoenen. Specificiteit van longafwijkingen en de complexiteit van het aantonen van mediastinale lymfklieren zijn belangrijke struikelblokken, maar eerste studies zijn veelbelovend gebleken en vervolgstudies worden momenteel uitgevoerd [22].

[Analyse van long- en hoestgeluiden](#)

Verschillende apps en digitale stethoscopen zijn ontwikkeld voor de analyse van hoest- en longgeluiden met behulp van kunstmatige intelligentie. Begrijpelijkerwijs is de specificiteit van dit soort technologieën vaak beperkt, in een aantal eerste kleine studies was de diagnostische nauwkeurigheid van apps die hoestgeluiden analyseerden wel adequaat met een voldoende hoge sensitiviteit om als triagetest te dienen [23]. Het is moeilijk voorstelbaar dat dergelijke tools voldoende specificiteit en sensitiviteit bij kinderen zullen hebben vanwege de specifieke klinische presentatie, maar onderzoek moet dit uitwijzen.

[Gebruik van alternatieve monsters](#)

Gebruik van bestaande moleculaire testen op niet-sputummonsters

Omdat jonge kinderen niet spontaan sputum kunnen ophoesten en er voor sputuminductie en verzamelen van nuchtere maaginhoud apparatuur, materialen en getraind personeel nodig zijn, wordt veel onderzoek gedaan naar nieuwe testen die andere lichaamsmaterialen gebruiken. Ontlasting is een goed voorbeeld hiervan (hierboven al genoemd). Een ander voorbeeld is het gebruik van mond- of tongswabs, waarbij met automatische moleculaire testen gezocht wordt naar *Mtb*. Het grote voordeel hiervan is het minimaal invasieve karakter, de snelheid en de mogelijkheid tot zelfbemonstering. Voorsnog is de sensitiviteit echter beperkt en de rol van deze monsters in de diagnostiek cascade zal nog vorm moeten krijgen [19].

[Ademtesten](#)

Onderzoek van de ademlucht is een andere niet-invasieve mogelijkheid en is onder te verdelen in twee soorten testen. Ten eerste kan gekeken worden naar

vluchtige organische stoffen (*volatile organic compounds*, VOC's), die afkomstig zijn van de bacterie (*Mtb*-metabolieten) of de gastheer (als gevolg van de inflammatie). De gouden standaard voor het detecteren van VOC's is massaspectrometrie, maar dit is niet toepasbaar in de praktijk. Er zijn daarom zogenaamde 'e-neuzen' ontwikkeld, draagbare apparaten op batterijen die VOC's met behulp van een beperkt aantal sensoren kunnen detecteren. Een tweede manier om uitademingslucht te onderzoeken is om met behulp van mond-neusmaskers aerosolen op te vangen en hierin door middel van moleculaire technieken naar *Mtb* te zoeken. Beide methodes zijn veelbelovend gezien het non-invasieve karakter, maar studies bij kinderen zijn nog beperkt [24].

Conclusie

Ondanks de belangrijke vooruitgang die de afgelopen jaren is geboekt op het gebied van diagnostische technieken voor tbc, blijft het *paucibacillaire* karakter bij kinderen een horde om de ziekte microbiologisch te bevestigen. Er is echter hoop dat met nieuwe technieken hierin stappen vooruit gemaakt worden en dat toenemende inzichten in specifieke pediatrie gastheerfactoren gebruikt kunnen worden om immunologische en digitale methodes te ontwikkelen en te optimaliseren. De kans op het vinden van een 'heilige graal', een enkele test met goede sensitiviteit en specificiteit, is klein; verbetering zal moeten worden gezocht in een slimme combinatie van testen met complementaire eigenschappen en het verbeteren van de toegankelijkheid van beschikbare testen.

Referenties

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. 2023.
2. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012;367(4):348-61.
3. Bijker EM, Horn L, LaCourse S, et al. The inclusion of children and adolescents in tuberculosis diagnostic development and evaluation—a consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2024.
4. Kay AW, Ness T, Verkuijl SE, et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for tuberculosis disease and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;9(9):Cd013359.
5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents: World Health Organization; 2022.
6. Correia-Neves M, Nigou J, Mousavian Z, et al. Immunological hyporesponsiveness in tuberculosis: The role of mycobacterial glycolipids. *Front Immunol*. 2022;13:1035122.
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis-rapid diagnostics for tuberculosis

detection: World Health Organization; 2020.

8. Broger T, Sossen B, du Toit E, et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):852-61.

9. Yu G, Shen Y, Ye B, et al. Diagnostic accuracy of *Mycobacterium tuberculosis* cell-free DNA for tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253658.

10. Liu C, Zhao Z, Fan J, et al. Quantification of circulating *Mycobacterium tuberculosis* antigen peptides allows rapid diagnosis of active disease and treatment monitoring. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(15):3969-74.

11. Biadglegne F, König B, Rodloff AC, et al. Composition and clinical significance of exosomes in tuberculosis: a systematic literature review. *J Clin Med.* 2021;10(1):145.

12. Hamada Y, Penn-Nicholson A, Krishnan S, et al. Are mRNA based transcriptomic signatures ready for diagnosing tuberculosis in the clinic?-A review of evidence and the technological landscape. *EBioMedicine.* 2022;82.

13. Anderson ST, Kaforou M, Brent AJ, et al. Diagnosis of childhood tuberculosis and host RNA expression in Africa. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1712-23.

14. Sweeney TE, Braviak L, Tato CM, et al. Genome-wide expression for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a multicohort analysis. *Lancet Resp Med.* 2016;4(3):213-24.

15. Sutherland JS, van der Spuy G, Gindeh A, et al. Diagnostic accuracy of the Cepheid 3-gene host response fingerstick blood test in a prospective, multi-site study: interim results. *Clin Infect Dis.* 2022;74(12):2136-41.

16. World Health Organization. High priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting, 28-29

April 2014, Geneva, Switzerland. World Health Organization; 2014.

17. Olbrich L, Verghese VP, Franckling-Smith Z, et al. Diagnostic accuracy of a three-gene *Mycobacterium tuberculosis* host response cartridge using fingerstick blood for childhood tuberculosis: a multicentre prospective study in low-income and middle-income countries. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(2):140-9.

18. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for TB infection. 2022.

19. Suzukawa M, Akashi S, Nagai H, et al. Combined analysis of IFN-gamma, IL-2, IL-5, IL-10, IL-1RA and MCP-1 in QFT supernatant is useful for distinguishing active tuberculosis from latent infection. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152483.

20. Portevin D, Moukambi F, Clowes P, et al. Assessment of the novel T-cell activation marker-tuberculosis assay for diagnosis of active tuberculosis in children: a prospective proof-of-concept study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):931-8.

21. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening-systematic screening for tuberculosis disease: World Health Organization; 2021.

22. Heuvelings CC, Bélard S, Andronikou S, et al. Chest ultrasound compared to chest X-ray for pediatric pulmonary tuberculosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(12):1914-20.

23. Zimmer AJ, Ugarte-Gil C, Pathri R, et al. Making cough count in tuberculosis care. *Communications Medicine.* 2022;2(1):83.

24. Bobak CA, Kang L, Workman L, et al. Breath can discriminate tuberculosis from other lower respiratory illness in children. *Scientific Reports.* 2021;11(1):2704.

Gefedereerde data-analyse: katalysator voor beter antibiotic stewardship vanaf de geboorte

Niek Achten, Marleen van Doorn, Joany Zachariasse, Jan van den Brand, Roel Streefkerk, Jurriaan de Steenwinkel, Annemarie van Rossum, Jaap van Hellemond

Samenvatting

Antibiotic stewardship bij kinderen is van uitzonderlijk belang. Hun kwetsbaarheid voor een ernstig ziektebeloop en het moeilijke onderscheid tussen bacteriële en niet-bacteriële ziektebeelden leiden tot laagdrempelig voorschrijven van antibiotica, ondanks groeiend bewijs voor nadelige effecten op lange termijn. Een sprekend voorbeeld is de antibiotische overbehandeling van pasgeborenen wegens het risico op vroeg-neonatale sepsis. Inzicht in indicaties en antibioticumgebruik bij dergelijke populaties is essentieel om beter te kunnen sturen op goed antibioticumgebruik. Een doeltreffende analyse is hiervoor noodzakelijk; deze wordt echter bemoeilijkt door gebrekkige data-uitwisseling tussen verschillende disciplines, zorgcentra en instanties, maar ook door (terecht) toenemende maatregelen om privacy en dataveiligheid te waarborgen. Gefedereerde data-analyse is een innovatieve wijze van dataverzameling en -analyse, die geschikt is om deze drempels weg te nemen. Bij deze methode worden alleen geaggregeerde informatie of analyseresultaten centraal verzameld en geanalyseerd, een veelbelovende manier om antibioticumgebruik in relatie tot indicaties, infecties en interventies multicenter te onderzoeken. Interdisciplinaire samenwerking is hierbij essentieel. Recent is een dergelijke samenwerking gestart met de “Samenwerking Infectieziekten” (SGF, NVMM, NVII), die als voorbeeld gefedereerde data-analyse gaat toepassen om antibioticumgebruik bij pasgeborenen te verbeteren.

