



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Risk factors and new markers of pulmonary fungal infection**

Boer, M.G.J. de

### **Citation**

Boer, M. G. J. de. (2011, March 15). *Risk factors and new markers of pulmonary fungal infection*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16623>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/16623>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# Chapter 10

**NEDERLANDSE SAMENVATTING**



## Inleiding

Ten gevolge van de toepassing van orgaan- en stamceltransplantatie als behandeling voor ziekten waarvoor eerder geen therapeutische opties meer bestonden, neemt het aantal personen met een ernstig in kwaliteit verminderd afweersysteem wereldwijd toe. De aantasting van het afweersysteem wordt bij deze patiënten veroorzaakt door de medicatie die wordt toegediend ter voorkoming van afstoting van het getransplanteerde orgaan of door de behandeling met intensieve chemotherapie voorafgaand aan stamceltransplantatie. Hierdoor ontstaat gedurende langere tijd een verhoogde vatbaarheid voor infecties. In een dergelijke situatie kunnen complicerende infecties ook veroorzaakt worden door zogenaamde opportunistische pathogenen. Dit zijn micro-organismen die alleen in staat zijn om ziekte te veroorzaken als het immuunsysteem ernstig is verzwakt.

De in dit proefschrift beschreven studies gaan over het optreden van opportunistische schimmelinfecties van de longen na transplantatie. Deze infecties gaan gepaard met een hoge sterfte. In West-Europa zijn *Pneumocystis jirovecii* (box 1) en *Aspergillus* soorten (box 2) de meest voorkomende verwekkers van een dergelijke infectie. Welk type schimmelinfectie zich voordoet - en op welk tijdstip - wordt grotendeels bepaald door de aard van onderliggende aandoening en de voorafgaande behandeling van de patiënt. Deze twee factoren bepalen namelijk zowel de aard als de ernst van de ontstane gebreken in het afweersysteem. In geval van uitschakeling van de door T-lymfocyten gegenereerde afweerrespons is de patiënt vooral vatbaar voor het ontwikkelen van een pneumonie (longontsteking) veroorzaakt door *Pneumocystis jirovecii*. Bij langer durende afwezigheid van neutrofiële granulocyten (een subtype witte bloedcellen) treden vooral longinfecties op met *Aspergillus* als verwekker.

### Box 1 *Pneumocystis*

Het micro-organisme *Pneumocystis* werd gedurende lange tijd na zijn beschrijving (in ratten) door Delanoe & Delanoe in 1912, geassocieerd als een protozoa. Pas kort na de 2<sup>e</sup> wereldoorlog ontdekten artsen dat *Pneumocystis* in staat was tot het veroorzaken van een ernstige interstitiele longontsteking bij mensen met een verstoorde afweer (door bijvoorbeeld ernstige ondervoeding, of chemotherapie of orgaantransplantatie). Ten gevolge van de HIV-epidemie, en de daarmee samenhangende stijging van het aantal patiënten met een *Pneumocystis pneumoniae*, kwam het onderzoek in een stroomversnelling. Er bestaan meerdere soorten *Pneumocystis*, en elk afzonderlijke soort heeft zijn eigen gastheer. De soort die longontsteking bij de mens veroorzaakt was voorheen bekend als *Pneumocystis carinii* of *Pneumocystis carinii f. sp. hominis*, maar is recent omgedoopt tot *Pneumocystis jirovecii*. Het bleek ondermeer dat *Pneumocystis jirovecii* ook de longen kan 'koloniseren' van gezonde personen zonder evident ziekte te veroorzaken. Alleen in geval van het dysfunctioneren van de T-lymfocyt gerelateerde immuniteit kan een ernstige interstitiele longontsteking ontstaan. Op basis van DNA-analyse en op grond van met elektronenmicroscopie nieuw ontdekte morfologische kenmerken van *Pneumocystis* worden *Pneumocystis* soorten momenteel geassocieerd als schimmels.

