

Ernstige griep vergroot risico op invasieve aspergillose



Invasieve pulmonale aspergillose

Invasieve pulmonale aspergillose is een levensbedreigende infectie die met name voorkomt bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten. Recentelijk wordt dit ziektebeeld echter steeds vaker gezien als superinfectie bij patiënten met ernstige griep. Van de patiënten die met ernstige griep op de intensive care worden opgenomen, heeft 19% een bijkomende invasieve aspergillose in de longen, zo bleek uit een Nederlands-Belgisch retrospectief cohortonderzoek. De resultaten van deze studie werden in juli van dit jaar gepubliceerd in *The Lancet Respiratory Medicine*.¹

Risicofactoren

In een retrospectieve cohortstudie onderzocht de Dutch-Belgian Mycosis Study Group of een influenzavirusinfectie een onafhankelijke risicofactor is voor het ontwikkelen van invasieve pulmonale aspergillose en in hoeverre dit risico varieert van seizoen tot seizoen. Daarnaast werd onderzocht of er naast influenza nog andere risicofactoren zijn voor invasieve pulmonale aspergillose.

In de retrospectieve, multicentrische studie werden gegevens verzameld van patiënten die tussen 1 januari 2009 en 30 juni 2016 werden opgenomen op de IC-afdeling van 5 Nederlandse en 2 Belgische ziekenhuizen. Het zogenoemde influenzacohort bestond uit 432 patiënten; hiervan waren 117 patiënten immuungecompromitteerd en 315 niet-immuungecompromitteerd (influenza-casegroep; n=315). Er was ook een controlegroep, die bestond uit IC-patiënten zonder griep maar met 'community-acquired' pneumonie (n=315).

Resultaten en conclusie

Bij 83 van de 432 influenzapatiënten (19%) werd de diagnose invasieve pulmonale aspergillose gesteld, mediaan 3 dagen na opname op de IC.¹ Onder de immuungecompromitteerde influenzapatiënten was de incidentie van invasieve pulmonale aspergillose 32%, terwijl dit bij patiënten in de influenza-case-groep 14% was. Slechts 5% van de patiënten in de controlegroep ontwikkelde invasieve pulmonale aspergillose.

Er was geen verschil in incidentie voor influenza A en B.

De 90-dagen mortaliteit bleek significant hoger in de groep influenzapatiënten met invasieve pulmonale aspergillose (51%) in vergelijking met influenzapatiënten zonder bijkomende schimmelinfectie (28%; p=0,0001).

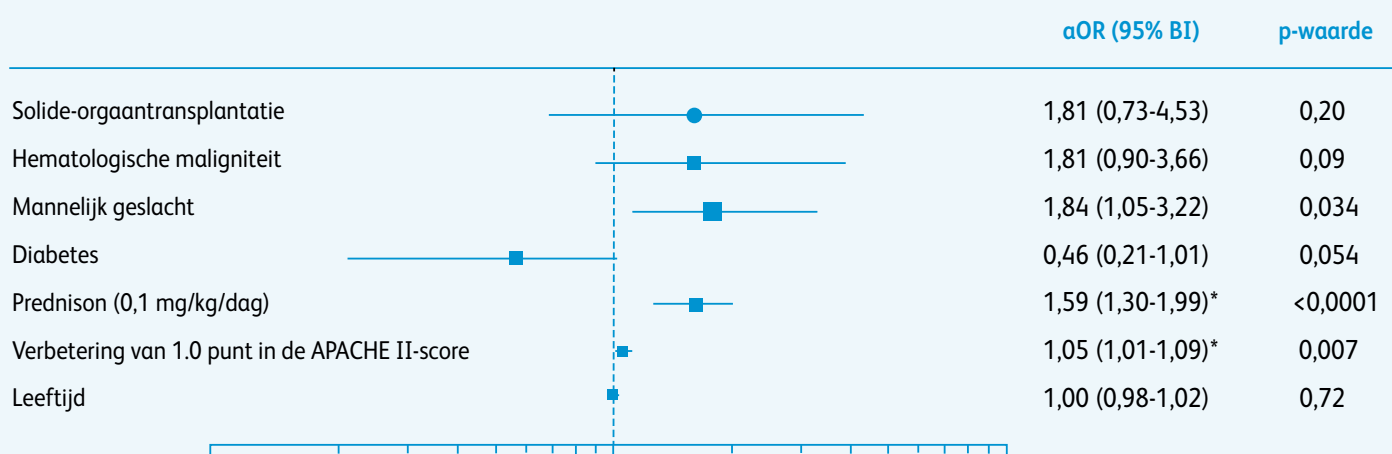
Tabel 1. Patiëntkarakteristieken van patiënten in het influenzacohort.¹

	Aantal IPA+ patiënten (n=83)
Positieve BAL-cultuur	50/80 (63%)
Positieve BAL-galactomannan-test	67/76 (88%)
Positieve serum-galactomannan-test	20/31 (65%)
Initiële behandeling	
voriconazol	61 (73%)
echinocandinen	2 (2%)
combinatie (triazol+echinocandinen)	9 (11%)
liposomaal amfotericine B	4 (5%)

De diagnose invasieve pulmonale aspergillose werd gesteld door middel van het kweken van bronchoalveolaire lavage (BAL)-monsters, een galactomannan-onderzoek op BAL of op serum. Zesenzeventig (91%) patiënten in het influenzacohort ontvingen antifungale therapie (zie Tabel 1).

