

Nederlandse samenvatting

In Nederland vraag je met een consult geestelijke gezondheidszorg geen advies psychiatrie.

INTRODUCTIE

Jaarlijks sterven nagenoeg 1.5 miljoen mensen aan invasieve schimmelinfecties, veroorzaakt door gisten of draadvormige schimmels. Een voorbeeld van een gist is *candida*. De belangrijkste vertegenwoordiger van de draadvormige schimmel is *Aspergillus*. Bij patiënten met een sterk verminderde afweer kan de *Aspergillus* schimmel een gevaarlijke invasieve infectie veroorzaken. We noemen deze ziekte invasieve aspergillose. Een verminderde afweer kan het gevolg zijn van het gebruik van afweer onderdrukkende medicijnen. Die medicijnen worden gebruikt om afstoting te voorkomen na stamcel- of orgaantransplantatie. Invasieve aspergillose kan ook optreden naar aanleiding van een tekort aan witte bloedcellen, zoals dat bijvoorbeeld veroorzaakt kan zijn door chemotherapie. Jammer genoeg zien we het aantal patiënten met invasieve aspergillose de laatste decennia sterk stijgen. Patiënten die langdurige immuunsysteem-onderdrukkende medicijnen nemen, leven dankzij de vooruitgang van de geneeskunde langer dan voorheen. Daardoor lopen ze ook meer risico om bepaalde “opportunistische” infecties op te lopen.

Er zijn verschillende soorten *Aspergillus*. Meestal wordt invasieve aspergillose veroorzaakt door de *Aspergillus fumigatus* variant. *Aspergillus fumigatus* komt vaak voor in het milieu en verspreidt zich als “spore” door de lucht. Deze spore kan worden ingeademd. Bij mensen met een goede afweer wordt deze schimmel snel opgeruimd. Bij sterk verminderde afweer kan de schimmel beginnen woekeren en schade berokkenen. Deze infectie begint dan ook meestal in de longen. Een schimmelinfectie in de longen veroorzaakt koorts, hoesten, pijn bij de ademhaling en kortademigheid. Soms is het moeilijk te bewijzen dat een patiënt een infectie met deze schimmel heeft opgelopen. Het stellen van de diagnose gebeurt aan de hand van specifieke criteria, opgesteld zijn door experts. Deze criteria worden de gereviseerde criteria van de European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Infectious Diseases Study Mycoses Group (EORTC/MSG)” genoemd. Een schimmelinfectie, of het vermoeden van een schimmelinfectie omschrijft men met de termen “proven” of bewezen, “probable” of waarschijnlijk en “possible” of mogelijk.

Men spreekt van een bewezen schimmelinfectie als er tekenen daarvan gevonden worden in een weefselbiopt (dit is een stukje weefselmateriaal van de patiënt, dat meestal na aanprikken of wegname van een verdacht letsel wordt verkregen) of als de schimmel kan gekweekt worden uit steriel bekomen lichaamsmateriaal. Het nemen van een biopt is vaak niet mogelijk omdat de patiënt te ziek is en de kans op mogelijke complicaties, zoals het prikken van een klaplong of het optreden van een ernstige nabloeding, te groot is. Daarom is de diagnose bijna altijd een waarschijnlijke of mogelijke schimmelinfectie.

Om die diagnose te stellen, moet aan drie voorwaarden zijn voldaan: ten eerste moet er sprake zijn van een vatbare patiënt ten gevolge van een onderdrukt immuunsysteem, zoals na een stamceltransplantatie of bij acute leukemie. Ten tweede moet voldaan zijn aan het klinisch criterium: beeldvorming, zoals CT-scan, moet het typisch teken van schimmelinfectie vertonen, met name een nodule (of knobbeltje) met daarrond een halo-teken. Ten derde moet er ook microbiologisch bewijs zijn: een positieve kweek met *Aspergillus* op een niet steriele manier bekomen, zoals door kweek op slijm, afkomstig van de bovenste of onderste luchtwegen. Helaas zijn de meeste invasieve aspergillosen zeer moeilijk te kweken en moet het bewijs vaak op een andere manier worden aangeleverd. Dit kan door diagnostische testen die indirect bewijs leveren voor de aanwezigheid van een schimmelinfectie of door het aantonen van antistoffen tegen een deel van de celmembraan van *Aspergillus*, zoals tegen het suikerbestanddeel galactomannan, of tegen Bèta2-D-glucan. Vaak zijn patiënten niet in staat om het vereiste slijm op te hoesten, waardoor het nodige materiaal diep in de long dient te worden verzameld door middel van longspoeling, ook “broncho-alveolaire lavage” (BAL) genoemd. Een longspoeling gebeurt aan de hand van een bronchoscopie (endoscopie in de longen). Het longspoelvocht of “BAL-vocht” wordt verder onderzocht voor kweek en er wordt nagegaan of er schimmelmateriaal in het vocht kan worden gevonden. Dit schimmelmateriaal kan een deel van de celmembraan zijn of genetisch materiaal van de schimmel.

