

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/21104>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Het mogelijke nadeel van een verhoogd risico op mammacarcinoom dient uiteraard afgezet te worden tegen de vele voordelen van pilgebruik. De pil is een betrouwbare en veilige vorm van anticonceptie (laag percentage ongewenste zwangerschappen en dientengevolge gering aantal abortussen), geeft een verlaagde incidentie van andere gynaecologische tumoren (50% reductie van ovarium- en endometriumcarcinoom) en is effectief voor regulatie van menstruaties en ter bestrijding van menstruatiepijn en hevige menses. Om deze redenen zie ik vooralsnog geen aanleiding om het huidige voorschrijfgedrag voor de anticonceptiepil te wijzigen. Men dient voorzichtig te zijn met uitspraken die de huidige positieve houding in Nederland ten opzichte van pilgebruik zouden kunnen verstoren.¹⁴ Waakzaamheid blijft echter geboden. Er lijkt mij geen bezwaar tegen het doorgaan met de pil na een (voldragen) zwangerschap. Uiteraard dient men de patiënte te wijzen op mogelijke alternatieven en de gangbare contra-indicaties in acht te nemen. Wel zou men bij tieners terughoudender kunnen zijn met het voorschrijven van de pil alleen voor regulering van de cyclus (alhoewel anticonceptiewens hierachter schuil kan gaan). Zolang absolute veiligheid in deze leeftijdscategorie niet is gegarandeerd, dient men alleen op goede indicatie de pil voor te schrijven. Bij vrouwen met niet-functionerende ovaria dient gebruik van hormoonsubstitutie met niet-synthetische oestrogenen te worden geadviseerd in plaats van orale anticonceptie. Er dient te worden gezocht naar andere vormen van anticonceptie indien er een verhoogd risico is op het ontstaan van mammacarcinoom (belaste familieanamnese), alhoewel het extra risico als gevolg van pilgebruik niet is toegenomen.

LITERATUUR

- ¹ Nab HW, Mulder PGH, Crommelin MA, Heijden LH van der, Coebergh JWW. Veranderingen in de incidentie van borstkanker per geboortecohort in Zuidoost-Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1995; 139:332-5.
- ² Oosterwijk JC, Sijmons RH, Menko FH, Chorus AMJ, Rookus MA. De kans op mammacarcinoom en samenhangende carcinomen bij een positieve familieanamnese. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139: 423-8.
- ³ Leeuwen FE van. Mammacarcinoom en de pil: een puzzel met ontbrekende stukjes. Ned Tijdschr Geneesk 1989;133:2300-3.
- ⁴ Burger CW, Bouwma AE, Stellingwerff GC, Kenemans P. 'De pil' en kanker van de vrouwelijke geslachtsorganen en de mamma. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138:16-21.
- ⁵ Rookus MA, Leeuwen FE van. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. Netherlands oral anticonceptives and breast cancer study. Lancet 1994;344:844-51.
- ⁶ Plu-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. Br J Cancer 1994;70:270-7.
- ⁷ Hulka BS. Links between hormone replacement therapy and neoplasia. Fertil Steril 1994;62(Suppl 2):168S-75S.
- ⁸ Romieu I, Berling JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis. Cancer 1990;66:2253-63.
- ⁹ Thomas DB. Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature. Contraception 1991;43:597-642.
- ¹⁰ Malone KE, Daling JR, Weiss NS. Oral contraceptives in relation to breast cancer. Epidemiol Rev 1993; 15:80-97.
- ¹¹ Colditz GA. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the nurses' health study. Ann Intern Med 1994;120:821-6.
- ¹² White E, Malone KE, Weiss NS, Daling JR. Breast cancer among young US women in relation to oral contraceptive use. J Natl Cancer Inst 1994;86:505-14.
- ¹³ Whelan EA, Sandler DP, Root JL, Smith KR, Weinberg CR. Menstrual cycle patterns and risk of breast cancer. Am J Epidemiol 1994; 140:1081-90.
- ¹⁴ Kohler W, Poll M. Vrouwen laten zich de pil niet zomaar meer afnemen. NRC Handelsblad 1995 13 maart;2.

