

# De Dutch-Belgian Mycosis Study Group

## Alles valt of staat met samenwerking

Bart Rijnders, Frank van de Veerdonk, Paul Verweij, Joost Wauters

Voordat de intensievecareafdelingen in Nederland vol kwamen te liggen met patiënten met covid-19, waren invasieve gist- en schimmelinfecties geen zeldzaamheid in het Erasmus MC. Maar zelfs in een groot universitair medisch centrum gaat het nog steeds om enkele tientallen en niet honderden patiënten per jaar. Om binnen niet al te lange tijd een klinisch onderzoek naar een relatief zeldzame infectie zoals invasieve aspergillose (IA) tot een goed einde te brengen, laat staan een onderzoek naar azoleresistentie bij IA, is Nederland te klein. De opleiding tot internist en het promotieonderzoek van Bart Rijnders speelden zich af in het Universitair Ziekenhuis Leuven. Hij was daardoor goed geïnformeerd over de expertise in schimmelinfecties die daar aanwezig was, zowel bij de afdeling Microbiologie (prof. Katrien Lagrou), Hematologie (prof. Johan Maertens) alsook de intensievecareafdeling (prof. dr. Joost Wauters). Bovendien spreekt men in het noordelijk deel van België ongeveer dezelfde taal en speelt er een vergelijkbaar 'schaalprobleem' wat betreft onderzoek naar schimmel-infecties. Samenwerking over de grens heen zou dus logisch zijn. Toen dr. Alexander Schauwvlieghe in het kader van promotieonderzoek naar schimmelinfecties voor drie jaar vanuit Gent naar Rotterdam verhuisde werd ook de link met ziekenhuizen in Gent en Brugge gelegd. In verschillende onderzoeksprojecten werd samengewerkt met de collega's van het Radboudumc, het UZ Gent, Het UZ Leuven en het AZ in Brugge (en uiteindelijk nog zeven andere ziekenhuizen in Nederland). Zo werd het idee geboren om deze samenwerking tussen ziekenhuizen over de grens heen te faciliteren en hopelijk ook fondsenwerving kansrijker te maken. Samen met Frank van de Veerdonk, Paul Verweij, Roger Brüggeman, Joost Wauters, Katrien Lagrou en Johan Maertens hebben Alexander Schauwvlieghe en Bart Rijnders daarvoor in 2017 de Dutch-Belgian Mycosis Study Group (DB-MSG) in het leven geroepen.

Hieronder zetten we op een rij tot welke studies en resultaten deze samenwerking inmiddels heeft geleid. Ook bespreken we wat we in de volgende jaren hopen te bereiken. Ten slotte hopen we collega's te enthousiasmeren om zich bij de DB-MSG aan te sluiten.

### Influenza- en covidgeassocieerde invasieve pulmonale aspergillose (IAPA, CAPA)

De relatief kleine en meestal binnen één centrum uitgevoerde onderzoeken naar *Aspergillus*-superinfecties bij patiënten met influenza (IAPA) en die in de afgelopen decennia werden gepubliceerd, hadden nog niet geleid tot brede bekendheid van dit ziektebeeld bij intensivisten in Europa en nog veel minder buiten Europa. In een groot retrospectief onderzoek werden daarom op een systematische manier klinische en microbiologische gegevens verzameld van 432 met influenza geïnfecteerde patiënten van zeven intensievecareafdelingen in Nederland en België, opgenomen in een periode van zeven seizoenen. Bij 19 procent van de patiënten waren er sterke aanwijzingen voor een *Aspergillus*-superinfectie en dit liep op tot 32 procent bij de immuungecompromitteerde patient [1]. De werkelijke incidentie ligt waarschijnlijk nog hoger want in de daaropvolgende prospectieve POSA-FLU-studie werd de mycologische diagnostiek geoptimaliseerd (systematisch bronchoscopie met BAL en galactomannanbepaling). Deze studie werd gecoördineerd

Erasmus MC, Rotterdam, dr. B.J.A. Rijnders, internist-infectioloog.  
Radboudumc, Nijmegen, dr. F. van de Veerdonk, internist-infectioloog, dr. P. Verweij, arts-microbioloog.  
Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Leuven, dr. J. Wauters, internist-intensivist.  
Correspondentieadres: B. Rijnders  
(b.rijnders@erasmusmc.nl).

door Joost Wauters (UZ Leuven) en Roger Brüggeman (Radboudumc). Het betrof een fase II-studie waarin werd onderzocht of patiënten die op de IC waren opgenomen voor respiratoir falen door influenza, baat hadden bij posaconazoleprofylaxe. In deze studie was de incidentie van IAPA maar liefst 24 procent, grotendeels gediagnostiseerd in de eerste 48 uur na IC-opname. Na de 48 uur ontwikkelde 5,4 procent in de posaconazoleprofylaxegroep een aspergillose, terwijl 11,1 procent in de controlegroep dat deed [2]. Een grotere vervolgstudie zal moeten uitwijzen of profylaxe ook echt nuttig is.

