



Bart Span
Internist-hematoloog UMC Groningen
**Schimmelinfecties slagvaardig
behandelen**

Lynne Ball, kinderoncoloog/
transplantatiespecialist LUMC Leiden
Drie decennia vooruitgang



Bart Span
Internist-hematoloog
UMC Groningen

SCHIMMELINFECTIES SLAGVAARDIG BEHANDELEN

Vanaf 2009 is Bart Span hematoloog in het UMC Groningen, met speciale belangstelling voor infecties bij immuungecompromitteerde patiënten. Hij studeerde Geneeskunde in Nijmegen, specialiseerde zich in Arnhem en Chicago en promoveerde aan de Universiteit van Nijmegen, waar hij geraakt werd door de bevoegenheid van de bekende specialist op het gebied van schimmelinfecties Ben de Pauw. Vervolgens werkte hij 6 jaar als chef-de-clinique in Maastricht en een jaar in Utrecht voordat hij neerstreek in Groningen, waar hij deel uitmaakt van een team van 12 hematologen. In de loop van zijn carrière heeft Span veel mensen met diepe schimmelinfecties behandeld. Er is het nodige veranderd, maar volgens Span kan er nog veel worden verbeterd.

De onderzoeksgebieden waarop Span actief is zijn: myeloïde aandoeningen, stamceltransplantatie en infecties. Bij de patiëntenzorg hebben supportieve care en infecties zijn speciale belangstelling, zowel bacteriële, virale als schimmelinfecties. Bart Span: 'Bacteriële infecties zijn zelden een probleem. We zien wel lijninfecties en infecties vanuit de darmen, maar die kunnen we goed bestrijden met intraveneuze breedspectrum antibiotica. Ons probleem is de *Enterococcus faecium*, die ongevoelig is voor SDD middelen. In de meeste centra komt deze bacterie weinig voor, maar om de een of andere reden zien we hem in Groningen met regelmaat. Helaas is de mortaliteit hoog: rond de 40%. In deze gevallen is onze handelswijze gericht op snelle herkenning en tijdig

afdekken via een klinische beslisregel. Virale infecties vormen een verhaal apart. Wij zien ze steeds vaker. Daarvoor zijn verschillende redenen: de meeste mensen zijn te weinig hygiënebewust; zij wassen hun handen onvoldoende en verspreiden vooral 's winters virussen in ruimtes die slecht worden geventileerd. Daar komt bij dat in ziekenhuizen patiënten liggen die een langere periode immuundeficiënt zijn. Met name het influenza A virus is berucht. Wij hebben al een aantal doden gehad doordat de griep overging in longontsteking. Je ziet het vooral bij ouderen. Zij worden geïnfecteerd met het griepvirus of met RS virus door hun kleinkinderen die het meenemen van school of uit de crèche. Ik ben dan ook een groot voorstander van griepvaccinatie, niet alleen voor ouderen

maar ook voor ziekenhuismedewerkers. Helaas kunnen we die laatste groep niet dwingen zich te laten vaccineren.'

Schimmelinfecties

Op het gebied van diepe schimmelinfecties is de afgelopen jaren veel veranderd: betere diagnostiek, scherpere richtlijnen, nieuwe middelen. Bart Span heeft het allemaal meegemaakt: 'Er is veel verbeterd, maar landelijk gezien kan het nog steeds beter. In de meeste gevallen hebben we te maken met *Aspergillus* of *Candida*. In Groningen zien wij bij 5 tot 10% van de AML-patiënten aspergillose en bij

Er is veel verbeterd, maar landelijk gezien kan het nog steeds beter

minder dan 1% candidemie. Dat we minder *Candida* zien heeft te maken met de profylaxe die we geven en met het goed vervolgen van de SDD kweken. Tegen *Aspergillus* wordt geen profylaxe gegeven, althans niet hier. Wij geven antimycotica als langdurig neutropene patiënten aanhoudend koorts hebben, waarbij de beeldvormende diagnostiek op een schimmelinfectie wijst. Het gaat dan meestal om patiënten met AML, met ALL die hoge doses prednison krijgen, of transplantatiepatiënten die corticosteroiden krijgen. Kortom: een beperkte groep met langdurige neutropenie als gevolg van immuunsuppressie, soms in combinatie met diabetes.' Landelijk gezien is de mortaliteit van aspergillose hoog, hoewel er de laatste jaren een duidelijke verbetering waarneembaar is. Span: 'De diagnostiek is verbeterd en met behulp van Therapeutic Drug Monitoring (TDM) kunnen we de therapeutische bloedspiegel nauwkeuriger per patiënt instellen. Hierdoor is de effectiviteit van deze antimycotische middelen beter dan vroeger.'

