



Anke Bruns, internist-infectioloog/
hematoloog UMC Utrecht

**Betere zorg door integratie
deelspecialismen**

Abdullah Mohammed Said Al Hatmi, PhD
Postdoc researcher at CBS-KNAW

**Ground-breaking research of
Fusarium species**



Anke Bruns
internist-infectioloog/ hematoloog UMC Utrecht

BETERE ZORG DOOR INTEGRATIE DEELSPECIALISMEN

Zij maakte het mee in de Harvard Medical School te Boston, USA: geïntegreerde zorg voor immuungecompromitteerde patiënten met een levensbedreigende infectie. Hematologen, infectiologen, microbiologen en virologen werken er nauw samen om snel en adequaat de vereiste therapie in te zetten, zonder tijdverlies door onderlinge verwijzingen en met behulp van een compacte overlegstructuur. Het inspireerde haar om ook in Nederland een dergelijk systeem op te zetten, te beginnen in Utrecht.

Anke Bruns deed in 2009 en 2010 vanuit het UMC Utrecht promotie-onderzoek 'Genetics of sepsis and pneumonia' aan de Northwestern University in Chicago. Daarna werkte zij als AIOS Interne Geneeskunde in Amersfoort en Utrecht en rondde zij in het UMC Utrecht zowel het fellowship Infectieziekten als de

In Nederlandse ziekenhuizen
werken specialisten nogal gescheiden
van elkaar

fellowopleiding Hematologie af. Momenteel is zij staflid Infectieziekten in het UMCU, maar omdat zij ook hematoloog is, kan zij vanuit een dubbele basis de samenwerking en integratie tussen deze twee specialismen tot stand brengen. En hoewel de zorgsystemen in Amerika en Nederland sterk van elkaar verschillen, vormt het model in Boston daarvoor de blauwdruk.

Geïntegreerde zorg is beter en leuker

Anke Bruns: 'De Nederlandse zorg is van hoog niveau, dat is het probleem niet. Maar je moet altijd bekijken of het nog beter kan. En volgens mij is dat het geval bij de behandeling van immuungecompromitteerde patiënten die een ernstige infectie kunnen oplopen. Bij

de behandeling van dergelijke infecties zijn verschillende medici betrokken: de behandelend arts (zoals een hematoloog, longarts, nefroloog of cardioloog), een infectioloog, maar zo nodig ook: een microbioloog, viroloog en apotheker. In Nederlandse ziekenhuizen werken deze specialisten nogal gescheiden van elkaar.

Dankzij integratie van specialismen wordt de zorg beter

Zij roepen elkaars consult in, moeten afwachten wanneer dat wordt uitgevoerd en moeten zoeken naar een moment om te overleggen. Dat kost tijd en leidt niet zelden tot ongemak: men belt elkaar op ongelegen momenten of moet van de ene afdeling naar de andere lopen. In Boston zag ik hoe dat beter kan worden georganiseerd. Daar gaan hematoloog en infectioloog samen naar de patiënt toe, overleggen ter plekke en nemen zo mogelijk meteen een beslissing. Als zij voor die beslissing toch nog overleg willen plegen met een collega, dan wordt dat ondersteund met een eenvoudig technisch hulpmiddel, vergelijkbaar met lichtschermen op treinstations. Alle betrokken specialisten zijn via een badge met het scherm verbonden, zodat je kunt zien waar zij zich bevinden en of zij in gesprek zijn met een patiënt of collega. Daardoor kan men elkaar snel vinden en wordt er niet onnodig ingebroken tijdens een consult. Zo stoort men elkaar niet en ondersteunt men elkaar optimaal. Dankzij deze integratie van specialismen wordt de zorg beter, efficiënter en patiëntvriendelijker. Allemaal dingen die wij met z'n allen graag willen.'

Hoe noodzakelijk is een BAL?