Aanvaard op 29 mei 1995

Capita selecta

Schimmelinfecties bij patiënten met een gestoorde afweer

J.W.VAN 'T WOUT, B.J.KULLBERG, J.F.G.M.MEIS EN P.REISS

INLEIDING

Infecties die vooral voorkomen bij patiënten met een lokale of algemene afweerstoornis of immuundeficiëntie worden opportunistische infecties genoemd. De in Ne-

Zie ook de artikelen op bl. 1436 en 1454.

Academisch Ziekenhuis Leiden, afd. Infectieziekten, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Dr.J.W.van 't Wout, internist (tevens: Diaconesseninrichting Bronovo, afd. Interne Geneeskunde, Den Haag).

Academisch Ziekenhuis, Nijmegen.

Afd. Interne Geneeskunde: dr.B.J.Kullberg, internist.

Afd. Medische Microbiologie: dr.J.F.G.M.Meis, medisch microbioloog. Academisch Medisch Centrum, afd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en AIDS, Amsterdam.

Dr.P.Reiss, internist (tevens: Nationaal AIDS Therapie Evaluatie Centrum).

Correspondentie-adres: dr.J.W.van 't Wout.

derland voorkomende diepe mycosen, infecties veroorzaakt door schimmels en gisten, behoren bij uitstek tot deze categorie, hoewel deze infecties soms ook voorkomen bij patiënten met een ogenschijnlijk normale afweer. In andere delen van de wereld komen endemisch schimmels voor, die frequent diepe infecties veroorzaken bij personen met een normale afweer, de zogenaamde primair pathogene schimmels, zoals *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* en *Histoplasma capsulatum* in de Verenigde Staten en *Penicillium marneffei* in Zuidoost-Azië, met name in Thailand. Een enkele maal kunnen deze infecties als importziekte in Nederland

worden gezien, waarbij immunogecompromitteerde patiënten een veel groter risico lopen dan gezonde personen.

