



Het microbioom als target voor behandeling

J. de Wit¹, J.E.E. Totté², S.G.M.A. Pasmans³

Het menselijk lichaam is gekoloniseerd met een diversiteit aan micro-organismen, waaronder bacteriën, virussen, schimmels en gisten. Het microbioom bevindt zich op verschillende plekken van het lichaam, waarbij de samenstelling aan micro-organismen uniek is per locatie. De micro-organismen bevinden zich niet alleen aan de oppervlakte, maar ook in het lichaam waar ze interacties aangaan met humane cellen en een belangrijke rol in fysiologische processen hebben. De afgelopen jaren is er toenemende interesse in het humane microbioom in relatie tot verschillende ziektes, waaronder constitutioneel eczeem (CE).

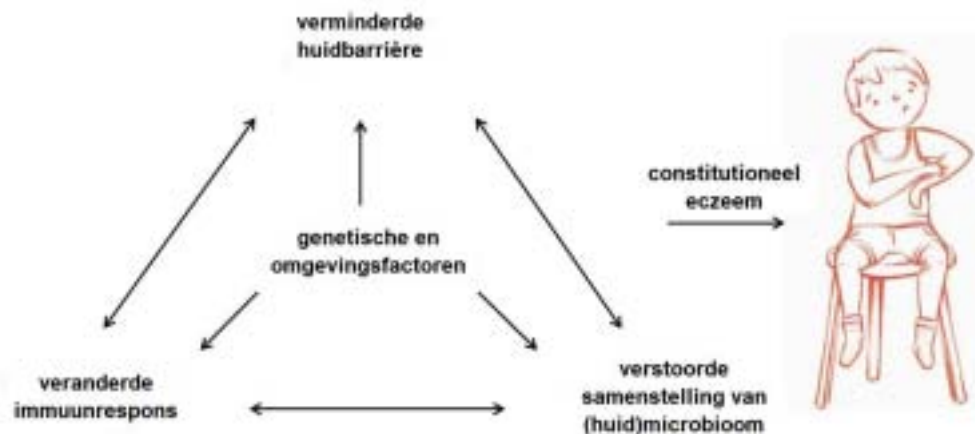
CE is een chronische inflammatoire ziekte gekarakteriseerd door eczematuze laesies en intense jeuk. De klinische presentatie en locatie van de laesies zijn onder andere gerelateerd aan de leeftijd van de patiënt. Ernstig CE is tevens vaak geassocieerd met andere atopische manifestaties, zoals voedselallergie, astma en hooikoorts. Het brede spectrum aan manifestaties en het wisselend beloop maken van CE een heterogene ziekte, waarbij de inflammatie niet is beperkt tot de huid.

De pathofysiologie van CE wordt gekarakteriseerd door drie belangrijke componenten: een verminderde huidbarrière, een veranderde immuunrespons en wijzigingen in het microbioom (figuur). De huidbarrière en immuunrespons in CE zijn al uitgebreid bestudeerd. [1,2] Tegenwoordig wordt overgroei van *Staphylococcus (S.) aureus* op zowel de lesionale (70%) als niet-lesionale (39%) huid tezamen met een verminderde diversiteit van de commensale huidmicrobiota ook als belangrijk kenmerk van CE beschreven. [3,4] Ondanks dat deze associatie niet direct

op een oorzakelijk verband wijst, suggereert het dat dysbiose in het huidmicrobioom mogelijk een rol speelt bij verergering van inflammatie. Zowel het genotype van de bacteriesoort als onderliggende genetische en omgevingsfactoren van de gastheer zouden hier een rol in kunnen spelen. [5,6] Hoewel minder beschreven, lijken ook veranderingen in andere stafylokokken, genera (*Cutibacterium*) en schimmels (*Malassezia*) onderdeel van de dysbiose zoals aanwezig in CE. [7]

Ondanks dat de rol van het microbioom in CE nog niet volledig ontrafeld is, wordt het steeds evidenter dat alle drie de componenten; huidbarrière, immuunsysteem en microbioom, betrokken zijn bij het gebalanceerde ecosysteem zoals aanwezig in de gezonde huid.

Inflammatie is mogelijk een gevolg van een disbalans in dit ecosysteem, waarbij de initiële trigger elk van de pijlers kan omvatten en leidt tot een vicieuze cirkel met uiteindelijk chronische inflammatie.



Figuur. Ziektemodel van constitutioneel eczeem.

Overgenomen uit Totté JEE. "Het microbioom en de humane immuunrespons bij constitutioneel eczeem: op zoek naar aangrijpingspunten voor geïndividualiseerde behandelstrategieën." Illustratie door Marloes van Loon.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Aios medische microbiologie, afdeling Medische Microbiologie, UMC Utrecht

³ (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie-Centrum voor Kinderdermatologie, Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

De neus is eveneens een belangrijke niche voor micro-organismen in CE en wordt beschouwd als reservoir voor zelfbesmetting en bacteriële verspreiding naar de huid. 62% van de patiënten met CE is gekoloniseerd met *S. aureus* in de neus en nasale kolonisatie met *S. aureus* op jonge leeftijd is geassocieerd met het ontstaan van CE op latere leeftijd. [4,8] Daarnaast is bekend dat de samenstelling van zowel het neus- als huidmicrobioom is geassocieerd met de ernst van CE. [9] Echter, meer onderzoek is nodig om te bepalen of de neus ook een relevant target voor behandeling kan zijn.

