

Proefschrift

Klinische en epidemiologische aspecten van virale infecties, een moleculaire benadering

J. Rahamat-Langendoen

Moleculaire testen zijn een onmisbaar onderdeel van de routinediagnostiek in een microbiologisch laboratorium, vooral op het gebied van de klinische virologie. De technische ontwikkelingen op dit gebied gaan snel. Binnen enkele uren kunnen meerdere virussen tegelijk in één gevoelige laboratoriumtest worden aangetoond. Dit roept ook vragen op met betrekking tot de klinische toepasbaarheid van deze moleculaire testen. Wat betekent de uitslag voor de zorg rondom een patiënt, niet alleen voor de behandeling en aanvullende diagnostiek, maar ook voor maatregelen ter voorkoming van verdere verspreiding van deze virussen. De gepresenteerde studies in dit proefschrift richten zich op de voordelen van moleculaire diagnostische methoden voor de directe patiëntenzorg en voor infectiepreventie bij onder andere respiratoire en enterale virusinfecties.

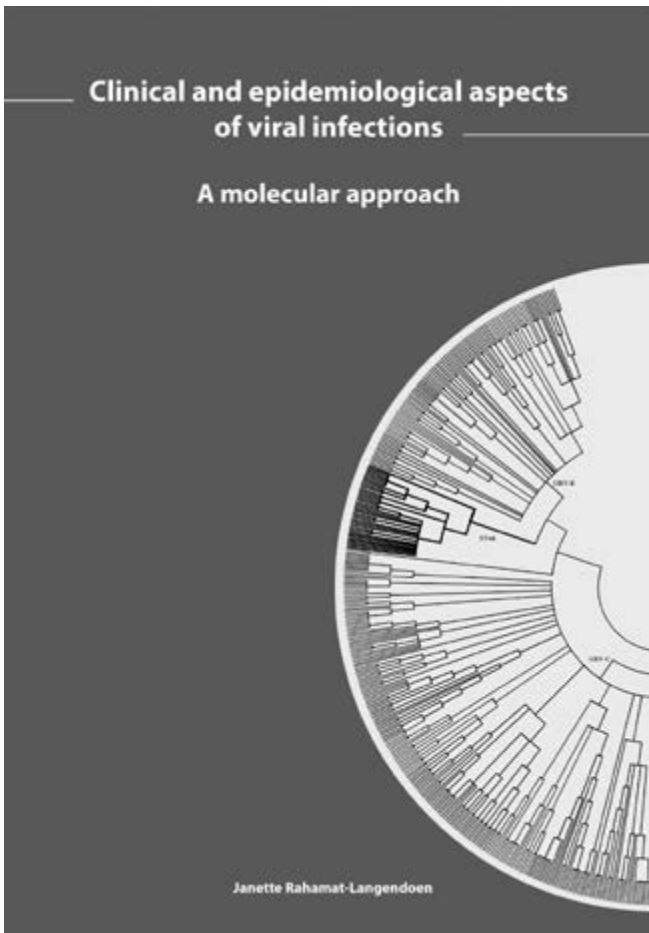
De voordelen van moleculaire diagnostische methoden zijn driedelig. Ten eerste kan het gebruik van moleculaire testen de zorg rondom patiënten met tekenen van een infectie verbeteren. Een snelle diagnose van een virale infectie voorkomt de inzet van onnodige extra diagnostiek (laboratoriumonderzoek, beeldvorming), maakt het mogelijk empirisch gestarte antibiotische therapie te staken, eventueel antivirale therapie te starten en kan ook zorgen voor een verkorting van de ligduur in het ziekenhuis. Ten tweede maakt een tijdige detectie van een virus het mogelijk adequaat en snel maatregelen te treffen ten behoeve van infectiepreventie in het ziekenhuis om zo een verdere verspreiding van een virus te voorkomen. Typering van virussen helpt om mogelijke transmissieroutes van virussen in het ziekenhuis te begrijpen, zodat infectiepreventie maatregelen juist daar kunnen worden ingezet waar ze het grootste effect hebben in het stoppen van een verdere verspreiding. Als laatste spelen moleculaire methoden een belangrijke rol in de openbare gezondheidszorg. Moleculaire technieken maken een meer gedetailleerde surveillance van virale pathogenen mogelijk. Ook zijn moleculaire technieken belangrijk bij de identificatie en detectie van nieuw opkomende virussen zoals MERS-Coronavirus.

Voordelen van moleculaire diagnostische methoden voor de patiëntenzorg

In dit proefschrift worden de voordelen van moleculaire technieken in het verklaren van ziekte beschreven aan de hand van studies naar enterovirus 68 (EV68), rhinovirus (HRV) en influenzavirus.