AZOLE-RESISTENTE ASPERGILLOSE

Invasieve aspergillose moet snel behandeld worden met een antischimmel medicijn. Er zijn vier klassen antischimmelmedicijnen: azoles, echinocandines, polyenen en fluorpyrimidines. Al meer dan 15 jaar bestaat de voorkeursbehandeling uit de klasse van de azoles: voriconazole of isavuconazole. Ondanks deze behandeling overlijden nog steeds 20 tot 30% van de patiënten binnen de 12 weken na de diagnose. Bovendien is er in Nederland, maar recenter ook in België, meer en meer sprake van resistentie tegen de antischimmelmedicijnen uit de klasse azoles zoals voriconazole. Daarmee wordt bedoeld dat de *Aspergillus* minder gevoelig of zelfs ongevoelig is voor de behandeling. Resistentie wordt soms vastgesteld bij patiënten die langdurig behandeld worden met antischimmelmedicijnen. Anderzijds wordt aangenomen dat het gebruik van antischimmelmiddelen in de landbouw de belangrijkste oorzaak is van resistentie. De aangewende antischimmelmiddelen in de landbouw lijken zeer goed op de antischimmelmedicijnen die gebruikt worden om patiënten met invasieve aspergillose te behandelen. Schimmels wapenen zich door hun genetisch materiaal aan te passen, wat hen toelaat toch te groeien wanneer ze worden blootgesteld aan deze schimmelmedicijnen. Het inademen

van een spore van een azole-resistente schimmel kan leiden tot een azole-resistente invasieve schimmelinfectie.

Uit een aantal studies is gebleken dat patiënten, geïnfecteerd met azole-resistente aspergillose, in 50 tot 88% van de gevallen overlijden. Het aantal patiënten beschreven in deze studies is echter zeer beperkt, waardoor het moeilijk is om daaruit relevante conclusies te trekken. Om te onderzoeken of het vinden van een azole-resistente schimmel gepaard gaat met een hogere kans op overlijden, hebben we in **hoofdstuk 3** twee groepen patiënten vergeleken met invasieve aspergillose en positieve kweek. Een lijst van patiënten werd bekomen uit 3 ziekenhuizen in Nederland. Deze patiënten werden behandeld tussen 2011 en 2015. De gegevens uit het medische dossier van deze patiënten werden anoniem verwerkt en opgedeeld in twee groepen. De eerste groep bevat de patiënten met invasieve aspergillose gevoelig aan azolen. De tweede groep bestaat uit patiënten met azole-resistente invasieve aspergillose. In totaal werden gegevens van 196 patiënten onderzocht waarvan 159 patiënten in groep 1 en 37 patiënten in groep 2. Uit deze studie bleek dat, 3 maanden na het starten van antischimmelmedicijnen, 62% van patiënten met azole-resistente invasieve aspergillose (groep 2) overleden waren. Dit percentage was veel hoger dan in de groep patiënten met azole-gevoelige aspergillose. In die groep was 3 maanden na het starten van de behandeling 37% van de patiënten niet meer in leven. Met andere woorden: de kans op overlijden is 25% hoger wanneer de verantwoordelijke aspergillus schimmel azole-resistent is. Dit is de grootste studie tot dusver die klaar en duidelijk aantoont dat, wanneer een patiënt geïnfecteerd is met een azole-resistente *Aspergillus fumigatus*, de prognose van de patiënt veel slechter is.

