



Paul Verweij, medisch-microbioloog
Radboud UMC

**Behandeling schimmelinfecties
complexer door resistentie**

Hans Severens, hoogleraar Evaluatie
in de Gezondheidszorg

**Wetenschappelijke onderbouwing
voor keuzes in de zorg**

Paul Verweij, medisch-microbioloog Radboud UMC

BEHANDELING SCHIMMELINFECTIES COMPLEXER DOOR RESISTENTIE

Schimmelinfecties staan minder op de voorgrond dan infecties met virussen en bacteriën. Al komen ze veel minder voor, toch vormen ze een belangrijk risico bij ernstig zieke patiënten met bijvoorbeeld een verminderde afweer. Elk jaar overlijden in Nederland waarschijnlijk enkele honderden patiënten door schimmelinfecties, schat arts-microbioloog Paul Verweij, hoogleraar Medische Microbiologie in het Nijmeegse Radboud UMC.

DOOR MAARTEN EVENBLIJ

'Er zijn de laatste decennia meer behandelopties ontstaan. Tegelijkertijd neemt het aantal schimmelinfecties toe door geavanceerde medische technieken en signaleren we steeds vaker schimmels die resistent zijn tegen de meest gebruikte geneesmiddelen', constateert de expert in de behandeling van schimmelinfecties. Er bestaan zo'n 1,5 miljoen verschillende soorten schimmels, waarvan 600 soorten infecties bij de mens kunnen veroorzaken. Deze zijn bedreigend, maar slechts enkele vinden we geregeld als veroorzaker van schimmelinfecties bij patiënten in het ziekenhuis. Besmetting geschiedt doordat mensen schimmelsporen inademen en inslikken.

Meest voorkomend

Candida – een ééncellige gistachtige schimmel – is vaak in ziekenhuizen te vinden. De helft van de patiënten draagt ze van nature bij zich in de darmen. Ze kunnen de kop op steken na een antibioticakuur, die de darmbacteriën doodt, waarna de gisten kunnen uitgroeien door het ontbreken van concurrentie. Vanuit de darm kan de schimmel in het bloed komen en andere organen infecteren. *Candida* veroorzaakt ook oppervlakkige infecties in slijmvliezen en op de huid, zoals vaginale infecties, keelontsteking en luieruitslag. Van de draadvormige – filamenteuze – schimmels zijn vooral *Aspergillus* en in mindere mate de mucor-achtige schimmels (die we vaak in de biobak aantreffen) berucht in ziekenhuizen. Zeven van de tien patiënten met een *Aspergillus*-infectie hebben deze al buiten het ziekenhuis opgelopen. De schimmel veroorzaakt veel leed: van allergie tot (dodelijke) infecties van longen en andere weefsels. Soms acuut, soms chronisch. In negentig procent van de gevallen gaat het om luchtweginfecties.

Ernstige griep

Levensbedreigende schimmelinfecties manifesteren zich vooral bij patiënten bij wie het immuunsysteem ernstig is verzwakt, zoals na zware chemotherapie bij leukemie, een stamceltransplantatie of bij orgaantransplantaties, zoals de longen. Afweeronderdrukkende middelen maken patiënten vatbaar voor schimmels en ook patiënten met chronische

longproblemen op de intensive care lopen meer risico. Verweij: 'Ongeveer 30 procent van de ziekenhuispatiënten die met *Aspergillus* zijn geïnfecteerd, overlijdt. Bij *Candida* is dat 30 tot 40 procent. Het percentage is lastig exact vast te stellen, omdat deze schimmelinfecties optreden bij patiënten die al vaak een ernstige onderliggende ziekte hebben, waaraan ze ook kunnen overlijden.' Verweij ziet de laatste jaren vaker schimmelinfecties bij ernstige griep. De longcellen gaan kapot door het influenzavirus en vormen een aantrekkelijk wondbed voor *Aspergillus*, die dan snel dodelijk kan worden.

