

Samenvatting SWAB-richtlijn Management van invasieve schimmelinfecties: onderdeel Invasieve aspergillose

Summary SWAB guideline for the management of invasive fungal infections: section Invasive aspergillosis

Mw. dr. A.M.L. Oude Lashof, namens de SWAB-richtlijn commissie Invasieve Schimmelinfecties*

(TIJDSCHR INFECT 2018;13(5):161-4)

INLEIDING

Eind 2017 verscheen de herziening van de SWAB-richtlijn voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties. Deze richtlijn stamt uit 2008.¹ In de nieuwe versie, die *Guidelines for the management of invasive fungal infections* heet, wordt naast de behandeling ook de diagnostiek en de follow-up van patiënten met een (mogelijke) invasieve schimmelinfectie beschreven. In het onderdeel invasieve aspergillose is het behandelingsadvies voor invasieve aspergillose de meest drastische wijziging. De oprukkende resistentie tegen azolen in Nederland was de aanleiding tot deze wijziging.

Invasieve aspergillose (IA) is van oudsher een infectie die vooral bij hemato-oncologische patiënten werd gediagnosticeerd. De epidemiologie is echter aan het verschuiven en breidt zich uit naar intensivecarepatiënten (IC-patiënten), patiënten met ernstige longziekten en patiënten met influenza A.

DIAGNOSTIEK BIJ NEUTROPENE PATIËNTEN

Bij neutropene patiënten met een hematologische maligniteit of een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) adviseert de commissie een door diagnostiek gedreven (pre-emptieve) strategie in plaats van een symptoomgedreven strategie, alvorens te starten met antischimmelbehandeling. Dit houdt in dat ter overweging wordt gegeven om ten

minste tweemaal per week *Aspergillus*-galactomannan-antigeen in serum te bepalen. Indien deze positief is ('optical density index' $\geq 0,5$) of als de patiënt persisterende, onverklaarde koorts heeft, wordt een HR-CT-scan van de thorax geadviseerd, onafhankelijk van de afwijkingen op een röntgenfoto van de thorax. Bij afwijkingen op de HR-CT is broncho-alveolaire lavage (BAL) de aangewezen methode om materiaal te verkrijgen voor de bevestiging van invasieve pulmonale aspergillose (IPA), middels kweek en galactomannan op BAL-vloeistof. Bij een positieve BAL-galactomannan ('optical density index' $\geq 0,8$) zonder bevestiging met kweek wordt geadviseerd om op het BAL-materiaal een CYP51-PCR te verrichten om azolresistentiegenen op te sporen. Bij 2 opeenvolgende uitslagen van serum galactomannan $\geq 0,5$ of bij afwijkingen op de HR-CT passend bij IPA, wordt geadviseerd antischimmelbehandeling te starten (zie *Figuur 1*).

Kweek of histopathologisch onderzoek van een biopsie is vooralsnog de enige manier om de diagnose IA te bevestigen. Bij een positieve kweek kan de gevoeligheid worden getest via een MIC-test of een 4-vaks screeningagar (gevolgd door MIC-bepaling). Gevoeligheidsbepalingen voor azolen worden dringend aanbevolen, gezien de toenemende resistentie tegen azolen in Nederland, variërend van 10,6 tot 23,7% in diverse universitair medische centra.² Indien sprake is van azolenresistentie wordt aangenomen dat sprake is van pan-azolenresistentie.