Jammer genoeg is resistentie van *Aspergillus* voor azole het hoogst in Nederland en blijkt dit nu ook in België toe te nemen. Recent werd in Nederland een nieuwe test ontwikkeld waarmee op een snellere manier zowel de aanwezigheid van *Aspergillus* als de gevoeligheid van deze schimmel voor de courant gebruikte “azole” antischimmel medicijnen (voriconazole, posaconazole, itraconazole) kan worden opgespoord in de vloeistof van het longonderzoek. Door deze test, kunnen we snel nagaan of er sprake is van een azole-resistente schimmel.

Om het probleem van azole-resistente aspergillose aan te pakken, hebben we in de zomer van 2016 een bijeenkomst georganiseerd met vertegenwoordiging uit alle universitaire centra in Nederland, waarbij een microbioloog, hematoloog en infectioloog betrokken waren. Daarvoor hebben we als uitgangspunt naar elk centrum een enquête gestuurd met de bedoeling te inventariseren hoe invasieve aspergillose in het betrokken centrum wordt behandeld. De verschillen werden samengevat en er werd een gemeenschappelijk behandelplan afgesproken. De enquête is samengevat in **hoofdstuk 2** en toonde aan dat er best wat verschillen zijn in de manier waarop invasieve aspergillose in de Nederlandse academische centra wordt behandeld. Het principe van

dit behandelplan proberen we in de volgende alinea kort samen te vatten zonder al te veel in detail te treden.

Bij vermoeden van invasieve schimmelinfectie bij patiënten met onderliggende bloedkanker, zoals leukemie, wordt een longspoeling of een broncho-aveolaire lavage (BAL) verricht in een poging microbiologisch bewijs te vinden voor invasieve schimmelinfectie. Na de longspoeling wordt de behandeling gestart met een azole (voriconazole, posaconazole of isavuconazole). Het longspoelsel wordt ondertussen onderzocht op genetisch materiaal van *Aspergillus fumigatus*. Als genetisch materiaal van de schimmel wordt gedetecteerd, wordt nagegaan of er bepaalde mutaties aanwezig zijn waarvan we weten dat ze gevonden worden bij azole-resistente *Aspergillus* schimmel. Als er resistentie wordt vastgesteld, hetzij door kweek, hetzij door deze genetische test op schimmel DNA, dan wordt de behandeling gewijzigd naar een ander schimmelmedicijn uit de klasse polyenen, met name liposomaal-amfotericine B. Volgens een internationaal expertenpanel kan je azole-resistente aspergillose enkel met dit medicijn behandelen.

Dit behandelplan wordt geëvalueerd in de Azole-Resistance MANagement Study (AzoRMan-study) in de hoop de overleving van patiënten met azole-resistente aspergillose te verbeteren door azole-resistentie sneller vast te stellen en snel de correcte behandeling te starten. Deze studie laat ook toe in te schatten hoe vaak een patiënt geïnfecteerd is met een invasieve aspergillose die azole-resistent is. In december 2019, zijn er ruim 200 patiënten geïnccludeerd in de studie. De tussentijdse resultaten zijn te lezen in [hoofdstuk 9](#). Tot dusver is er bij minder dan de helft van de patiënten microbiologisch bewijs van invasieve aspergillose te vinden. Tot op heden zijn er bij 4 patiënten (2%) tekenen van azole-resistente aspergillose gevonden. Dat betekent dat ongeveer 8.5% van alle patiënten met invasieve aspergillose geïnfecteerd is met een azole-resistente *Aspergillus* stam. De genetische test die resistentie opspoort, is helaas niet altijd succesvol. Het zal nog even duren tot deze studie klaar is en er definitieve conclusies kunnen getrokken worden.

Jammer genoeg kan liposomaal-amfotericine B enkel toegediend worden via infuus. Er is geen afdoende orale vorm (inname via de mond) voorhanden. Bovendien kan dit geneesmiddel gepaard gaan met soms ernstige bijwerkingen, zoals een allergische reactie, ernstige nierfunctiestoornissen en stoornissen van de zouten in het lichaam. Een behandeling moet in de regel verder gezet worden tot de patiënt geen longafwijkingen meer vertoont op beeldvorming en tot de patiënt geen immuunsysteem onderdrukkende medicatie meer neemt. Vaak duurt het maanden vooraleer een behandeling met antischimmelmedicijnen kan worden gestaakt, waardoor de patiënt langdurig in het ziekenhuis moet blijven. Dit niet alleen om het geneesmiddel toe te dienen, maar ook om mogelijke bijwerkingen tijdig op te sporen aan de hand van regelmatige bloedanalyses ter controle van nierfunctie en zouten, en andere orgaansystemen. Als het laboratorium erin geslaagd is om de *Aspergillus* schimmel van de patiënt te kweken dan