Dat deze inzichten over IAPA belangrijk waren, heeft ook het eCDC erkend in een rapid risk assessment publicatie over influenzageassocieerde aspergillose. Mogelijk heeft dit onderzoek bijgedragen aan een groter bewustzijn van *Aspergillus*-superinfecties bij patiënten met een ernstige virale pneumonie. Tijdens de covid-19-pandemie werd ook bij kritisch zieke covid-19-patiënten snel duidelijk dat bij ongeveer 10 procent aanwijzingen waren voor een *Aspergillus*-superinfectie, die intussen gekend is als covid-geassocieerde pulmonale aspergillose (CAPA) [3].

### Azole-resistentie in Nederland en België

De toenemende azole-resistentie van *A. fumigatus* is op basis van surveillanceonderzoek in Nederland in verschillende publicaties uitgebreid beschreven door Paul Verweij, Jacques Meis en Willem Melchers. De klinische impact hiervan op de overleving van patiënten met een invasieve *Aspergillus*-infectie was echter minder duidelijk. Dit kennishiaat heeft het Radboudumc in samenwerking met het LUMC en het Erasmus MC opgevuld, door de mortaliteit te beschrijven van een grote groep patiënten die met een azole-gevoelige of azole-resistente *A. fumigatus* waren geïnfecteerd. Het bevestigde de verhoogde mortaliteit (49 procent) van patiënten bij wie een azole-resistente *Aspergillus* werd gekweekt en die dus niet langer met een azole behandeld konden worden [4].

### AzoRMan-studie

Dat in Nederland bij ongeveer 10 procent van de patiënten met IA een azole-resistente *A. fumigatus* de verwekker is en dat dit met een verhoogde mortaliteit is geassocieerd, lijkt dus duidelijk. Toch is dat waarschijnlijk een te eenvoudige voorstelling van de werkelijkheid. Bij de meerderheid van de patiënten met

een IA wordt de diagnose niet gesteld op basis van een kweek maar door een positieve galactomannaantest op serum of BAL. Bij ongeveer een derde tot de helft van hen wordt de kweek ook positief indien bronchoalveolaire lavage op kweek wordt gezet. Bij patiënten die behandeld worden voor een acute leukemie is slechts bij circa 25 procent sprake van een positieve kweek wanneer een IA vastgesteld wordt. Bij patiënten met influenza en een *Aspergillus*-superinfectie zijn de *Aspergillus*-kweken veel vaker positief. Of de incidentie van azole-resistentie bij de kweeknegatieve patiënten even hoog is, werd nog niet systematisch onderzocht. Ook is onduidelijk of bij deze patiëntengroep de detectie van azole-resistentie via bijvoorbeeld PCR geassocieerd is met een even hoge mortaliteit als bij de patiënten met een positieve kweek. Ten slotte hopen we natuurlijk dat vroege detectie van azole-resistentie met PCR de prognose van deze patiënten kan verbeteren doordat eerder een aangepaste therapie kan worden geïnitieerd. In de recent afgeronde Azole Resistance Management Study (AzoRMan) studie onderzochten daarom acht ziekenhuizen in Nederland en België bij patiënten met een hematologische ziekte het nut van de Aspergenius®-PCR op BAL. Deze PCR met probes voor *A. fumigatus*, *A. species* en *A. terreus* kan, wanneer *A. fumigatus* wordt gedetecteerd, vaak ook de in Nederland met azole-resistentie geassocieerde CYP51-mutaties (TR34/L98H en TR46/ Y121F/T289A) detecteren. De resultaten werden recent gepresenteerd op het TIMM-congres.

