

# Invasieve aspergillose in klinische hematologie

Invasive aspergillosis in clinical hematology

dr. G.M. Chong

## SAMENVATTING

Op 5 juni 2018 promoveerde Ga-Lai M. Chong aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op haar proefschrift, getiteld 'Invasieve aspergillose in klinische hematologie' onder begeleiding van promotoren prof. dr. A. Verbon en prof. dr. J.J. Cornelissen, en copromotor dr. B.J.A. Rijnders. De belangrijkste bevindingen uit haar proefschrift zijn hieronder beschreven.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:142-4)

## SUMMARY

On the 5<sup>th</sup> of June, 2018, Ga-Lai M. Chong defended her PhD thesis entitled 'Invasive aspergillosis in clinical hematology' at the Erasmus University Rotterdam under supervision of prof. A. Verbon, MD, PhD, and prof. J.J. Cornelissen, MD, PhD, and co-promotor B.J.A. Rijnders, MD, PhD. The most important findings of her thesis are summarized in this report.



## INLEIDING

Invasieve aspergillose (IA) is een ernstige opportunistische infectie die veelal wordt veroorzaakt door *Aspergillus fumigatus*. Het is de meest voorkomende invasieve fungale infectie bij immuungecompromitteerde patiënten met een onderliggende hematologische maligniteit.<sup>1,2</sup> Twee groepen patiënten hebben een verhoogd risico: patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) die intensieve chemotherapie ondergaan en patiënten die een allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) krijgen. IA leidt in deze twee groepen niet alleen tot een

verhoogde morbiditeit en mortaliteit, maar ook tot verhoogde medische kosten.<sup>3</sup> Tot voor kort bestond de eerste keus behandeling uit monotherapie met triazolen, waarbij een relatief lage mortaliteit werd gezien wanneer therapie direct werd geïnitieerd. De behandeling wordt echter bemoeilijkt, doordat de triazolresistente *A. fumigatus* in toenemende mate wordt gevonden in Nederland.<sup>4</sup> In dit proefschrift zijn meerdere aspecten van IA onderzocht, waaronder de diagnostiek van de azoolresistente *A. fumigatus*. De belangrijkste bevindingen zijn hier samengevat.

Correspondentie graag richten aan mw. dr. G.M. Chong, arts-microbioloog in opleiding, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Kamer Na-922, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 703 35 10, e-mailadres: g.chong@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** diagnostiek, epidemiologie, hematologie, invasieve aspergillose, profylaxe

**Keywords:** diagnostics, epidemiology, hematology, invasive aspergillosis, prophylaxis

ONTVANGEN 5 NOVEMBER 2018, GEACCEPTTEERD 8 JANUARI 2019.

## INVASIEVE ASPERGILLOSE EN ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE

In een retrospectieve studie zijn de incidentie, mortaliteit en risicofactoren voor het ontwikkelen van IA bij allo-SCT-patiënten onderzocht. In de periode van 2004 t/m 2014 ondergingen 663 patiënten een allo-SCT in het Erasmus MC. Twaalf maanden na transplantatie hadden 61 van de 663 patiënten IA ontwikkeld (1,8% bewezen en 7,4% waarschijnlijk). Mortaliteit was hoger bij patiënten met IA in vergelijking met patiënten zonder IA (45% versus 29%;  $p < 0,01$ ). Er werden meerdere risicofactoren gevonden voor het ontwikkelen van IA, waaronder het gebruik van prednisolon. Hierbij was een hogere cumulatieve dosis van prednisolon geassocieerd met een hoger risico op IA. Naar aanleiding van deze resultaten werd het beleid omtrent IA-profylaxe aangepast in het Erasmus MC. Allo-SCT-patiënten die een hoge dosis prednisolon gebruikten werden voortaan profylactisch behandeld met voriconazol tweemaal daags 200 mg. Het herkennen van risicofactoren kan helpen bij het selecteren van patiënten die het meest baat hebben bij profylaxe en de tijdsduur waarin zij profylaxe nodig hebben.