Summary

Antibiotic stewardship among the pediatric population is of utmost importance. Children are susceptible to a severe course of disease, and difficulties in separating bacterial from non-bacterial causes result in a low threshold for prescribing antibiotics, despite growing evidence of negative sequelae later in life. A clear example is the antibiotic overtreatment of newborns

due to risk for early neonatal sepsis. Insight into antibiotic treatment and reasons for it in populations like newborns is essential for enabling better use of antibiotics. This requires effective analysis, which is currently hindered by inadequate exchange of data between specialties, centers of care and institutions, but also by increasing privacy and data-security policies. Federated data-analysis is an innovative architecture for data collection and data analysis, which is suitable to remove these obstacles. With this method, only aggregated information or analysis results are being collected and analysed centrally. This makes it a promising way to investigate the use of antibiotics in relation to reasons, infections and interventions. Interdisciplinary collaboration will be essential to accomplish it. As an example, we recently started such a collaboration with “Samenwerking Infectieziekten (SGF, NVMM and NVII), which will use federated data-analysis to improve the use of antibiotics in the newborn population.

Antibioticumgebruik bij kinderen: een uitdaging

Aan jonge kinderen worden bovengemiddeld vaak antibiotica voorgeschreven, met name in de eerste levensjaren [1,2]. Klinisch onderscheid tussen bacte-

Erasmus MC Rotterdam, afdeling Kindergeneeskunde:
dr. N.B. Achten, aios en postdoc onderzoeker,
dr. J.M. Zachariasse, aios en postdoc onderzoeker,
prof. dr. A.M.C. van Rossum, kinderarts-infectioloog/
immunoloog en hoogleraar kinderinfectieziekten.
Erasmus MC Rotterdam, Research Suite:
dr. J.A.J.G. van den Brand, data steward.
Erasmus MC Rotterdam, afdeling Medische
Microbiologie en Infectieziekten: M.C. van Doorn,
data engineer, dr. H.R.A. Streefkerk, arts-microbioloog
en chief medical information officer (CMIO)
Samenwerking Infectieziekten, dr. J.E.M. de
Steenwinkel, arts-microbioloog, dr. J.J. van Hellemond,
parasitoloog. Correspondentieadres: dr. N. Achten
(n.achten@erasmusmc.nl).

riële en virale infecties of niet-infectieuze ziektebeelden is vaak lastig. Omdat een gemiste bacteriële infectie bij jonge kinderen snel in ernstige morbiditeit en zelfs mortaliteit kan uitmonden, worden antibiotica relatief laagdrempelig voorgeschreven. Er is veelal sprake van onnodig of onjuist antibioticumgebruik, met negatieve gevolgen.

Een voorbeeld hiervan is het gebruik van breed-spectrumantibiotica in de eerste dagen na geboorte, vanwege de verdenking of het risico op vroeg-neonatale sepsis. De aanwezigheid van een bacteriële infectie is bij een pasgeborene moeilijk te onderscheiden van normale fysiologie passend bij het aanpassen aan de nieuwe situatie (bekend als neonatale transitie) of niet-infectieuze oorzaken, zoals persisterende pulmonale hypertensie. In Nederland wordt circa 4 procent van de Nederlandse geboortepopulatie al in de eerste levensdagen antibiotisch behandeld [3]. Daadwerkelijke systemische bacteriële infectie is na geboorte zeldzaam (0,5 tot 1 per 2000 levendgeborenen), maar kan in zeer korte tijd levensbedreigend worden. Om die reden wordt laagdrempelig met toediening van breed-spectrumantibiotica begonnen, vaak (conform richtlijnen) op basis van risicofactoren alleen, dus in afwezigheid van symptomen. Het gevolg is een extreme overbehandeling: voor elke positieve bacteriële kweek ontvangen circa 40 tot 200 pasgeborenen intraveneuze breed-spectrumantibiotische therapie, die vervolgens 1,5 tot wel 7 dagen wordt gecontinueerd [3,4]. De schadelijke invloed hiervan is groot; nog los van onnodige medische handelingen en ziekenhuisopnames zijn de gevolgen voor de microbiota aanzienlijk en tot ver in het eerste levensjaar aangetoond [5]. Antibioticumgebruik vroeg in het leven, ook alleen in de eerste levensweek, is sterk gecorreleerd met een scala aan negatieve gezondheidsuitkomsten, waaronder astma en allergieën, waarbij een causaal verband waarschijnlijk wordt geacht [6-9]. Hoewel de bijdrage van specifiek deze overbehandeling aan de toenemende resistentieproblematiek niet goed te kwantificeren valt, is deze naar alle waarschijnlijkheid aanzienlijk: het betreft wijdverspreide, breed-spectrumtherapie in een ziekenhuissetting, bij een patiëntenpopulatie die nog een leven te gaan heeft.

Moeizame analyse

Bovengenoemde voorbeelden en getallen zijn

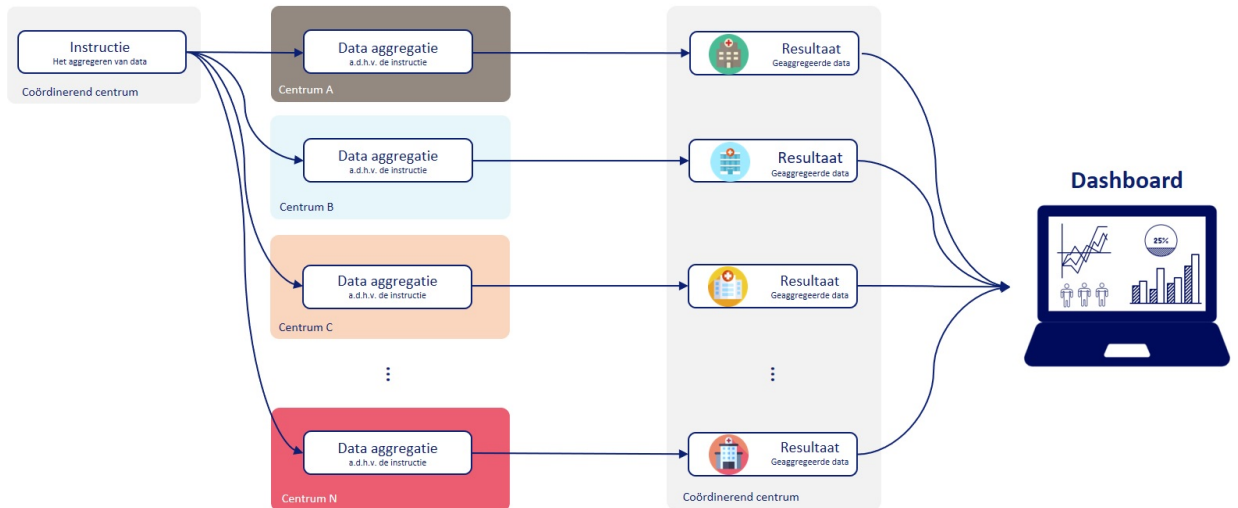
alarmerend op zichzelf, met een belangrijke kanttekening: het betreft grove schattingen, steekproeven of eenmalige meetmomenten, bij gebrek aan structurele analyse van data. Voor bijvoorbeeld pasgeborenen wordt al enige tijd vanuit het veld gerapporteerd dat er (te) veel antibiotica worden voorgeschreven maar dat dit als gevolg van bestaande richtlijnen en ontbrekende data moeilijk is bij te sturen. Er zijn recentelijk interventies ontwikkeld die verbetering kunnen geven, maar de data-infrastructuur om implementatie te kunnen evalueren ontbreekt. Sinds dit jaar weten we door een steekproef dat er grote praktijkvariatie bestaat in antibioticumgebruik/-voorschrift tussen ziekenhuizen, wat de mogelijkheid tot leren van *best practices* aannemelijk maakt [3]. Gezien de zeer lage incidentie van daadwerkelijke vroeg-neonatale sepsis, is grootschalige tot landelijke analyse van deze problematiek vereist. Tot op heden stuit men dan op bekende maar hardnekkige problematiek: een veelvoud van elektronisch patiëntendossier (EPD)- en laboratoriumsystemen en -definities, onvoldoende semantische standaardisatie (eenheid van taal), eisen omtrent betrouwbaarheid bij data-uitwisseling, en een gebrek aan mankracht om gestructureerd en duurzaam data te verzamelen en uit te wisselen. Dergelijke problematiek beperkt zich niet tot de geboortezorg, en zeker niet tot onze landsgrenzen. Ook internationaal is behoefte aan systemen die deze drempels wegnemen en adequate analyse en verbetering van antibioticumgebruik bij kinderen mogelijk maken.

Gefedereerde data-analyse

Een veelbelovende oplossingsrichting voor de ondervonden drempels is te vinden in de toepassing van gefedereerde data-analyse. Deze techniek nam een eerste vlucht tijdens de Covid-19-epidemie en staat sindsdien meer in de belangstelling. Er zijn diverse vormen van toepassingen in de zorg mogelijk, maar in de kern hebben ze één eigenschap gemeen: data die potentieel herleidbaar zijn tot de individuele patiënt blijven binnen de zorgcentra waarin die data zijn vastgelegd, de data-analyse vindt plaats binnen dit zorgcentrum; alleen geaggregeerde informatie of analyseresultaten worden centraal verzameld en geanalyseerd. In tegenstelling tot de klassieke multicentrum data-analyse, waarbij individuele data centraal worden verzameld en geanalyseerd, wordt er bij gefedereerde data-analyse geen individuele

Figuur 1. *Overzicht van een gefedereerde data-analyse*

Fase 1: Opstellen van instructies **Fase 2:** Uitvoeren van de instructies op lokale data **Fase 3:** Verzamen en analyseren van de geaggregeerde data in centrale h



patiëntinformatie tussen centra uitgewisseld en hebben onderzoekers geen inzage in individuele patiëntinformatie. Dit maakt *data-overdracht-overeenkomsten* overbodig en vergemakkelijkt toetsing van het onderzoek.