kan de gevoeligheid van deze kweek voor verschillende antischimmelmedicijnen getest worden. Dit gebeurt in de regel door nationale schimmel referentie laboratoria. Daar wordt nagegaan met welke antischimmelmedicijnen de groei van *Aspergillus* kan worden gestopt. Soms is het zo dat een azole-resistente schimmel kan gedood worden met een antischimmelmedicijn, mits die in een hoge dosis wordt gegeven. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat sommige invasieve azole-resistente aspergillosen behandeld kunnen worden met hogere dosissen van posaconazole, een antischimmelmedicijn uit de klasse van de azolen, dat ook onder de vorm van pillen kan ingenomen worden. Het Erasmus Medisch Centrum en Radboud UMC hebben ervaring met de behandeling van patiënten met een hogere dosis van posaconazole. Om deze ervaring te delen, hebben we in **hoofdstuk 4** de gegevens gerapporteerd van 16 patiënten die behandeld zijn met hoge dosissen posaconazole en pluisden we de dossiers van deze patiënten uit om te kunnen inschatten hoeveel bijwerkingen deze behandeling heeft gehad. Bij 5 van de 16 patiënten hebben we ernstige bijwerkingen gevonden die mogelijk verband hielden met het geven van posaconazole in hoge dosis. Deze konden in de regel goed worden opgevangen zonder het medicijn te moeten stoppen.

Sommige patiënten hebben hoge bloedspiegels, ook al slikken ze de gewone dosis. Daarom hebben we van 25 patiënten met spontaan hoge bloedspiegels bij normale dosering het medisch dossier doorgenomen, op zoek naar eventuele bijwerkingen ten gevolge van de verhoogde blootstelling aan dit middel. Bij vijf patiënten waren ernstige bijwerkingen te noteren en werd de dosis van dit geneesmiddel verminderd. Uit ons onderzoek blijkt dat patiënten op een veilige manier met dit geneesmiddel met een hoge dosis kunnen worden behandeld mits regelmatige controle van de bloedspiegels van het geneesmiddel en regelmatige bloedonderzoek om eventuele bijwerkingen snel te kunnen vaststellen. Uiteraard komen voor de behandeling met posaconazole enkel patiënten in aanmerking die een bewezen verbetering hebben gehad met liposomaal-amfotericine B of patiënten die dit laatste geneesmiddel omwille van onaanvaardbare bijwerkingen hebben moeten staken. De bijwerkingen van posaconazole zijn aanvaardbaar omdat de schimmelinfectie op zich een levensbedreigende infectie is en dus een goede behandeling vereist.

Zoals reeds aangehaald, vergt een invasieve aspergillose vaak een zeer langdurige behandeling. Azole-resistente invasieve aspergillose kan soms behandeld worden met hoge dosissen posaconazole onder de vorm van comprimés, althans nadat de infectie vooraf goed onder controle is gebracht met liposomaal-amfotericine B. Liposomaal-amfotericine B kan ook, bij goede respons op een conventionele dagelijkse toediening, na verloop van tijd in plaats van dagelijks twee- of driemaal per week toegediend worden, waardoor de patiënt ook niet meer elke dag naar het ziekenhuis moet. Liposomaal-amfotericine B stapelt immers op in het lichaam als je het een aantal keer na elkaar hebt toegediend. In een paar centra, zoals LUMC en Erasmus MC, heeft men

enige ervaring met deze manier van behandelen. We hebben van 18 patiënten, die op deze manier behandeld zijn, de gegevens verzameld. We hebben onderzocht of er bij deze patiënten onverwachte bijwerkingen optreden en of de behandeling ook een goed therapeutisch effect heeft gehad. Dit hebben we samengevat in [hoofdstuk 5](#). Uit ons onderzoek blijkt dat dit een veilige optie is, ook al moet men bedacht zijn op eventuele nierfunctiestoornissen. Zowel posaconazole in hoge dosis als liposomaal-amfotericine B in een frequentie van twee- tot driemaal per week, maken deel uit van het behandelprotocol dat nationaal is geïmplementeerd in alle Nederlandse academische ziekenhuizen. Deze behandelopties kunnen, zoals vermeld, enkel overwogen worden als de patiënt met azole-resistente aspergillose een goede verbetering heeft getoond met dagelijkse toediening van liposomaal-amfotericine B.

