

Medische mycologie in 2018

Paul Verweij, Sybren de Hoog, Ferry Hagen, Wendy Laureijssen-van de Sande, Jacques Meis

Samenvatting

De medische mycologie is een dynamisch veld met vele ontwikkelingen. De taxonomie van schimmels ondergaat een revolutie door de toepassing van moleculaire methoden. Taxonomische revisies leiden tot meer diversiteit, zoals bijvoorbeeld bij *Aspergillus fumigatus*, terwijl bij andere soorten weinig diversiteit wordt gevonden zoals bij *Rhizopus*-species. Revisie van het genus *Cryptococcus* heeft ertoe geleid dat het aantal soorten sterk is gereduceerd naar zeven soorten die humaan pathogeen zijn. Met behulp van Malditof en moleculaire technieken kunnen cryptokokken van elkaar worden onderscheiden. Moleculaire technieken dragen ook bij tot een beter inzicht in de verwekkers van Madura-voet, een ziekte die verantwoordelijk is voor een significante ziektelast in (sub)tropische regio's. Voor de behandeling wordt vooruitgang geboekt met het uitproberen van bestaande en nieuwe middelen. *Candida auris* is een recent ontdekte, fluconazol-resistente gist die invasieve infecties kan veroorzaken. De gist is geassocieerd met uitbraken, reden waarom stringente hygiënemaatregelen noodzakelijk zijn. Resistentie speelt ook een steeds grotere rol bij *A. fumigatus*-infecties, en de SWAB heeft recent de richtlijn aangepast en vastgelegd dat combinatietherapie een grote rol speelt bij de primaire behandeling van invasieve aspergillose. In juli 2018 wordt het mondiale ISHAM-congres gehouden in Amsterdam, waar bovengenoemde en vele andere schimmelproblemen zullen worden besproken.

Summary

Medical mycology is a dynamic field with many new developments. The use of molecular techniques has revolutionized the taxonomy, sometimes showing higher diversity than expected, for instance in *Aspergillus fumigatus*, and sometimes lower diversity like in *Rhizopus* species. Revision of the taxonomy of *Cryptococcus* has resulted in an important reduction of the number of species,

to seven that are involved in human disease. Malditof and molecular methods enable reliable differentiation of the various species. Molecular methods also contribute to a better understanding of Madura-foot, a condition that causes significant morbidity in (sub)tropical regions. Drug discovery programs have been developed aimed at evaluating existing and new antifungal compounds in order to improve treatment. *Candida auris* is a recently described, fluconazole-resistant yeast that may cause invasive candidiasis. The yeast is associated with outbreaks and therefore stringent hygiene measures are warranted when identified. Resistance also plays an increasing role in infections caused by *A. fumigatus*, and the Dutch guideline was recently revised now recommending combination therapy as primary treatment option in patients with invasive aspergillosis. In July 2018 the global ISHAM conference will be held in Amsterdam where abovementioned and many other fungal disease issues will be discussed.

Inleiding

Er zijn in Nederland verschillende instellingen en onderzoeksgroepen die zich richten op schimmels en schimmelinfecties.

De medische mycologie is een dynamisch veld met vele ontwikkelingen zowel in Nederland als wereldwijd, met aspergillose en gistinfecties als

Radboudumc, afdeling Medische Microbiologie, Nijmegen, P.E. Verweij. Expertisecentrum Schimmelinfecties Radboudumc/CWZ, Nijmegen, P.E. Verweij, Sybren de Hoog, J.F. Meis. Westerdijk Fungal Biodiversity Institute, Utrecht, F. Hagen, S. de Hoog. Erasmus Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam, W.W.J. Laureijssen-van de Sande. Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Nijmegen, J.F. Meis. Correspondentieadres: P.E. Verweij (paul.verweij@radboudumc.nl).

belangrijkste probleemgebieden; de laatste tijd zien we ook veel infecties door *Fusarium*-species en door Mucorales. Mondiaal gezien zijn vooral cryptokokkose, chromoblastomycose, sporotrichose, systemische fungi en madura-voet actueel.

Schimmelinfecties worden al bestudeerd sinds 1840, en op dit moment zijn ongeveer 625 soorten bekend.¹ Dat lijkt veel, maar het is slechts een fractie van het aantal bestaande schimmels, dat op enkele miljoenen wordt geschat. Pathogene en opportunistische schimmels moeten heel bijzondere eigenschappen hebben, want het veroorzaken van een infectie, zelfs bij een ernstig zieke patiënt, is helemaal niet zo makkelijk.