Gefedereerde data-analyse binnen een samenwerkingsverband van diverse zorgcentra kent drie hoofdfasen (zie *figuur 1*). In de eerste fase van gefedereerde data-analyse stelt het coördinerend centrum een generieke instructie op voor zowel het verzamelen en formatteren als het analyseren van de data in het lokale centrum. Het coördinerend centrum verstuurt deze instructie naar alle deelnemende zorgcentra. Een voorbeeld van een instructie in het kader van het antibioticumgebruik bij pasgeborenen is het verzamelen van het aantal pasgeborenen, het uitrekenen van het percentage waarbij is gestart met antibiotica, en het aantal positieve en negatieve bloedkweken in deze populatie. Indien er onderscheid gemaakt moet worden tussen bijvoorbeeld prematuur en niet-premature pasgeborenen, dan moet dit aan de instructie worden toegevoegd. In de tweede fase heeft elk zorgcentrum lokaal de data op dezelfde manier geformatteerd en voert de ontvangen instructies uit binnen hun eigen afgeschermd digitale onderzoekomgeving. In het voorbeeld worden nu het aantal positieve bloedkweken en het aantal pasgeborenen waarbij er antibiotica zijn gegeven, geteld en opge-

slagen. Vervolgens kunnen deze gegevens samen in een tabel worden samengevoegd en worden opgeslagen zonder dat ze tot de patiënt herleidbaar zijn. In de derde fase worden resultaten van de analyse per centrum, zoals het totale aantal positieve bloedkweken per periode, naar de centrale workspace van het coördinerend centrum gestuurd. Het coördinerend centrum verzamelt en analyseert deze resultaten, bijvoorbeeld in een meta-analyse. Ook kan benchmarking worden verricht en kunnen resultaten in een overzicht worden teruggekoppeld aan de deelnemende zorgcentra. Zo kunnen zorgcentra bijvoorbeeld zien of ze in verhouding veel of weinig antibiotica voorschrijven aan pasgeborenen, en kan het effect van interventies worden geëvalueerd. Gefedereerde data-analyse kent uitdagingen, zeker binnen de zorg. Zo is het opzetten van de gefedereerde analyse, het stroomlijnen en automatiseren van de drie fasen technisch complex. Deze generieke manier van dataverwerking is alleen mogelijk als de data op eenzelfde manier zijn gestructureerd binnen de afzonderlijke zorgcentra. Om data te structureren moet er gewerkt worden aan een gemeenschappelijk datamodel en -schema en aan gemeenschappelijke datasemantiek, data lineage en aan één data service level agreement (in de *kadertekst op pagina 128* staat een toelichting bij deze begrippen).

Datamodel - De dataproducent beheert en publiceert een beschrijving van het datamodel dat de datagebruiker kan inzien. Een voorbeeld van een datamodel is het Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) Common Data Model (CDM). Dit is een gestandaardiseerd format om observationele gezondheidsdata in een gemeenschappelijke structuur te beschrijven.

Dataschema - Het dataschema bevat metadata over de data-elementen binnen een systeem of database. Het definieert de betekenis, structuur en relaties tussen de data-elementen. Voor gezondheidsdata zou het schema gegevens als medisch dossiernummer, diagnosecodes et cetera en de respectievelijke definities bevatten. Hierbij wordt volgens de FAIR principes gewerkt.

Datasemantiek - Datasemantiek beschrijft de set van termen voor concepten in een domein. Voor gezondheidsdata bevat deze onderwerpen zoals medische terminologieën, codesystemen en vocabulaires. Bijvoorbeeld, het WHO Drug Dictionary is een vocabulaire die gebruikt wordt om medicatiegegevens te beschrijven. Het OMP CDM maakt gebruik van gestandaardiseerde vocabulaires om consistente representatie van gezondheidsconcepten mogelijk te maken.

Data service level agreement - De data-SLA geeft een beschrijving van de minimale datakwaliteit voor het dataproduct, wanneer de data beschikbaar gemaakt worden, en voor welke toepassingen de data geschikt zijn, bijvoorbeeld voor ontwikkeling en retrospectief wetenschappelijk onderzoek, klinische evaluatie en testen van applicaties, productieapplicaties en patiëntenzorg.

Data lineage - De data lineage geeft aan waar de data geproduceerd zijn, wie verantwoordelijk is voor de verzameling en wie de beoogde datagebruikers zijn.

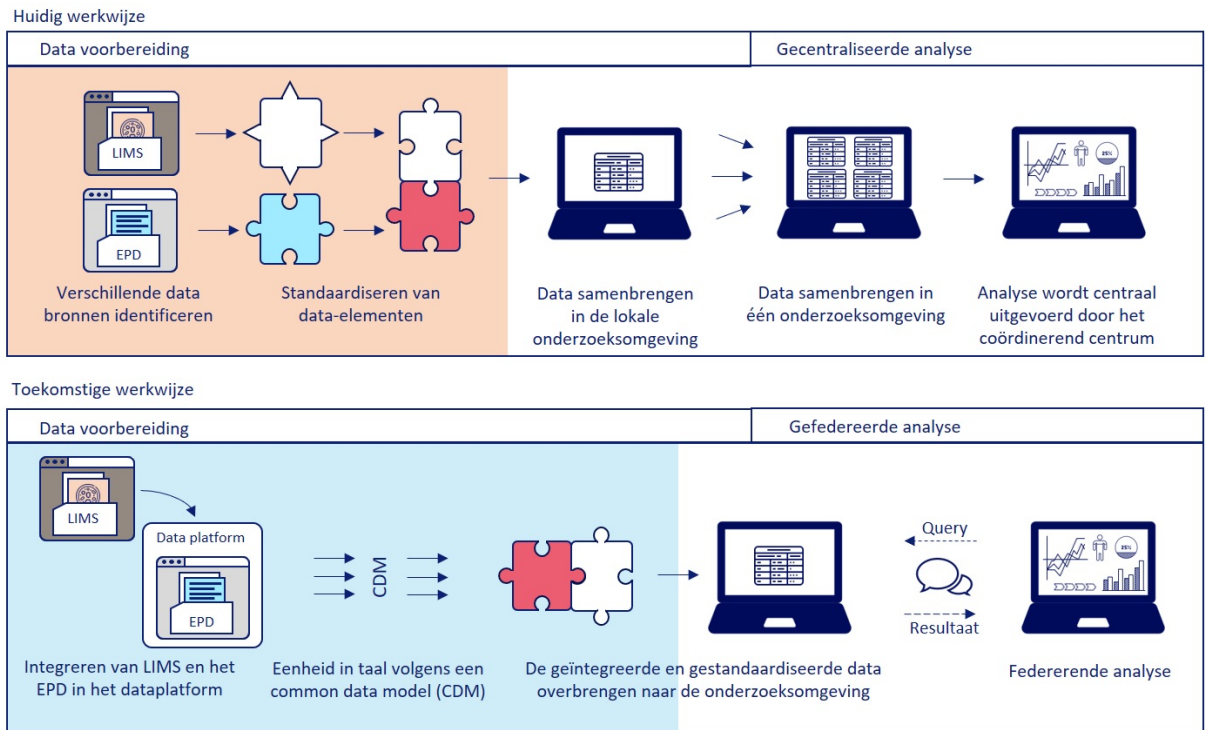
om delen van de data te structureren op basis van vragen uit het veld. Tijdens het proces kan er worden geïnvesteerd in het stroomlijnen en automatiseren van data-aanvragen, zodat gefedereerde analyseprojecten sneller en goedkoper mogelijk gemaakt kunnen worden.

De voorgestelde toekomstige werkwijze verschilt op twee punten wezenlijk van de huidige werkwijze (zie *figuur 2 op pagina 129*). Het is allereerst niet meer noodzakelijk om voor iedere studie de databronnen apart te identificeren en de data te standaardiseren (oranje); in de toekomstige werkwijze zullen de data in één gestandaardiseerd dataplatform te vinden zijn (blauw). Data zullen echter vanuit verschillende bronsystemen worden opgevraagd. Voor de medische microbiologie zijn deze data in de meeste centra niet direct uit het EPD te extraheren. Vanuit de verschillende bronsystemen zullen de data samengebracht moeten worden binnen het lokale zorgcentrum. Dit alles vereist een uitgebreid protocol voor kwaliteitscontrole, zowel door het lokale team als op centraal niveau. Uiteraard is het noodzakelijk dat het coördinerend centrum over een goede ICT-infrastructuur en informatica-afdeling beschikt. Ten tweede is voor een gefedereerde analyse binnen de datavoorbereiding het standaardiseren van de data vereist. Wanneer bijvoorbeeld gebruik wordt gemaakt van gegevens uit het EPD kan informatie op zeer veel manieren weergegeven worden. Het is dan van belang dat er afspraken worden gemaakt over datastandaarden zoals het te gebruiken bestandsformaat, en de datatypen en -structuur van de benodigde variabelen (eenheid van taal). Er zijn verschillende zogeheten *common data models* ontwikkeld voor toepassing op biomedische data, zoals OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership) en i2b2 (Informatics for Integrating Biology and the Bedside).

De groeifondssubsidie Health Research Infrastructure (Health-RI) is in Nederland leidend in het ontwikkelen van de techniek en juridische kaders voor het hergebruik van patiëntinformatie uit de EPD's voor onderzoek met de gefedereerde databasestructuur [10]. Eenvoudig hergebruik van data uit EPD's biedt ongekende mogelijkheden, maar kent in de huidige situatie ernstige beperkingen voor onderzoek naar infectieziekten. De benodigde infectieziekten-specifieke invulling (eenheid van taal, common data model en ontsluiting van data uit de laboratorium-informatiemanagementsystemen (LIMS) van de

Om dit allemaal in één keer te organiseren zijn er grote investeringen nodig. Dat is niet haalbaar voor de meeste zorginstellingen. Daarom is het aan te raden

Figuur 2. Verschillen in de werkwijze tussen huidige en toekomstige data-analyse



microbiologische laboratoria) zal nog verder ontwikkeld moeten worden. Daarvoor is inzet vanuit het vakgebied zelf noodzakelijk, maar dergelijke algemene investeringen zijn vaak moeilijk te financieren.