Invasieve aspergillose veroorzaakt niet alleen schimmelinfecties in de longen, maar kan ook leiden tot ernstige infecties op andere plaatsen in het lichaam, zoals in de hersenen. Een schimmelbol in de hersenen verstoort de werking van het hersenweefsel en kan ernstige symptomen veroorzaken zoals epilepsie en zenuwuitval. Ook dit wordt behandeld met azoles, maar als een patiënt geïnfecteerd is met een azole-resistente *Aspergillus* in de hersenen, dan is de behandeling veel complexer vermits liposomaal-amfotericine B slecht in de hersenen doordringt. Deze gelukkig zeldzame complicatie is bijna altijd fataal. Onze ervaring, waarbij we 3 patiënten hebben behandeld met liposomaal-amfotericine B, toegediend in het hersenvocht en dit via een onderhuids reservoir dat rechtstreeks in verbinding staat met een hersenkamer of ventrikel in het brein, hebben we beschreven in [hoofdstuk 6](#). Deze behandeling werd gestart omdat de algemene toestand van deze patiënten slechter werd niettegenstaande het toedienen van antischimmelmedicijnen via de normale route. Bij deze patiënten werd de normale behandeling verdergezet en werd bijkomend liposomaal-amfotericine B in het hersenvocht toegediend. Met deze behandeling hebben de 3 patiënten het overleefd. Het is niet duidelijk of deze onconventionele behandeling er echt heeft toe geleid dat de toestand van deze patiënten is verbeterd, maar het is wel aannemelijk dat het geholpen heeft. Omdat er tot dusver geen gegevens zijn gekend, hebben we, samen met collega's van LUMC en Radboud UMC, onze ervaring als een mogelijke behandeloptie wanneer er geen andere behandel mogelijkheden meer zijn omschreven in [hoofdstuk 6](#).

Sommige patiënten kunnen geïnfecteerd zijn met verschillende *Aspergillus* stammen. Een patiënt kan bijvoorbeeld tegelijkertijd geïnfecteerd zijn met een azole-gevoelige en een azole-resistente schimmel. Om dit aan te tonen, zouden verschillende kweken met *Aspergillus* uit de long moeten worden bekomen en zou de gevoeligheidsbepaling voor de verschillende kweken een resultaat moeten opleveren, waarbij de ene kweek gevoeligheid toont voor azoles, terwijl de andere resistentie toont. Om dit vast te stellen, moet er een kweek beschikbaar zijn, maar jammer genoeg is de kweek in de minderheid van de gevallen positief. In [hoofdstuk 8](#) beschrijven we hoe je met een

test voor schimmel DNA kan aantonen dat een patiënt geïnfecteerd is door zowel een azole-gevoelige als een azole-resistente *Aspergillus*. Dit moet toelaten de patiënt van in het begin met het juiste antischimmelmedicijn te behandelen.

DIAGNOSE VAN INVASIEVE ASPERGILLOSE

We hebben hierboven al uitgebreid uitgelegd hoe de diagnose van invasieve aspergillose wordt gesteld. Om over een “mogelijke” invasieve aspergillose infectie te spreken, heb je indirect bewijs nodig van de aanwezigheid van invasieve aspergillose. Zo heb je testen die celwandbestanddelen aantonen of schimmel DNA detecteren. Deze onderzoeken vragen best wel wat werk en tijd in het laboratorium. Er is een nieuwe test ontwikkeld die snel kan worden uitgevoerd en heel snel resultaat geeft wanneer het wordt onderzocht op longvocht. Deze test heet in het Engels lateral flow device (LFD) en kan afgelezen worden net als een zwangerschapstest. Het detecteert de aanwezigheid van een eiwit dat *Aspergillus* vrijstelt als het actief groeit. In hoofdstuk 7 hebben we deze LFD test uitgeprobeerd op restmateriaal van patiënten met en zonder invasieve aspergillose. Dit restmateriaal is longvocht of BAL vocht en wordt ingevroren aan -20°C, zodat nieuwe testen kunnen worden beoordeeld naar betrouwbaarheid. Zo hebben we deze test verricht op BAL vocht van 247 patiënten, waarvan 79 een zekere of mogelijke invasieve aspergillose hadden. Uit onze studie blijkt dat deze test goede resultaten oplevert. Zo geeft dit een positief resultaat bij 82% van de patiënten met invasieve aspergillose en een negatief resultaat in 86% van de patiënten die geen invasieve aspergillose hebben volgens de geldende definities. Als een digitaal toestel wordt gebruikt om het testresultaat te beoordelen, dan is een negatief resultaat van de test betrouwbaarder omdat de test dan negatief is in 96% van de patiënten die geen aspergillose blijken te hebben. Deze nieuwe test is een mooie aanvulling om snel de diagnose van invasieve aspergillose te stellen.