**Box 2. *Aspergillus* en 'invasieve aspergillose'**

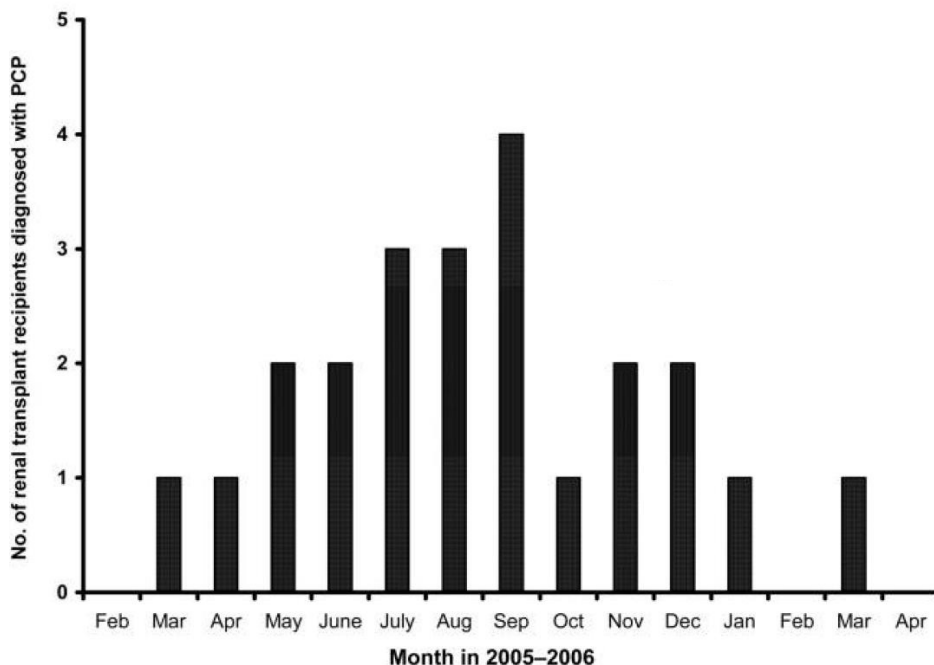
De term 'invasieve aspergillusinfectie' verwijst naar weefselinvasie door de filamenteuze schimmel *Aspergillus*. Er bestaan diverse ondersoorten, waarvan *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* en *A. terreus* het meest frequent verantwoordelijk zijn voor ziekte bij de mens. *Aspergillus* is wereldwijd op grote schaal aanwezig in de bodem, in voedsel en in vochtige omgevingen. De sporen (conidia) worden verspreid via de lucht en kunnen na inademing direct aanleiding geven tot verschillende aandoeningen van de luchtwegen. Invasieve infecties van de longen komen echter alleen voor bij patiënten met een ernstig gestoord functioneren (of bij afwezigheid-) van de witte bloedcellen, in het bijzonder de neutrofiële granulocyten. De longen of het KNO-gebied zijn de primaire locatie van de infectie (in 90-95% van alle gevallen). Via de bloedsomloop kan *Aspergillus* dissemineren naar andere organen, met name ook naar de hersenen.

De erkenning als één van de belangrijkste infectieuze complicaties na een stamceltransplantatie is een belangrijke drijvende kracht achter het klinische en experimentele onderzoek naar *Aspergillus*. Veel risicofactoren zijn inmiddels bekend en er zijn een aantal markers beschikbaar om een invasieve aspergillusinfectie vroegtijdig te diagnosticeren. Ondanks dit alles heeft de huidige incidentie van deze ziekte zich gestabiliseerd op ongeveer 5-8% van alle patiënten die behandeld worden door middel van allogene stamceltransplantatie.