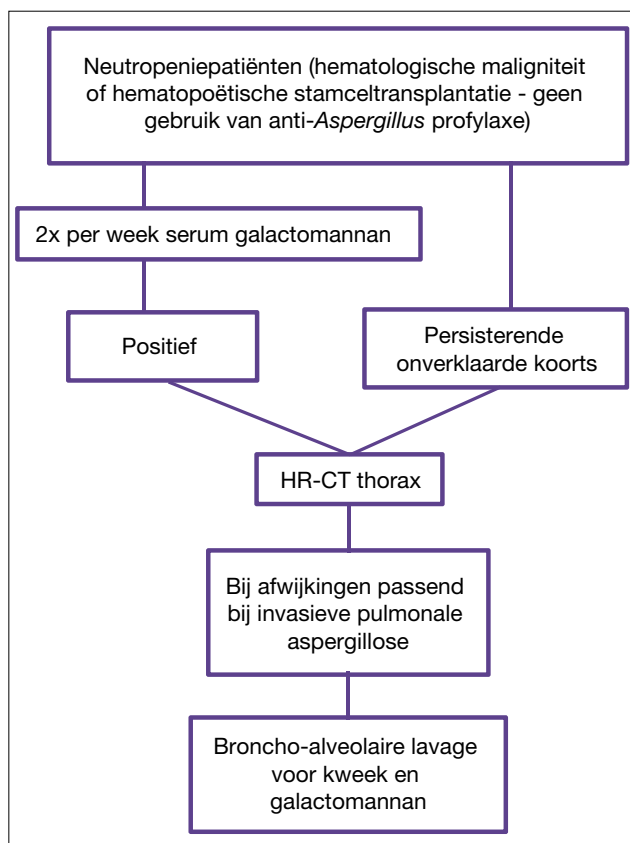
internist-infectioloog, afdeling Medische Microbiologie, Maastricht UMC+, Maastricht.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. A.L.M. Oude Lashof, internist-infectioloog, afdeling Medische Microbiologie, Maastricht UMC+, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, e-mailadres: a.oudelashof@mumc.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, invasieve aspergillose, management, richtlijn.

Keywords: guideline, invasive aspergillosis, management, treatment.



FIGUUR 1. Stroomschema voor de diagnostiek bij invasieve *Aspergillus*-infecties.

DIAGNOSTIEK BIJ IC-PATIËNTEN EN PATIËNTEN MET INFLUENZA

IC-patiënten met een *Aspergillus* gekweekt uit respiratoire materialen, met afwijkingen op de röntgenfoto van de thorax en risicofactoren voor IC-gerelateerde IPA, zoals langdurig en hoog gedoseerd corticosteroïdengebruik, ernstige COPD (GOLD 3-4), sepsis of postsepsis immunoparalyse, dienen een BAL te ondergaan voor kweek en galactomannan, alsmede een serumbepaling op galactomannan. Dit geldt ook voor patiënten met risicofactoren voor IPA zonder positieve kweken en bij wie relevante maar onverklaarde afwijkingen op de röntgenfoto van de thorax te zien zijn. Bij een positieve galactomannan in serum of BAL moet gestart worden met antischimmeltherapie.

Ook bij IC-patiënten met een bevestigde influenza (H1N1), moet een serumbepaling op galactomannan gedaan worden, omdat bij ernstig zieke patiënten met influenza een hoog percentage (23%) secundaire IPA wordt gerapporteerd.³ Als de galactomannan in serum negatief is, maar er wel afwijkingen op de röntgenfoto van de thorax zijn, wordt aangeraden om bronchoscopie met BAL voor kweek en galactomannan te verrichten. Bij een tracheobronchitis, een positieve galactomannan in serum of een positieve galactomannan in de BAL, dient behandeling te worden gestart.

ANTISCHIMMELBEHANDELING INVASIEVE PULMONALE ASPERGILLOSE

Vanwege de toenemende azolenresistentie is het behandeladvies ingrijpend veranderd. De behandeling wordt opgesplitst naar de gevoeligheid van *Aspergillus* voor azolen (zie Tabel 1, pagina 163).

Bij *Aspergillus*-infecties met een bewezen gevoeligheid voor azolen wordt behandeling met voriconazol of het nieuwe isavuconazol aanbevolen. Isavuconazol is in een groot gerandomiseerd onderzoek even effectief gebleken als voriconazol, met een gunstiger bijwerkingenprofiel.⁴ Bij intolerantie voor deze azolen wordt liposomaal amfotericine B (L-AmB) 3 mg/kg/d geadviseerd of posaconazol.

Bij een onbekende gevoeligheid, maar wel een waarschijnlijke infectie, wordt dubbeltherapie met één van de azolen voriconazol of isavuconazol en een tweede middel (echinocandine of L-AmB) aanbevolen. Deze duotherapie heeft de voorkeur boven monotherapie met L-AmB, omdat voriconazol of isavuconazol bij de patiënten die géén resistente stam blijken te hebben, bijdragen aan een lagere mortaliteit. Dit is een voordeel, gezien het hoge mortaliteitspercentage onder patiënten met een azolenresistente IPA. Deze azolenresistentie wordt in Nederland in toenemende mate geconstateerd.³ Alleen als de resultaten van de gevoeligheid of de PCR van BAL op CYP51-resistentie snel worden verwacht, kan bij niet-ernstig zieke en niet-IC-patiënten worden gekozen voor monotherapie met voriconazol of isavuconazol.

