



Wim Tissing, kideroncoloog.

**Behandeling van kinderen stelt
specifieke eisen aan de zorg**

Amir Seyedmousavi,
Ph.D. Medical Mycologist.

**Azole-resistant aspergillosis -
from bench to bedside**



Wim Tissing, kinderoncoloog
voorzitter taakgroep Supportive Care SKION

BEHANDELING VAN KINDEREN STELT SPECIFIEKE EISEN AAN DE ZORG

DOOR MAARTEN EVENBLIJ

*Kinderoncoloog dr. Wim Tissing van het Beatrix Kinderziekenhuis in het UMC Groningen is specifiek geïnteresseerd in **supportive care**: over welke mogelijkheden beschikken wij om de bijwerkingen van therapieën te minimaliseren, de kwaliteit van leven van de patiënten rond hun behandeling te verbeteren en te voorkomen dat er later in het leven extra problemen ontstaan door de behandeling? 'Van radiotherapie bijvoorbeeld, weten we dat dit bij kinderen relatief meer problemen op lange termijn veroorzaakt dan bij volwassenen, bijvoorbeeld groeistoornissen. Dus probeer je radiotherapie zo veel mogelijk te vermijden. Tot **supportive care** behoort ook: bestrijding van pijn, misselijkheid, infecties en de inzet van maatschappelijk werk voor de patiënt en diens familie', zegt Tissing, die voorzitter is van de taakgroep Supportive Care van de Stichting Kinderoncologie Nederland, SKION. 'Supportive care wordt steeds belangrijker.'*

Betere overleving

Een goede *supportive care* heeft niet alleen een positieve invloed op de kwaliteit van leven, maar ook op de overleving. Tissing: 'Het succespercentage van de behandeling van kinderkanker is de afgelopen decennia enorm gestegen tot gemiddeld 75 procent. Dat betekent dat je een grote winst behaalt als je de mortaliteit weet te verminderen door het voorkomen en behandelen van neveneffecten, zoals een levensbedreigende infectie. Zo draagt *supportive care* steeds meer bij aan de overleving.' Bij het behandelen van kanker liggen infecties dikwijls op de loer omdat de medicatie vaak het afweersysteem aantast. Kinderen worden gevoeliger voor nieuwe infecties en sluimerende infecties kunnen de kop opsteken. Wat dat betreft zijn schimmel- en gistinfecties berucht. Tissing: 'Zulke infecties zijn zeldzaam, maar de mortaliteit is hoog: zo'n 40 procent. Althans bij volwassenen. Bij kinderen weten we het niet precies omdat door de kleine aantallen nog niet veel onderzoek heeft plaatsgevonden. Dat is een groot probleem bij het gebruik van medicatie bij kinderen, in het bijzonder medicatie tegen schimmels en gisten.'

Schimmelinfecties

In de kinderoncologie gaat het – gelukkig – om kleine groepen patiënten; in Nederland ongeveer 550 nieuwe patiënten per jaar. Die hebben gezamenlijk 50 tot 60

verschillende diagnoses. En slechts een klein deel van de kinderen lijdt onder infecties van schimmels of gisten, zo'n tien per jaar. 'Dat maakt het moeilijk om vast te stellen wat je moet doen als een kind een schimmelinfectie heeft en ook om te bepalen hoe je zulke infecties kunt voorkomen', stelt Tissing. 'Het zou wel eens zo kunnen zijn dat je relatief veel maatregelen moet nemen om bij slechts enkele patiënten een infectie te voorkomen. Je zou alle patiënten bijvoorbeeld eenmaal per dag een profylactisch middel tegen een Aspergillusinfectie kunnen geven. Maar dat vinden kinderen erg vies en dat wil je ze niet aandoen als je niet precies weet wat de effectiviteit van zo'n maatregel is. Studies daarnaar kun je alleen maar op Europese schaal of samen met de Verenigde Staten doen. En per definitie kun je slechts enkele studies tegelijkertijd uitvoeren.'

