



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Managing invasive aspergillosis: impact on health and personalized prevention or treatment strategies

Peppel, R.J. van de

Citation

Peppel, R. J. van de. (2021, June 29). *Managing invasive aspergillosis: impact on health and personalized prevention or treatment strategies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3185775>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3185775>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/3185775> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Peppel, R.J. van de

Title: Managing invasive aspergillosis: impact on health and personalized prevention or treatment strategies

Issue date: 2021-06-29

Nederlandse samenvatting

INTRODUCTIE

In de afgelopen tientallen jaren zijn er belangrijke ontwikkelingen geweest in de behandeling van mensen met levensbedreigende vormen van kanker. In de jaren 50 van de vorige eeuw is de hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) geïntroduceerd en met succes toegepast om verschillende vormen van acute leukemie te genezen. Bij deze behandeling wordt met behulp van een intensieve chemokuur het eigen afweersysteem in het beenmerg gedood en kan een nieuwe lijn van witte bloedcellen zich ontwikkelen uit stamcellen die afkomstig zijn van een donor. De levensverwachting en kwaliteit van leven bij deze patiënten heeft mede door de goede resultaten van de intensieve behandelingen een flinke sprong voorwaarts gemaakt.

Het traject van intensieve chemotherapie en HSCT is langdurig, en gaat gepaard met een maandenlange verminderde werking van het afweersysteem. Gedurende deze periode zijn mensen gevoelig voor ziekteverwekkers waar mensen met een gezond immuunsysteem niet vatbaar voor zijn. Infecties veroorzaakt door deze ziekteverwekkers worden opportunistische infecties genoemd. Een belangrijke opportunistische infectie die met name veel voorkomt bij patiënten die behandeld worden voor kanker van de witte bloedcellen, is invasieve aspergillose (IA). Dit is een ziekte die zich meestal uit als een longontsteking en wordt veroorzaakt door een schimmel van het geslacht *Aspergillus*.

Aspergillus-schimmels produceren sporen die zich eenvoudig door de lucht kunnen verspreiden en kunnen uitgroeien tot schimmeldraden indien zij een omgeving bereiken met de juiste beschikbaarheid van voedingsstoffen en de juiste temperatuur. Deze schimmeldraden produceren op hun beurt weer nieuwe sporen. De sporen van *Aspergillus*-schimmels komen van nature overal voor, in zowel de binnen- als buitenlucht. De schimmel heeft ook een belangrijke taak bij het opruimen van organisch materiaal. Het geslacht *Aspergillus* bestaat uit honderden verschillende soorten waarvan elke soort bepaalde eigenschappen bezit waardoor zij een voorkeur voor een bepaald soort voeding, regio of klimaat hebben. In Europa en de Verenigde Staten is *Aspergillus fumigatus* de meest gebruikelijke verwekker van ziekte bij mensen. Andere soorten die ziekte bij de mens kunnen veroorzaken zijn onder andere *A. flavus*, *A. niger* en *A. terreus*. Tussen onderlinge soorten kan bijvoorbeeld de gevoeligheid voor medicatie of het groeipatroon verschillen. Ziekten die worden veroorzaakt door soorten van deze schimmel worden veelal aangeduid met de term ‘aspergillose’.

Het ziektebeeld invasieve aspergillose

Schimmels van het geslacht *Aspergillus* kunnen verschillende soorten ziekten veroorzaken bij de mens. In dit proefschrift beperk ik mij tot de meest ernstige vorm: invasieve aspergillose (IA). Het spectrum van de verschillende ziekten van aspergillose wordt bepaald door de interactie tussen de ziekteverwekker en de gastheer. Allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) wordt gekenmerkt door een allergische of overgevoelighedsreactie op de schimmel. Een aspergilloom of een chronische cavitaire pulmonaire aspergillose is een chronische kolonisatie door