Taxonomie

De taxonomie van schimmels ondergaat momenteel een revolutie door de toepassing van moleculaire methoden, die de morfologie, die 150 jaar lang zo betrouwbaar leek, in rap tempo aan het vervangen zijn. Schimmels die er hetzelfde uitzien kunnen tot heel andere soorten behoren, en microscopisch compleet verschillende structuren kunnen vormen zijn van eenzelfde soort. We moeten met de taxonomie van medische schimmels grotendeels opnieuw beginnen. Een probleem daarbij is de inherente instabiliteit van de methodiek. Indelingen zijn nu een reflectie van moleculaire stambomen, dus afstanden van species ten opzichte van elkaar. Conclusies kunnen dus verschillen al naar gelang de soorten die worden vergeleken. Ook kennen we de richting van de stamboom niet, we weten bijna nooit welke soorten we als primitief moeten beschouwen en welke als hoger geëvolueerd. Dit leidt ertoe dat haast elk taxonomisch artikel naamsveranderingen voorstelt: sommige soorten zijn het laatste decennium vijfmaal van naam veranderd en het einde is nog niet in zicht. Een voorbeeld van onverwachte fylogenetische verbanden vinden we in *Fusarium*, waar een deel van de soorten nauw verwant blijkt te zijn met de fraaie ascomyceten in *Neocosmospora* (zie figuur 1). Of we een overbekende soort als *Fusarium solani* voortaan *Neocosmospora solani* moeten noemen is een punt van discussie.

Moleculaire methoden zijn spectaculair nauwkeuriger dan morfologie. Overbekende soorten als *A. fumigatus* bleken meerdere soorten te omvatten. *A. lentulus* werd vroeger doorgaans behandeld

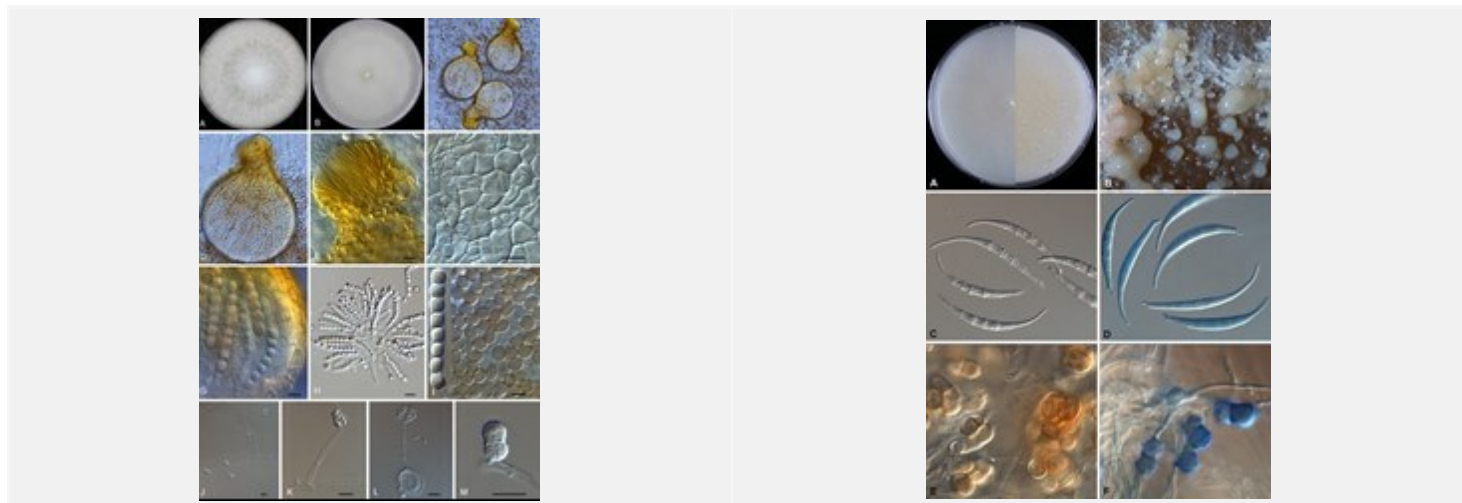
als een gedegenereerde *A. fumigatus*, maar onderscheid tussen soorten is van praktisch belang vanwege verschillen in thermotolerantie en antifungale gevoeligheid. Een eeuw lang werd gedacht dat sporotrichose werd veroorzaakt door één enkele soort, *Sporothrix schenckii*, maar deze blijkt uit vier nauw verwante maar duidelijk verschillende soorten te bestaan, die verschillen in virulentie en resistentie voor antimycotica. Heel bijzonder is dat ze ook verschillen in hun transmissieroutes: *Sporothrix globosa* komt voor op rottend plantenmateriaal, maar *S. brasiliensis* wordt verspreid via de nagels van straatkatten.