Gefedereerde data-analyse en Samenwerking Infectieziekten

Tot voor kort was er in Nederland geen organisatie die richting kon geven aan de integrale zorg rondom infectieziekten én de belangen van de betrokkenen, inclusief patiënten, kon behartigen. In het voorjaar van 2022 heeft een aantal partijen daarom de handen ineengeslagen. Dit leidde tot de Samenwerking Infectieziekten, een organisatie waarin de Nederlandse Internisten Vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en de stichting Samenwerkende Gezondheidsfondsen (de overkoepelende organisatie van de 22 Nederlandse gezondheidsfondsen) met financiële ondersteuning door de Immunis Foundation, gezamenlijk streven naar

het verlagen van de druk van infectieziekten en de resistentieproblematiek op de samenleving. Samenwerking Infectieziekten wil de samenwerking stimuleren tussen professionals, patiënten en beleidsmakers en van meerwaarde zijn voor bestaand beleid en bestaande instanties. Samenwerking Infectieziekten omvat diverse werkstromen, waaronder de *werkstroom onderzoek*. De werkstroom onderzoek wil onder andere met de gefedereerde database-structuurmethode bijdragen aan de uitgangspunten van de Samenwerking Infectieziekten (duurzaam, complementair, verbindend en gericht op structuren die belangrijk zijn, maar die tot nu toe niet te realiseren waren). Met de betrokkenen zullen de volgende punten gezamenlijk verder ontwikkeld worden: de eenheid van taal, het common data model en ontsluiting van data uit microbiologische laboratoriumsystemen. De werkstroom onderzoek van de Samenwerking Infectieziekten zal daarvoor in de komende jaren diverse *proof of concept studies* ondersteunen (de procedure voor aanvragen is nog in ontwikkeling).

Van gefedereerde data-analyse naar antibiotic stewardship: de BioticaBarometer

De verbetering van antibioticumgebruik bij pasgeborenen leent zich bij uitstek voor het pionieren en doorontwikkelen van gefedereerde data-analyse binnen deze samenwerkingsverbanden. Binnen regio Rijnmond is een ziekenhuisoverstijgend project gestart (BioticaBarometer) om gestructureerd en uniform het antibioticumgebruik en de relatie met infectiedruk bij pasgeborenen te evalueren [11]. De naam BioticaBarometer verwijst naar het gefedereerd verzamelen van data over antibioticumgebruik en in de toekomst ook over probioticumgebruik, waarbij de analyses van die data regelmatig worden gerapporteerd aan de deelnemende centra. Dit project wordt gefinancierd door de Stichting BeterKeten van de zes ziekenhuizen in de regio Rijnmond, die samenwerking rondom patiëntenzorg, en wetenschappelijk onderzoek in de regio groot Rijnmond faciliteert en stimuleert. Hierin zal structurele benchmarking plaatsvinden, en zullen in eerste instantie drie interventies ter verbetering worden geïmplementeerd en geëvalueerd: de implementatie van een risicocalculator om onnodige start van antibiotica terug te dringen, het gebruik van procalcitonine als biomarker om antibiotica vroeg te kunnen staken, en een intraveneus-orale switch om patiëntvriendelijker te kunnen uitbehandelen waar nodig. Deze interventies zijn landelijk toepasbaar en de ambities zijn dan ook om dit uit te breiden naar een landelijke dekking. Gefedereerde data-analyse maakt dit alles mogelijk, door geautomatiseerde en geüniformeerde data-extractie terwijl privacy gewaarborgd is en logistieke bezwaren tot een minimum beperkt worden. Uiteraard vereist dit een nauwe samenwerking tussen een veelvoud aan disciplines, zowel klinisch (kinderartsen, apothekers, arts-microbioloog, internist-infectiologen), als niet-klinisch zoals *privacy security officers*, informatietechnologen, statistici, onderzoekers, overheidsinstanties en (ziekenhuis)bestuurders.

Financiering vanuit publieke en private fondsen zal doorslaggevend zijn om gefedereerde data-analyse als katalysator te laten fungeren. De urgentie van het probleem maar ook het enthousiasme uit deze verschillende invalshoeken om dit probleem om te lossen, bieden vertrouwen dat dit gaat lukken. Door de gefedereerde data-analyse methode toe te passen bij het BioticaBarometerproject, wordt het pad geëffend voor andere studies waarbij hergebruik van patiënt- en

laboratoriuminformatie de nieuwe standaard kan worden voor onderzoek naar infectieziekten.

Dankwoord

Het gehele BioticaBarometerproject wordt uitgevoerd onder leiding van dr. G.T. Tramper, Franciscus Gasthuis; prof. dr. F.P. Plotz, Amsterdam UMC; dr. E. Ista, prof. dr. A.M.C. van Rossum, dr. N.B. Achten, allen Erasmus MC; en promovendus drs. L. van Veen, Franciscus Gasthuis.

Referenties

1. Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, et al. US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1308-16.
2. Dekker ARJ, Verheij TJM, van der Velden AW. Antibiotic management of children with infectious diseases in Dutch Primary Care. *Fam Pract*. 2017;34(2):169-74.
3. van Veen LEJ, van der Weijden BM, Achten NB, et al. Incidence of Antibiotic Exposure for Suspected and Proven Neonatal Early-Onset Sepsis between 2019 and 2021: A Retrospective, Multicentre Study. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(6).
4. Benitz WE, Achten NB. Finding a role for the neonatal early-onset sepsis risk calculator. *EClinicalMedicine*. 2020;19:100255.
5. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun*. 2022;13(1):893.
6. Gold M, Bacharier LB, Hartert TV, Rosas-Salazar C. Use of Antibiotics in Infancy and Asthma in Childhood: Confounded or Causal Relationship? A Critical Review of the Literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024.
7. Oosterloo BC, van Elburg RM, Rutten NB, et al. Wheezing and infantile colic are associated with neonatal antibiotic treatment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(2):151-8.
8. Zven SE, Susi A, Mitre E, Nylund CM. Association Between Use of Multiple Classes of Antibiotic in Infancy and Allergic Disease in Childhood. *JAMA Pediatr*. 2020;174(2):199-200.
9. Stromberg Celind F, Wennergren G, Vasileiadou S, Alm B, Goksor E. Antibiotics in the first week of life were associated with atopic asthma at 12 years of age. *Acta Paediatr*. 2018;107(10):1798-804.
10. HealthRI [Available from: <https://www.health-ri.nl>].
11. BeterKeten. BeterKeten subsidie voor verbetering en vermindering antibioticagebruik bij pasgeborenen 2024 [Available from: <https://beterketen.nl/beterketen-subsidie-voor-verbetering-en-vermindering-antibioticagebruik-bij-pasgeborenen>].

MRSA-cluster uit eerstelijnszorg in het ziekenhuis aan het licht

Jorieke van 't Klooster, Anneloes Vlek, Marischka van der Jagt, Christine Schout

Samenvatting

In een ziekenhuis werd bij twee patiënten kort na elkaar MRSA gekweekt uit klinisch materiaal. Bij analyse van de MLVA-typering (MLVA: *multiple-locus variable number of tandem repeat analysis*) bleek het te gaan om hetzelfde MLVA-type, MLVA-complex en MLVA-profiel. In het ziekenhuis was geen sterke epidemiologische link. De patiënten bleken echter dezelfde huisarts te hebben. Nauwe samenwerking tussen afdelingen infectiepreventie van het ziekenhuis en de GGD was noodzakelijk om het cluster in kaart te krijgen en verdere verspreiding te voorkomen.

Situatiebeschrijving

Begin januari 2023 werd in een ziekenhuis een contactonderzoek gestart naar aanleiding van een methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) in een urinekweek van een klinische patiënt (patiënt A). In de eerste ring van het contactonderzoek bleek eind januari een medewerker MRSA-positief (medewerker B). In dezelfde week kwam het MLVA-typeringsresultaat binnen van een andere patiënt (patiënt C) die eerder de polikliniek van het ziekenhuis bezocht had en MRSA in een wond had. De twee patiënten (A en C) bleken hetzelfde MLVA-complex, MLVA-type en MLVA-profiel te hebben (zie *kadertekst 1, pagina 133*) [1]. Dit MLVA-type was in het afgelopen jaar niet eerder in dit ziekenhuis gevonden.

Er bestond geen link tussen de twee patiënten (A en C) onderling in het ziekenhuis. De MRSA-positieve medewerker (B) had geen contact gehad met patiënt C en had slechts eenmalig en kortdurend contact met patiënt A. Het vermoeden ontstond dat er sprake was van een nog onbekende link. Uit dossieronderzoek bleek dat patiënten A en C uit dezelfde huisartsenpraktijk kwamen. Na overleg met de arts M&G van de Infectieziektebestrijding van de GGD, werd contact gelegd met de huisarts. De huisarts bleek inderdaad zorg te verlenen aan patiënten A en C (wondzorg aan huis). Uit de screeningskweken van de huisarts (D) werd ook MRSA gekweekt. De GGD werd hierover geïnformeerd door afdeling Hygiëne en Infectie-

preventie van het ziekenhuis.

De MLVA-typering van medewerker B was inmiddels bekend: deze viel binnen hetzelfde MLVA-complex als patiënten A en C, met een MLVA-profiel dat op één locus verschilde van patiënten A en C. Er volgde overleg met het RIVM (Type-Ned) hoe dit geïnterpreteerd moest worden aangezien er epidemiologisch geen sterke link tussen deze medewerker en een van de patiënten was. Daarop werd besloten om de MRSA-stammen te laten typeren door middel van whole genome sequencing (WGS).