Specifiek tegen *Aspergillus* werkt het 60 jaar oude middel amfotericine B. Schimmelcellen zijn, net als menselijke cellen en anders dan bacteriën, eukaryotische cellen. Hun celmembraan bevat het lipide ergosterol. Amfotericine B grijpt daarop aan, maar omdat dit sterk lijkt op cholesterol in de humane celmembraan, ontstaan veel bijwerkingen. Begin jaren '90 kwam een nieuw middel – fluconazol, behorend tot de (tri)azolengroep – op de markt dat alleen tegen gisten werkt. Er is nu een nieuwe groep van middelen – de echinocandines – die de opbouw van de celwand van filamenteuze schimmels en gisten onklaar maakt. Ze doden echter alleen de gisten, de schimmels blijven leven en herstellen zich na de kuur. De azolen zijn op dit moment de belangrijkste anti-schimmel medicijnen, die – door hun vetoplosbare karakter – wat lastig aan patiënten zijn te geven, zeker intraveneus. Er zijn nu een stuk of vier verschillende middelen met alle net iets andere eigenschappen.

Behoeftte aan nieuwe middelen

'We hebben dringend behoefte aan nieuwe middelen', zegt Verweij. 'Want zowel bij *Candida* als *Aspergillus* ontstaat resistentie tegen de medicijnen.' Van aidspatiënten was al langer bekend dat *Candida* minder gevoelig werd bij de herhaaldelijke bestrijding met fluconazol, bijvoorbeeld bij een persistente keelontsteking. Verweij: 'Dat is wel opvallend, omdat we altijd dachten dat het voor schimmels in vergelijking met bacteriën moeilijker zou zijn om resistent te worden. Sinds eind jaren '90 zien we echter ook dat patiënten met een *Aspergillus*-infectie resistentie ontwikkelen. Vooral als de schimmel zich in holten in de

long bevindt. Wellicht doordat *Aspergillus* daar anders groeit dan in weefsel en sporen maakt in plaats van schimmeldraden. Zo kan een mutatie worden doorgegeven in duizenden sporen.'

Toenemende resistentie

'In Nederland zijn steeds meer patiënten ongevoelig voor een behandeling met medicijnen uit de azolengroep. Ook patiënten die nooit eerder met anti-schimmel medicijnen in aanraking zijn gekomen', zegt Verweij, die samen met collega's schimmels uit patiëntenmateriaal uit de periode 1994-2007 heeft opgekweekt en onderzocht. Tot 2000 zien de onderzoekers zelden resistentie, daarna loopt deze op tot 6 procent van de schimmels. Ook vinden ze resistentie bij schimmels die in patiëntenkamers zijn gevonden. Verweij: 'We konden niet anders dan concluderen dat de resistente schimmels al in het milieu aanwezig zijn. Dat hebben we bevestigd via analyse van monsters uit de omgeving, zoals uit de bloembakken bij de ingang van het ziekenhuis en uit compost van tuincentra in de buurt. Daarin vonden we resistente schimmels met dezelfde genetische kenmerken als die bij patiënten.'

Azolen worden ook gebruikt als gewasbeschermingsmiddel (fungicide), in verf en als conserveringsmiddel. Die middelen

Steeds meer resistentie tegen azolen

worden sinds 1970 toegelaten, terwijl de eerste resistente schimmels pas eind jaren '90 werden gevonden. Door analyse van het genetische materiaal van de resistente schimmels en het karakter van de toegelaten middelen, ontrafelde Verweij's onderzoeksgroep het mechanisme dat resistentie veroorzaakt en vond men de daarvoor verantwoordelijke middelen. Dat blijken vijf fungiciden uit de triazolengroep te zijn, met een molecuulstructuur die sterk lijkt op die van de azolen die worden gebruikt voor de behandeling van patiënten. Verweij: 'Die middelen werden tussen 1996 en 1998 toegelaten op de Nederlandse markt. In 1998 vinden we de eerste resistente *Aspergillus* bij patiënten. We denken dat de schimmel resistent wordt in het milieu. Omdat de azoolgeneesmiddelen sterk lijken op de fungiciden, werken die niet meer bij patiënten.'

Geen duurzame weg

Aspergillus met deze specifieke mutatie, die de schimmel volledig ongevoelig maakt voor itraconazol, blijkt in alle Nederlandse academische ziekenhuizen voor te komen. Ook in de binnenlucht van woningen in Nijmegen en Groningen vond Verweij deze schimmels. De resistentie verspreidt zich vanuit Nederland over andere Europese landen. 'Onlangs hebben we een nieuwe mutatie gevonden die volledige resistentie veroorzaakt tegen een tweede middel uit de azolengroep, namelijk voriconazol. Zo'n mutatie vermindert vaak de werking van alle azolen, zodat we deze groep middelen niet meer voor de behandeling kunnen gebruiken.' Het is inmiddels wel duidelijk dat blijvende toepassing van deze fungiciden uit de azolengroep geen duurzame weg is, omdat er dan steeds nieuwe mutaties zullen ontstaan, stelt Verweij. 'Het is een moeilijke discussie of we patiënten