Het komt ook voor dat de diversiteit juist kleiner is dan gedacht. Er blijken maar een paar *Rhizopus*-species te bestaan; veel vroegere namen, vaak van soorten die worden gebruikt voor de bereiding van voedingsmiddelen, zijn nu synoniemen van algemeen voorkomende soorten als *Rhizopus microsporus* en *R. arrhizus* – waarmee klinische en voedselgerelateerde stammen tot dezelfde soort behoren. Een apart geval is *Fusarium*, die we steeds vaker tegenkomen in de kliniek, zowel in oppervlakkige als in systemische infecties.² De moleculaire diversiteit van deze groep is enorm en er wordt nog gediscussieerd of het zinvol is elke moleculaire variant als een aparte soort te beschrijven.

Cryptokokkose

Cryptokokkose is de verzamelnaam voor infecties die worden veroorzaakt door basidiomycete gisten die tot de *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii*-soortcomplexen behoren. Begin tachtiger jaren steeg wereldwijd het aantal *Cryptococcus*-infecties sterk door de hiv-pandemie, maar de introductie in 1995 van de highly active anti-retroviral therapy zorgde voor een afname van cryptokokkenmeningitis.^{3,4} Een recente studie becijferde dat er wereldwijd jaarlijks circa 220.000 nieuwe gevallen van hiv-geassocieerde cryptokokkenmeningitis worden gediagnosticeerd, circa driekwart van deze patiënten leeft in zuidelijk Afrika.³ Dezelfde studie berekende dat jaarlijks ongeveer 181.000 individuen overlijden aan een cryptokokkenmeningitis, wereldwijd is cryptokokkose daarmee verantwoordelijk voor 15 procent van de aidsgerelateerde doodsoorzaken.³ Hoewel cryptokokken veelal worden gezien als opportunistische ziekteverwekkers blijkt dat er

Figuur 1. Macroscopische en microscopische morfologie van *Neocosmospora* (links) en *Fusarium* (rechts).



in toenemende mate infecties worden vastgesteld bij ogenschijnlijk immunocompetente individuen, dit kwam ook naar voren bij een retrospectieve Nederlandse epidemiologische studie uitgevoerd over de periode 1977 tot 2007.⁴ *C. gattii sensu lato* wordt veelal gerelateerd aan tropische en subtropische klimaatzones, maar naast diverse reisgerelateerde infecties zijn er ook enkele Nederlandse autochtone casussen bekend.⁴

Voor de diagnostiek van cryptokokkeninfecties zijn naast de conventionele methoden van kweek, serologie en Indische inktpreparaat ook nieuwere methoden beschikbaar, zoals de laterale flow assay en Malditof. Daarnaast zijn er (commerciële) moleculair diagnostische tests beschikbaar, veelal aangeboden in een 'syndrome panel' voor het detecteren van meningitisveroorzakende ziekteverwekkers. Met behulp van Malditof en moleculaire technieken kunnen de verschillende soorten cryptokokken van elkaar worden onderscheiden, hoewel hiervoor bij gebruik van de Malditof er een geactualiseerde versie van de identificatieprogrammaatuur nodig is om tot een betrouwbare uitslag te komen voor met name de soorten in het *C. gattii*-soortencomplex.^{5,6}

De opkomst van moleculaire typeringstechnieken heeft bijgedragen aan verfijning van de taxonomie van het genus *Cryptococcus*, een recente taxonomische revisie heeft ertoe geleid dat het aantal soorten sterk is gereduceerd van ruim honderd naar slechts tien soorten waarvan er zeven humaan pathogeen zijn.⁶ De afgelopen

decennia zijn gegevens verzameld om een taxonomische revisie van de *C. neoformans/C. gattii*-soortcomplexen te ondersteunen, met name vanuit een klinisch oogpunt. Gecombineerd met fenotypische, ecologische, geografische en epidemiologische karakteristieken zijn de *C. neoformans* variëteiten *grubii* en *neoformans* verheven tot de soorten *C. neoformans* (serotype A) en *C. deneoformans* (serotype D), terwijl *C. gattii* is opgesplitst in vijf soorten op basis van de bekende genotypen: *C. gattii sensu stricto* (serotype B; wereldwijd), *C. bacillisporus* (serotype B/C; hiv-geassocieerd; met name Noord- en Zuid-Amerika), *C. deuterogattii* (serotype B; wereldwijd voorkomen, diverse uitbraken), *C. tetragattii* (serotype C; hiv-geassocieerd; Afrika en India) en *C. decagattii* (serotype B; hiv-geassocieerd; Centraal-Amerika).⁶