schimmeldraden, meestal optredend in de long bij mensen met een eerdere longaandoening. Bij deze vormen van aspergillose treedt er geen invasieve groei van schimmeldraden op, dat wil zeggen dat de schimmel de gezonde weefsels van de mens niet kan doordringen. Dit gebeurt alleen bij IA, die uitsluitend op kan treden bij patiënten met een verzwakte immuniteit. Aangezien de ademweg de meest eenvoudige route is voor de schimmel om het lichaam binnen te dringen, uit de ziekte zich vaak als een ontsteking van de long of van de neusbijholten. Vanuit een van deze ontstekingshaarden is het mogelijk dat de schimmel via de bloedbaan op een plek elders in het lichaam kan uitgroeien en ter plaatse een tweede focus van invasieve infectie vormt. Als de infectie niet bestreden wordt door de afweercellen van de gastheer of door medicatie, zal deze zich uitbreiden en uiteindelijk tot de dood leiden door een (long) bloeding of ernstige ontstekingsreactie.

Het herkennen en behandelen van invasieve aspergillose

De neutrofiële granulocyt, een van de subtypen van de witte bloedcel, vormt de belangrijkste verdediging tegen invasieve groei van *Aspergillus*-schimmels. Met name patiënten die worden behandeld met intensieve chemotherapie hebben een verminderd aantal of functie van de neutrofiële granulocyt. Als deze patiënten klinische verschijnselen krijgen die kunnen passen bij IA, waarvan koorts de belangrijkste is, moet de arts diagnostiek inzetten om de diagnose IA meer of minder waarschijnlijk te maken. Er kan dan worden gekozen om een röntgenscan (CT-scan) te maken van de longen, of om een diagnostische longspoeling (een broncho-alveolaire lavage ofwel BAL) of longbiopt te laten verrichten door de longarts.

Het materiaal dat door de BAL wordt verkregen kan worden onderzocht door de arts-microbioloog op tekenen van de aanwezigheid van de *Aspergillus*-schimmel. Dit kan op drie manieren:

1. Het aantonen van galactomannaan, een bestanddeel van de celwand van de schimmel.
2. Het kweken van de schimmel, dat wil zeggen het aanbrengen van de BAL-vloeistof op een kweekmedium, en af te wachten of er een schimmel gaat groeien die verder getypeerd kan worden. Ook kan dan getest worden of de gekweekte schimmel gevoelig is voor de antibiotica die werkzaam zijn tegen schimmels (deze middelen worden ook wel antifungale of antimycotische middelen genoemd).
3. Het aantonen van de aanwezigheid van DNA van de *Aspergillus*-schimmel met behulp van een methode die polymerasekettingreactie (PCR) heet. Ook kan in het DNA van de schimmel gekeken worden of er mutaties aanwezig zijn die ervoor zorgen dat de schimmel ongevoelig kan zijn voor antifungale middelen.

In het longbiopt kan met zekerheid worden vastgesteld of er sprake is van IA, aangezien hier de relatie tussen de schimmeldraden en het menselijk weefsel kan worden geobserveerd. Het longbiopt wordt voor deze indicatie slechts zelden toegepast aangezien het risico op een ernstige complicatie zoals een longbloeding vaak te hoog wordt geacht bij de doorgaans ernstig

zieke patiënt die verdacht wordt van IA. Alle andere vormen van diagnostiek gaan echter gepaard met een bepaalde onzekerheid over de aanwezigheid van IA.

Als de behandelaar de diagnose IA voldoende aannemelijk vindt, kan hij de ziekte behandelen met medicijnen. Ook kan er heel soms gekozen worden om aangedaan weefsel met een operatie te verwijderen. Het belangrijkste medicijn in de behandeling van IA is het antifungale middel voriconazol. Dit middel valt samen met een aantal andere middelen in de groep van de triazolen, die een belangrijk bestanddeel van de celwand van de schimmel kunnen afbreken. In geval van resistentie voor triazolen kan er gekozen worden voor liposomaal amfotericine B (LAmB), een middel dat waarschijnlijk minder effectief is dan voriconazol en meer ernstige bijwerkingen heeft. Bij patiënten waarvan het risico op IA al bij voorbaat als sterk verhoogd wordt ingeschat, kan er voor gekozen worden om preventief te behandelen met een antifungaal middel zoals voriconazol. Deze zogenaamde profylactische toepassing van antifungale middelen wordt steeds vaker ingezet en is de standaard geworden voor mensen die een HSCT ondergaan.