Begin februari 2023 werd een derde patiënt (patiënt E) opgenomen in het ziekenhuis, bij wie MRSA uit het bloed werd gekweekt. Patiënt E bleek dezelfde huisarts (D) te hebben als de patiënten A en C. De huisarts (D) verleende ook bij patiënt E zorg aan huis. Patiënt E was daarnaast opgenomen geweest op een revalidatieafdeling van een verpleeghuis. Patiënt A had ook in dat verpleeghuis gerevalideerd. Patiënten A en E hadden thuiszorg ontvangen van drie verschillende thuiszorgorganisaties. Patiënt E overleed vijf weken na de initiële opname.

De MRSA van de huisarts (D) en patiënt E vielen binnen hetzelfde MLVA-complex als die van patiënten A en C en medewerker B. Hierbij viel op dat het antibiogram van de MRSA van de huisarts (D) afweek van dat van de patiënten A en C. Bij patiënten A en C was sprake van resistentie tegen clindamycine en erythromycine, terwijl dat bij huisarts D en patiënt E niet het geval was. Uit de WGS bleek dat de MRSA van huisarts (D) en patiënten A, C en E in een cluster vallen (zie *figuur 1, pagina 132*). De typering van medewerker B liet geen verwantschap zien. Dit ondersteunde de hypothese dat de verspreiding van deze MRSA via de huisarts (D) was

Diakonessenhuis Utrecht, afdeling Hygiëne en Infectiepreventie, J. van 't Klooster, deskundige infectiepreventie; afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, A. Vlek, arts-microbioloog. GGD regio Utrecht, M. van der Jagt, deskundige infectiepreventie, C. Schout, arts M&G, infectieziektebestrijding. Correspondentieadres: Jorieke van 't Klooster (jvtklooster3@diakhuis.nl).

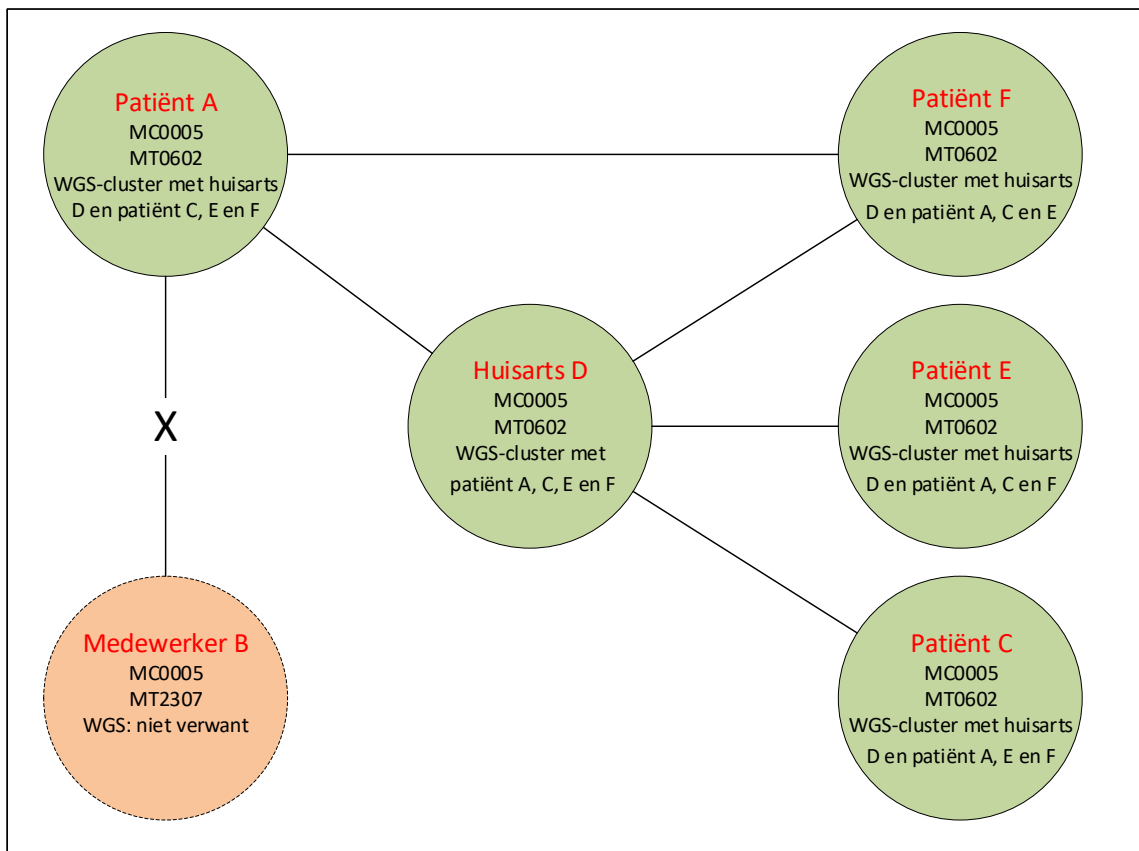
gegaan en niet via het ziekenhuis waar medewerker B werkte.

Na de melding vanuit het ziekenhuis dat de huisarts (D) MRSA-positief was, werd door de afdeling Infectieziektebestrijding van de GGD, in samenwerking met de huisarts een contactonderzoek opgestart onder de huisgenoot (partner) van de huisarts, medewerkers van de huisartsenpraktijk (twee medehuisartsen en vier doktersassistenten) én onder zeven patiënten van de huisarts (geselecteerd op basis van ontvangen wondzorg en/of verhoogd risico op opname in een zorginstelling). Dit contactonderzoek leverde nog een positieve patiënt op (F). Patiënt F bleek tevens sociaal contact te hebben met patiënt A. Daarnaast waren contactonderzoeken uitgezet bij de betrokken thuiszorgorganisaties en de revalidatieafdeling van het verpleeghuis. Dit leverde geen nieuwe

MRSA-bevindingen op. Huisarts D onderging een eradicationbehandeling en droeg gedurende deze (succesvolle) eradicationbehandeling een chirurgisch mondneusmasker tijdens de uitvoering van zijn werkzaamheden.

Ook vond er een locatiebezoek aan de huisartsenpraktijk plaats door de deskundige infectiepreventie van de GGD. De belangrijkste observaties hierbij waren dat er geen scheiding was tussen het schone dan wel vuile werkgebied bij wondverzorging en dat er geopende verpakkingen van wondverbandmateriaal aanwezig waren. Ook was de dokterstas niet reinigbaar en werkte men in eigen kleding met lange mouwen. Naast advies over onder andere schoonwerken bij wondverzorging, werd afgesproken dat de onderzoeks- en behandelkamers eenmalig een extra grondige reiniging zouden krijgen.

Figuur 1. Betrokken personen met epidemiologische link



Kadertekst 1. Interpretatie typeringsresultaat

Het RIVM voert surveillance van MRSA uit via Type-Ned. Van ieder eerst MRSA-positieve isolaat wordt een MLVA-typering (multiple-locus variable number of tandem repeat analysis) verricht. Het MLVA-type en profiel geven een eerste indicatie van mogelijk genetische verwantschap.

Sterk verwante MLVA-typen worden gegroepeerd in MLVA-complexen (MT0602, MT2307 worden gegroepeerd in het MLVA-complex MC0005). De nummering van de MLVA-typen geeft geen mate van verwantschap aan.

Voor transmissievragen is het belangrijk om te weten of het twee MRSA-isolaten afkomstig uit twee verschillende patiënten om dezelfde stam gaat. Dit is de vuistregel die voor de interpretatie gehanteerd wordt (geen wetmatigheid):

Twee MRSA-isolaten met MLVA-profielen die:

- op één positie verschillen: mogelijk dezelfde stam;
- op twee posities verschillen: mogelijk dezelfde stam, maar minder waarschijnlijk;
- op meer dan twee posities verschillen: verschillende stammen [1].

Kadertekst 2. Meldingsplicht

MRSA-infectie (clusters buiten het ziekenhuis) is een meldingsplichtige ziekte groep C.

Meldingsplicht op basis van artikel 26 van de Wet publieke gezondheid [3], van een cluster van MRSA-infecties buiten het ziekenhuis geldt wanneer er sprake is van 2 of meer personen met een door het laboratorium bevestigde MRSA-infectie bij wie:

- klinische verschijnselen aanwezig zijn, bijvoorbeeld een abces of luchtweginfectie, én
- de infectie buiten het ziekenhuis is ontstaan, én
- er aanwijzingen zijn voor een onderlinge besmetting of besmetting vanuit een gemeenschappelijk bron.

Beschouwing

Clusters binnen een instelling van twee of meer personen met een MRSA-infectie dienen te worden gemeld bij de GGD (zie kadertekst 2). Verspreiding binnen een instelling is met epidemiologische data en MLVA-typering te volgen. Wanneer verspreiding zich buiten een instelling afspeelt, is dit doorgaans lastiger te herkennen. De GGD heeft zelf geen toegang tot de typeringsresultaten in Type-Ned en is afhankelijk van meldingen door laboratoria of andere professionals over mogelijke clusters. Als diagnostiek door verschillende laboratoria binnen één regio wordt uitgevoerd, kunnen clusters onopgemerkt blijven. Een zorginstelling zal verder moeten kijken dan haar eigen populatie, wanneer een epidemiologische link in de eigen instelling ontbreekt. Laagdrempelig contact en afstemming tussen de afdelingen infectiepreventie

van ziekenhuizen en de GGD zijn daarbij noodzakelijk. Bij de interpretatie van MLVA-typeringsuitslagen is de aanwezigheid van een epidemiologische link relevant. Dit voorbeeld laat zien dat een medewerker met een MRSA met eenzelfde MLVA-complex en een MLVA-profiel met één positie verschil op basis van WGS toch niet tot het cluster kon worden gerekend. Het aanvullend uitvoeren van WGS is hiermee van toegevoegde waarde wanneer er op basis van epidemiologische data twijfel bestaat over de link tussen MRSA-positieve personen.