Hoewel er voor de kliniek potentieel relevante verschillen waarneembaar zijn tussen de verschillende soorten, zoals *in vitro*-antifungale gevoeligheid en gastheereigenschappen, vinden sommige klinici en onderzoekers dat deze herziene naamgeving te vroeg is uitgevoerd en zij houden daarom vast aan de term soortcomplexen.⁷ Maar juist het gebruik van de herziene naamgeving zal voortschrijdend inzicht verschaffen in de voor de patiënt relevante eigenschappen van deze soorten.⁸

Mycetoominfecties

Mycetoom is een subcutane infectieziekte, die gekenmerkt wordt door grote tumorachtige gezwellen met name op de voet (zie *figuur 2*). Deze

infectieziekte kan worden veroorzaakt door verschillende micro-organismen, zowel door bacteriën (actinomyetoma) als door schimmels (eumycetoma). Deze infectieziekte komt met name voor in tropische en subtropische regionen en werd pas in 2016 als zogenaamde *neglected tropical disease (NTD)* erkend door de Wereldgezondheidsorganisatie. Hoewel mycetoom dus met name in de tropen voorkomt, zijn er ook mycetoompatiënten in Frankrijk, Engeland en zelfs Nederland beschreven, met name bij immigranten.⁹

Omdat mycetoom eerder niet als NTD was erkend, is er een gebrek aan goede diagnostische testen en behandeling. Mycetoom kan worden veroorzaakt door 70 verschillende micro-organismen en de identificatie is gebaseerd op kweek. De meeste fungale veroorzakers laten echter geen enkele vorm van sporulatie zien waardoor misidentificaties vaak voorkomen, niet alleen in de endemische gebieden. Recentelijk bleek na moleculaire identificatie dat 78 procent van de isolaten afkomstig van Britse en Franse referentiecollecties fout waren geïdentificeerd.¹⁰ Tevens bleek dat de taxonomie van de veroorzakers van mycetoom niet juist was, hetgeen recentelijk door het Westerdijk Instituut is gecorrigeerd.^{11,12} Ook in de endemische gebieden zelf blijken misidentificaties veel voor te komen. Daarom wordt op dit moment in een klinische studie in Soedan vastgesteld of species-specifieke PCR's een betere en snellere diagnostiek opleveren bij mycetoma.¹³

Correcte identificatie van het veroorzakende micro-organisme is van belang voor de behandeling van mycetoma. Actinomycetoma wordt behandeld met antibiotica, meestal een combinatie van trimethoprim-sulfamethoxazole en amikacinesulfaat toegediend in cycli van vijf weken. Deze therapie leidt bij 90 procent van de patiënten tot

genezing. Eumycetoom wordt behandeld gedurende zes maanden met itraconazol, gevolgd door het chirurgisch weghalen van de laesie en een additionele therapie van zes maanden itraconazol. Helaas leidt dit bij 25 tot 50 procent van de gevallen tot het terugkomen van de infectie en bij 2,8 tot 25 procent van de patiënten uiteindelijk tot amputatie van het aangedane ledemaat. Daarom is het Erasmus MC sinds 1999 bezig om betere geneesmiddelen voor mycetoom te vinden. Dit begon met het ontwikkelen van een *in vitro*-gevoeligheidstest waarbij hyfen als startpunt worden gebruikt. De azolen leken de beste *in vitro*-activiteit te hebben voor de meeste veroorzakers, alleen *Madurella fahalli* en *Medicopsis romeroi* bleken niet gevoelig te zijn voor itraconazol.^{12,14} Met behulp van deze test hebben we ook aangetoond dat het azool ravuconazole de beste *in vitro*-activiteit had tegen *Madurella mycetomatis*, de meest voorkomende verwekker. Deze bevinding heeft geleid tot de eerste klinische studie naar de behandeling van mycetoom waarbij de effectiviteit van fosravuconazol (een prodrug van ravuconazol) wordt vergeleken met itraconazol. Daarnaast hebben we een Mycetoma Open Source (MycetOS) drugdiscoveryprogramma opgezet, met als doel het identificeren van nieuwe klassen mycetomaremmers. In dit licht zijn 800 middelen *in vitro* gescreend en werden 215 potentiële nieuwe middelen ontdekt. *In vivo* is verder gekeken of deze middelen ook enige activiteit vertoonden in een invertebraat mycetoommodel. In dit model worden larven van de wasmot *Galleria mellonella* geïnfecteerd en vormen zich binnen vier uur al korrels.¹⁵ Eerst zijn de gebruikelijke antifungale middelen getest en het bleek dat in tegenstelling tot de *in vitro*-gevoeligheden juist amfotericine B en terbinafine een betere overleving gaven dan de azolen. Dit werd naderhand bevestigd in een muismodel. Ook werden uit de nieuw geïdentificeerde moleculen nieuwe