INFLUENZA-GEASSOCIEERDE INVASIEVE ASPERGILLOSE

Jaarlijks worden meerdere patiënten met een ernstige longinfectie veroorzaakt door het influenzavirus (wetenschappelijk naam voor griepvirus) op de intensive care opgenomen. Het is al lang bekend dat een griepinfectie soms verward wordt door bacteriële infectie. In 2012 is er een studie verschenen aangaande 40 patiënten die met een longontsteking door griep werden opgenomen op de intensive care van het Universitaire Ziekenhuis van Leuven. Bij 9 van deze patiënten (23%) werd invasieve aspergillose gevonden. Dit is opmerkelijk vermits invasieve aspergillose, zoals reeds

aangehaald, bij patiënten voorkomt met een onderdrukt immuunsysteem. Om vast te stellen hoe vaak invasieve aspergillose als complicatie voorkomt bij patiënten, opgenomen op de intensive care met een longontsteking door griep, hebben we volgend onderzoek verricht: we hebben het dossier van een groot aantal patiënten onderzocht die met longontsteking door griep opgenomen waren op de intensive care afdelingen van zeven verschillende ziekenhuizen in België en Nederland. We hebben onderzocht hoeveel van deze patiënten invasieve aspergillose hebben ontwikkeld. Dit is beschreven **in hoofdstuk 10.1**. We hebben invasieve aspergillose vastgesteld bij 83 van de 432 onderzochte patiënten, wat 19% is, en dit bleek vaak voor te komen bij elk griepseizoen. Er zijn verschillende soorten griepvirus en er blijkt geen verband te zijn tussen het soort griepvirus en de kans om een bijkomende invasieve aspergillose te ontwikkelen. Deze complicatie doet zich ongeveer 2 dagen na het vaststellen van de infectie door griepvirus voor. Het is tot dusver onduidelijk waarom deze complicatie optreedt, maar mogelijk spelen er meerdere factoren mee. We vermoeden dat griep in ernstige vormen het immuunsysteem verzwakt en het longslijmvlies beschadigt, waardoor de schimmel makkelijker kan toeslaan. Maar het zou net zo goed kunnen dat bepaalde mensen genetisch gevoeliger zijn voor schimmelinfecties. Dit moet in de toekomst verder worden onderzocht. In deze studie hebben we ook een groep van patiënten met een normaal immuunsysteem en griep longontsteking opgenomen op de intensive care vergeleken met patiënten, ook met een normaal immuunsysteem, voor een gewone longontsteking opgenomen op de intensive care. In de groep met griepvirusinfectie kwam invasieve aspergillose in 15% voor terwijl deze bij andere patiënten, die wel een longontsteking hadden maar geen griep, maar in 5 % voorkomt. Uit deze cijfers concluderen wij dat griep de kans op een *Aspergillus*-infectie gevoelig verhoogt. In **hoofdstuk 10.2** hebben we onderzocht of invasieve aspergillose bij patiënten met griep op de intensive care aanleiding geeft tot een hogere mortaliteit. Bijna de helft van de patiënten met griep en invasieve aspergillose sterft, terwijl 20% van de patiënten met griep zonder *Aspergillus* infectie overlijden als gevolg van deze ernstige ziekte. Met deze studie kunnen we dus concluderen dat invasieve aspergillose een frequente complicatie is bij patiënten opgenomen met griep longontsteking op de intensive care, die bovendien gepaard gaat met een hoge mortaliteit. Momenteel loopt er een studie waarbij een groep van patiënten met griep op de intensive care antischimmelmedicijn krijgt en een andere groep niet. De studie onderzoekt of het geven van antischimmelmedicijnen het optreden van invasieve aspergillose voorkomt.