### Azole/echinocandine-combinatietherapie bij IA

In 2018 besloten de KCE in België en ZONMW in Nederland te gaan samenwerken, om grote klinische trials over de landgrenzen heen mogelijk te maken. Deze samenwerking kreeg BeNeFit als acroniem (Belgian Netherlands Funding of International trials). De focus ligt op studies waarin doelmatig gebruik van middelen wordt bestudeerd (bijvoorbeeld optimale behandelduur, dosering, kosteneffectiviteit van behandeling). De eerste oproep voor projectideeën was de DB-MSG dan ook op het lijf geschreven. Na verschillende rondes doorgelopen te zijn, kregen we begin 2020 groen licht om met de IA-DUET-studie van start te gaan. Deze studie is een multicentrisch pragmatisch, gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van combinatietherapie (azole met een echino-

candine) in vergelijking met azole-mono-therapie bij de behandeling van IA. In vitro- en dierexperimenteel onderzoek suggereert een synergistisch effect van beide antifungale klassen en een post-hocanalyse van de enige gerandomiseerde trial die eerder werd gedaan, suggereert een overlevingsvoordeel met combinatietherapie [5]. In de IA-DUET-studie wordt de inclusie van 650 patiënten beoogd. De studie is zo pragmatisch mogelijk opgezet. Zo is na ontslag geen studiebezoek vereist omdat mortaliteit als primair eindpunt werd gekozen. De eerste patiënt werd mei 2020 geïncludeerd en ondertussen hebben 12 Nederlandse en Belgische centra zich aangesloten [6]. Ook centra met slechts enkele patiënten per jaar zijn van harte welkom en zelfs essentieel om in de volgende drie jaar voldoende patiënten te kunnen includeren. De sponsor is het Erasmus MC, HOVON helpt als CRO en in België is het UZ Leuven coördinerend centrum. Er wordt ook samenwerking gezocht met centra in andere landen.

### Nieuwe diagnostische testen

Heel regelmatig komen er nieuwe diagnostische testen op de markt. Een CE label zegt echter niet veel over het nut van deze test in de praktijk. Verdere klinische validatie is daarom essentieel. Omdat schimmel- en gistinfecties relatief zeldzaam zijn, is verdere validatie vaak een proces van lange adem. Om dit beter te laten verlopen werd in 2018 de ARPOS-studie gestart in Rotterdam, Gent en Brugge. Het is een prospectieve biobankstudie, waarbij van patiënten met een hematologische ziekte die een bronchoscopie ondergaan voor een vermoedelijke schimmelinfectie extra serum en plasma worden afgenomen en bewaard, naast de nodige klinische gegevens en eventueel overgebleven BAL-vloeistof. Op die manier wordt langzaam maar zeker een grote biobank aangemaakt van een in detail omschreven patiëntenpopulatie, die gebruikt kan worden om nieuwe testen te valideren. Op dit moment wordt met behulp van de ARPOS-biobankmonsters de validatie van de Virclia galactomannantest afgerond.

### Toekomstplannen

In 2022 hopen we nieuw onderzoek te starten naar de epidemiologie, preventie en behandeling van IAPA en CAPA. Nederlandse en Belgische centra zijn van harte welkom om zich aan te sluiten en actief betrokken te raken bij initiatieven van de DB-MSG of zelf met

onderzoeksvoorstellen te komen.

### Conclusie

Nadat de DB-MSG-initiatieven in 2017 snel op gang kwamen, heeft covid-19 de afgelopen twee jaar de voortgang van een deel ervan verhinderd. De aandacht voor schimmelinfecties is er door covid-19 echter niet minder op geworden. Dankzij covid-19 kwam zelfs een zeldzame schimmelinfectie als mucormycosis in het nieuws. We hebben goede hoop dat in 2022 de al lopende maar ook nieuwe DB-MSG-studies op stoom zullen komen. We nodigen artsen en onderzoekers met interesse in schimmelinfecties in Nederland en België uit zich aan te sluiten bij de DB-MSG. Dat kan zijn om onderzoeksideeën te opperen maar natuurlijk ook om indien mogelijk als centrum bij te dragen aan een al lopende studie. Op de website van de DB-MSG is ook een groot aantal publicaties te vinden over schimmels en schimmelinfecties. Voor meer informatie, kijk eens op [www.dbmsg.nl](http://www.dbmsg.nl).

### Referenties

1. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6:782-92.
2. Vanderbeke L, Janssen NAF, Bergmans DCJJ, et al. Posaconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill influenza patients (POSA-FLU): a randomised, open-label, proof-of-concept trial. *Intensive Care Med.* 2021;47:674686.
3. Janssen NAF, Nyga R, Vanderbeke L, et al. Multinational Observational Cohort Study of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis. *Emerg Infect Dis.* 2021;27:2892-8.
4. Lestrade PP, Bentvelsen RG, Schauwvlieghe AFAD, et al. Voriconazole Resistance and Mortality in Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2019;68:1463-71.
5. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;162:81-9.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04876716>.