Figuur 2. Mycetoom van de voet, gekenmerkt door grote tumorachtige gezwellen.



Ned Tijdschr Med Microbiol 2018;26:nr1

stoffen geïdentificeerd, die op dit moment verder worden onderzocht.

Candida auris

Candida auris is een pas minder dan 10 jaar geleden beschreven gist die is geassocieerd met invasieve infecties in ziekenhuizen en verpleeghuizen. Deze fluconazol-resistente gist werd het eerst gesignaleerd in Azië, Zuid-Afrika en Latijns-Amerika maar recent zijn er ook ziekenhuisuitbraken gerapporteerd in Europa en de VS.¹⁶ Deze uitbraken bleken heel moeilijk onder controle te krijgen ondanks implementatie van zeer strikte infectiepreventie. In tegenstelling tot andere *Candida*-soorten lijkt *C. auris* bijzonder gemakkelijk van patiënt op patiënt overdraagbaar te zijn, waarschijnlijk door omgevingscontaminatie en kolonisatie van patiënten en ziekenhuispersoneel.¹⁷ Veel fenotypische commerciële identificatiemethoden die in microbiologische laboratoria worden gehanteerd, zijn ongeschikt om *C. auris* correct te identificeren.

Het is een goed gebruik om *Candida*-soorten, geïsoleerd bij invasieve infecties, tot op speciesniveau te identificeren. *C. auris* is kiembuisnegatief, net zoals de meeste non-albicanssoorten, de koloniekleur is bleekpaars tot roze op CHROMagar *Candida* medium en de gisten kunnen beter bij hogere temperaturen groeien dan de meeste *Candida*-soorten. *C. auris* wordt meestal goed geïdentificeerd met MaldiTOF, mits de databank actueel is. DNA-sequentiëring van D1/D2 is ook een goede methode. Identificatie van *C. auris* met vier biochemische testen liet zien dat alle *C. auris*-isolaten fout werden geïdentificeerd; namelijk als *Rhodotorula glutinis* of *C. haemulonii* met API-20C AUX, als *C. haemulonii* met Phoenix en met Vitek-2, en als *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, of *C. parapsilosis* door MicroScan (Beckman-Coulter). Het is dan zaak om MaldiTOF of DNA-sequentiëring toe te passen. Als *Candida*-isolaten ook worden getest voor in vitro gevoeligheid dan is fluconazol-resistentie een karakteristiek kenmerk dat een aanleiding moet zijn om een correcte identificatie uit te voeren.¹⁸

Samenvattend, er moet aan *C. auris* worden gedacht bij de volgende bevindingen:

1. moeilijk te behandelen infectie zonder reactie op fluconazol;

1. meerdere gevallen van gistinfectie op een afdeling of unit;
2. fluconazol-resistente non-albicansisolaten bij urine- en bloedkweken.

Goede standaardhygiëne en infectiepreventie, voldoende isolatiekamers en goede terminale desinfectie van kamers zijn noodzakelijk om uitbraken met *C. auris* in ziekenhuizen en verpleeghuizen te voorkomen. Toename van invasieve infecties door non-albicanssoorten die fluconazol-resistent zijn en patiënten overgeplaatst uit ziekenhuizen (vooral Azië en Midden-Oosten) met *C. auris*-uitbraken zijn verdacht. *C. auris* gedraagt zich als BRMO's (denk aan VRE) en *C. auris*-patiënten moeten worden geïsoleerd voor de gehele duur van de opname, zeker ook omdat effectieve dekolonisatie met bijvoorbeeld chloorhexidine twijfelachtig effect heeft.