met *Aspergillus* nog wel volgens de richtlijnen itraconazol en voriconazol kunnen geven als bijna 10 procent van de schimmel ongevoelig is. Zeven van de acht patiënten met deze resistente *Aspergillus* gaan dood, twee keer zoveel als je mag verwachten. Als ook de nieuwe mutatie zich verder in het milieu verspreidt, hebben patiënten met een resistente schimmel een grote kans te overlijden als je de behandeling start met azolen. Misschien moeten we de behandeling starten met amfotericine B of een combinatie van middelen. De nieuwe formulering van amfotericine B, verpakt in lipidebolletjes, wordt beter door patiënten verdragen dan het oude amfotericine B.'

Twee keer per week een bloedtest

De SWAB (de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid) werkt nu aan een nieuwe richtlijn en Verweij hoopt dat die snel beschikbaar komt. Er zijn nog veel vragen en er zijn te weinig studies bij mensen uitgevoerd, stelt hij. Wat betekent bijvoorbeeld een minder gevoelige *Aspergillus* precies voor de uiteindelijke overleving van patiënten? De algemene (internationale) richtlijnen voor het behandelen van schimmelinfecties worden ingevuld afhankelijk van de lokale situatie: de patiëntengroep en het patiëntmanagement in het betreffende ziekenhuis. Sommige ziekenhuizen kiezen voor profylaxe bij hoog-risicopatiënten, andere ziekenhuizen – die daarvoor geëquipeerd zijn – kiezen voor intensievere diagnostiek. Verweij: 'In Nijmegen doen we twee keer per week een bloedtest, zo nodig gevolgd door een CT-scan en een longspoeling. Alleen als je een team van specialisten met onder andere een microbioloog, radioloog en longarts beschikbaar hebt, kan dat. Daarnaast speelt ook mee welke ervaring een centrum met een bepaalde test heeft. Wij hebben een standaardaanpak voor deze patiënten met een schimmelinfectie, maar die kun je niet altijd toepassen. Sinds we weten dat resistentie een rol speelt wordt er, als we de *Aspergillus*-schimmel kweken, ook direct naar de gevoeligheid gekeken. En we beoordelen nauwkeuriger of de concentratie van het medicijn in de patiënt voldoende hoog is om de schimmel succesvol te behandelen. De diagnose en behandeling van deze schimmelinfecties wordt dus steeds complexer. Daarom hebben wij een multidisciplinair team van internist, intensivist, hematoloog en apotheker, dat meedenkt bij de behandeling van de patiënt.'

Colofon

Deze publicatie is mede mogelijk gemaakt door
Gilead Sciences Netherlands B.V.,
Strawinskylaan 779, 1077 XX 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/13-11/PM/1501





FOTO: LEVIEN WILLEMS

Hans Severens, hoogleraar Evaluatie in de Gezondheidszorg

Erasmus Universiteit Rotterdam

Instituut voor Beleid en Management Gezondheidszorg / iMTA

WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING VOOR KEUZES IN DE ZORG

'Ik richt mij op de evaluatie van medische technologieën, of dat nu gaat om medische hulpmiddelen, geneesmiddelen of behandelprocedures. Meer in het bijzonder: economische evaluaties. Hoeveel wordt er geïnvesteerd en wat is uiteindelijk de opbrengst in termen van gezondheidswinst. Dat klinkt misschien alsof het louter om budgetten gaat, maar dat is niet het geval. Het gaat primair om doelmatigheid. Het is bij voorbeeld voor alle betrokkenen interessant te weten hoe frequent je een diabetespatiënt moet controleren op de poli en hoe vaak hij zijn bloedsuiker moet prikken om de glucosespiegel adequaat onder controle te houden. Dat is zowel van belang voor de arts, de patiënt en de zorgverzekeraar als voor de maatschappelijke financiering van de zorg. Volgens mij moeten health economic studies een belangrijke rol spelen bij de keuzes in de gezondheidszorg.'