Dosering bij kinderen

Vijftien jaar geleden was er alleen klassiek amfotericine B beschikbaar tegen schimmels en gisten. Dat was erg toxisch voor de nieren. Nu zijn er veel meer middelen op de markt. 'Die zijn minder toxisch en kunnen gemakkelijker worden gegeven' zegt Tissing. 'Athans bij volwassenen, want er zijn relatief weinig studies voor toediening bij kinderen. Vroeger werden zulke middelen zonder voldoende data gewoon aan kinderen gegeven, nu niet meer, tenzij er echt geen andere opties meer zijn. Voordat medicatie aan kinderen kan worden gegeven, moet je eerst klinisch onderzoek bij kinderen doen, maar dat type onderzoek duurt lang. Het is duidelijk geworden dat als je met de dosering maar wat doet – bijvoorbeeld aan kinderen de helft van een volwassen dosis geeft – dat het dan niet goed gaat. Er moeten eerst doseringsstudies bij kinderen zijn gedaan. De Europese en Amerikaanse toelatingsautoriteiten hebben dat verplicht gesteld, willen ze een middel überhaupt tot de markt toelaten. Helaas werkt dat nog onvoldoende en levert het veel vertraging op. Bij een enkel middel is het binnen redelijk korte termijn gelukt, maar het zijn kleine studies en vaak in de hoogste leeftijdscategorie van 12 tot 18 jarigen. Het probleem is dat het metabolisme van een 2-jarige anders is dan van een 4-jarige en weer anders dan van een 8-jarige. Dat plaatst fabrikanten voor grote problemen. Het wordt helemaal moeilijk als je het effect van twee middelen met elkaar wilt vergelijken in grotere groepen kinderen. Dan is het heel moeilijk om aan voldoende patiënten te komen. Gelukkig

zijn voor nieuwe middelen tegen schimmel- en gistinfecties wel dit soort onderzoeken gedaan, zodat we over een redelijk aantal medicijnen beschikken.'

Moeilijke diagnostiek

Het stellen van de diagnose is voor veel schimmelinfecties geen klip-en-klare zaak. De protocollen vereisen dat een kind met koorts antibiotica krijgt, want een bacteriële infectie is het meest waarschijnlijk. Is de koorts na drie tot vier dagen niet gezakt, dan wordt naar gisten en schimmels gezocht. Candida kan eenvoudig worden gekweekt uit bijvoorbeeld bloed of pus, maar Aspergillus niet. Een CT-scan van de longen wordt dan als eerste gemaakt. Vertoont de CT-scan laesies, dan wordt een BAL (een broncho-alveolaire lavage) gedaan ten behoeve van een kweek en een antigeentest die specifiek is voor invasieve Aspergillus (gallactomannan-test). Tissing: 'Het komt voor dat al die onderzoeken en tests negatief zijn en het kind toch een Aspergillus-infectie heeft, bijvoorbeeld door laesies in de sinus. Omgekeerd kunnen de klachten ook zijn veroorzaakt door een virus of door de behandeling die de patiënt krijgt. Een definitieve diagnose kan vaak alleen met een longbiopt worden gesteld en dat is – zeker bij kinderen- lastig. Daarom behandelen we het kind bij een sterke verdenking, maar zonder definitief bewijs, toch tegen Aspergillus. De problemen met de diagnostiek maken het onderzoek naar de effectiviteit van nieuwe middelen alleen maar groter.'