Het aantonen van slechts een enkele casus is aanleiding voor een ringonderzoek (medepatiënten inclusief mogelijk omgevingskweken). Bij twee of meer patiënten dient het onderzoek te worden uitgebreid over de hele afdeling (denk mogelijk ook aan afdelingen waar veel patiënten mee worden gedeeld). Omdat het niet mogelijk is om medewerkers te dekoloniseren is het niet zinvol hen te onderzoeken op dragerschap, tenzij ze huid- of nagelinfecties hebben die kunnen passen bij *Candida*-infecties.

Ofschoon de meest adequate kweekplaatsen niet bekend zijn lijkt het erop dat surveillancekweken het beste worden afgenomen van plaatsen waar andere BRMO ook worden gezocht: neus/keel, lies, oksel, rectum/periaanaal, insteekopeningen van intravasculaire lijnen en klinisch materiaal zoals urine, feces, luchtwegmateriaal en wondkweken.

Het is belangrijk om alle artsen-microbioloog en internisten-infectioloog ervan te doordringen dat *C. auris* ook, op korte of lange termijn, in Nederland zal opduiken. De vraag is of alle microbiologische laboratoria betrouwbaar *C. auris* kunnen identificeren. Het is dus zaak om goed voorbereid te zijn en bedacht te zijn op epidemische verspreiding in ziekenhuizen. Het Expertisecentrum Schimmelinfecties Radboudumc/CWZ heeft in overleg met het CiB/RIVM recent referentiematerialen naar Nederlandse laboratoria gestuurd om te waarborgen dat ze *C. auris* kunnen

herkennen. Dit kan ertoe leiden dat er stammen worden aangetroffen in opgeslagen collecties in Nederlandse laboratoria. In zowel Nijmegen (Radboudumc/CWZ) als Groningen zijn geen *C. auris*-isolaten gevonden in *Candida*-collecties tot 2000. Een enkele isolatie van *C. auris* uit klinisch materiaal zal een aanleiding moeten zijn tot isolatie van de betrokken patiënt en het verrichten van ringonderzoek op de afdeling. Het Expertise Centrum Schimmelinfecties Radboudumc/CWZ kan assisteren bij identificatie, gevoeligheidsbepaling en zal desgevraagd adviseren bij brononderzoek. Tot slot verdient het aanbeveling om bewezen *C. auris*-infecties/kolonisaties voorlopig centraal, bij voorkeur CiB/RIVM, te melden.

Invasieve aspergillose en resistentie

Aspergillose is een verzameling van ziekten veroorzaakt door *Aspergillus*-species. In Nederland worden de meeste infecties veroorzaakt door *A. fumigatus*, maar andere species worden soms gekweekt bij specifieke patiëntengroepen of uit bepaalde materialen. Zo wordt *A. nidulans* vaak gevonden bij invasieve infecties bij patiënten met chronisch granulomateuze ziekte (CGD) en *A. niger* bij patiënten met chronische otitis of een radicaalholte. Invasieve aspergillose (IA) en chronische pulmonale aspergillose (CPA) worden vaak veroorzaakt door *A. fumigatus*, een saprofytaire schimmel die graag groeit op dood plantaardig materiaal (compost). De schimmel is thermotolerant en kan temperaturen tot 50° C weerstaan. Hoewel IA voorkomt bij klassieke risicopatiënten zoals patiënten met hematologische maligniteiten (acute myeloïde leukemie, acute lymfoblastische leukemie, allogene stamceltransplantatie) en orgaantransplantatie, worden in toenemende mate invasieve infecties gezien bij patiënten opgenomen op de intensive care (IC). Recent onderzoek toont aan niet alleen patiënten met COPD en andere chronische longziekten maar ook patiënten met ernstige influenza een hoog risico hebben op IA. Een onderzoek bij IC-patiënten in de acht Nederlandse universitaire medische centra (umc's) in het griepseizoen 2015/2016 toonde een prevalentie van 16 procent,¹⁹ terwijl een tweede onderzoek over meerdere griepseizoenen in zeven Nederlandse en Belgische ziekenhuizen een prevalentie van 19 procent liet zien.²⁰ Opvallend hierbij is dat ook patiënten die voorheen gezond waren, dus zonder bekende risicofactoren, IA

ontwikkelden.^{19,20} Ook werd vaak een aspergillus-tracheobronchitis gevonden, die een andere klinische en radiologische presentatie heeft dan de infectie van het longparenchym.¹⁹