Dit voorbeeld laat tevens zien dat twee identieke MRSA-stammen (op basis van zowel MLVA-typering als WGS) een verschillend antibiogram kunnen hebben. Hiermee dient rekening gehouden te worden wanneer op basis van een antibiogram verwantschap meer of minder waarschijnlijk wordt geacht.

In dit cluster had de huisarts een bijzondere rol. Hij was nauw betrokken bij de uitvoering van wondzorg en kwam frequent thuis bij zijn patiënten. Bij de uitvoering van het contactonderzoek zowel onder zijn patiënten als onder de medewerkers van de huisartsenpraktijk had hij een actieve rol. Daarnaast was hij zelf ook onderdeel van het MRSA-cluster. In *'Bijlage 5 Werkzaamheden van huisartsen en medewerkers in de huisartsenpraktijk met een infectie of MRSA-dragerschap'* van de LCI-richtlijn MRSA [2] staat: "wering van werk van een MRSA-positieve huisarts is niet proportioneel, omdat er geen bewijs is dat transmissie van MRSA in de huisartsenpraktijk een grote rol speelt bij uitbraken of individuele overdracht van MRSA naar patiënten". Deze casus laat zien dat er binnen een huisartsenpraktijk wel degelijk transmissie kan plaatsvinden, wanneer er sprake is van intensieve zorgverlening. De stam kon zich verspreiden naar patiënten die thuis (wond)zorg ontvingen, maar is niet verspreid naar collega's met wie slechts sociaal contact was. De huisarts heeft zijn werkzaamheden gedurende de eradicatiebehandeling voortgezet met aanvullende voorzorgsmaatregelen. Nadien zijn geen nieuwe MRSA-positieve bevindingen gedaan rondom deze huisarts.

Conclusie

Laagdrempelige samenwerking tussen de afdelingen infectiepreventie van het ziekenhuis en de GGD is noodzakelijk om instellingsoverstijgende MRSA-clusters te detecteren en te bestrijden. Kennis van de interpretatie van typeringsuitslagen is hierbij van groot belang.

Maatwerk is aangewezen in geval van een MRSA-positieve huisarts, aangezien wering van werk in de huidige LCI-richtlijnen niet wordt geadviseerd, maar transmissie van MRSA wel degelijk mogelijk is, wanneer er intensieve zorg wordt verleend.

Referenties

1. RIVM - Handleiding voor Type-Ned versie 2024-1, www.secure.rivm.nl, besloten document beschikbaar voor gebruikers van Type-Ned, paragraaf 9.2.2.
2. LCI-richtlijn Staphylococcus aureus-infecties, inclusief MRSA-infecties en dragerschap – Bijlage 5. Advies over werkzaamheden van huisartsen en medewerkers in de huisartsenpraktijk met een infectie of MRSA dragerschap, juni 2019 Bijlage 5. MRSA-dragerschap huisartsen 1.0.pdf (rivm.nl).
3. <https://lci.rivm.nl/draaiboeken/artikel-26-meldingen-wpg-instellingen>.

'Zoönose als diagnose in de Lage Landen'

Yara Bachour, Tom Harrijan, Simone Moorlag, Marlies Mulder, Shantal Meulenberg, Laura Kuijpers, Una Vojinovic, Janneke Meijer

In de Boothstraatkerk in Utrecht, een prachtig gebouw uit de 19e eeuw, werd op vrijdag 17 mei 2024 de 32e editie van het NVAMM-wetenschapssymposium gehouden, getiteld 'Zoönose als diagnose in de Lage Landen'. In Nederland zijn zoönosen een groeiend probleem. Klimaatverandering, globalisering en intensieve veehouderij dragen bij aan de verspreiding van deze infecties. Het streven was een gevarieerd programma samen te stellen met casuïstiek, diagnostiek, de structuur van zoönosen en toekomstige ontwikkelingen op dit gebied, dit alles gepresenteerd door diverse sprekers. Na het succes van vorig jaar werd ook deze editie georganiseerd door aios medische microbiologie samen met fellows infectieziekten. In dit artikel volgt een verslag van deze geslaagde dag.

Het symposium werd geopend door Yara Bachour, voorzitter van de symposiumcommissie, die iedereen welkom heette en het woord daarna gaf aan de bevoegde moderator van de dag, Lisette van Lieshout. Zij werkt bij het LUMC, waar zij associate professor is

en jarenlange ervaring heeft opgedaan met onderzoeksprojecten naar de diagnostiek van parasitaire infecties.

Impact van infectieziekten en zoönose in Nederland

De eerste presentatie werd gegeven door Mauro De Rosa, werkzaam als dierenarts bij de NVWA, met als thema 'Impact van infectieziekten en zoönosen in Nederland'. In de literatuur worden verschillende definities van 'zoönose' gehanteerd, in brede of in strikte zin. Volgens de definitie van de WHO betreft het 'een infectieuze ziekte die onder natuurlijke omstandigheden overdraagbaar is van vertebraten op mensen'. Op mondiale schaal is de WHO Pandemic Agreement vastgesteld, waarin projecten zijn ontwikkeld gericht op veterinaire epidemiologie en risicoanalyse. In een recente studie werd gevonden dat Nederland een van de meest risicovolle gebieden is voor het ontstaan van *emerging infectious disease events*. De landelijke zoönosenstructuur is een samenwerkingsverband tussen humane en veterinaire instanties op landelijk niveau, die als doelstelling heeft om met signalering en risicoanalyse zoönotische infecties te bestrijden. De landelijke zoönosenstructuur bestaat uit verschillende teams, zoals een Signaleringsoverleg, een Responsteam en een Out-



Mauro De Rosa lichtte de zoönosenstructuur in Nederland toe

LUMC, Leiden, Y. Bachour, aios medische microbiologie; UMCU, Utrecht, T. Harrijan, aios medische microbiologie; Radboud UMC, Nijmegen, S. Moorlag, aios medische microbiologie; Maastricht UMC, M. Mulder, aios medische microbiologie; UMCG, Groningen, S. Meulenberg, fellow infectieziekten; LUMC, Leiden L. Kuijpers, fellow infectieziekten; Maastricht UMC, U. Vojinovic, medische microbiologie; UMCG, Groningen, J. Meijer, aios medische microbiologie.
Correspondentieadres: Y. Bachour (y.bachour@lumc.nl).

break Management Team (OMT) Zoönosen. Deze adviesorganen worden gevormd door deskundigen van onder meer het Centrum Infectieziektenbestrijding van het RIVM, NVWA, Gezondheidsdienst voor Dieren en Landelijke Coördinatie Infectieziektenbestrijding. Zo werden in 2020 in meerdere fokkerijen SARS-CoV-2 besmettingen aangetroffen onder nertsen. Wegens het risico voor de volks- en diergezondheid hebben de verantwoordelijke bewindspersonen destijds besloten tot ruiming, op advies van het OMT Zoönosen en van het Bestuurlijk Afstemmingsoverleg Zoönosen. Om de samenwerking op regionaal niveau te versterken, heeft de NVWA voor elke infectieziektenregio Regionaal Veterinair Consulenten aangewezen, die zorgen voor afstemming tussen NVWA en GGD.

Leptospirose in Nederland

De tweede presentatie werd gegeven door Erika van Elzaker, arts-microbioloog in het Amsterdam UMC. Hier bevindt zich het Expertisecentrum voor Leptospirose, dat dit jaar 100 jaar bestaat. Met veel enthousiasme gaf Erika een mooi overzicht van de zoönose leptospirose, een aangifteplichtige ziekte met tussen de 50 en 100 gemelde gevallen per jaar. De infectie kan optreden na direct of indirect contact met de urine van een dier waarin zich kurkretkervormige gramnegatieve bacteriën bevinden: de leptospiren. Verspreiding in het bloed en naar de organen kan leiden tot orgaanschade, interstitiële nefritis, stollingsstoornissen en hypovolemische shock. Afhankelijk van de klinische presentatie spreken we van modderkoorts (mild beloop, serogroep Grippotyphosa, reservoir muskusratten, muizen), de ziekte van Weil (ernstig beloop, serogroep Icterohaemorrhagiae, reservoir ratten) en Melkerskoorts (chronische variant, serogroep Sejroe, reservoir koeien). Erika van Elzaker gaf een uitgebreide toelichting op de diagnostiek naar leptospirose, waarin de Microscopische Agglutinatie Test de gouden standaard is. Tot slot passeerden nog een aantal interessante casus de revue, waaronder een man met koorts, hoofdpijn en spierpijn twee weken na deelname aan een mudrun. Naast het vermijden van risicovolle situaties (zoals contact met besmet water, modder, dieren) om het oplopen van leptospirose te voorkomen, zijn er momenteel twee vaccins beschikbaar, het veterinair 4-valent vaccin en het humaan 2-valent vaccin (Spirolept).

Casuïstiek over zoönose

Na de koffiepauze ging het programma verder met Titia Kortbeek, arts-microbioloog bij het RIVM, die casuïstiek presenteerde over zoönotische parasitologie. Tijdens haar presentatie ging ze voornamelijk in op wormen, met in het bijzonder *Taenia solium*, de varkenslintworm. *Taenia solium* staat bekend als zoönose, maar de mens is tussen- en eindgastheer en is misschien wel een belangrijker reservoir dan varkens. De ziekte is wereldwijd in veel gebieden endemisch, maar komt in Nederland niet heel vaak voor.