Behandeling

Na 96 uur krijgen kinderen met koorts volgens het protocol een medicament tegen schimmel, terwijl tegelijkertijd de vervolgdagnostiek wordt ingezet. Tissing: 'Die behandeling wordt 12 tot 14 weken voortgezet. Dus ook als we niet zeker weten of er een infectie is, maar dat wel sterk vermoeden. Hoe lang ga je dan door? Hoe sterk is je vermoeden? Tot voor kort was het een zware behandeling van elke dag drie uur lang intraveneuze toediening. Soms kan het ook thuis, maar dan wordt het niet vergoed. Nu zijn er ook middelen die oraal kunnen worden gegeven. Kortom: besluiten tot een Aspergillusbehandeling is lastig, maar stoppen ook!' De gist Candida is via het bloed gemakkelijker op te sporen, maar ook vaak moeilijk te behandelen. Een aantal medicijnen werkt behoorlijk selectief tegen Candida, maar er is in toenemende mate resistentie ontstaan. De kideroncologie biedt zeer geprotocolleerde zorg volgens een strak stappenplan. 'Maar als dokter moet je altijd blijven nadenken omdat zaken vaak anders zijn dan gedacht', weet Tissing. 'Als een kind dat wordt verdacht van een schimmel niet opknapt, moet je snel nadenken, want de tijd die je hebt is beperkt. Zit er een infectie in het brein in plaats van in de longen, is de schimmel sterk ingekapseld zodat medicijnen er niet goed bij kunnen of heb je te maken met resistentie? 5 tot 10 procent van de schimmels is resistent tegen azolen. Maar als je een patiënt hebt bij wie je de schimmel niet hebt kunnen kweken, dan heb je dus ook niet kunnen testen op eventuele resistentie. In dat geval moet je als de patiënt niet reageert voor de zekerheid switchen van medicatie.'

Internationale protocollen

Tissing benadrukt dat een goede geprotocolleerde kideroncologische zorg alleen kan plaatsvinden op basis van wetenschappelijke literatuur en evidence

based therapie. 'Wetenschappelijk bewijs bestaat nog in onvoldoende mate en kan alleen op basis van internationale klinische studies worden verkregen. Wij proberen daar in de taakgroep Supportive Care van SKION aan bij te dragen. Tot nu toe worden vaak behandelrichtlijnen geformuleerd op basis van de kennis van experts. De toekomst van de kideroncologie zal een meer evidence based benadering moeten zijn, waarbij experts het wetenschappelijke bewijs beoordelen. Ik denk dat we het nu wel goed doen, want experts zijn niet gek, maar het ontstaan van de huidige richtlijnen is niet transparant. Als je het wetenschappelijke bewijs voor de protocollen op een rijtje zet, zie je ook vanzelf waar de gaten in onze kennis zitten. Ik denk dat het goed is om zulke protocollen ook internationaal, met al het beschikbare bewijs, samen te stellen. Dan hoeft niet iedereen het wiel zelf uit te vinden.'

SKION

Uit een eerste inventarisatie onder kideroncologen naar prioriteiten, blijken richtlijnen voor infecties hoog te scoren. Bijvoorbeeld een integrale richtlijn voor gist- en schimmelinfecties, koorts zonder focus en profylaxe. Tissing: 'Dat zal in onze taakgroep de aandacht voor de komende jaren zijn. Drie jaar geleden is er op dit terrein een richtlijn gemaakt, maar die is niet evidence based, maar expert based. Wij willen de komende tijd werken aan een verbetering. SKION is ooit begonnen met de registratie van leukemie en heeft dat daarna uitgebreid met diverse registraties binnen de kideroncologie. Nu hebben we een registratie opgezet voor gist- en schimmelinfecties. Omdat deze zo zeldzaam zijn kun je alleen zinnige uitspraken doen over welke infecties er zijn, hoe deze worden behandeld en hoe het daarna met de kinderen gaat, als iedereen meewerkt. Binnen SKION zijn we al langer gewend om met elkaar samen te werken en kanker geprotocolleerd te behandelen. De *supportive care* rond bijwerkingen, infecties en misselijkheid, loopt hierbij wat achter. Een registratie rondom Aspergillus-infecties is nu een lopend project. Wij proberen vast te leggen wat er voorkomt, hoe het wordt behandeld en hoe het met de patiënten gaat. Dat project loopt heel goed.'