**Dit proefschrift**

In **hoofdstuk 2** beschrijven we het onderzoek dat werd verricht naar een *Pneumocystis*-pneumonieuitbraak onder niertransplantatiepatiënten in het Leids Universitair Medisch Centrum (figuur 1). Hierin komen alle facetten van een klassiek epidemiologisch onderzoek naar een uitbraak van een infectieziekte aan bod. Er waren al langere tijd zowel directe aanwijzingen (dierexperimenteel onderzoek) als indirecte aanwijzingen dat dit micro-organisme van patiënt naar patiënt kan worden overgedragen. Nu deed zich de mogelijkheid voor om dit in de praktijk te onderzoeken met behulp van nieuwe pathogeen genotyperingsmethoden en aan de hand van nauwkeurige epidemiologische gegevens. De resultaten van de genotypering laten zien dat het overgrote deel van de patiënten een *Pneumocystis* pneumonie doormaakte die werd veroorzaakt door hetzelfde *Pneumocystis* genotype (d.w.z.: met hetzelfde DNA profiel). Tevens bleken de patiënten op dezelfde momenten de polikliniek nierziekten bezocht te hebben, of tegelijkertijd met een andere patiënt opgenomen te zijn geweest op de klinische afdeling. Dit is suggestief voor de overdracht van het pathogeen van patiënt naar patiënt.

Ter verdere exploratie werden de beschikbare epidemiologische gegevens met statistische modellen geanalyseerd. Hiermee kon overdracht van *P. jirovecii* van patiënt tot patiënt wel aannemelijk gemaakt worden, maar een externe bron kon niet worden uitgesloten. Nadeel van dergelijke modellen blijft dat zij slechts een zeer abstracte weergave zijn van de werkelijkheid.

**Figuur 1.** Grafische weergave van het aantal nieuwe niertransplantatiepatiënten met een *Pneumocystis* pneumonie per maand.

Verder werd een systematisch literatuuronderzoek verricht naar het ontstaan van *Pneumocystis* pneumonie uitbraken onder patiënten met een niertransplantaat (**hoofdstuk 3**). Er werden 15 wetenschappelijke artikelen geïncludeerd. Uit de analyse bleek ondermeer dat in de medische centra waar de epidemieën vanaf 1980 plaatsvonden geen chemoprophylaxe ter voorkoming van *Pneumocystis* pneumonie werd voorgeschreven. Verder was er bijna altijd sprake van contacten tussen de patiënten in de periode voorafgaande aan de diagnose. Bij opname werden de patiënten met een *Pneumocystis* pneumonie niet geïsoleerd. De gerapporteerde klinische risicofactoren verschilden niet van de risicofactoren die gevonden werden in twee case-controlle onderzoeken waarbij geen sprake was van een epidemie. Per 10 jaar daalde de gerapporteerde mortaliteit aanzienlijk van gemiddeld 38% voor 1990 naar 19% tussen 1990 en 2000, en vervolgens naar een gemiddelde van 13% tussen 2000 en 2010. Dit heeft meerdere oorzaken. Ten eerste heeft sinds circa 1990 het toevoegen van steroïden aan het behandelingsschema de overleving van patiënten met een *Pneumocystis* pneumonie sterk verbeterd. Daarnaast zijn een betere bekendheid van het ziektebeeld en een door de tijd heen verbeterende intensive care zorg waarschijnlijk belangrijke bijdragende factoren. Het moment van ontstaan van de epidemieën was niet evident gerelateerd aan een bepaald jaargetijde. De combinatie van de epidemiologische gegevens en de resultaten van de genotypering van de aangetroffen *Pneumocystis* pleitte in bijna alle studies voor de overdracht van *P. jirovecii* van patiënt naar patiënt. Hoewel dergelijke uitbraken zeldzaam zijn, dient

men om deze (maar ook individuele gevallen) te voorkomen, antibiotische profylaxe voor te schrijven. De optimale duur van deze antibioticaprofylaxe gerekend vanaf het moment van transplantatie is onbekend. De huidige van toepassing zijnde richtlijnen geven hierover uiteenlopende adviezen.