Resistentieontwikkeling

Behandeling van IA wordt bemoeilijkt door een progressieve toename van gevallen waarin de schimmel resistent is tegen triazolen. Voriconazol behoort tot deze groep middelen en is doorgaans in de nationale en internationale richtlijnen de eerste keus als behandeling van IA. Vanwege deze resistentieontwikkeling moet er steeds vaker gekozen worden voor behandeling met LAmB. De ontwikkeling van resistentie is in de literatuur gelinkt aan de uitgebreide toepassing van triazolen als bestrijdingsmiddel in de agrarische sector.

DIT PROEFSCHRIFT

In **hoofdstuk 2** beschrijven we een uitgebreid systematisch literatuuronderzoek om meer te weten te komen over de frequentie van het optreden van IA en de hierop volgende sterfte. Deze informatie is belangrijk om de impact van IA op de volksgezondheid in te schatten en zo de urgentie voor nieuwe behandelmethoden aan te tonen. Ook is deze informatie van belang om de effecten van strategieën om de ziekte te voorkomen of te genezen te evalueren.

Het literatuuronderzoek omspant alle publicaties gedurende een periode van 9 jaar die een studiepopulatie omschrijven met een verhoogd risico op het ontwikkelen van IA. Binnen deze studies is gekeken naar de onderliggende aandoeningen van deze patiënten en of zij wel of niet profylactisch antifungale medicatie hebben gekregen. Een belangrijke bevinding is dat IA optreedt bij tot wel 11% van alle patiënten die behandeld worden voor een ernstige hematologische maligniteit. Het toepassen van antifungale profylaxe zorgt ervoor dat de kans op het optreden van IA wordt verkleind, maar in de hoog-risico populaties blijft een risico van tenminste 6% aanwezig. De kans op sterfte op korte termijn na het ontwikkelen van IA wordt op 29% geschat op grond van de aanwezige gegevens. Samenvattend blijft er ondanks de

toepassing van profylaxe en behandeling met antifungale medicijnen een groot risico aanwezig op het ontwikkelen van IA en is er een grote kans op sterfte bij patiënten met IA.

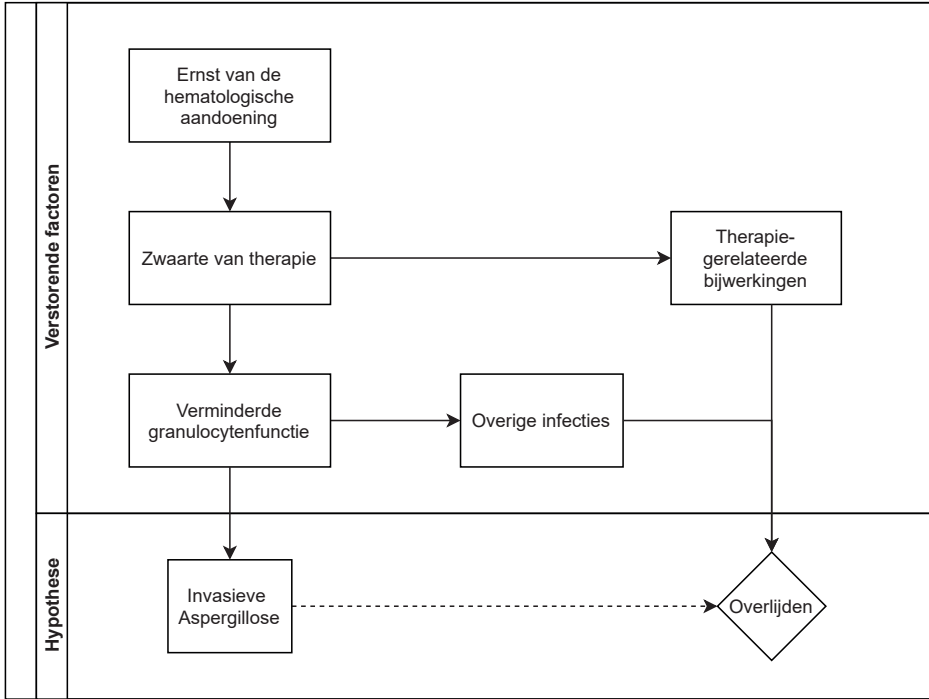
Hoofdstuk 3 gaat verder in op de vraag hoe goed we vooraf het risico op het krijgen van IA kunnen inschatten. Het is bekend dat het risico op IA verhoogd wordt door bepaalde patiënt-gebonden factoren, zoals een hogere leeftijd en het hebben van een laag aantal neutrofiële granulocyten. Door alle risicofactoren in kaart te brengen zou het mogelijk kunnen zijn om een voor de individuele patiënt toepasbare risico-inschatting te maken.

