

JACIE Hematologie MCL

Diagnostiek en behandeling van invasieve aspergillus infecties bij AML/ HSCT patiënten

Diagnostiek:

- Bij alle neutropene ($N < 0,5$) AML/HSCT patiënten die meer dan 48 uur koorts zonder focus, onder breedspectrum intraveneuze antibiotica hebben, of daarvoor al een voor aspergillus verdachte afwijking op de X-thorax hebben dient een HR-CT van de longen gemaakt te worden.
- Patiënten die op basis van de HR-CT verdacht worden van een invasieve pulmonale aspergillus infectie (IPA) dienen een BAL te ondergaan indien de kliniek dit toelaat, waarbij materiaal voor kweek en voor AsperGenius PCR en eventueel voor galactomannan antigeen assay wordt afgenomen en opgestuurd. Daarnaast dient ook altijd serum ingestuurd te worden voor serum galactomannan antigeen assay.
- Bij patiënten met een positieve kweek voor aspergillus wordt op dit kweekmateriaal een gevoeligheid bepaald en de behandeling op basis van deze gevoeligheid zo nodig aangepast
- Bij patiënten met een probable IPA wordt middels PCR onderzoek een gevoeligheid voor therapie bepaald.
- Na start van behandeling wordt in principe na 2 weken een HR-CT herhaald om de respons op behandeling te beoordelen.
- Patiënten met een bewezen influenza infectie hebben een hoger risico op het ontwikkelen van een invasieve pulmonale aspergillose. Bij AML/HSCT patiënten met een bewezen influenza infectie dient zeer laagdrempelig nadere diagnostiek naar een IPA in de vorm van HR-CT, serum galactomannan en BAL ingezet te worden.

Behandeling:

- De eerste keus behandeling van een probable, possible of proven IPA is voriconazol 2 dd 0,6 mg/kg intraveneus op dag 1, daarna 2 dd 0,4 mg/kg intraveneus. De behandeling kan in een later stadium oraal worden voortgezet.
- Bij intolerantie voor voriconazol is posaconazol 2 dd 300 mg op dag 1, daarna 1 dd 300 mg oraal of intraveneus een alternatief.
- Bij patiënten die zowel intolerant zijn voor voriconazol als posaconazol is de eerste keus van behandeling liposomaal amfotericine B (ambisome) 1 dd 3mg/kg
- Bij patiënten die behandeld worden met voriconazol of posaconazol moet TDM worden toegepast waarbij de eerste spiegel 2 tot 3 dagen na start behandeling wordt afgenomen. Vervolgspiegels worden afgenomen in overleg met de ziekenhuisapotheker
- Gezien de toename van resistentie van aspergillus species voor azolen dient empirische combinatietherapie van voriconazol + een echinocandide (anidulafungin 1 dd 200 mg op dag 1 daarna 1 dd 100 mg) overwogen te worden bij patiënten met uitgebreide afwijkingen op de CT, of patiënten bij wie er vanwege de klinische conditie geen ruimte is voor het afwachten van effect van empirische monotherapie. Voorbeelden hiervan zijn patiënten op de intensive care of patiënten die respiratoir bedreigd zijn. Bij patiënten met een aspergillus infectie die bewezen resistent is voor azolen, is de eerste keus behandeling liposomaal amfotericine-B (ambisome) 1 dd 3 mg/kg. Monotherapie met een echinocandide (anidulafungin) is dan tweede keus.

- De duur van behandeling is afhankelijk van de kliniek en radiologische bevindingen maar duurt minimaal 6 tot 12 weken en wordt na de neutropene fase nog minimaal 2 weken gecontinueerd.
- Bij patiënten die na een behandeling voor een invasieve aspergillus infectie opnieuw een immuunsuppressieve behandeling ondergaan wordt secundaire profylaxe gegeven in de vorm van voriconazol 2 dd 200mg. Een alternatief en tweede keus is posaconazol 1 dd 300 mg.
- Patiënten die onder empirische behandeling progressieve afwijkingen op CT hebben dienen te behandeld worden met liposomaal amfotericine-B. Differentiaal diagnostisch dient resistente aspergillus dan wel een schimmelinfectie met een non-aspergillus species zoals zygomyceten (en bijpassende hogere dosering liposomaal amfotericine-B) overwogen te worden.
- AML patiënten die bij start van een in opzet curatieve behandeling neutropeen zijn ($N < 0,5$) worden beschouwd als hoog risico patiënten voor het ontwikkelen van een IPA en hebben indicatie voor profylactische behandeling met posaconazol 1 dd 300 mg tot de neutrofielen zijn hersteld tot $> 0,5$.
- Patiënten die tijdens profylactische behandeling een IPA ontwikkelen worden beschouwd als resistent voor azolen en dienen primair behandeld te worden met liposomaal amfotericine B (ambisome) 1 dd 3mg/kg.

Bijbehorende documenten:

- *SWAB-Richtlijn Invasive Fungal Infections 2017*
- <https://frobaz.swabid.nl/>

Begrippen:

- HR-CT: hoge resolutie computertomografie
- BAL: Broncho Alveolaire Lavage
- Definities van invasieve pulmonale aspergillose (IPA) conform EORTC/MSG consensus:
 - Proven aspergillus infectie: histopathologie (hyphae) vanuit naald aspiratie of biopt **plus** weefsel beschadiging **en** positieve kweek van longweefsel **of** positieve galactomannan in serum of BAL
 - Probable aspergillus infectie: **plus** specifieke CT-afwijkingen (nodules met halo-sign of crescent teken of holtevorming in gebied met consolidatie **plus** microbiologisch criterium (positieve kweek, schimmelkleuring of galactomannan in sputum/BAL vloeistof of positieve galactomannan in serum)
 - Possible aspergillus infectie: neutropenie > 10 dagen of GvHD behandeld met systemische immunosuppressieve therapie of >3 weken corticosteroïdgebruik **plus** specifieke CT afwijkingen (zie hierboven) **zonder** een microbiologisch criterium