Kwaliteit van de zorg

Hans Severens studeerde Gezondheidswetenschappen, was 8 jaar onderzoeker aan de Radboud Universiteit Nijmegen en 9 jaar hoogleraar Medische Technologie in Maastricht, voordat hij zich verbond aan het iBMG/iMTA van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Al die tijd werkte hij nauw samen met klinici aan methoden om de vaak moeilijke keuzes in de zorg wetenschappelijk te onderbouwen. 'Het gaat erom de keuzes te objectiveren, de overwegingen te rationaliseren en zo bij te dragen aan de doelmatigheid van de zorg. Voor alles wat we onderzoeken proberen we de meerwaarde aan te tonen. Iedereen wil een zo goed mogelijke zorg tegen een zo scherp mogelijke prijs. Pas dan kun je spreken van kwaliteit', zegt Severens. 'De overheid en de zorgverzekeraars willen een zorgsysteem, waarbinnen de middelen efficiënt worden besteed maar ook rechtvaardig worden verdeeld. Dat is mede in het belang van patiënten. Bovendien maken onze studies de voor- en nadelen van verschillende interventies zichtbaar. Dat is interessant voor zowel de patiënt als de behandelaar'.

Keurslijf

Severens erkent dat de praktijk vaak weerbarstiger is dan de logica die hij zojuist heeft geschetst. Patiënten schatten hun ziektelast vaak verschillend in en verlangen soms een niet per se doelmatige behandeling. Ook komt het voor dat artsen behandelmethoden waaraan zij gewend zijn weigeren op te geven. Daardoor voelen individuele artsen en patiënten zich soms beknot door de conclusies uit health economic studies. Maar dan heb je te maken met individuele meningen, meent Severens,

terwijl de gezondheidszorg moet worden benaderd als een maatschappelijk fenomeen. 'Je moet niet uitgaan van de individuele beleving, maar van de maatschappelijke waardering die aan behandeldoelen wordt gegeven'. Een belangrijke stap daarin, is het opnemen van health economic conclusies in richtlijnen. 'Die werken niet als keurslijf. Richtlijnen gelden voor 80-90% van de patiënten en bieden zowel de arts als de patiënt de mogelijkheid om er zo nodig van af te wijken. Helaas missen nog veel richtlijnen een health economic basis, waardoor ze niet altijd tot doelmatigheid leiden'.

Wetenschappelijke methode

De methode voor health economic studies is in principe eenvoudig. Je definieert de patiëntengroep en de indicatie, dan vergelijk je een nieuwe procedure met de gebruikelijke en bepaalt van beide de kosten en de uitkomst. Maar dan wordt het lastiger. Want hoe druk je de uitkomst precies uit? En hoe moet je kosten en uitkomst aan elkaar relateren? Oftewel: welke gezondheidswinst heb je behaald en hoeveel is die winst waard? Vaak wordt de winst uitgedrukt in levensverlenging of klinische respons. Severens vindt dat je ook naar andere klinische effecten moet kijken. Worden de doelen (zoals bijvoorbeeld pijnverlichting, beweegbaarheid, slaap, gewenst gedrag) verwezenlijkt? Dan kijk je dus naar de effectiviteit. Daarnaast kun je kijken naar de kwaliteit. Daarvoor is de nogal omstreden eenheid QALY in omloop. Daarmee zou je de doelmatigheid van verschillende behandelmethoden, zelfs bij verschillende indicaties moeten kunnen vergelijken. Maar volgens Severens is dat erg lastig. 'De ziekte winst is afhankelijk van de betreffende patiëntengroep. Hoe ervaren zij hun aandoening? Je kunt moeilijk de ziekte winst kwantificeren als je niet vooraf de ziektelast hebt vastgesteld. In de QALY is de parameter 'ziektelast' vooralsnog niet verwerkt'.

Nog niet verwerkte geneesmiddelen

Soortgelijke vragen doen zich voor bij geneesmiddelen. Hoe effectief zijn ze en hoeveel is die effectiviteit waard? Tijdelijke extrabudgetaire financiering biedt aanbieders 4 jaar de tijd om door middel van een farmaco-economische studie de doelmatigheid van hun middel aan te tonen. Severens vindt dit een goede procedure. 'Je koopt ook geen duurdere auto als je niet zeker weet of die iets extra's biedt'. Gezien de oplopende kosten van de zorg en het feit dat veel innovatieve geneesmiddelen als 'duur' worden geclassificeerd, zal de roep om health economic studies voorlopig ongetwijfeld toenemen.