Uit de analyse van 167 patiënten met een hematologische maligniteit kwam naar voren dat onder andere patiënten die eerder voor een hematologische of andere vorm van kanker zijn behandeld een duidelijk verhoogd risico op IA hadden. Op grond van de analyse was het niet mogelijk om een selectie van patiënten te maken die een zeer laag risico op IA hebben, en daarom geen profylaxe zouden hoeven gebruiken. De resultaten van de studie kunnen de behandelaar helpen om de aannemelijkheid van de diagnose IA in te schatten en om eventuele geïndividualiseerde patiëntstrategieën voor de preventie van IA te ontwikkelen.

Hoofdstuk 4 beschrijft de relatie tussen IA en sterfte in meer detail. Deze relatie is complex omdat patiënten die IA ontwikkelen al ernstig ziek zijn aangezien ze vaak een moeilijk behandelbare vorm van kanker hebben. De sterftেকans van deze patiënten zal hoog zijn, ook als zij geen IA ontwikkelen. Om een analyse uit te kunnen voeren waar de relatie tussen IA en sterfte wordt onderzocht, is het van belang om factoren te identificeren die een versturende werking kunnen hebben. Mensen die ernstiger ziek zijn, bijvoorbeeld omdat de hematologische maligniteit onvoldoende gereageerd heeft op de chemokuur, hebben een grotere kans om te overlijden aan de hematologische aandoening zelf. Deze patiënten hebben echter, zoals beschreven in hoofdstuk 3, tevens een verhoogd risico op het ontwikkelen van IA. De respons van de hematologische maligniteit op de kuur wordt om deze reden gezien als een versturende variabele, vaker aangeduid met de uit de Engelstalige literatuur afgeleide term *confounder*. In de studie zijn zoveel mogelijk denkbare confounders geïdentificeerd en hun invloed vervolgens geëlimineerd door het ontwerp van het analytisch model. Belangrijke confounders zijn de ontvangen therapie, de ernst van de onderliggende (hematologische) aandoening en de functie van de neutrofiële granulocyten van de patiënt. In figuur 1 wordt op een vereenvoudigde, schematische wijze een overzicht weergegeven van de manier waarop enkele confounders van invloed kunnen zijn bij het onderzoeken van de oorzakelijke relatie tussen IA en overlijden. Uit de figuur kan bijvoorbeeld worden opgemaakt dat het geven van een zwaardere therapie zowel leidt tot een hoger risico op IA als op een hoger risico op overlijden, onafhankelijk van het optreden van IA. Door deze versturende factor kan het oorzakelijke verband tussen IA en overlijden worden overschat.

Ook na het corrigeren voor de confounders blijkt uit de uitgevoerde berekening dat er een groot risico op sterfte is ten gevolge van IA, en dat het risico het grootst is binnen de eerste 60 dagen na diagnose. Na het overleven van de eerste 60 dagen is er geen merkbaar nadeel in de overleving van patiënten die IA hebben doorgemaakt.

Figuur 1. Een vereenvoudigde, schematische weergave van een aantal belangrijke versturende factoren (confounders) die meespelen bij het onderzoeken van de oorzakelijke relatie tussen invasieve aspergillose en overlijden.