Naast nieuwe patiëntengroepen speelt azoolresistentie een steeds grotere rol bij infecties door *A. fumigatus*. Surveillanceonderzoek in vijf umc's toont een resistentiefrequentie van 12,9 procent bij ongeselecteerde klinische *A. fumigatus*-isolaten.²¹ Hogere resistentiefrequenties werden gevonden bij specifieke patiëntengroepen zoals IC-patiënten met IA.²² Antimicrobiële resistentie, tot recent vooral gelijkgesteld aan antibacteriële resistentie, omvat ook antifungale resistentie. Een 'one health'-oplossing voor *Aspergillus*-resistentie moet vooral ook gezocht worden in het milieu.²³ Azoolresistentie wordt gedomineerd door mutaties die zich ontwikkelen door blootstelling aan azoofungiciden die worden gebruikt in het milieu. *A. fumigatus* is daarbij niet het doelorganisme maar sommige fungiciden hebben anti-aspergillusactiviteit waaraan de schimmel wordt blootgesteld wanneer zich residuen bevinden in organisch afval, zogenaamde 'hotspots'. Deze hotspots zijn mogelijk een bron voor resistente infectie bij de mens, maar nader onderzoek is nodig om deze relatie te bevestigen en de effectiviteit van maatregelen te onderzoeken.²⁴

Klinische consequenties van azoolresistentie is dat elke patiënt die wordt verdacht van IA een resistente infectie kan hebben. Recent onderzoek toonde een absolute letaliteittoename door azoolresistentie van 31 procent bij hematologische patiënten en van 20 procent bij een ziekenhuisbrede patiëntenpopulatie.²⁵ Ook werd duidelijk dat patiënten met een voriconazol-resistente IA die initiële behandeling ontvingen met voriconazol en vervolgens werden behandeld met een effectief middel, toch een hogere sterfte hadden dan patiënten die meteen adequate behandeling ontvingen. Deze inzichten hebben ertoe geleid dat de SWAB-richtlijn voor IA is aangepast, waarbij resistentie wordt meebehandeld bij patiënten verdacht voor IA.²⁶ Dit betekent combinatietherapie van voriconazol of isavuconazol met een echinocandine of liposomaal amfotericine B. Alleen bij weinig ernstige infecties waarbij resultaten van resistentieonderzoek snel bekend zijn, kan met

voriconazol- of isavuconazol-monotherapie worden begonnen. De detectie van resistentie is moeilijk vanwege de lage opbrengst van de kweek. Resistentie-PCR in BAL is mogelijk, waarbij de aanwezigheid van twee resistentiemutaties direct kan worden aangetoond, maar de gevoeligheid van deze test is ook beperkt.²⁷

Congres van de ISHAM

In Nederland is de medische mycologie georganiseerd in een vereniging, de Vereniging voor Medische Mycologie (NvMy). De vereniging verwelkomt leden die interesse hebben in de medische mycologie zoals medisch specialisten, onderzoekers en analisten. Ze organiseert bijeenkomsten en cursussen op het gebied van de medische mycologie en is vertegenwoordigd in verschillende internationale mycologieverenigingen, zoals de European Confederation for Medical Mycology (ECMM) en de International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM).



In 2018 mag de NvMy als gastheer optreden voor het congres van de ISHAM dat plaatsvindt in Amsterdam van 30 juni tot en met 4 juli. Er worden meer dan 1000 deelnemers verwacht vanuit alle windstreken. Het congres zal ruimte bieden aan de humane en veterinaire mycologie in de volle breedte, van fundamenteel tot translationeel en klinisch. Een mooie gelegenheid om de mycologie in Nederland te etaleren, maar ook interessant voor degenen die zich niet dagelijks bezighouden met schimmelproblematiek.