In **hoofdstuk 4** wordt getracht een antwoord te vinden op de vraag hoe lang een individuele patiënt na niertransplantatie ter voorkoming van een *Pneumocystis* pneumonie antibioticaprofylaxe zou moeten innemen. Er kleven ook nadelen aan het innemen hiervan, zoals bijwerkingen, beïnvloeding van de nierfunctie, maar ook het in de hand werken van antibioticaresistentie bij verscheidene micro-organismen is een punt van zorg. Dit onderzoek voltrok zich in twee fasen. Als eerste werd in een case-controle onderzoek onderzocht welke klinische factoren de kans op een *Pneumocystis* pneumonie vergroten. De onderzochte groep patiënten bestond uit 50 niertransplantatiepatiënten met *Pneumocystis* pneumonie en 99 niertransplantatiepatiënten zonder *Pneumocystis* pneumonie. In een multivariate analyse werd vervolgens ook de samenhang van de gevonden risicofactoren bestudeerd. Het bleek dat op het moment van transplantatie een oudere leeftijd (55+) een iets meer dan 2,5-maal extra kans gaf op het ontwikkelen van een *Pneumocystis* pneumonie. Verder waren ook behandeling voor afstoting van het niertransplantaat (met hoge dosis prednison of antithymocyten globuline) en CMV infectie geassocieerd met het ontwikkelen van een *Pneumocystis* pneumonie (respectievelijk c.a. 6x en 3x zo vaak in vergelijking met de controlegroep). De wijze waarop het immuunsuppressieve medicatieprofiel was samengesteld bleek niet van invloed. Dit is in tegenstelling tot wat eerder in de literatuur op basis van case-series en op grond van onderzoek bij ratten werd gesuggereerd. Een belangrijke bevinding was verder dat 85% van de patienten met een *Pneumocystis* pneumonie zich presenteerde tussen de 2<sup>e</sup> en 24<sup>e</sup> maand na niertransplantatie. Bij nadere studie bleek dat in de overige 15% van de patienten er vrijwel altijd een bijzondere omstandigheid aanwezig was waardoor de vatbaarheid voor het krijgen van *Pneumocystis* pneumonie ook na de 24<sup>e</sup> maand verhoogd was. De verkregen gegevens werden vervolgens in het 2<sup>e</sup> deel van de studie gebruikt in een rekenmodel waarmee de effectiviteit van een aantal profylaxestrategieën (gebaseerd op de geïdentificeerde risicofactoren) werd geschat. Hieruit bleek dat voor patienten zonder risicofactoren een behandelduur tot 6 maanden na transplantatie voldoende is. Indien sprake is van een leeftijd ouder dan 55 jaar ten tijde van transplantatie, of indien rejectiebehandeling moet worden toegepast, is verlenging van de duur van de profylaxe tot 1 jaar na transplantatie aan te bevelen. Het is van belang te realiseren dat deze schattingen gebaseerd zijn op retrospectief verkregen gegevens. De effectiviteit van deze strategieën moet daarom ook verder prospectief worden onderzocht.

Het vroegtijdig stellen van de diagnose *Pneumocystis* pneumonie is van groot belang. Voor het met zekerheid stellen van de diagnose moet - volgens de huidige standaarden - materiaal uit de diepere luchtwegen worden verkregen. Dit kan door middel van een broncho-alve-

olaire lavage of een longbiopsie. Dit materiaal wordt dan onderzocht op de aanwezigheid van *P. jirovecii* door middel van directe microscopie en toepassing van PCR-technieken. Beide onderzoeksprocedures ter verkrijging van het materiaal zijn belastend voor de patiënt en geven een niet te verwaarlozen kans op complicaties. In **hoofdstuk 5** beschrijven we het onderzoek dat werd verricht naar het toepassen van een patiëntvriendelijkere methode om de diagnose *Pneumocystis* pneumonie te stellen: namelijk door het meten van zogenaamde 'markers' in het bloed. Twee chemische verbindingen kwamen hiervoor in aanmerking: S-adenosylmethionine (AdoMet) en 1,3- $\beta$ -D-glucan ( $\beta$ -D-glucan).