De onderzoekers concludeerden dat influenza een onafhankelijke voorspellende factor is voor het ontwikkelen van invasieve pulmonale aspergillose (gecorrigeerde odds ratio 5,19; 95% BI 2,63-10,26; p<0,0001). Bovendien is deze combinatie geassocieerd met een hogere mortaliteit. Andere onafhankelijke risicofactoren waren een hogere APACHE II-score, een score voor de ernst van die ziekte van patiënten opgenomen op de IC, mannelijk geslacht en het gebruik van corticosteroiden, zelfs in lage doseringen (zie Figuur 1 op de volgende pagina).

Figuur 1. Risicofactoren voor het ontwikkelen van een invasieve pulmonale aspergillose.¹



aOR = 'adjusted odds ratio', APACHE = 'acute physiology and chronic evaluation score', * = factoren onafhankelijk geassocieerd met het ontwikkelen van invasieve pulmonale aspergillose.

Dr. Bart Rijnders over het onderzoek en de implicaties voor de praktijk:



Dr. Bart Rijnders is internist-infectioloog in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam en samen met collega dr. Schauwvlieghe eerste auteur van dit onderzoek.

Hoe is het idee voor dit onderzoek tot stand gekomen?

BR: Tijdens mijn studie werkte ik op de IC-afdeling van het Universitair Ziekenhuis Leuven. In die tijd, we spreken over de jaren 90 van de vorige eeuw, bleek de meest gemiste diagnose bij overleden IC-patiënten waarbij een autopsie werd gedaan een invasieve schimmelinfectie te betreffen. Een galactomannan-test in monsters verkregen met broncho-alveolaire lavage bleek een geschikte test om een invasieve schimmelinfectie te diagnosticeren. Dit leidde ertoe dat in 2012 in Leuven de eerste onderzoeksgroep was die rapporteerde over invasieve aspergillose bij influenzapatiënten op de IC. Later kwam ik in Rotterdam terecht, waar een grote populatie hematologiepatiënten is en daar groeide mijn interesse voor schimmelinfecties. Recentelijk is de Dutch-Belgian Mycosis Study Group gestart, en ontstond het initiatief voor een onderzoek naar een associatie tussen influenza en invasieve aspergillose.²

Wat zijn de implicaties van de onderzoeksresultaten voor de klinische praktijk?

BR: De resultaten van deze studie laten naar onze mening zien dat alle patiënten die op de IC worden opgenomen met influenza en respiratoir falen een bronchoscopie zouden moeten

ondergaan, indien dit klinisch uitvoerbaar is, voor een visuele inspectie van de luchtwegen. Verder moet bij elke patiënt een BAL-monster worden afgenomen om op kweek te zetten en een galactomannan-test op uit te voeren. Bovendien is een serum-galactomannan-test ook zeer behulpzaam gebleken, veel meer dan we aanvankelijk hadden verwacht. Als na een paar dagen of een week de toestand van de patiënt verslechtert, is het raadzaam om deze tests op invasieve aspergillose opnieuw te doen.

Welk toekomstig onderzoek is nog nodig?

BR: Wat ons zeer zinvol lijkt, is een studie naar het nut van antifungale profylaxe. Dit kan inhalatie- of systemische profylaxe zijn. Het nut hiervan zou moeten worden onderzocht in een grote multicentrische prospectieve klinische studie. Een andere vraag die open staat is: wat zou de incidentie van invasieve aspergillose zijn als de 'state-of-the-art' diagnostische tests bij alle patiënten worden toegepast. Niet alle patiënten in ons onderzoek hadden BAL ondergaan, maar slechts ongeveer de helft. Misschien is de incidentie van invasieve aspergillose veel hoger als je systematische BAL-sampling doet. Sommige patiënten bij wie geen BAL-sampling was uitgevoerd, waren overleden zonder dat een diagnose was gesteld.

Voor de behandeling van invasieve pulmonale aspergillose verwijzen wij u naar de SWAB-richtlijnen (SWAB.nl).

REFERENTIES

- Schauwvlieghe AF, Rijnders BJ, 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 pii: S2213-2600(18)30274-1.
- Dutch-Belgian Mycosis Study Group. <https://dbmsg.nl/>