Bij patiënten met een bewezen azolenresistente *Aspergillus*-infectie wordt L-AmB geadviseerd.

BEHANDELING BIJ IC-PATIËNTEN

IC-patiënten moeten altijd met duotherapie worden behandeld. Hierbij moet rekening worden gehouden met azolenresistente *Aspergillus*-species, totdat is gebleken dat het isolaat gevoelig is. Ook hier bestaat de keuze uit een azol met een echinocandine of een azol met L-AmB. Mocht sprake zijn van onbekende resistentie en de patiënt zou opknappen na 2 weken duotherapie, dan kan onder strikte controle worden overwogen om over te gaan op monotherapie met voriconazol of isavuconazol. Indien alle diagnostiek negatief is, maar nieuwe respiratoire complicaties of klinische verslechtering optreden, dan wordt geadviseerd de diagnostiek te herhalen.

ANTISCHIMMELBEHANDELING OVERIGE VORMEN INVASIEVE ASPERGILLOSE

Invasieve sinusaspergillose moet worden behandeld met chirurgie en antischimmelmiddelen zoals hierboven

TABEL 1. Aanbevolen antischimmelmiddelen en standaarddosering voor volwassenen bij de behandeling van invasieve aspergillose.

Antischimmelmiddel	Oplaaddosis	Onderhoudsdosis
A. Therapie voor isolaten met onbekende gevoeligheid voor azolen		
1e keuze*		
<i>Azol + echinocandine:</i>		
Voriconazol OF	2 dd 6 mg/kg iv of 2 dd 400 mg po	2 dd 4 mg/kg iv [#] of 2 dd 200-300 mg po [#]
Isavuconazol	3 dd 200 mg iv of po dag 1 en 2	1 dd 200 mg iv of po
EN		
Caspofungine OF	70 mg iv	1 dd 50 mg iv (>80kg: 1 dd 70 mg)
Micafungine OF	-	1 dd 100 mg iv
Anidulafungine	200 mg iv	1 dd 100 mg iv
OF		
<i>Azol + L-AmB:</i>		
Voriconazol OF	2 dd 6 mg/kg iv of 2 dd 400 mg po	2 dd 4 mg/kg iv [#] of 2 dd 200-300 mg po [#]
Isavuconazol	3 dd 200 mg iv of po dag 1 en 2	1 dd 200 mg iv of po
EN		
L-AmB	-	1 dd 3 mg/kg
2e keuze*		
L-AmB	-	1 dd 3 mg/kg
3e keuze*		
Caspofungine	70 mg iv	1 dd 50 mg iv (>80 kg: 1 dd 70 mg)
Micafungine	-	1 dd 100 mg iv
Anidulafungine	200 mg iv	1 dd 100 mg iv
B. Therapie voor isolaten met bewezen azolengevoeligheid		
1e keuze*		
Voriconazol	2 dd 6 mg/kg iv of 2 dd 400 mg po	2 dd 4 mg/kg iv [#] of 2 dd 200-300 mg po [#]
Isavuconazol	3 dd 200 mg iv of po dag 1 en 2	1 dd 200 mg iv of po
2e keuze*		
L-AmB	-	1 dd 3 mg/kg
3e keuze*		
<i>Voriconazol en echinocandine</i>		
Voriconazol	2 dd 6 mg/kg iv of 2 dd 400 mg po	2 dd 4 mg/kg iv [#] of 2 dd 200-300 mg po [#]
EN		
Caspofungine OF	70 mg iv	1 dd 50 mg iv (>80 kg: 1 dd 70 mg)
Micafungine OF	-	1 dd 100 mg iv
Anidulafungine	200 mg iv	1 dd 100 mg iv
C. Therapie voor isolaten met bewezen azolenresistentie		
1e keuze*		
L-AmB	-	1 dd 3 mg/kg
2e keuze*		
Caspofungine	70 mg iv	1 dd 50 mg iv (>80 kg: 1 dd 70 mg)
Micafungine	-	1 dd 100 mg iv
Anidulafungine	20 mg iv	1 dd 100 mg iv
*Voor specifieke aanbevelingen, uitzonderingen en contra-indicaties, zie SWAB-richtlijn. [#] Dosis aanpassen aan resultaten 'therapeutic drug monitoring'; iv=intraveneus, L-AmB=liposomaal amfotericine B, po=per os.		