## PROFYLAXE BIJ PATIËNTEN MET ACUTE MYELOÏDE LEUKEMIE

In 2008 toonden Rijnders et al. door middel van een gerandomiseerd onderzoek aan dat het inhaleren van liposomaal amfotericine-B (L-AmB) tweemaal per week effectief is in het voorkomen van IA bij patiënten met AML tijdens hun remissie-inductietherapie.<sup>5</sup> Sindsdien is L-AmB-inhalatie als profylaxe standaard geïmplementeerd voor deze groep patiënten in het Erasmus MC. In een prospectief onderzoek zijn de effectiviteit en kosten-baten van L-AmB-inhalatie in de praktijk onderzocht.<sup>6</sup> In de periode van 2008 t/m 2012 inhaleerden 127 patiënten L-AmB tijdens hun eerste en tweede remissie-inductiechemotherapie. Zij werden vergeleken met 108 historische controlepatiënten uit de periode van 2005 t/m 2008 die geen L-AmB hadden geïnhaald. De incidentie van IA daalde significant van 23% naar 9% ten voordele van de L-AmB-inhalatiegroep. Daarnaast werden de kosten van L-AmB en de bijbehorende inhalatieapparatuur (1.292 euro/patiënt) ruimschoots gecompenseerd door een daling in kosten van diagnostiek en behandeling (-1.816 euro/patiënt). L-AmB-inhalatie voorkomt IA en is tevens kosteneffectief.

## DIAGNOSTIEK VAN TRIAZOOLRESISTENTIE

In de afgelopen 15 jaar wordt triazolresistentie bij *A. fumigatus* in toenemende mate wereldwijd gezien.<sup>4</sup> In Nederland wordt ongeveer 90% van de triazolresistentie veroorzaakt door twee mutatiecombinaties (TR<sub>34</sub>/L98H en TR<sub>46</sub>/T298A/

Y121F) in het *Cyp51A*-gen, dat codeert voor het aangrijpingspunt voor triazolen. Deze resistentiemechanismen zijn ontstaan in het milieu, waar azolen veelvuldig worden gebruikt in de landbouw en voor de conservering van materialen. De diagnostiek naar triazolresistentie is een uitdaging. *Aspergillus*-kweken zijn slechts positief bij een klein gedeelte van de patiënten. Indien een *Aspergillus*-kweek wel positief is, duurt het enige tijd alvorens de gevoeligheidsbepaling bekend is. Om de diagnostiek naar triazolresistentie te verbeteren, is de AsperGenius® PCR (Pathonostics, Maastricht) onderzocht. Deze commerciële PCR toont enerzijds verschillende *Aspergillus*-species en anderzijds de eerdergenoemde *Cyp51A*-mutaties in *A. fumigatus* aan. Deze PCR op bronchoalveolaire lavages (BAL) is in twee retrospectieve studies onderzocht.<sup>7,8</sup> In het eerste single-centeronderzoek werd de PCR verricht op 77 BAL van hematologie- en intensive-care-patiënten. Hierbij werd een sensitiviteit van 84% en specificiteit van 91% gevonden bij een 'cyclic threshold' (Ct)-waarde van  $< 36$ . Het tweede onderzoek was multicentrisch en werd verricht op 201 BAL van hematologiepatiënten. De sensitiviteit en specificiteit waren respectievelijk 84% en 80% (Ct-waarde  $< 38$ ). Een extra sensitiviteitsanalyse werd gedaan, waarbij de diagnostische waarde van de PCR werd berekend bij patiënten met een waarschijnlijke of bewezen IA vergeleken met patiënten zonder IA. Hierbij steeg de sensitiviteit naar 88% (Ct-waarde  $< 38$ ). Daarnaast bleek dat triazoltherapie faalde bij 12 van de 45 (26,7%) patiënten met een wildtype *A. fumigatus* vergeleken met 6 van de 8 (75,0%) patiënten met een gemuteerde *A. fumigatus* ( $p = 0,01$ ). Zes-wekenmortaliteit was 2,7 x verhoogd bij patiënten met een gemuteerde *A. fumigatus* ( $p = 0,09$ ). Het vroegtijdig detecteren van een gemuteerde *A. fumigatus* kan leiden tot aanpassingen in de antifungale therapie en hopelijk daarmee bijdragen aan een gunstigere uitkomst bij patiënten die IA hebben met triazolresistente *A. fumigatus*.