S. aureus lijkt een rol te spelen in de verergering van CE, ook in niet-geïnfecteerd CE. Informatie over de aan- of afwezigheid van *S. aureus* kan helpen in de overweging om met behandeling aan te grijpen op het huidmicrobioom, in aanvulling op de huidbarrière (emolliëns) en anti-inflammatoire behandeling. Op dit moment vermeldt de Nederlandse CE-richtlijn dat antimicrobiële behandeling alleen dient te worden gestart in het geval van koorts, hoge stafylokokkenload of klinisch geïnfecteerd CE, aangezien klinische studies met korte interventieperioden geen toegevoegde waarde van anti-stafylokokkenbehandeling op niet-geïnfecteerd eczeem toonden. [10] Deze antimicrobiële behandelingen kunnen bestaan uit antibiotica, povidonjodiumscrubs, chloorhexidine of chloorbaden. Desalniettemin kunnen behandelingen toegespitst op het microbioom nog steeds veelbelovend zijn aangezien een

langdurige interventie mogelijk nodig is om het ecosysteem van de huid te herstellen. [11] Echter, antibiotica staat langdurige behandeling niet toe gezien het risico op resistentie en invloed op de commensale microbiota.

Verskillende nieuwe (niet-antibiotische) behandelstrategieën die aangrijpen op het microbioom zijn in ontwikkeling. Deze strategieën richten zich enerzijds op verbetering van de microbiële dysbiose met behulp van nuttige micro-organismen (probiotica) en anderzijds op het doelgericht aangrijpen van één pathogene soort. [12,13] Als voorbeeld hiervan zijn momenteel vaccins en monoclonale antistoffen in ontwikkeling die *S. aureus*-toxinen, zoals α -toxin, neutraliseren. [14] Ook is er toenemende interesse in het gebruik van bacteriofagen of bacteriofaag endolysinen als antimicrobiële behandeling.

Vele vraagstukken omtrent de pathogenese van CE zijn nog onbeantwoord. Mogelijk wijst toekomstig onderzoek uit welke micro-organismen betrokken zijn bij CE, wat het mechanisme is waarop het microbioom interactie heeft met de huidbarrière en het immuunsysteem en op welke manier microben inflammatie kunnen veroorzaken.

De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Constitutioneel eczeem (CE) is een chronische inflammatoire ziekte, waarbij de pathogenese wordt gekarakteriseerd door een verminderde huidbarrière, een veranderde immuunrespons en een verstoorde samenstelling van het huidmicrobioom (dysbiose). Ondanks dat de rol van het microbioom in CE nog niet volledig ontrafeld is, lijkt een disbalans tussen de drie componenten betrokken te zijn bij het ontstaan van CE. Hierin kan de initiële trigger elk van de pijlers omvatten. Informatie over de bacteriële samenstelling op de huid kan bijdragen aan de overweging om met behandeling hierop aan te grijpen, in aanvulling op de huidbarrière (emolliëns) en anti-inflammatoire behandeling. Echter, antibiotica staat langdurige behandeling niet toe gezien het risico op resistentie en invloed op de commensale microbiota. Er zijn verschillende nieuwe (niet-antibiotische) behandelstrategieën in ontwikkeling die aangrijpen op het huidmicrobioom. Deze strategieën richten zich enerzijds op herstel van de microbiële dysbiose met behulp van nuttige micro-organismen en anderzijds op het doelgericht aangrijpen van één pathogene soort.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – microbioom – *Staphylococcus aureus* – doelgerichte therapie

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory disease, of which the pathogenesis is characterized by a reduced skin barrier, an altered immune response and dysbiosis of the skin microbiome. Although the role of the microbiome in AD is not fully unraveled, an imbalance between the three components seems to be involved in development of AD, in which the initial trigger could include any of the factors. Information about the bacterial composition of the skin may contribute to deciding on antimicrobial treatment, in addition to skin barrier (emollient) and anti-inflammatory treatment. Nonetheless, long-term treatment with antibiotics can induce resistance and can influence the commensal microbiota. Therefore, several new (non-antibiotic) treatment strategies that target the skin microbiome are being developed. These strategies include recovery of microbial dysbiosis using beneficial microorganisms and, on the other hand, targeting single pathogenic species.

KEYWORDS

atopic dermatitis – microbiome – *Staphylococcus aureus* – targeted therapy

CORRESPONDENTIEADRES

Jill de Wit

E-mail: j.dewit.1@erasmusmc.nl