Colofon

Deze publicatie is mede mogelijk gemaakt door
 Gilead Sciences Netherlands B.V.,
 Viñoly Tower, Claude Debussylaan 22, 1082 MD 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/15-02/PM/1078





Amir Seyedmousavi,
Ph.D. Medical Mycologist.
Postdoctoral scientist in
Medical Microbiology at
Radboud UMC and Erasmus MC,
the Netherlands.

AZOLE-RESISTANT ASPERGILLOSIS - FROM BENCH TO BEDSIDE

Born in Rasht, Iran, graduated cum laude from Tehran University and after 7 years teaching as a University Lecturer/Medical Mycologist, Dr. Seyedmojtaba Seyedmousavi known as "Amir Seyedmousavi" came to the Netherlands in 2009, and completed his postdoctoral research training programs in Medical and Molecular Microbiology/Mycology at CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre Utrecht and Radboud UMC Nijmegen. Now, his main research focuses on optimizing treatment for azole-resistant invasive aspergillosis utilizing in vitro and in vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics research methodologies. He also investigates the principles of pathogenesis and host-fungus interactions against medically important fungi, including Aspergillus spp, Black yeasts and their filamentous relatives.

According to Paul Verweij, a professor of clinical microbiology at Radboud UMC, one patient per week dies because of a resistant fungus. Amir: 'Doctors usually do not know how many patients die from resistant fungi. It is important to realise that mortality rate in immunocompromised patients is very high and may increase up until 90%. In the Netherlands up to 9.5% of aspergillosis in academic hospitals is caused by an azole-resistant *Aspergillus fumigatus*.' A wide range of mutations in *Aspergillus fumigatus* have been described conferring azole resistance, commonly involving modifications in the *cyp51A*-gene, the target of antifungal azoles. Specific mutations correspond with various phenotypes characterized by complete loss of activity of a specific azole, and with decreased activity of others. *Cyp51A* mutations in *Aspergillus fumigatus* commonly affect the activity of all mold-active antifungal azoles. Two routes of resistance selection have been reported: in patients with long-term azole therapy and the emergence of resistance through environmental selection. During the last 5 years, Amir performed several *in vitro* and *in vivo* studies to explore alternative approaches aimed at optimizing the treatment of azole-resistant aspergillus diseases, since it remains unclear how patients with azole-resistant aspergillus diseases are best managed.

Mice model

Experimental models of invasive aspergillosis play a major role to explore pharmacokinetic and

pharmacodynamic (PK/PD) properties of ant-infectives in the setting of fungal infections, particularly in the context of antifungal resistance. This type of research is complicated to achieve. Amir applied *in vitro* research and preclinical *in vivo* experiments in murine model of fungal infection amongst either immunocompetent or neutropenic groups. The mice were infected by injection into lateral tail veins or intranasal instillations, with wild-type and azole resistant mutants of clinical *Aspergillus*-isolates obtained from patients. The mice were treated similar to humans with different drugs and various dosing regimens of monotherapy, or with a combination of drugs. Apart from azoles other classes of antifungals, including echinocandins and polyenes, were investigated. Amir: 'In this way we were able to evaluate the efficacy of various antifungals against resistant isolates of *Aspergillus fumigatus*. Of course with some antifungals adequate exposure could not be achieved, as dose escalation does not allow adequate target attainment.'

Relevance for clinical treatment

In the absence of clinical evidence, one needs to rely on preclinical evidence. Amir: 'We think that our results can sustain doctors to make an evidence based decision about the optimal antimycotic drugs in specific clinical situations, such as azole-resistant aspergillosis. In my opinion, therapeutic guidelines need to be updated for the management of azole resistant *Aspergillus* infections and doctors should be better aware of the problem of resistance in fungal infections. Additionally we need to perform more research, in order to avoid unnecessary and ineffective treatment or treatment with the risk of toxicity.' The trend that we anticipate is towards individualization of the management of patients with aspergillus diseases. Factors such as those regarding the fungus (species, resistance mutations and virulence markers), pharmacology (drug choice and prediction of expected exposure) and host (site of infection, immune suppression and genetic susceptibility) will be used to optimize the management of the fungal infection.