Het S-adenosylmethionine is een lichaamseigen stof die door de cellen van het lichaam wordt gebruikt bij diverse metabole processen. Onderzoek bij ratten laat zien dat tijdens een infectie met *P. jirovecii* de concentratie van deze stof in het serum fors daalt. De hypothese bestaat dat *P. jirovecii* niet in staat is tot het zelf aanmaken van AdoMet en afhankelijk is van opname uit de omgeving. Enkele uitzonderingen daargelaten zijn verder alle parasieten, schimmels en bacterien wel in staat tot de synthese van AdoMet. In tegenstelling tot AdoMet is het  $\beta$ -D-glucan niet een lichaamseigen stof, maar een belangrijk onderdeel van de celwand van *P. jirovecii*. Bij het uit elkaar vallen van het micro-organisme komt het  $\beta$ -D-glucan vrij in de bloedcirculatie. Een detecteerbare concentratie van  $\beta$ -D-glucan in het serum zou derhalve wijzen op de diagnose *Pneumocystis* pneumonie.

De door ons uitgevoerde studie was gericht op de evaluatie van de hierboven beschreven markers bij HIV-negatieve patiënten met een mogelijke *Pneumocystis* pneumonie. Uit autopsiestudies is gebleken dat in deze groep patiënten de hoeveelheid *Pneumocystis* relatief lager is - en de inflammatie in de longen heviger - in vergelijking met Hiv-geïnfecteerde patiënten met een *Pneumocystis* pneumonie. Eerdere studies beoordeelden de diagnostische waarde van de genoemde serum markers slechts bij Hiv-positieve patiënten. Deze resultaten zijn dus niet zondermeer toepasbaar op patiënten met bijvoorbeeld een solide orgaan transplantaat en een verdenking op *Pneumocystis* pneumonie. Uit onze studie bleek dat de serum AdoMet waarden niet goed discrimineerden tussen het hebben van wel of geen *Pneumocystis* pneumonie op het moment van presentatie in het ziekenhuis. Daarentegen was het onderscheidende vermogen van de  $\beta$ -D-glucan serum marker wel zeer goed. De hoogte van de concentratie gemeten  $\beta$ -D-glucan hing tevens significant samen met de surrogaatwaarde voor de hoeveelheid *Pneumocystis* DNA in de long, de zogenaamde Ct-waarde. Nadeel van de  $\beta$ -D-glucan test blijft dat deze ook in het geval van sommige andere schimmelinfecties een positieve uitslag geeft. Dit maakt dat deze test alleen als diagnosticum voor *Pneumocystis* pneumonie gebruikt kan worden als hierop een hoge klinische verdenking bestaat op basis van zowel het onderliggende lijden en de radiologische beeldvorming (bij voorkeur CT-scan).

Het 2<sup>e</sup> deel van dit proefschrift bevat de beschrijving van twee onderzoeken naar de genetische predispositie voor het ontwikkelen van een invasieve aspergillusinfectie bij patiënten die een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan. Bij afwezigheid of slecht functioneren



van de witte bloedcellen na de voorbereidende chemotherapie voor stamceltransplantatie is de patiënt kwetsbaar voor invasieve schimmelinfecties. Een afweerbarrière die dan nog wel kan worden opgeworpen is die van de zogenaamde 'innate immunity' (aangeboren afweer). Onderdeel hiervan zijn de in de long aanwezige macrofagen (een bepaald type afweercellen) die met behulp van receptoren binnenkomende schimmelkiemen (conidia) herkennen en afbreken. Ook kunnen zij door uitscheiding van signaalstoffen (cytokines) andere afweercellen uit de omgeving aantrekken om de ontstekingsreactie te intensiveren.