De laatste jaren, inclusief 2014, staat EV68 in de belangstelling als oorzaak van uitbraken van respiratoire infecties waarbij de ernst van de ziekte varieert van asymptomatisch dragerschap tot aan ernstige respiratoire ziekte met een opname in het ziekenhuis als gevolg. Door het gebruik van moleculaire testen is de detectie van EV68 in respiratoir materiaal vergemakkelijkt, waardoor het mogelijk wordt klinische ziektebeelden beter te begrijpen, zoals wordt geïllustreerd door de toename van respiratoire infecties veroorzaakt door EV68 in het najaar van 2010 in het noorden van Nederland. Typering van EV68 met behulp van sequentieanalyse liet zien dat er sprake was van 2 fylogenetische clusters, wat suggereert dat variatie in sequenties mogelijk heeft bijgedragen tot de plotse toename van EV68-infecties.

De detectie van HRV is sterk gestimuleerd door de ontwikkeling van gevoelige moleculaire testen, waarbij tevens duidelijk werd dat HRV een enorme genetische diversiteit kent met meer dan 150 beschreven serotypes. In een studie onder kinderen opgenomen in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) hebben we de relatie bestudeerd tussen de detectie van HRV en klinische symptomatologie, patiëntkenmerken en antibioticagebruik. HRV was het meest frequent gedetecteerde virus in respiratoire materialen gedurende een periode van 15 maanden. De detectie van HRV was geassocieerd met de aanwezigheid van chronische longaandoeningen (astma, aangeboren longafwijkingen). Deze kinderen hadden significant meer klachten van hoesten en benauwdheid met daarbij een hogere zuurstofbehoefte vergeleken met kinderen zonder HRV. De gedetecteerde HRVs zijn getypeerd waarbij species van het genotype HRV-A en HRV-C de meerderheid vormden. De data lieten geen verband zien tussen species en klinische symptomatologie, hoewel HRV-B meer geassocieerd was met een verhoogde zuurstofbehoefte. Antibiotica werden bij meer dan de helft van de patiënten



Clinical and epidemiological aspects of viral infections, a molecular approach

Rijksuniversiteit Groningen

ISBN 978-90-367-7107-8

Auteur: Janette Rahamat-Langendoen

Promotores: prof. dr. H.G.M. Niesters, prof. dr. E. Hak

Co-promotor: dr. E.H. Schölvink

voorgescreven, ongeacht de uitkomst van virale diagnostiek. Het voorschrijven van antibiotica was sterk geassocieerd met de klinische diagnose pneumonie en hing niet samen met de uitkomst van het bacteriële kweekonderzoek of de aanwezigheid van een onderliggend lijden. Deze data suggereren dat voor de behandelaar klinische symptomen wellicht belangrijker zijn in de afweging om antibiotische therapie voor te schrijven dan microbiologische diagnostiek en patiëntkenmerken.

In 2009 verspreidde een nieuwe variant van influenza A H1N1 zich snel over de hele wereld, resulterend in de eerste influenzapandemie van de 21^e eeuw. Historisch gezien wordt ook influenza in het eerste postpandemische influenzaseizoen vaak gekenmerkt door een hoge morbiditeit en mortaliteit. De in dit proefschrift gepresenteerde studie vergelijkt de in het UMCG opgenomen patiënten met normale seizoensgriep (2007-2009) met patiënten met pandemische influenza (2009-2010) en patiënten met postpandemische influenza (2010-2011). Er werden veel overeenkomsten gezien in de ernst van ziekte, patiëntkenmerken en klinische uitkomsten bij patiënten in de verschillende influenzaseizoenen. Het aantal patiënten dat moest worden opgenomen met influenza was in het postpandemische seizoen gelijk aan het aantal tijdens de pandemie. Oseltamivir als antiviraal middel werd

veel vaker gebruikt tijdens de pandemie en het postpandemische seizoen, maar leidde niet tot meer oseltamivirresistentie (gedetecteerd met behulp van sequentieanalyse). Hoewel klinische en epidemiologische data suggereerden dat het influenzavirus zelf de meest waarschijnlijke oorzaak was van de respiratoire ziekte, werd meer dan tweederde van de patiënten behandeld met antibiotica.

Voordelen van moleculaire diagnostiek voor infectiepreventie

Het gebruik van virustypering bij de surveillance van (nosocomiale) virale infecties en in infectiepreventie is nog geen gemeengoed. Het wordt tot op heden vooral gebruikt om achteraf te begrijpen hoe transmissie tijdens een uitbraak is verlopen. De toegevoegde waarde van virustypering bij de detectie van clusters van patiënten wordt beschreven aan de hand van studies naar influenzavirus en HRV. Door het combineren van epidemiologische data met informatie gebaseerd op sequentie-analyse van gedetecteerde influenzavirussen konden verschillende clusters van nosocomiale infecties worden geïdentificeerd. Sommige daarvan zouden op basis van alleen de epidemiologische data niet zijn gevonden.

Ook in de studie onder kinderen opgenomen in het UMCG bleek een nosocomiale transmissie frequent op te treden. Bijna een kwart van de HRV-infectie bij de opgenomen kinderen was in het ziekenhuis opgelopen. Op basis van fylogenetische analyse konden meerdere clusters van identieke HRV-sequenties worden aangetoond; in meer dan 25% van deze clusters was ook de epidemiologische informatie suggestief voor een nosocomiale transmissie van HRV.