De meest bedreigende infecties bij hematologische patiënten treden op na stamceltransplantatie en intensieve chemotherapie. Door de verminderde afweer van de patiënt kunnen bacteriële en virusinfecties zoals hepatitis, tuberculose en tropische infecties opnieuw worden geactiveerd. Maar het meest bedreigend zijn schimmelinfecties, zoals aspergillose, mucormycose en pneumocystose. Anke Bruns: 'Als een immuungecompromitteerde patiënt vijf dagen koorts heeft, neutropen is, en er zijn maar de geringste aanwijzingen voor een schimmelinfectie, dan starten wij meteen een antimycotische behandeling, ongeacht of we weten welke schimmel de oorzaak is. Om de diagnose zo zeker mogelijk te stellen, voert de longarts vervolgens een BAL uit. Dat is behoorlijk belastend voor de patiënt, maar wij hebben het materiaal nodig om te kunnen bepalen of er sprake is van een schimmel die resistent is tegen azolen. Het merkwaardige is, dat men dit in de VS niet doet. Daar wordt hoogst zelden een BAL uitgevoerd. Men is er daar van overtuigd dat in de VS geen azolenresistentie voorkomt. Ik betwijfel dat, maar je ziet dus dat men in de praktijk toe kan zonder een BAL uit te voeren. Althans in Amerika.'

Snelheid van handelen cruciaal

Anke Bruns: 'Begrijp me goed, ik verheerlijk de

Amerikaanse zorg niet. In Boston zag ik weliswaar een zeer adequate samenwerking in acute situaties, maar buiten die momenten staan artsen er betrekkelijk alleen voor. In Nederland heb je wat dat betreft over de gehele linie meer overlegmogelijkheden. Waar het mij om gaat is: de snelheid van handelen. Als je kijkt naar de kritische succesfactoren bij het behandelen van bijvoorbeeld hematologische schimmelinfecties, dan zijn dat: snel herkennen van de symptomen, meteen een HRCT scan maken en snel een behandeling starten. Hoe eerder de behandeling wordt ingezet, hoe groter de genezingskans. Dat kunnen wij optimaliseren door de samenwerking te stroomlijnen, bijvoorbeeld zoals in Boston. Daarmee zijn wij hier in het UMCU volop bezig. Bij de behandeling van Aspergillus infecties gaat het al heel goed; bij andere infecties, ook buiten de hematologie, kunnen wij nog winst boeken. Daarom wil ik proberen met bijvoorbeeld longartsen, cardiologen en nefrologen een samenwerking op te zetten zoals met de hematologen. Wij moeten niet alleen een antwoord hebben op acute infecties bij immuungecompromitteerde patiënten, maar we moeten ook adequate profylaxe bieden tegen virusreactivaties en een vaccinatieprogramma aanbieden aan patiënten die het ziekenhuis hebben verlaten en hun leven

Hoe eerder de behandeling wordt ingezet, hoe groter de genezingskans

weer oppakken met een immuunsysteem dat door de behandeling als het ware is uitgewist. Daarom zijn wij hier een vaccinatiepoli aan het inrichten. Ik ben ervan overtuigd dat door dit soort organisatorische maatregelen de behandeling van ernstige infecties bij immuungecompromitteerde patiënten op een hoger niveau kan worden gebracht.'

Colofon

Deze publicatie is mede mogelijk gemaakt door Gilead Sciences Netherlands B.V., Viñoly Tower, Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam
T +31 (0) 20 718 3650, **F** +31 (0) 20 718 3651,
E gileadnl@gilead.com, **I** www.gilead.com

De opgenomen artikelen geven uitsluitend de mening van de auteur(s) weer. De uitgever en sponsor zijn niet verantwoordelijk voor de weergegeven meningen, noch delen zij die noodzakelijkerwijs. Raadpleeg bij het voorschrijven van geneesmiddelen altijd de registratietekst. Reacties kunnen worden gericht aan de uitgever.

Broca & Wernicke B.V.,
 Amsterdamsestraatweg 24,
 1391 AB Abcoude.