Te weinig consequent

Toch vindt Bart Span dat er meer winst te behalen is: 'Zowel de richtlijnen, de diagnostiek als de behandelmogelijkheden zijn momenteel van hoge kwaliteit. In principe kunnen we een mortaliteit van minder dan 10% halen, afgezien van patiënten met aspergillose die aan een refractaire leukemie overlijden. Vroeger was de moeizame diagnostiek nog een remmende factor, maar hier in Groningen hebben wij goede afspraken met het laboratorium en de afdeling Radiologie. Daardoor kunnen wij de diagnostiek binnen 24 uur rond hebben. Bij een immuungecompromitteerde patiënt die onder breedspectrum antibiotica 3 dagen koorts blijft houden, voeren wij een HR-CTscan van de longen uit, bij afwijkingen een BAL en een galactomannanbepaling in serum en BAL. Als je op de CT-scan bolvormige afwijkingen met een halo ziet, is de diagnose *'possible aspergillosis'* in feite rond. Hier in Groningen laten we zien dat het mogelijk is om op basis van de juiste gronden de juiste therapie binnen 24 uur te starten. Als je er maar bovenop zit. In sommige andere centra lukt dat niet zo

snel omdat de richtlijnen niet consequent worden gevolgd en/of de diagnostische logistiek niet optimaal kan worden geregeld. De plasmaconcentratie van antimycotica wordt elders meestal onvoldoende gemonitord, waardoor vaak te laag of te hoog wordt gedoseerd, met alle consequenties van dien. Kortom: men zou consequenter de richtlijnen moeten volgen.'

Uitdagingen voor de toekomst

Dankzij goede middelen en een betere formulering van bestaande middelen is er vooruitgang geboekt bij het bestrijden van levensbedreigende schimmelinfecties. Maar de strijd is geenszins gestreden. Bart Span: 'De laatste jaren zien we de resistentie tegen azolen toenemen. Ik schat dat al zo'n 10% van de *Aspergillus* stammen resistent is doordat er selectie plaatsvindt onder invloed van toepassing van schimmelmiddelen in de landbouw. Dat kan tot problemen leiden als in de nabije toekomst het aantal patiënten door de vergrijzing toeneemt en mensen tot op hogere leeftijd zware ingrepen ondergaan. Ook zien we het aantal infecties met zygomyceten enigszins toenemen. Deze zijn moeilijk te bestrijden, komen veelal voor in de bijholten en kunnen ernstige mutilaties veroorzaken.' Tegenover deze bedreigingen staan ook positieve ontwikkelingen, vindt Span: 'De diagnostiek wordt steeds beter en gaat steeds sneller. Met de PET-CT-scan kunnen wij dankzij een lagere stralingsbelasting grotere delen van het lichaam bekijken. Het is gebruikelijk longfoto's en -scans te maken om daar schimmelhaarden op te sporen, maar met de nieuwe techniek kunnen we ook haarden elders in het lichaam zichtbaar maken. Parallel daaraan wordt gewerkt aan Polymerase Chain Reactions (PCR) op materiaal dat is verkregen vanuit de BAL. Daarmee kan het DNA van de schimmel worden geanalyseerd en kunnen wij beter en sneller vaststellen of er sprake is van resistentie tegen azolen. Met de kennis en monitoring van de PET/CT-scan zal het mogelijk zijn de behandeling te optimaliseren en waar mogelijk de therapieduur te verkorten. Maar de vooruitgang die

In principe kunnen we een mortaliteit van minder dan 10% halen

er zit aan te komen heeft uiteraard alleen kans van slagen als binnen alle centra die te maken hebben met schimmelinfecties de slagvaardigheid qua diagnostiek, snelle behandeling op basis van de juiste gronden en monitoring op orde is. Het vereist gedegen kennis, kunde en ervaring met deze complexe infecties om het belang van de patiënten goed te kunnen dienen.'