In het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 6** onderzochten we of een defecte Dectin-1-receptor functie, ten gevolge van de stopcodon mutatie 'Y238X', het risico op het ontwikkelen van invasieve aspergillusinfectie verhoogd. De dectin-1 receptor is een eiwit dat dient voor het herkennen van  $\beta$ -D-glucan in de wand van een schimmel. Afweercellen van patienten die de Y238X-mutatie van zowel vaders als moederszijde hebben geërfd bezitten deze receptor niet. Het klinische belang van de aanwezigheid van deze mutatie werd geëvalueerd in een groep van 71 patiënten die een allogene stamceltransplantatie hadden ondergaan, en in een aparte groep van 21 patiënten die een invasieve aspergillus-infectie ontwikkelden na chemotherapie zonder stamceltransplantatie. De controlegroep bestond uit 108 patiënten die allen een allogene stamceltransplantatie hadden ondergaan. Tevens werd bestudeerd of de aanwezigheid van de Y238X-mutatie was gerelateerd met het beloop van de aspergillusinfectie. Bij patienten die een allogene stamceltransplantatie hadden ondergaan en heterozygoot waren voor de Y238X-mutatie bleek een trend aanwezig tot een hoger risico voor het ontwikkelen van een invasieve aspergillus-infectie. Het genotype van de stamceldonor was niet van invloed. Een opvallende bevinding was dat Y238X allelfrequentie hoger was bij niet-getransplanteerde hematologiepatiënten met een invasieve aspergillusinfectie (19.0%) ten opzichte van het wél getransplanteerde patiëntencohort en een steekproef uit de Nederlandse bevolking (bereik 6.9%-7.7%, p-waarde <0.05). Uit laboratoriumtesten bleek dat uit het bloed gewonnen cellen met een volledig defect in Dectin-1 functie minder efficiënt reageerden tegen *Aspergillus*. Echter, gekweekte macrofagen met dezelfde deficiëntie, bleken ondanks de gebrekkige Dectin-1 functie wel een adequate reactie te kunnen genereren tegen *Aspergillus*. Dit laat zien dat het aangeboren afweersysteem vermoedelijk beschikt over alternatieve oplossingen in geval van het disfunctioneren van één of enkele afzonderlijke componenten.

**Hoofdstuk 7** beschrijft het onderzoek naar de invloed van de gemeenschappelijke aanwezigheid van mutaties in Toll-like receptor- en cytokine genen op het risico voor het ontwikkelen van een invasieve aspergillusinfectie. De genoemde genen zijn allen betrokken bij de regulatie van de activiteit van longmacrofagen. Vierenveertig patienten die een allogene stamceltransplantatie ondergingen en bij wie een invasieve aspergillusinfectie werd gediagnosticeerd, werden in het onderzoek geïnccludeerd. De controlegroep bestond uit 64 allogene getransplanteerde patienten zonder invasieve aspergillusinfectie. Alle patienten hadden een onderliggende hematologische ziekte. De aanwezigheid van de 1063 A>G

mutatie in Toll-like receptor 4 bleek alleen geassocieerd met het ontstaan van een invasieve aspergillus-infectie indien deze mutatie aanwezig was bij de donor van de getransplanteerde patiënt. In een multivariate analyse was de gecombineerde aanwezigheid van de Toll-like receptor 4 1063 A>G en de Interferon- $\gamma$  874 T>A of de gecombineerde aanwezigheid van de Toll-like receptor 6 745 C>T met de Interferon- $\gamma$  874 T>A mutatie, geassocieerd met het optreden van invasieve aspergillus-infectie. Hoewel de resultaten ook na correctie voor aanwezigheid van graft-versus-host ziekte en de duur van de neutropenie significant waren of een duidelijke trend lieten zien, is er een aantal beperkingen aan deze studie. Vooral door de relatief kleine aantallen patiënten kunnen de resultaten vertekend zijn. De bevindingen wijzen op de relevante immunologische routes die betrokken zijn bij afweer tegen invasieve aspergillus-infectie van de longen en rechtvaardigen verdere studie naar de effecten van Toll-like receptor en cytokine mutaties.

