

# Invasieve aspergillose: gelegenheidsinfectie

## Vroegdiagnostiek

De schimmel *Aspergillus* is onschuldig voor mensen met een goed functionerend afweersysteem, maar bij verminderde weerstand is de schimmelinfectie levensbedreigend. Vooral als de diagnose te laat wordt gesteld. Bij vroegtijdige ontdekking van de schimmel neemt de kans op een succesvolle behandeling toe en zijn mensenlevens te redden. De beschikbaarheid van de aspergillus antigeentest is een grote stap voorwaarts.

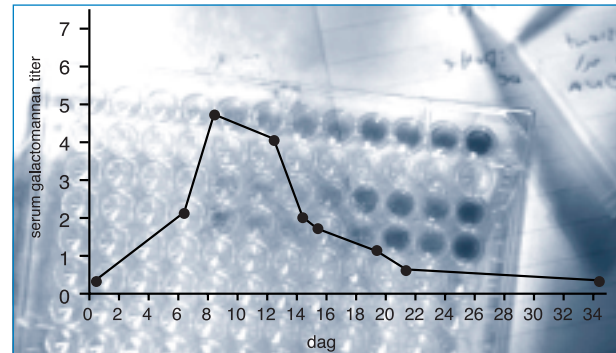
**O**p sterven na dood', is de titel die prof. dr. Paul Verweij heeft gekozen voor lezingen en voordrachten die hij houdt over invasieve aspergillose. Verweij is arts-microbioloog en 'Aspergillus expert' bij het Nijmeegs Universitair Centrum voor Infectieziekten. "We hebben te maken met een zeldzame, maar desastreuze aspergillus infectie, een schimmel die toeslaat in patiënten bij wie het afweersysteem tijdelijk niet of nauwelijks functioneert. Hierdoor kan de ziekteverwekker zich ongemoeid in het lichaam nestelen en verspreiden. Vijftig tot negentig procent overleeft de schimmelinfectie niet!" Behandeling met antifungale middelen is mogelijk mits de infectie in een vroegtijdig stadium wordt opgespoord, maar helaas wordt de diagnose van aspergillose nog vaak te laat gesteld. Daar probeert het Nijmeegse onderzoeksteam wat aan te doen.

Verweij is niet alleen arts-microbioloog en gespecialiseerd in medische mycologie, maar ook een gedreven verteller die graag meer bekendheid wil voor zijn relatief jonge (30 – 40 jaar) vakgebied. Hij tovert een reageerbuisrek tevorschijn gevuld met buisjes die de leden van de schimmelfamilie *Aspergillus* vertegenwoordigen en steekt van wal. "Schimmels en gisten zijn in het algemeen nutti-

ge micro-organismen die een belangrijke bijdrage leveren aan de natuurlijke afbraak van organisch materiaal. Ze vertoeven graag in donkere en vochtige ruimten; kenmerkend zijn de sporen die ze wijd verspreiden. Via schimmelsporen in omgevingslucht of voeding worden wij blootgesteld aan de schimmels. Doorgaans merken we er niets van. Temperaturen hoger dan 20 °C overleven de meeste soorten niet en bovendien worden ze snel aangepakt door ons afweersysteem. Maar er bestaan ook enkele infectieuze soorten; soms onschuldig, zoals huidschimmels, maar soms ook gevaarlijk omdat ze allergische reacties opwekken of giftige stoffen afscheiden zoals bijvoorbeeld de beruchte alfatoxines. Invasieve infecties ontstaan als ingeademde schimmelsporen in het lichaam ontkiemen en schimmeldraden gaan woekeren in weefsels en organen."

### Aspergillose

Schimmelsporen van de aspergillus komen in hoge concentraties voor in potgrond, vochtige ruimtes zoals kelders en badkamers en in sommige gedroogde voedingsmiddelen bijvoorbeeld thee en specerijen. Voor gezonde mensen met een normale immunologische weerstand is de schimmel niet ziekteverwekkend, maar bij patiënten met verminderde weerstand kunnen ze levensgevaarlijke infecties opwekken. Vooral gevreesd in de kliniek is een besmetting met de species *Aspergillus fumigatus*. Verweij illustreert de ernst van de infectie met enkele feiten en cijfers