Patiënten met *Taenia solium* hebben vaak gereisd maar kunnen ook zijn besmet door (asymptomatische) dragers. De eitjes zijn direct infectieus en kunnen zich in drie maanden ontwikkelen tot een volwassen lintworm, die heel lang kan leven (wel tot 25 jaar).

In de darmen veroorzaakt de lintworm meestal niet zoveel klachten, soms wat milde buikklachten. Het larvale blaasstadium (cysticerci) van de *Taenia solium* kan echter ook op andere plaatsen in het lichaam worden gevonden, zoals de hersenen en spieren (cysticercosis). Dit kan zowel door besmetting door een drager in de omgeving als door auto-infectie gebeuren. Vooral in de hersenen kunnen ze klachten geven, zoals epileptische insulten, mentale veranderingen, focale neurologische verschijnselen, tekenen van verhoogde hersendruk en plotselinge dood, die zich meestal pas



Titia Kortbeek lichtte enkele casussen met *Taenia solium* toe

na enkele jaren uiten.

Uitbraken met *Taenia solium* zijn zeker mogelijk. Als voorbeeld vertelde Titia Kortbeek over een school in België, waar verschillende leerlingen neurocysticercosis bleken te hebben, waarbij de bron niet duidelijk is.

Tekenencefalitis (TBE) in Nederland

Steven Thijsen, arts-microbioloog in het Erasmus MC, nam de aanwezigheid vervolgens mee in casuïstiek van eigen bodem, waarbij verschillende ziektegeschiedenissen van patiënten met tick-borne encefalitis (TBE) de revue passeren. Zijn eigen ervaring met TBE wordt geïllustreerd aan de hand van een casus van een patiënt die deze infectieziekte opdeed tijdens haar verblijf in Oostenrijk. Met name de blijvende neurologische restverschijnselen bij deze patiëntengroep is een opvallend kenmerk, en ook iets wat terugkomt in deze casus. Sinds 2016 is er sprake van autochtone transmissie van het TBE-virus in Nederland; de spreker gaat dieper in op deze eerste autochtone TBE-casus.

Het TBE-virus is dus een relatieve nieuwkomer in de Lage Landen, behoort tot de familie van Flavivirussen en wordt in Nederland met name verspreid door de schapenteek (*Ixodes ricinus*). Op basis van grove schattingen wordt er aangenomen dat ongeveer 1:1500 tekendrager is van dit virus, wat niet in verhouding staat met het relatief kleine aantal patiënten dat jaarlijks met TBE wordt gediagnosticeerd. Dit suggereert dat het ziektebeeld niet altijd wordt herkend, maar waarschijnlijk ook in een groot deel van de gevallen subklinisch verloopt. TBE kent een bifasisch verloop waarbij pas in de tweede fase neurologische klachten optreden, waarna er vaak pas aan dit ziektebeeld wordt gedacht. In deze tweede fase kan het virus vaak niet meer met PCR aangetoond worden, en daarom is serologie in de meeste gevallen de belangrijkste pijler van TBE-diagnostiek. Immunoglobulines kunnen zowel in bloed als liquor worden aangetoond, maar hierbij moet wel rekening gehouden worden met potentiële kruisreactiviteit met andere Flavivirussen. Ten slotte wordt stilgestaan bij het TBE-vaccin; dit zou een optie kunnen zijn voor mensen die beroepsmatig een hoge blootstelling hebben of reizigers die langere tijd gaan kamperen in hoogendemische gebieden.

Een kat in het nauw... maakt rare sprongen

Dr. Eveline Kloetze, werkzaam als internist-infectioloog bij het UMCG, besprak een indrukwekkende casus. Zij beschreef het snelle, fatale beloop van een immuungecompromiteerde patiënt die via een kattenbeet een *Pasteurella multocida*-sepsis opliep. Ze besprak de verschillende infecties die door katten overgedragen kunnen worden en dat anamnestic soms moeilijk onderscheid gemaakt kan worden tussen een krabwond en een beetwond. Haar boodschap was verder dat het van belang is dat zorgprofessionals zich bewust zijn van de immuunstatus van een patiënt. De groep (secundair) immuungecompromiteerden neemt toe, is divers en loopt risico op een ernstig beloop bij infectie met *P. multocida*.

Aios-pitches

De gebruikelijke aios-pitches kregen dit jaar een nieuwe invulling: vanwege het thema werden zoönose-casussen uit het hele land gepresenteerd in plaats van wetenschappelijk onderzoek. **Marius Liesdek** trapte af met een casus van een man met een *Capnocytophaga canimorsus*-sepsis en meningitis na een hondenbeet. *C. canimorsus* is een commensaal micro-organisme in het speeksel van honden en katten. Transmissie vindt plaats via bijt- of krab-incidenten en tevens via 'normaal' contact en kan in zeldzame gevallen ernstige infecties veroorzaken, zoals meningitis en een mycotisch aneurysma waarbij de mortaliteit in Nederland ongeveer 13 procent bedraagt. *C. canimorsus* is meestal gevoelig voor de meeste bètalactamantibiotica. Bij deze casus herstelde de patiënt uiteindelijk volledig zonder neurologische restverschijnselen.

Myrthe Toorop zette de pitches voort met een indrukwekkende casus van een twee weken oude, verder gezonde pasgeborene, die op de spoedeisende hulp werd gepresenteerd met een sepsis op basis van *Salmonella enterica* subspecies *arizonae* serotype. Bij navraag over mogelijke blootstellingen meldde de ouders dat ze een hagedis als huisdier hadden. *Salmonella* kan voorkomen in de darmen van veel gewervelde dieren, waaronder amfibieën, vogels en reptielen. Blootstelling via besmette omgeving of voedsel kan gastro-enteritis of invasieve ziekten zoals sepsis veroorzaken, vooral bij zeer jonge, oude of immuungecompromiteerde patiënten. *S. enterica* subsp. *arizonae* komt vaak voor bij reptielen.

Sofie Tops vervolgde de pitches met een casus van een oudere patiënt met Bartonella kunstklep-endocarditis. De patiënt woonde op een boerderij met koeien, paarden, kippen en veel katten, waaronder een huiskat die hem regelmatig krabde en likte. Zij eindigde haar presentatie met de boodschap dat Bartonella endocarditis een belangrijke oorzaak is van kweek-negatieve endocarditis en dat een aanzienlijk deel van de patiënten een hartklepaandoening heeft in de voorgeschiedenis. Ze voegde eraan toe dat er een aanzienlijk delay is in het vaststellen van de diagnose en dat de antibiotische behandeling bestaat uit dubbel-therapie.

Anneloes Verpoort sloot de pitches af met een indrukwekkende casus van een jonge vrouw uit Afghanistan bij wie uiteindelijk de diagnose cerebrale echinokokkose werd gesteld. Hoewel echinococcusserologie negatief was, bleek de inhoud van de cyste positief voor *Echinococcus granulosus*. De belangrijkste boodschap is dat *Echinococcus granulosus* niet kan worden uitgesloten bij een cyste op een ongebruikelijke locatie, met lege cyste-inhoud en negatieve serologie, wanneer de verdenking op echinokokkose hoog is.

Aviaire influenza: dierziekte, zoönose en pandemische dreiging

De dag werd afgesloten door keynote spreker Marion Koopmans, hoogleraar virologie aan het Erasmus MC te Rotterdam, die een betoog hield over aviaire influenza waarin ze haar gedachten over de pandemische dreiging deelde. De presentatie begon met een basale uiteenzetting over aviaire influenza, waarbij de opbouw van het virus, de transmissie tussen verschillende gastheren, de epidemiologie van aviaire zoönotische infecties wereldwijd en de diverse gebeurtenissen van de afgelopen decennia werden belicht.

Koopmans legde vervolgens uit hoe aviaire influenza kan overgaan van dier naar mensen, de rol van sialic acid binding profile, hemagglutinine en de snelle acquisitie aan de hand van diverse studies. Ze benadrukte dat de oorzaken van de virulentie nog onduidelijk zijn. Daarnaast ging ze in op de invloed van menselijk handelen op de evolutie van aviaire influenza, met een belangrijke rol voor grootschalige dierhouderij en diverse lokale factoren. Ook besprak ze de trans-Atlantische verspreiding en de rol van wilde

vogels hierin.

Verder ging Koopmans in op de infecties en sterfte onder zoogdieren door aviaire influenza en haalde diverse onderzoeken aan van de afgelopen jaren die de dreiging voor Europa in kaart hebben gebracht. Ze belichtte ook de huidige ontwikkelingen rondom 'moo flu', met diverse uitbraken binnen de veehouderij en melkveehouderij in Amerika. Op basis van eerste onderzoeken worden hypothesen opgesteld over de transmissieroutes en er is onderzoek gaande naar deze uitbraken. Koopmans stelde dat deze uitbraak echter veel vragen oproept voor de toekomst met betrekking tot een eventuele pandemie.

Koopmans sloot haar presentatie af met de zorgwekkende observatie dat er momenteel mogelijk al veel transmissie gaande is en dat de aanpak vaak te reactief is gebleken vanuit het oogpunt van paraatheid.



Prof. dr. Marion Koopmans vertelde over aviaire influenza met uitleg over deze infectieziekte en de pandemische dreiging

Afsluiting

Het symposium werd afgesloten door moderator Lisette van Lieshout, die alle aanwezigen en sprekers bedankte voor hun bijdragen op deze dag. Wederom was het een zeer succesvolle dag. Als NVAMM-symposiumcommissie willen we nogmaals

iedereen hartelijk bedanken die heeft bijgedragen aan het symposium, en we kijken ernaar uit om jullie te verwelkomen op het 33e symposium, dat naar verwachting zal plaatsvinden in mei 2025.