**Hoofdstuk 8** geeft een overzichtsbeschrijving van de huidige stand van zaken ten aanzien van de ontwikkeling van radioactiefgelabelde antimicrobiële moleculen die mogelijk gebruikt kunnen worden voor het diagnosticeren van invasieve schimmelinfecties. Dit onderzoek is grotendeels nog in een experimentele fase. De belangrijkste studies in muizen laten vooral zien dat Technetium-99 gelabeld fluconazol een selectieve tracer kan zijn voor het detecteren van *Candida albicans* infecties. Voor *Aspergillus* zijn dergelijke proeven tot op heden niet erg succesvol gebleken. In de toekomst zouden nieuwe antimicrobiële medicamenten, bijvoorbeeld de echinocandines, voor dit doel geëvalueerd kunnen worden. Uiteindelijk zullen de in klinische studies onderzochte reproduceerbaarheid en veiligheid, van deze nieuw te ontwikkelen markers bepalen of zij kunnen worden toegevoegd aan het diagnostisch armamentarium.

## Conclusies

Het onderzoek uit het eerste deel van het proefschrift toont aan dat de overdracht van *Pneumocystis jirovecii* meest waarschijnlijk plaats vindt van persoon tot persoon. In de engelse samenvatting en discussie worden de achterliggende overwegingen ten aanzien van de factoren die een rol spelen in het ontstaan van een uitbraak/epidemie uitgebreid uiteengezet. Verder benadrukken de bevindingen het belang van het toepassen van een profylaxe-strategie ter voorkoming van een *Pneumocystis* pneumonie bij niertransplantatiepatiënten. De resultaten ondersteunen ook het eerder veronderstelde nut van isolatiemaatregelen bij patiënten die worden opgenomen met een *Pneumocystis* pneumonie.

Ten aanzien van de duur van de profylaxe zijn er meerdere benaderingen mogelijk. Om de incidentie van *Pneumocystis* pneumonie onder niertransplantatiepatiënten laag te houden (beneden de 1 per 100 transplantaties) kan gekozen worden voor een duur tot 12 maanden na transplantatie voor iedere patiënt, of voor een risicoprofiel geleid algoritme. In het meest

optimale algoritme krijgen alleen de relatief oudere patienten (55+) en diegenen die behandeld worden voor afstoting van het transplantaat tot 12 maanden na transplantatie co-trimoxazol. Alle overige patienten behoeven slechts profylaxe te gebruiken tot 6 maanden na transplantatie.

Het onderzoek naar het gebruik van serummarkers voor de diagnose *Pneumocystis* pneumonie bij niet Hiv-geïnfekteerden laat zien dat  $\beta$ -D-glucan het meest geschikt is voor dit doel. Een juiste beoordeling van de *a priori* kans op basis van de klinische en radiologische gegevens is van groot belang om de uitslag juist te kunnen interpreteren. Het gebruik van radioactief gelabelde stoffen voor het diagnosticeren van invasieve schimmelinfecties is nog in het stadium van dierexperimenteel onderzoek. Een aantal vorderingen zijn veelbelovend, maar behoeven in de toekomst verdere evaluatie in klinische trials.

Uit de studies naar de genetische predispositie voor het ontwikkelen van een invasieve aspergillus-infectie na stamceltransplantatie blijkt dat geen enkele mutatie in het innate immuunsysteem van essentieel klinisch belang is. Aanwezigheid van de Dectin-1 Y238X mutatie heeft bijvoorbeeld slechts een beperkte invloed op de kans op het ontstaan van een invasieve aspergillus-infectie. Combinatie van verscheidene mutaties zoals hierboven beschreven lijken, met name indien aanwezig in het DNA van de stamceldonor, wel degelijk relevant. Meer uitgebreide, prospectieve onderzoeken zijn nodig om deze bevindingen te bevestigen.