**Beloop van galactomannan in serum bij een patiënt met invasieve aspergillose: een initiële stijging van het galactomannan bij diagnosestelling gevolgd door een daling van de titer tijdens antifungale therapie. Dit correleert met een goede klinische respons op behandeling.**

uit de praktijk: "In Nijmegen slaat de schimmel toe bij ongeveer 6% van de patiënten die behoren tot de hoogrisico populatie, hoewel bij meer dan 40% de diagnose invasieve aspergillose wordt overwogen. De kans op infectie varieert van 0,5% tot 25%. Hoe kwetsbaar een patiënt is, hangt grotendeels af van de onderliggende ziekte en de behandeling daarvan. Het risico van infectie is bijvoorbeeld groot tijdens een chemotherapie of vlak na een beenmergtransplantatie als de immunologische weerstand vrijwel nihil is. Meer dan de helft overlijdt aan de infectie. Vooral als uitzaaiing plaatsvindt vanuit de longen naar de hersenen nemen overlevingskansen af en overlijdt 85% tot 90%."

De slechte prognose komt met name omdat de diagnostiek van een invasieve aspergillose zo moeilijk is waardoor de schimmelinfectie in een te laat stadium wordt ontdekt. Aanhoudende koorts, een droge hoest en pijn bij ademhaling zijn klinische symptomen, maar komen niet altijd voor en kunnen bovendien bij vele andere ziektebeelden horen. Aanvullende beeldtechnieken en laboratorium-

**Tijdige diagnose  
redt  
mensenlevens**

# met fatale gevolgen biedt redding

diagnostiek zijn absoluut noodzakelijk. “En gelukkig zien we hier sterke verbeteringen,” weet Verweij. In vogelvlucht licht hij toe hoe ontwikkelingen in de diagnostiek het Nijmeegse onderzoeksteam tot nieuwe inzichten bracht voor managementstrategie bij infectieuze complicaties.

“In de jaren zeventig, toen we nog niet beschikten over allerlei diagnostische *tools*, was koorts de belangrijkste trigger om te starten met behandeling. De patiënt kreeg een antibacterieel middel toegediend. Als de koorts niet verdween, werd gedacht aan de mogelijkheid van een schimmelinfectie en werden antifungale middelen ingezet. Deze aanpak leidde gemakkelijk tot overbehandeling, waarbij veel patiënten zonder schimmelinfectie werden blootgesteld aan de vaak ernstige bijwerkingen van antifungale therapie. Gelukkig heeft deze empirische benadering plaatsgemaakt voor een diagnostische benadering.” Verweij vervolgt: “De gouden standaard is een kweek uit materiaal verkregen door (long) biopsie, maar deze invasieve diagnostiek is meestal onmogelijk bij onze patiënten vanwege de verhoogde bloedingsneiging. Kweken uit sputum en broncho-alveolair lavage (BAL) vloeistof kunnen wel, maar zijn tijdrovend en bovendien is de kans op vals-positiviteit aanwezig door contaminatie van *Aspergillus* sporen in de lucht. Daar komt bij dat een negatieve kweek geen uitsluitel biedt omdat de gevoeligheid erg laag is.”

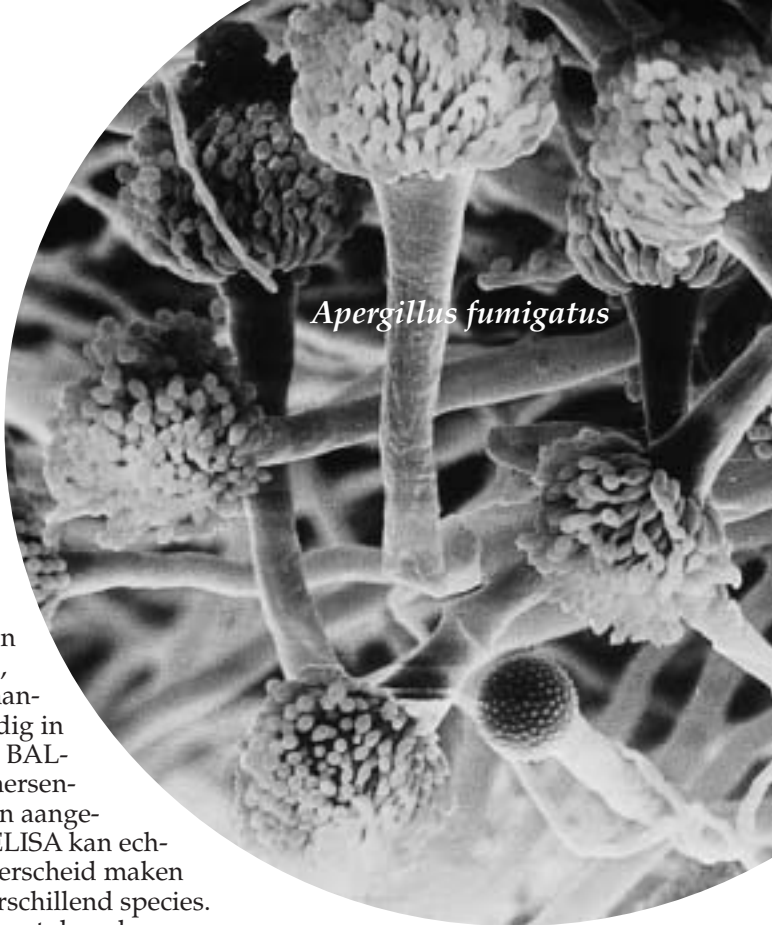
Dan komt Verweij op de aspergillus antigeentest, die eind jaren negentig beschikbaar kwam en waarmee de Nijmeegse onderzoekers flinke vooruitgang hebben geboekt in de vroegdiagnose van invasieve aspergillose. “Met deze snelle,