Lynne Ball, kinderoncoloog/ transplantatiespecialist LUMC Leiden

DRIE DECENNIA VOORUITGANG

Lynne Ball heeft de gezondheidszorg, en met name haar specialisme oncologie en transplantatie, enorm zien veranderen. De kans om kanker te overleven is spectaculair toegenomen, op het gebied van beenmergtransplantatie zijn baanbrekende stappen gezet en dankzij de aandacht voor 'supportive care' neemt de kwaliteit van leven voor de patiënten nog steeds toe. In de tijd dat Lynne Ball als hemato-oncoloog werkzaam was in Engeland, tot eind jaren '90 van de vorige eeuw, stond een diepe schimmelinfectie bij immuungecompromiteerde patiënten gelijk aan een doodsvonnis. Nu zijn er verschillende antifungale middelen beschikbaar, waardoor de mortaliteit aanzienlijk is gedaald. De Engelse kinderoncoloog/ transplantatiespecialist die sinds 1999 in Leiden werkzaam is, blikt terug op drie decennia van vooruitgang.

Lynne Ball volgde de basisopleiding Geneeskunde in Londen en werd opgeleid tot kinderarts en hematopatholoog in Glasgow, Liverpool en opnieuw in Londen. Het waren andere tijden, niet alleen voor patiënten maar ook voor vrouwelijke artsen. 'In de jaren '70 was ongeveer 10% van de geneeskundestudenten vrouw. In die tijd vormden vrouwelijke artsen in Engeland een kleine minderheid, behalve in het Royal Free Hospital te Londen waar ik mijn opleiding heb voltooid. Die ondervertegenwoordiging stamde uit de 19e eeuw, toen vrouwen geen medische praktijk mochten uitoefenen. Maar het Royal Free Hospital was in 1828 opgericht voor gratis armenzorg en uit kostenoverwegingen werden

daar wel vrouwelijke artsen toegelaten, niet alleen voor opleiding maar ook in de staf voor patiëntenzorg. Toen ik begon met mijn artsenopleiding was het beroep van oncoloog ondankbaar werk. Je kon bijna niemand genezen, was vooral bezig met palliatieve zorg en moest het ene slecht-nieuws-gesprek na het andere voeren. Beenmergtransplantatie bestond eigenlijk nog niet. Het verkeerde in een experimentele fase en men liep tegen grote technische problemen aan. De oncolytica waren zwaar en vormden grof geschut. Veel patiënten raakten immuungecompromiteerd en overleden aan infecties. Vooral schimmelinfecties waren berucht. Had je een echte schimmelinfectie, dan ging je dood.'

Grote vooruitgang

In het LUMC werkte Lynne Ball aanvankelijk als hemato-oncoloog op de Kinderafdeling, inmiddels maakt zij deel uit van het transplantatieteam dat zich vooral bezig houdt met stamceltransplantatie. Lynne Ball: 'Door de technologische ontwikkelingen hebben wij tegenwoordig te maken met een andere patiëntengroep dan vroeger. De patiënten zijn minder afhankelijk van donormateriaal van familieleden omdat wij

en wij probeerden de toedieningsinstructies te volgen. Het was de eerste keer dat we het middel gebruikten en wij wisten niet hoe nauw het kwam. We warmden de ampullen en de oplosvloeistof op, maakten het infuus klaar zonder te weten welke dosering wij bij een kind moesten toepassen en dienden het op goed geluk toe. Een wonder geschiedde. Het kind overwon de infectie en knapte op. Het was ongelooflijk. Helaas is het kind later aan een oncologisch recidief overleden, maar deze eerste slag hadden we gewonnen.'