## ONDERSCHEIDING VAN *A. FUMIGATUS*, *A. LENTULUS* EN *A. FELIS*

*A. fumigatus* behoort tot de sectie *Fumigati* binnen de *Aspergilli*. *Aspergilli* binnen deze sectie kunnen morfologisch op elkaar lijken, waarbij het onderscheid alleen mogelijk is op basis van moleculaire technieken. Niettemin is het onderscheid belangrijk, omdat sommige *Aspergilli* van de sectie *Fumigati* intrinsiek resistent zijn voor triazolen en daarbij sporadisch IA kunnen veroorzaken. Deze *Aspergilli* worden ook wel 'sibling species' genoemd. Onderzocht werd of de AsperGenius PCR een onderscheid kon maken tussen *A. fumigatus* en zijn azoolresistente 'sibling species' *A. lentulus* en *A. felis*.<sup>9</sup> De AsperGenius PCR werd getest op een *A. lentulus* en *A. felis* die geïsoleerd waren uit longbiopten van twee hematologische

patiënten met bewezen IA. Het resultaat toonde dat de AsperGenius PCR onderscheid kon maken tussen deze drie *Aspergilli*, hetgeen belangrijk is in de keuze van behandeling.

## CONCLUSIE

In dit proefschrift zijn meerdere onderzoeken verricht naar IA bij patiënten met een onderliggende hematologische ziekte. Dit resulteerde in inzichten in de epidemiologie en risicofactoren voor het ontwikkelen van IA na transplantatie bij allo-SCT-patiënten. Het inhaleren van L-AmB voorkomt IA bij patiënten met AML tijdens hun remissie-inductie-therapie en is tevens kosteneffectief. De AsperGenius PCR heeft een goede diagnostische waarde op BAL en toont *Cyp51A*-mutaties aan die correleren met triazolresistentie. Ten slotte kan deze PCR een onderscheid maken tussen *A. fumigatus* en zijn twee 'sibling species' *A. lentulus* en *A. felis*, die beide intrinsiek triazolresistent zijn.

## REFERENTIES

1. Kontoyiannis DP, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50:1091-100.
2. Pagano L, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91:1068-75.
3. Slobbe L, et al. Outcome and medical costs of patients with invasive aspergillosis and acute myelogenous leukemia-myelodysplastic syndrome treated with intensive chemotherapy: an observational study. *Clin Infect Dis* 2008;47:1507-12.
4. Verweij PE, et al. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: can we retain the clinical use of mold-active antifungal azoles? *Clin Infect Dis* 2016;62:362-8.
5. Rijnders BJ, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;46:1401-8.
6. Chong GM, et al. Aerosolised liposomal amphotericin B to prevent aspergillosis in acute myeloid leukaemia: efficacy and cost effectiveness in real-life. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:82-7.
7. Chong GM, et al. Validation of a new *Aspergillus* real-time PCR assay for direct detection of *Aspergillus* and azole resistance of *Aspergillus fumigatus* on bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol* 2015;53:868-74.
8. Chong GM, et al. PCR-based detection of *Aspergillus fumigatus* *Cyp51A* mutations on bronchoalveolar lavage: a multicentre validation of the AsperGenius<sup>®</sup> assay<sup>®</sup> in 201 patients with haematological disease suspected for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3528-35.
9. Chong GM, et al. Interspecies discrimination of *A. fumigatus* and siblings *A. lentulus* and *A. felis* of the *Aspergillus* section *Fumigati* using the AsperGenius<sup>®</sup> assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;87:247-52.