Legenda: Pijlen geven een oorzakelijk verband aan, de gestippelde pijl geeft het vermeende oorzakelijk verband aan dat in de studie wordt onderzocht.

Hoofdstuk 5 beschrijft een theoretisch model van de toepassing van resistentietypering met behulp van PCR. Deze methode van resistentiebepaling heeft een hogere slagingskans en kost minder tijd dan het bepalen van de gevoeligheid voor antifungale middelen door een kweek. Algemene toepassing van deze techniek kan ervoor zorgen dat patiënten met IA die wordt veroorzaakt door een *Aspergillus*-schimmel met resistentie tegen triazolen eerder de juiste therapie ontvangen en niet het risico lopen om met het in dat geval ineffectieve voriconazol te worden behandeld. Het beschreven model laat zien dat er een belangrijke gezondheidswinst is bij een effectieve testmethode als het percentage triazolresistentie hoog is. Ook laat het model zien welke factoren er betrokken zijn bij de afweging voor het juiste middel in het geval dat de testen ons in de steek laten en er geen resistentietypering beschikbaar is. De voorafkans op triazol-resistentie is daarin van grote invloed in de beslissing om te starten met voriconazol of met LAmB. Indien het triazolresistentie-percentage 6% of hoger is kan het verstandig zijn om in afwachting van de resistentiebepalingen te starten met het tweede keus-middel LAmB. Het precieze afkappunt vanaf welke resistentiekans dit verstandig is, is afhankelijk van het daadwerkelijke overlevingsvoordeel van voriconazol boven LAmB bij een triazol-gevoelige IA.

Uit meerdere studies zijn gegevens bekend van dit overlevingsvoordeel, maar er is nog steeds een discussie over de grootte van het voordeel.

Het uitvoeren van een modelstudie zoals deze heeft meerwaarde, omdat het in de praktijk uitvoeren van een dergelijke grote prospectieve studie zeer kostbaar zou zijn en vele jaren in beslag zou nemen. De situatie met betrekking tot resistentiepercentages en nieuwe antifungale middelen zal dan alweer veranderd zijn.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we 18 patiënten uit meerdere centra in Nederland en België die poliklinisch behandeld worden met LAmB. Vanwege een toenemende toepassing van dit middel is er behoefte aan nieuwe manieren om het te gebruiken. Omdat het alleen per infuus kan worden gegeven, is het gebruik ervan normaal gesproken beperkt tot patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen. Voor zover bekend was een poliklinische behandeling nergens ter wereld een onderzochte en aanvaarde wijze van behandelen, omdat behandelaren de potentiële risico's te groot achtten. Ook binnen het consortium van de Dutch-Belgium Mycosis Study Group waarbinnen deze studie is uitgevoerd was er slechts een beperkt aantal centra die de poliklinische behandeling wel eens toepasten. De bevindingen uit het onderzoek laten zien dat het veilig en effectief is om het middel 2 tot 3 keer per week in een poliklinische setting toe te passen, in plaats van dagelijks in de kliniek. Wel is het belangrijk om de nierfunctie strikt te blijven monitoren vanwege de grote kans op nierfunctiestoornissen veroorzaakt door LAmB.

Ten slotte beschrijven we in **hoofdstuk 7** de introductie van een nieuwe behandelregel voor patiënten met IA. Recent is een nationaal advies verschenen om in centra waar triazol-resistente schimmels veel voorkomen, zoals in de regio van het Leids Universitair Medisch Centrum, behandeling te starten met zowel voriconazol als LAmB in afwachting van de resistentie-analyse. De rationale van dit advies is gebaseerd op de overweging dat voriconazol een superieure overleving geeft ten opzichte van LAmB, maar in geval van resistentie niet effectief is.