TOEKOMSTIG ONDERZOEK

Sinds 15 jaar is het antischimmelmedicijn voriconazole de voorkeursbehandeling voor invasieve aspergillose. Helaas is de mortaliteit van invasieve aspergillose, behandeld met voriconazole nog steeds 25 tot 30%, en dus veel te hoog. Het combineren van 2 antischimmelmedicijnen zou mogelijk kunnen leiden tot een lagere sterfte. Tussen 2008 en 2011 is er een klinische studie verricht om te onderzoeken of het toevoegen van een tweede antischimmelmedicijn aan voriconazole de mortaliteit kan verlagen. Dit bleek het geval, want met combinatietherapie van twee antischimmelmedicijnen was de sterfte 30% lager (19,3%) dan met voriconazole alleen (27,5%). Deze vermindering in mortaliteit van 30% was echter statistisch niet significant, waardoor combinatietherapie in internationale richtlijnen (nog) geen plaats heeft. Een tweede studie is daarom nodig om deze bevinding te bevestigen. Bovendien is er een bijkomende reden om combinatietherapie in Nederland en België te bestuderen: resistentie voor schimmelmedicijnen wordt er in toenemende mate vastgesteld. Dit bemoeilijkt de behandeling van invasieve aspergillose in ernstige mate en gaat gepaard met een hogere sterfte. Zowel van de Belgische als van de Nederlandse overheid hebben we subsidie gekregen om een dergelijke studie uit te voeren. Deze studie zal van start gaan in 2020 en wordt beschreven in hoofdstuk 11.

CONCLUSIE

In deze thesis hebben we gepoogd de kennis omtrent invasieve aspergillose te verbeteren met betrekking tot voorkomen, mortaliteit, risicofactoren en diagnose. We hebben aangetoond dat azole-resistente invasieve aspergillose de mortaliteit aanzienlijk verhoogt (hoofdstuk 3). De aanpak van azole-resistente invasieve aspergillose is zeer divers in verschillende academische ziekenhuizen (hoofdstuk 2). We hebben voor de diagnose en behandeling van (azole-resistente) invasieve aspergillose een uniforme manier van aanpakken geïmplementeerd in alle Nederlandse academische ziekenhuizen en in een aantal Belgische academische ziekenhuizen. Deze Azole-Resistance Management Study (AzoRMan-studie) geeft niet alleen een goed idee van de prevalentie van azole-resistentie, maar we hopen ook dat deze studie de mortaliteit van azole-resistente invasieve aspergillose vermindert. Tussentijdse resultaten van deze AzoRMan-studie zijn beschreven in hoofdstuk 9 en geven aan dat resistentie wordt gevonden in 8.5% van de patiënten. We beschrijven in hoofdstuk 4 en 5 verschillende behandel mogelijkheden voor patiënten geïnfecteerd met azole-resistente invasieve aspergillose na een behandeling met liposomaal-amfotericine B. Posaconazole met hoge bloedspiegels of liposomaal-amfotericine B met dosering twee- of driemaal per week zijn een optie

wanneer bepaalde veiligheidsmaatregelen worden in acht genomen. In hoofdstuk 6, schrijven we onze ervaring neer met betrekking tot het toedienen van liposomaal-amphotericine B in het hersenkamersysteem of rechtstreeks in het hersenvocht. In hoofdstuk 7 hebben we aangetoond dat het lateral flow device (LFD) een mooie aanvulling is in het diagnostisch arsenaal voor invasieve aspergillose. In hoofdstuk 8, hebben we duidelijk gemaakt dat AsperGenius[®] PCR een infectie, veroorzaakt door zowel azole-gevoelige als azole-resistente *Aspergillus* kan detecteren. In hoofdstuk 10.1 stelden we vast dat een longontsteking veroorzaakt door het griepvirus op de intensive care kan verwikkeld worden door invasieve aspergillose en dit zowel bij patiënten met een normaal als bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem. We tonen aan in hoofdstuk 10.2 dat deze complicatie gepaard gaat met een sterk verhoogde kans op overlijden. Tot slot, stellen we in hoofdstuk 11 een nieuwe studie voor die zal starten in 2020 en waarbij het resultaat van de combinatie van twee antischimmelmedicijnen wordt vergeleken met de standaard behandeling van één antischimmelmedicijn. Met deze studie en een aantal actief lopende studies hopen we de uitkomst van patiënten met invasieve aspergillose te verbeteren.