131/NL/16-08/NPM/1459





Abdullah Mohammed Said Al Hatmi, PhD
Postdoc researcher at CBS-KNAW Fungal Biodiversity
Centre Utrecht

GROUND-BREAKING RESEARCH OF *FUSARIUM* SPECIES

On 21 December 2016 Abdullah Al Hatmi obtained his doctorate at University of Amsterdam with his thesis 'Phylogeny, diagnostics and antifungal susceptibility of clinically relevant *Fusarium* species'. It is a special thesis, as it has been rewarded as the best mycology thesis in The Netherlands in 2015/2016. Al Hatmi has been working in The Netherlands for 4 years, recently in Utrecht, researching for new diagnostic techniques and antimycotic therapies. Before moving to our country he studied in Wales, his native Oman, Sydney, Beijing and Paris.

Fusarium fungi mainly exist in plants and grains, but some species can also affect the human body, causing skin lesions, nail disorders, fever or eye problems. But they are life-threatening in immunocompromised patients, who risk to be infected through inhalation, thus affecting the lungs and spreading all over the body. Because of this clinically relevant background Al Hatmi tried to identify the *Fusarium* species that may cause major problems in human patients and to find novel strategies on how to handle these fungi.

Testing the tests

The first step in Al Hatmi's research was: the taxonomy of clinical relevant *Fusarium* species. Using the analysis of gene sequences, he discovered that the TEF1 alpha-gene can be used as a characteristic for pathogenic *Fusarium* species. But also the markers TOP1 and PGK turned out to be characteristic, and these markers are easier to use. With these techniques Al Hatmi identified 3 common pathogenic species complexes in humans: *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum* and *Fusarium fujikuroi*. As gene analysis is fairly complicated and expensive in a clinical setting, Al Hatmi evaluated two already existing

tests, i.e. MALDITOF MS (matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry) and AFLP (amplification fragment length polymorphism) to be used in *Fusarium* species and probably in other fungi. This was the first time MALDITOF MS was evaluated in *Fusarium* identification; it is usually used for identification of bacteria. The test seems to be very promising, though the results will depend on database data, which are restricted at the moment. With the AFLP method a differentiation between species and genotypes can be performed, which is important in identifying outbreaks of hospital infections and genotyping.

The last step in the research was: testing the efficacy of existing antimycotic therapy in fusarioses.

Watch out for *Fusarium solani*

In human patients 74 lineages of *Fusarium* seem to be pathogenic, most frequently *Fusarium solani* (40-60%). For clinical diagnosis symptoms are not specific, so MALDITOF MS can be helpful. This technique has a great deal of advantages: it requires a minimum of collected materials, results will show within 30 minutes, and the test is relatively cheap. But the quality of the test results depends on the database for comparison. The current database is too small, so more data need to be added. Al Hatmi: 'The MALDITOF test is cheap, but the machine to perform the test is quite expensive. The users are developing databases, but these are too small at the moment. We need a centralised database like Genebank, that has a lot of data about the TEF1 alpha gene, but not about MALDITOF'.

Therapy needed

Al Hatmi tested the susceptibility of *Fusarium* species for the usual antimycotics. Some are moderately susceptible, but most are resistant. This may turn out to be a significant threat in modern clinical conditions. Hence Al Hatmi continues his research not only in the field of new diagnostic techniques, but also in the development of new antimycotic drugs and probably in the combination of existing antimycotics.

According to Prof. Sybren de Hoog principal investigator of medical mycology at the CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre, it is surprising that human *Fusarium* infections have been known only since 1956. They are actually very common on skin and nails, probably overlooked for a long time, while emerging systemic infections are probably due to the increase of susceptible patient populations (leukemia, transplant). According to Dr Jacques Meis, consultant clinical microbiologist at the Canisius Wilhelmina hospital, the effective treatment of human *Fusarium* infections is almost impossible when the underlying haematologic disease is not successfully brought into remission.

Promotores: Prof. dr. G.S. de Hoog (UvA) and Prof. dr. S.B.J. Menken (UvA). Co-promotor: Dr. J.F.G.M. Meis (CWZ Nijmegen)