Om de factoren die een nosocomiale transmissie van HRV kunnen beïnvloeden beter te begrijpen is een stochastisch mathematisch transmissiemodel gemaakt. Dit model werd gebruikt om de invloed van patiënt-op-patiënttransmissie, de introductie van HRV door bezoekers en ziekenhuispersoneel en de infectiepreventiemaatregelen op de hoeveelheid nosocomiale HRV-infecties te bepalen. Berekeningen gebaseerd op dit model lieten zien dat infectiepreventie-maatregelen, die een combinatie waren van algemene en HRV-specifieke maatregelen, zorgden voor een halvering van nosocomiale HRV-infecties, vooral door een afname in patiënt-op-patiënt-transmissie. Een verdere reductie van het aantal nosocomiale HRV-infecties zou te bewerkstelligen zijn door het zo kort mogelijk maken van de tijd tussen eerste symptomen van respiratoire infectie en de start van de isolatie. Dit zou kunnen worden gerealiseerd door bijvoorbeeld de inzet van snelle point-of-care testen. Wanneer alle patiënten met een HRV-infectie meteen bij de eerste ziektedag in isolatie zouden worden gelegd, zou echter nog steeds een aanzienlijk aantal nosocomiale HRV-infecties ontstaan. Dit is toe te schrijven aan de introductie van HRV in het ziekenhuis door bronnen ander dan geïnfecteerde patiënten, zoals bezoekers en ziekenhuispersoneel. In het UMCG zou, gebaseerd op het model, circa 80% van de nosocomiale HRV-infecties toe te schrijven zijn aan deze introductie van buitenaf. Dit maakt duidelijk dat infectiepreventiemaatregelen niet alleen gericht moeten zijn op de geïnfecteerde patiënt, maar dat de focus ook moet worden gelegd op bezoekers en ziekenhuispersoneel. Deze studie illustreert hoe het combineren van

epidemiologische data met mathematische modelleringstechnieken het mogelijk maakt nosocomiale transmissie van virussen beter te begrijpen.

In dit proefschrift laten we verder het voordeel zien van het aanleveren van typeringsinformatie op het moment dat er een uitbraak is, meteen volgend op de detectie van, in dit geval, norovirus. We beschrijven een noroviruspseudo-uitbraak op een kinderoncologie afdeling. Karakterisering van het virus was voor 5 van de 7 patiënten bekend binnen een week na de melding van de eerste patiënt. Vier verschillende genotypen werden aangetoond, wat suggestief was voor verschillende onafhankelijke introducties van buitenaf in plaats van een voortgaande interne nosocomiale transmissie van het norovirus. Op basis van deze aanvullende informatie is besloten niet over te gaan tot het sluiten van de afdeling om een verdere transmissie te voorkomen, maar om de al ingestelde intensieve infectiepreventiemaatregelen te handhaven. Tijdens de uitbraak werd bekend dat ook personeel en bezoekers gastro-intestinale klachten hadden, wat opnieuw het belang duidelijk maakt van de rol van personeel en bezoekers in nosocomiale transmissie van virussen. Het toevoegen van *real-time* typeringsinformatie aan de klassieke epidemiologische methode van clustering in plaats, tijd en persoon, levert juist essentiële informatie op voor een beter begrip en een adequate controle van nosocomiale transmissie van norovirusinfecties. Concluderend kan worden gesteld, dat moleculaire diagnostische methoden een stevige positie hebben verworven in de klinische virologie. De waarde van een snelle, accurate diagnose voor de patiëntenzorg en de infectiepreventie in het ziekenhuis wordt de

laatste jaren steeds duidelijker. Door een snelle en accurate diagnose helpen moleculaire testen bij het verklaren van ziekte. Dit kan het klinisch handelen rondom een patiënt positief beïnvloeden: juiste antivirale therapie kan worden voorgeschreven, onnodige antibiotische therapie kan worden gestopt en aanvullende laboratoriumtesten en diagnostiek kunnen worden verminderd. Daarnaast zijn moleculaire methoden van belang in het begrijpen van transmissie van virussen in het ziekenhuis, informatie die als input kan dienen voor een adequaat beleid rondom infectiepreventie.

Om de impact van snelle en accurate moleculaire testen op alle aspecten van de patiëntenzorg goed te kunnen bepalen, zijn kosteneffectiviteitsstudies noodzakelijk: wegen de voordelen van moleculaire testen voor de patiëntenzorg en de infectiepreventie op tegen de kosten van het uitvoeren van de testen? Daarnaast is educatie van medisch personeel over het juiste gebruik van moleculaire testen en een juiste interpretatie van de uitslagen cruciaal om tot een optimale integratie van moleculaire diagnostische methoden in de klinische patiëntenzorg te komen.

Auteur

J.Rahamat-Langendoen, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentie

janette.rahamat-langendoen@radboudumc.nl