De NVAMM-wetenschapscommissie 2024, v.l.n.r. Tom Harrijvan, Janneke Meijer, Una Vojinovic, Marlies Mulder, Yara Bachour, Simone Moorlag en Laura Kuijpers.

Bacteriofagen: Virussen als medicijn

Rinke van den Brink

Bacteriofagen zijn de meest voorkomende organismen in onze biosfeer. Fagen kunnen bacteriën doden, althans de bacteriën waarbij ze evolutionair passen. Ze infecteren die bacteriën, kapen hun vermenigvuldigingsmechanisme zodat ze fagen gaan produceren. Zodra er daarvan genoeg zijn, activeren die het enzym endolysine dat de bacterie laat lyseren. Dan begint het hele proces opnieuw tot de betreffende bacteriën allemaal gedood zijn. Zo gaat dat al sinds het begin van de evolutie. Bacteriën kunnen resistentie ontwikkelen tegen bacteriofagen, maar die laatste kunnen zich aanpassen en dat omzeilen.

Fagen lijken bruikbaar tegen multiresistente bacteriële infecties, maar daar kleven ook wel nadelen aan. Ze werken specifiek tegen een bepaalde bacterie(stam) of nagenoeg identieke stammen. Het zoeken van passende fagen bij een ziekteverwekkende bacterie en die produceren volgens het hierboven geschetste natuurlijke principe, kost tijd. Bacteriofagen zijn daardoor meer geschikt om chronische infecties te behandelen dan acute.

Toen ik werkte aan *Het einde van de antibiotica* (De Geus 2013), sprak nog amper iemand over fagen. Onderzoekers die ermee bezig waren kregen op congressen weinig ruimte. Sinds het begin van deze eeuw groeit de interesse voor bacteriofagen weer. Met dank aan de talrijke slachtoffers, de hoge ziektelast en de enorme kosten van de wereldwijd oprukkende antibioticumresistentie én de stokkende ontwikkeling van nieuwe antibiotica. Maar ook het beschikbaar komen van kwalitatief betere fagen heeft geholpen. Net als de volharding van een groep fagenexperts, van wie ik er veel heb gesproken voor mijn nieuwe boek *Virussen als medicijn* (De Geus 2024).

Belgische artsen en wetenschappers speelden een belangrijke rol bij de herontdekking van fagen. Zij schreven een protocol voor magistrale bereiding van bacteriofagen dat behandeling van patiënten ermee vergemakelijkt [1]. Het vormt de kern van het recente addendum van de Europese farmacopee over magistrale bereiding van fagen [2].

Achter de voorgaande paar zinnen over bacteriofagen gaat een fascinerend verhaal schuil. Hun moderne geschiedenis begint eind 19e eeuw met de ontdekking dat iets in het water van de Ganges mensen beschermde tegen cholera. De zoektocht naar wat dat 'iets' kon zijn duurde tot 1939. Pas twintig jaar nadat in 1919 de eerste patiënten behandeld waren met de onbekende microben, bleek dankzij de toen net uitgevonden elektronenmicroscop dat het virussen waren.

Félix d'Hérelle, medeontdekker en naamgever van de 'bacterie-eters', belandde in de jaren 30 van de vorige eeuw in Georgië, toen deel van de Sovjet-Unie, waar Giorgi Eliava een gespecialiseerd instituut leidde. In die periode maken Stalin en Beria, de baas van zijn gevreesde geheime dienst, hun entree en worden de nodige zogeheten vijanden van het volk geëxecuteerd, onder wie Eliava.

Bacteriofagen waren tijdens de Tweede Wereldoorlog, bijvoorbeeld tijdens het beleg van Leningrad en de Slag om Stalingrad, zeer belangrijk voor het Rode Leger, dat niet over penicilline beschikte.

De belangstelling voor bacteriofagen is in het Westen na de Tweede Wereldoorlog goeddeels uitgedoofd. We hadden immers penicilline. Zodra daartegen resistentie ontstond zorgden farmaceutische bedrijven voor nieuwe antibiotica.

De recente, westerse herontdekking van fagen betekent niet dat er nu volop onderzoek naar wordt gedaan. De beperkende regelgeving bemoeilijkt dat. Omdat bacteriofagen in de meeste landen - inclusief Nederland en België - geen erkende geneesmiddelen zijn, gebeurt behandeling van patiënten uitsluitend binnen de paar studies die uitgevoerd worden, of, wanneer andere behandelopties ontbreken, onder het Verdrag van Helsinki en als *compassionate use*.

Rinke van den Brink is journalist en schrijver van verschillende boeken over antibioticaresistentie. Hij is ook auteur van de NVMM-uitgave *De kliniek in. Betrokkenen over het ontstaan van het succesvolle Nederlandse antibioticabeleid* (2021).

Toch zijn er genoeg voorbeelden van geslaagde behandelingen van ernstige resistente infecties met bacteriofagen(en ook van therapiefalen). De afgelopen jaren heeft het onderzoek naar fagen en hun medische toepassing een impuls gekregen. Ook in Nederland. Steeds meer wetenschappers, artsen, patiënten en biotechbedrijven zijn ermee bezig. Het programma van wetenschappelijke congressen zoals

de ESCMID Global toont dat ook. Onder druk van de toenemende antibioticaresistentie ontstaan er nieuwe mogelijkheden voor. Dat is zeker geen onbelangrijke ontwikkeling.

Referenties

1. <https://www.mdpi.com/1999-4915/10/2/64#app1-viruses-10-00064>.
2. <https://tinyurl.com/8k4z2rz4>.



Maak kans op een gratis exemplaar van *Virussen als medicijn*

De NTMM-redactie mag een exemplaar van *Virussen als medicijn* weggeven aan de eerste drie inzenders* van het goede antwoord op de vraag:

Welke bacterioloog ontdekte in 1894 als eerste de werking van wat later bacteriofagen zou gaan heten?

Mail uw antwoord en gegevens (naam, woon- of werkadres) aan Rinke van den Brink, e-mail: rinke160855@gmail.com.

*De NTMM-redactieleden zijn uitgesloten van deelname.

Rinke van den Brink, Virussen als Medicijn. Bacteriofagen als wapen tegen infecties en antibioticaresistentie
Uitgeverij De Geus, Amsterdam 2024,
ISBN: 978904454788; prijs: € 22,50
Verschijning: 10 september 2024
<https://www.singeluitgeverijen.nl/de-geus/boek/virussen-als-medicijn/>

PROMOTIES

29 augustus 2024 - E.E. Siddig Francis

Developing and Implementing Molecular Diagnostic Tools for Mycetoma in Sudan

Promotoren: prof. dr. A. Verbon
en prof. dr. A.H. Fahal
Copromotoren: dr. W.W.J. van de Sande
en dr. S.M. Bakhiet
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten. University of Khartoum, Sudan

10 september 2024 - L. Bonci Cavalca

Bioactive Organic Compounds for Sustainable Citrus Canker Management

Promotoren: prof. dr. D.J. Scheffers
en prof. dr. P.J. Deuss
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

10 september 2024 - P. Ribó Molina

Novel infection models for Metapneumovirus-Host interactions

Promotor: prof. dr. R.A.M. Fouchier
Copromotor: dr. B.G. van den Hoogen
Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience

11 september 2024 - R. Stemkens

Towards utilizing the full potential of old – but not outdated – drugs for tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease. A clinical pharmacological perspective

Promotor: prof. dr. R.E. Aarnoutse
Copromotoren: dr. L.H.M. te Brake
en dr. J. van Ingen
Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

16 september 2024 - P. Chakraborty

Bacterial membranes in life and death

Promotoren: prof. dr. D.J. Scheffers
en prof. dr. P. Olinga
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

16 september 2024 - M.L. Verburgh

Weighty Matters in HIV

Promotoren: prof. dr. P. Reiss en
prof. dr. M. van der Valk
Copromotoren: dr. F.W.N.M. Wit en
dr. N.A. Kootstra
Universiteit van Amsterdam/Amsterdam UMC,
afd. Interne Geneeskunde/Infectieziekten

19 september 2024 - A.Z. Mykytyn

SARS Coronavirus 2 Phenotypic Evolution

Promotor: prof. dr. M.P.G. Koopmans
Copromotor: dr. B.L. Haagmans
Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience

23 september 2024 - G.G. Eikelenboom-Boskamp

Regional collaboration in Infection Prevention and Control, Antibiotic Resistance, and COVID-19 in Nursing homes

Promotoren: prof. dr. A. Voss en
prof. dr. H.F.L. Wertheim
Radboud UMC Nijmegen, afd. Afdeling Medische Microbiologie

PROMOTIES (vervolg)

24 september 2024 - E. Beshah

The ears of the hippopotamus: Epidemiology and infectivity of asymptomatic *P. falciparum* and *P. vivax* malaria infections in Ethiopia

Promotoren: prof. dr. J.T. Bousema
en prof. dr. B. Petros
Copromotoren: dr. E. Gadisa en dr. F.G. Tadesse
Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische
Microbiologie.
Addis Ababa University, Ethiopia

24 september 2024 - S.K. Tebeje

Asymptomatic malaria in Ethiopia

Promotoren: prof. dr. J.T. Bousema
Copromotoren: dr. M.M. Jore en dr. F.G. Tadesse
Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische
Microbiologie



nederlandse vereniging voor medische microbiologie

**WE ZIEN JE GRAAG
OP 5 NOVEMBER!**



Wetenschappelijk Najaarscongres NVMM / NVIB

Shifts in infecties na de COVID-19-pandemie

**5 november 2024
Galgenwaard - Utrecht**

Programma en aanmelden: www.nvmm.nl



Te beluisteren via de reguliere podcastkanalen

Dit blad is uitgegeven door
de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
september 2024
www.nvmm.nl