Referenties

1. Atlas of Clinical Fungi (<http://www.westerdijkinstituut.nl/News/Category/Atlas>).
2. Al-Hatmi AM, Meis JF, de Hoog GS. Fusarium: Molecular diversity and intrinsic drug resistance. *PLoS Pathog.* 2016;12:e1005464.
3. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:873-81.
4. Hagen F, Illnait-Zaragozí MT, Meis JF, et al. Extensive genetic diversity within the Dutch clinical *Cryptococcus neoformans* population. *J Clin Microbiol.* 2012;50:1918-26.
5. Kolecka A, Boekhout T. Identificatie van klinisch relevante gistten met behulp van MaldiToF MS. *Ned T Med Microbiol.* 2016;24:21-7.
6. Hagen F, Khayhan K, Theelen B, et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal Genet Biol.* 2015;78:16-48.
7. Kwon-Chung KJ, Bennett JE, Wickes BL, et al. The case for adopting the "species complex" nomenclature for the etiologic agents of cryptococcosis. *mSphere.* 2017;2. pii: e00357-16.
8. Hagen F, Lumbsch HT, Arsic Arsenijevic V, et al. Importance of resolving fungal nomenclature: the case of multiple pathogenic species in the *Cryptococcus* genus. *mSphere.* 2017;2. pii: e00238-17.
9. Meis JF, Schouten RA, Verweij PE, Dolmans W, Wetzels JF. Atypical presentation of *Madurella mycetomatis* mycetoma in a renal transplant patient. *Transpl Infect Dis.* 2000;2:96-8.
10. Borman AM, Desnos-Ollivier M, Campbell CK, et al. Novel taxa associated with human fungal black-grain mycetomas: *Emarellia grisea* gen. nov., sp. nov., and *Emarellia paragrisea* sp. nov. *J Clin Microbiol.* 2016;54:1738-45.
11. Ahmed SA, Van de Sande WWJ, Stevens DA, et al. Revision of agents of black-grain eumycetoma in the order Pleosporales. *Persoonia* 2014;33:141-54.
12. de Hoog GS, van Diepeningen AD, Mahgoub el S, van de Sande WW. New species of *Madurella*, causative agents of black-grain mycetoma. *J Clin Microbiol.* 2012;50:988-94.
13. Ahmed AO, Mukhtar MM, Kools-Sijmons M, et al. Development of a species-specific PCR-restriction fragment length polymorphism analysis procedure for identification of *Madurella mycetomatis*. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3175-8.
14. Ahmed SA, de Hoog GS, Stevens DA, Fahal AH, van de Sande WW. In vitro antifungal susceptibility of coelomycete agents of black grain eumycetoma to eight antifungals. *Med Mycol.* 2015;53:295-301.
15. Kloezen W, Parel F, Bruggemann R, et al. Amphotericin B and terbinafine but not the azoles prolong survival in *Galleria mellonella* larvae infected with *Madurella mycetomatis*. *Med Mycol.* 2017.
16. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog.* 2017;13:e1006290.
17. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: new kid on the block in hospital associated infections? *J Hosp Infect.* 2016;94:209-12.
18. Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, et al. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009-17) in India: role of ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2018;doi 10.1093/jac/dkx480.

19. van de Veerdonk FL, Kolwijck E, Lestrade PPA, et al. Influenza-associated aspergillosis in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med*. 2017;196:524-7.
20. Schauwvlieghe AFAD, et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating influenza pneumonia in the ICU: a multicentre observational case-control study *Trends in Medical Mycology*, Belgrade 2017, abstract S08.4.
21. *Aspergillus fumigatus*. In: Nethmap 2017. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2016. Chapter 4.6.7 page 149-51. (<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=c539181f-aedb-44ac-89db-1956d04e922b&type=pdf&disposition=inline>).
22. van Paassen J, Russcher A, in 't Veld-van Wingerden AW, Verweij PE, Kuijper EJ. Emerging aspergillosis by azole-resistant *Aspergillus fumigatus* at an intensive care unit in the Netherlands, 2010 to 2013. *Euro Surveill*. 2016;21:30.
23. Chowdhary A, Meis JF. Emergence of azole resistant *Aspergillus fumigatus* and One Health: Time to implement environmental stewardship. *Environ Microbiol*. 2018; Feb 2. doi: 10.1111/1462-2920.14055. [Epub ahead of print].
24. www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/rapporten/2017/12/07/rapport-azole-resistance-selection-in-aspergillus-fumigatus-final-report/Rapport+Azole+resistance+selection+in+aspergillus+fumigatus+final+report.pdf.
25. SWAB Guidelines for the Management of Invasive Fungal Infections. Revised version; released: 14 December 2017. [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56-CE879587BC12581F80061297F/\\$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycosen%202017%20\(final\).pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56-CE879587BC12581F80061297F/$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycosen%202017%20(final).pdf).
26. Chong GM, van der Beek MT, von dem Borne PA, et al. PCR-based detection of *Aspergillus fumigatus* Cyp51A mutations on bronchoalveolar lavage: a multicentre validation of the AsperGenius assay® in 201 patients with haematological disease suspected for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:3528-35.
27. Buil JB, Zoll J, Verweij PE, Melchers WJG. Molecular detection of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in clinical samples. *Front Microbiol* 2018;9:515. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00515>.