De mortaliteit bij schimmelinfecties is gedaald van vrijwel 100% naar 15-20%

beschikken over een uitgebreide donorbank. Daarvan profiteren vooral Noord-Europese mensen omdat het donormateriaal het meest overeenkomt met hun genetisch materiaal. Voor andere bevolkingsgroepen geldt dat in veel mindere mate. De diversiteit ontbreekt nog. Momenteel hebben wij in Leiden circa 40 patiënten per jaar die voor stamceltransplantatie in aanmerking komen. Bij ongeveer 10% van hen zien wij schimmelinfecties. Dat zijn vooral kinderen die bij ons binnenkomen met kanker en beenmergfalen. Het gaat vooral om infecties met *Aspergillus* of *mycocenen*. Het aantal *Candida*-infecties is de afgelopen jaren gedaald. In tegenstelling tot vroeger kunnen we deze infecties vrij goed bestrijden, hoewel het geen eenvoudige zaak is. Vroeger hadden we alleen amfotericine B. Dat was vrij toxisch en daardoor moeilijk te doseren. Bovendien had het veel bijwerkingen. De patiënten lagen te stuijteren in bed en wij zagen veel allergische reacties. Momenteel beschikken wij over een liposomale vorm van amfotericine B die veel minder toxisch is en waarvan de bijwerkingen gering zijn. Daarnaast beschikken we over azolen en nieuwe klassen antifungale middelen, waaronder orale vormen. Dankzij dit arsenaal aan geneesmiddelen is de mortaliteit gedaald van vrijwel 100% naar 15-20%. Een enorme vooruitgang.'

Gecomplieerde behandelstrategie

Hoewel het aantal patiënten met een schimmelinfectie niet erg groot is, blijft het belangrijk de infectie tijdig te herkennen omdat de mortaliteit zonder behandeling hoog is. Lynne Ball: 'Iedereen die met diepe schimmelinfecties bij patiënten met een verminderde afweer te maken heeft gehad weet dat de diagnostiek ingewikkeld is. Het is heel lastig om een kweek te maken, omdat je moeilijk aan kweekmateriaal kunt komen en omdat het uitzetten van de kweek relatief lang duurt. Zo veel tijd heb je meestal niet. Daarom moeten wij vooral afgaan op het klinische beeld, ondersteund door een galactomannantest en door een CT-scan waarop soms iets te zien is. Voor een goede kweek om uit te maken om welke schimmel het gaat en in hoeverre die resistent is, hebben we materiaal nodig afkomstig van een BAL of zelfs een longbiopt. Dat kun je veel patiënten niet aandoen omdat het voor hen te gevaarlijk is. De mooie theoretische schaal '*possible/probable/proven*' is in de praktijk vaak onvoldoende om een therapie te kiezen. Dus gaan we vaak af op de klinische kenmerken als de patiënt ondanks antibioticagebruik 96 uur lang koorts houdt.'

Voor profylaxe gelden soortgelijke moeilijkheden: 'Als kinderen vanuit een ander centrum naar ons worden ingestuurd en zij hebben acute leukemie, beenmergfalen en te weinig witte bloedcellen, dan geven wij ze profylactisch een antifungaal middel. De vraag is dan: welke middel? De azolen zijn belastend voor de lever, liposomaal amfotericine B is belastend voor de nieren. Daarmee moet je dus rekening houden. In

Een doorbraak

Lynne Ball herinnert zich nog als de dag van gisteren hoe zij bijna 25 jaar geleden een ten dode opgeschreven patiënt behandelde. 'Ik werkte in Liverpool en we hadden een kind met leukemie dat een schimmelinfectie kreeg. Wij probeerden hem te behandelen met traditioneel amfotericine B, maar dat lukte niet. Het kind was ten dode opgeschreven en ik had al een slecht-nieuws-gesprek gevoerd met de ouders. Die waren afscheid aan het nemen van het kind, toen mij te binnen schoot dat iemand van de farmaceutische industrie enkele dagen eerder een presentatie had gehouden over een nieuwe vorm van amfotericine B. Ik ben terug gegaan naar de ouders en heb hen voorgelegd dat we dit middel als experiment konden proberen. Zij gingen akkoord, ik belde met het farmaceutische bedrijf, zij stuurden vanuit Cambridge 2 ampullen naar Liverpool