Dubbeltherapie met deze middelen heeft echter belangrijke nadelen. Beide middelen hebben belangrijke bijwerkingen, waarvan LAmB over het algemeen de meest ernstige kan geven. Daarnaast heeft voriconazol invloed op de effectiviteit van andere medicijnen en kunnen de medicijnconcentraties in het bloed onvoorspelbaar zijn. Een andere beperking is dat LAmB uitsluitend via een infuus kan worden toegediend. Ook is het in de praktijk vaak lastig om de stap te zetten om één van de middelen te staken aangezien resistentiebepaling slechts in een minderheid van de gevallen lukt.

Naar aanleiding van de twijfels over de meerwaarde om deze dubbeltherapie te starten is er in het Leids Universitair Medisch Centrum gekozen om een beslisregel te ontwikkelen die de behandelaar helpt om veilig een geschikt middel als enkelvoudige therapie te kiezen. Om het risico te ondervangen dat patiënten met een triazol-resistente IA worden onderbehandeld, is ervoor gekozen om patiënten met een hoger risico op een ernstig beloop van IA of met een potentieel verhoogde kans op de aanwezigheid van een triazol-resistente IA initieel te behandelen met LAmB. Bij afwezigheid van deze factoren wordt gekozen voor behandeling met voriconazol. Uit de resultaten van de studie kan worden afgeleid dat het effectief is om

de geselecteerde patiënten initieel met voriconazol te behandelen, ondanks het hoge risico op resistentie in Nederland. Een sterk methodologisch punt van deze studie is dat er aandacht is besteed aan het definiëren van de oorzakelijke relatie tussen IA en sterfte. Het vaststellen van een oorzakelijk verband wordt bemoeilijkt door de vele confounders (zie ook figuur 1). Voor deze studie heeft een groep van expert-behandelaars vastgesteld wanneer een overlijden aan IA is gerelateerd. Uit deze uitkomsten kunnen we aannemelijk maken dat een groot deel van de overlijdens na het optreden van IA niet gerelateerd blijkt aan IA.

CONCLUSIES

De problemen bij de behandeling en preventie van IA zijn met behulp van de resultaten uit dit proefschrift beter in kaart gebracht. Uit het literatuuronderzoek is gebleken dat antifungale profylaxe voor patiënten met een hoog risico op IA lang niet alle gevallen van IA kan voorkomen. Dit blijft een belangrijke overweging bij het nemen van beslissingen over diagnostiek en empirische behandeling. Onderzoek naar de relatie tussen IA en overlijden heeft verschillende inzichten opgeleverd, namelijk dat (1) de “ruwe” schatting van overlijden volgend op IA 23% van alle gevallen betreft, en (2) de relatie tussen IA en sterfte zwakker wordt na verloop van tijd en na 60 dagen niet meer duidelijk aantoonbaar is en (3) dat veel factoren bij de doorgaans ernstig zieke patiënt met IA het onderzoek naar deze relatie verstoren en zorgen voor een overschatting van de oorzakelijke sterfte.

Verder is resistentie van *Aspergillus*-schimmels tegen triazolen, een van de meest veilige en effectieve middelen tegen IA, reden tot zorg. Slimme inzet van diagnostische middelen kan bijdragen aan vroege herkenning van resistentie en ervoor zorgen dat de juiste therapie snel wordt toegepast. Door de toepassing van adequate diagnostiek en een risico-inschatting op het moment van diagnose kan er veilig gekozen worden tussen LAmB en voriconazol in plaats van een combinatie van deze middelen. Ook is het veilig om LAmB in een schema van enkele keren per week toe te dienen onder strikte monitoring van de nierfunctie.

Verder onderzoek over slimme toepassing van het beperkte arsenaal aan beschikbare middelen kan hopelijk bijdragen aan betere uitkomsten in het voorkomen en behandelen van IA. Momenteel wordt er veelbelovend onderzoek verricht naar de werkzaamheid van olorofim, een middel met een geheel nieuw mechanisme van antifungale activiteit. Door de tekortkomingen van de huidige therapieën is er een hoge nood voor de ontwikkeling van een nieuw middel met minder ernstige bijwerkingen, dat niet alleen per infuus beschikbaar is en waarvoor nog geen resistentie bestaat.