specifieke en gevoelige immunochemische detectiemethode kan een celwandbestanddeel van de schimmel, het galactomannan, eenvoudig in bloed, urine, BAL-vloeistof of hersenvocht worden aangetoond.” De ELISA kan echter geen onderscheid maken tussen de verschillende soorten. Dat kan wel met de polymerasekettingreactie (PCR), de jongste aanwinst in het arsenaal. Hiermee wordt in klinisch materiaal (BAL, bloed of serum) DNA gedetecteerd waardoor het virus ook kan worden geïdentificeerd. Deze moleculaire techniek is volgens Verweij veelbelovend maar nog niet geschikt voor routinematig gebruik, vooral vanwege gebrek aan standaardisatie.

Een andere belangrijke vooruitgang werd geboekt door de ontwikkeling van de hoogresolutie (HR) CT scan waarbij in een vroeg stadium van infectie afwijken zichtbaar gemaakt kunnen worden die typisch zijn voor een invasieve schimmelinfectie. Vaak zijn deze afwijkingen eerder zichtbaar op de HR-CT scan dan op een gewone röntgenfoto. Invasieve aspergillose kan vroegtijdig gediagnosticeerd worden als bovengenoemde methoden worden gecombineerd, dat wil zeggen dagelijks lichamelijk onderzoek van de patiënt, intensieve microbiologische monitoring en de HR-CT scan.

## Pre-emptief

In Nijmegen wordt de galactomannan ELISA gebruikt om hoogrisico patiënten intensief te monitoren. “Wij nemen tijdens de kritieke periode tweemaal per week een bloedmonster en voeren een ELISA uit. Het blijkt dat op deze



*Aspergillus fumigatus*

manier bij tweederde van de geïnfecteerde patiënten de diagnose invasieve aspergillose gemiddeld negen dagen eerder gesteld kan worden dan met de conventionele methoden. Hierdoor is koorts niet meer de belangrijkste trigger om te behandelen, maar specifiekere indicatoren voor de infectie zoals galactomannan en de HR-CT scan. Bovendien levert deze continue monitoring een doorlopende reeks waarnemingen op, waarin vals-positieve uitslagen gemakkelijk zichtbaar zijn als uitbijter in een reeks.” In geval van een aangetoonde invasieve aspergillose wordt onmiddellijk gestart met antifungale therapie, waarbij opnieuw de galactomannan ELISA wordt gebruikt. Ditmaal om de klinische respons, afname van de concentratie antigeen, te volgen. Bij onvoldoende effect kan de therapie meteen worden aangepast. Verweij noemt integratie van diagnostiek en therapie met inbreng van de specifieke expertise vanuit verschillende medische specialismen als grootste voordeel van deze pre-emptieve strategie. “Wij zijn van mening dat we met deze strategie het best haalbare bereiken voor de patiënt bij een gunstige balans tussen kosten en effectiviteit,” zo besluit de Nijmeegse *Aspergillus* expert. ●

Marian van Opstal

**Test toont schimmel  
aan vóór klinische  
verdenking op infectie**