Materiaal verzamelen via een BAL of zelfs een longbiopt kun je veel patiënten niet aandoen

principe geven wij ter profylaxe de voorkeur aan een oraal middel. Maar de capsules zijn vrij groot en de drank is erg vies. Vaak geven we de drankvorm via een neussonde, ook al omdat het volume groot is. Over de dosering bij kinderen is nog onvoldoende bekend. Wij doseren op basis van empirische bevindingen en door de plasmaspiegel te bepalen. Kinderen hebben een versneld metabolisme en vaak zien we dat bij patiënten

die in een ander centrum profylaxe hebben gekregen, de antifungale plasmaspiegel ondetecteerbaar is. Het lijkt erop dat de snelheid van het metabolisme bij kinderen leeftijdsafhankelijk is. Dat wordt momenteel onderzocht in Groningen. Ik zie dat als een belangrijke uitdaging voor de toekomst: hoe kunnen we via genetische bepalingen en screening vooraf de host-factoren bepalen die het mogelijk maken per patiënt zogenaamde *personalised medicine* te geven.'

Resistentie een groeiend probleem

Het idee van *personalised medicine* is niet alleen belangrijk voor de keuze van het profylactische middel en de hoogte van de dosering, maar ook voor het omzeilen van resistente stammen. Lynne Ball: De laatste tijd komen we steeds vaker schimmels tegen die resistent zijn tegen azolen. Ik schat dat het om zo'n 20% van de schimmels gaat. Misschien is het in de regio rond Leiden hoger dan in andere delen van Nederland omdat wij in de bollen- en kassenstreek zitten met intensieve landbouw waar gewassen worden beschermd met anti-schimmelmiddelen. Dat is misschien goed voor de landbouw, maar door deze middelen op grote

Soms lukt het weliswaar om een schimmelinfectie te overwinnen, maar kun je toch niet blij zijn over het resultaat

schaal te gebruiken selecteer je resistente stammen uit en komen wij steeds vaker in de problemen. Wij zijn voorstanders van een restrictief gebruik van antifungale middelen. Daarvoor wordt een managementstrategie opgesteld, met name onder leiding van Adilia Warris en Peter Donnelly samen met Paul Verweij uit Nijmegen en de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION). In het Radboud MC zit heel veel kennis over schimmelinfecties. In het LUMC hebben wij, nadat drie kinderen waren overleden aan een schimmelinfectie die niet reageerde op azolen, besloten om patiënten die binnenkomen met een azolenprofylaxe maar die toch tekenen van een schimmelinfectie vertonen, meteen te behandelen met liposomaal amfotericine B. Vaak geven wij er ook een overbrugging bij in de vorm van een witte bloedcellentransfusie.'

Bescheidenheid blijft geboden

Met haar lange ervaring als oncoloog/transplantatiespecialist kan Lynne Ball terug zien op een reeks belangrijke medische doorbraken, maar ondanks de successen blijft bescheidenheid geboden. Wij hebben niet alleen patiënten verloren door azolenresistentie, maar soms kun je ook niet blij zijn met het resultaat als het wél lukt een zware

schimmelinfectie te overwinnen. Zo hebben wij kort geleden een jonge patiënt behandeld voor een ernstige infectie met een resistente schimmel met uitbreidingen naar de hersenen. Ondanks een langdurige, geslaagde behandeling die haar leven heeft gered, zit ze nu in een rolstoel, is een geheel andere persoon geworden en

Belangrijkste uitdagingen: restrictief gebruik anti-fungale middelen, volgen landelijke richtlijnen en betere diagnostiek

zal nooit meer haar oude niveau kunnen behalen. Als je zoiets meemaakt dringt keihard tot je door dat wij weliswaar veel vooruitgang hebben geboekt, maar dat er nog heel wat werk moet worden verricht. Daarom vind ik het belangrijk samen te werken met collega's in het land, zoals met de mensen in Nijmegen en met Wim Tissing uit Groningen met wie ik in de werkgroep Supportive Care van de SKION zit. Uiteraard is er ook veel contact met de collega's van het tweede transplantatiecentrum in Nederland: het UMC Utrecht. Voor de komende tijd zijn de belangrijkste onderwerpen: restrictief gebruik van antifungale middelen op basis van landelijke richtlijnen, ontwikkelen van betere diagnostiek, een antwoord formuleren op de toenemende resistentie, *personalised medicine* en meer kennis over mycosen.'

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.
200/NL/16-02/NPM/1017

 **GILEAD**
Advancing Therapeutics.
Improving Lives.