beschreven. Bij slechts een niet-invasieve schimmel is chirurgie voldoende. Cerebrale aspergillose moet, in afwachting van resistentiebepalingen, primair worden behandeld met duotherapie, bestaande uit voriconazol met L-AmB. Echinocandines bereiken onvoldoende hoge concentraties in de liquor en worden daarom niet geadviseerd. Een ongecompliceerde otitis externa met *Aspergillus* moet met topicale middelen worden behandeld. Bij invasieve groei wordt combinatie van chirurgie en antischimmeltherapie geadviseerd, zoals bij IPA. Bij chronische pulmonale aspergillose wordt langdurige azolenbehandeling aanbevolen. Aspergillogen moeten chirurgisch worden verwijderd, vooral bij bloedingscomplicaties. Is dit niet mogelijk, dan wordt systemische antischimmelbehandeling geadviseerd en soms is embolisatie van bronchiale arteriën noodzakelijk.

DUUR VAN BEHANDELING, SECUNDAIRE EN PRIMAIRE PROFYLAXE

De behandelingsduur van IPA is afhankelijk van het klinisch beloop, de galactomannanwaarde in serum en de bevindingen op de CT-scan. De duur van de behandeling is ten minste 6-12 weken. Bij neutropene patiënten dient de behandeling ten minste 2 weken na het herstel van de neutropenie te worden gecontinueerd.

Voor patiënten die een nieuwe immunosuppressieve behandeling ondergaan (zoals een HSCT) en patiënten met een specifieke primaire immunodeficiëntie (zoals chronisch granulomateuze ziekte) wordt na een recente IA secundaire profylaxe geadviseerd. In het geval van een bewezen of waarschijnlijke IA moet de gevoeligheidsbepaling de keuze van profylaxe bepalen. Voriconazol en posaconazol zijn de middelen die de voorkeur hebben bij azolengevoelige isolaten. Wel moet dan 'therapeutic drug monitoring' (TDM) plaatsvinden.

Bij patiënten die met chemotherapie zijn behandeld voor acute myeloïde leukemie, myelodysplastische syndromen of HSCT en die nadien kampen met neutropenie, kan worden overwogen primaire profylaxe met posaconazol te starten, afhankelijk van de lokale incidentie van invasieve mycosen.

THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Bij gebruik van voriconazol wordt TDM geadviseerd, omdat de kinetiek niet lineair is en er grote inter- en intra-individuele verschillen zijn. Concentraties <1 mg/l zijn geassocieerd met klinisch falen. Het advies is om na 2-3 dagen behandeling een dalspiegel te controleren, met een streefwaarde boven 1,5-2 mg/l. Nadien dient dit 1-2 keer per week te worden gecontroleerd. TDM wordt ook bij posaconazol (dalspiegel >1,5 mg/l), itraconazol (2-4 mg/l) en isavuconazol (2-4 mg/l) geadviseerd.

NB: Bij patiënten met moeilijk behandelbare invasieve aspergillose wordt geadviseerd contact op te nemen met het Nationaal Schimmelexpertise Centrum.

REFERENTIES

1. SWAB. SWAB Guidelines for the Management of Invasive Fungal Infections. Beschikbaar via: www.swab.nl/richtlijnen.
2. De Greef SC, Mouton JW. NethMap 2017. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in The Netherlands in 2017. RIVM/SWAB. Doi: 10.21945/RIVM-2017-0056. Te raadplegen op: <https://www.rivm.nl/dsresource?objectid=c539181f-aedb-44ac-89db-1956d04e922b&type=pdf&disposition=inline> (bekeken op 10 september 2018).
3. Van de Veerdonk FL, Kolwijck E, Lestrade PPA, et al. Influenza-associated aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:524-7.
4. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387:760-9.

ONTVANGEN 9 JULI 2018, GEACCEPTEERD 6 SEPTEMBER 2018.

* Leden van de SWAB-richtlijncommissie Invasieve Schimmelinfecties:

Prof. dr. B.J. Kullberg (voorzitter), prof. dr. N.M.A. Blijlevens, dr. J.J.W.M. Janssen, dr. J.F.G. Meis, prof. dr. P.E. Verweij, dr. A.M.L. Oude Lashof, dr. F.L. van de Veerdonk, dr. B.J. Rijnders, dr. R.J.M. Brüggemann, prof. dr. T.S. van der Werf, dr. M.H.E. Reijers, dr. A.R.H. van Zanten, prof. dr. D.W. de Lange, dr. T.F.W. Wolfs, prof. A. Warris.