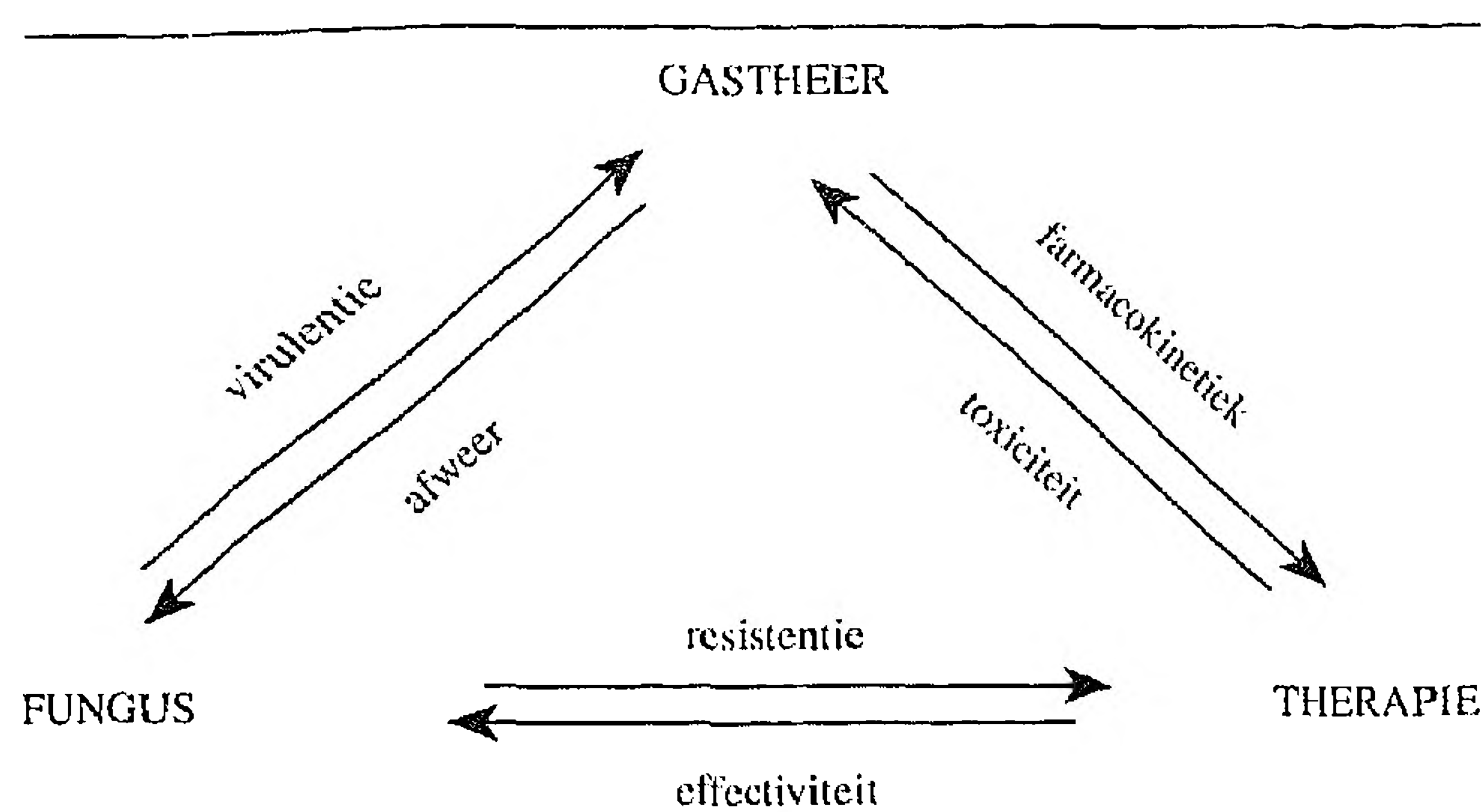
De belangrijkste verwekkers van opportunistische mycosen in Nederland zijn *Candida*-species, *Aspergillus*-species en *Cryptococcus neoformans*. Minder frequent voorkomende opportunistische fungi zijn de *Mucorales* (de verwekkers van mucormycosis), *Pseudoallescheria boydii*, *Fusarium*-species en *Trichosporon beigeli*. Door intensivering van de behandeling van hematologische maligniteiten en een toename van het aantal orgaantransplantaties lijkt er een toename van het aantal opportunistische mycosen te ontstaan.^{1 2}

De relatie tussen schimmel, gastheer en therapie kan worden weergegeven zoals in figuur 1. Op de behandelingsaspecten van schimmelinfecties wordt elders in dit tijdschriftnummer ingegaan.³ Het ontstaan van gegeneraliseerde schimmelinfecties wordt bepaald door de balans tussen virulentiefactoren van de schimmel en de afweer van de patiënt. Op de virulentiefactoren gaan wij hier niet verder in. Vrijwel alle onderdelen van het immuunapparaat zijn betrokken bij de afweer tegen schimmelinfecties, zij het dat de bijdrage van specifieke gastheermechanismen voor de diverse schimmelinfecties verschillend is (tabel 1).⁴ Hierop gaan wij bij de bespreking van de belangrijkste opportunistische mycosen verder in.

De diagnostiek van gegeneraliseerde mycosen wordt bemoeilijkt doordat vaak geen onderscheid gemaakt kan worden tussen kolonisatie en infectie (vooral bij *Candida*), kweken pas laat in het beloop van de ziekte positief worden, en er voor de meeste infecties op dit moment geen betrouwbare serologische technieken voor routine-diagnostiek beschikbaar zijn. Ook de therapie van gegeneraliseerde mycosen is gecompliceerd. De beschikbare middelen zijn weinig effectief, vooral vergeleken met de effectiviteit van antibiotica tegen bacteriën, en de toepassing van vooral de oudere middelen amfotericine B en flucytosine wordt beperkt door de toxiciteit. De gestoorde gastheerweerstand, de weinig sensitieve diagnostiek en de onvolkomenheden in de therapie zijn er de oorzaak van dat de sterfte door gegeneraliseerde mycosen nog steeds onacceptabel hoog is.

INFECTIES DOOR CANDIDA

Predispositie en epidemiologie. De meeste *Candida*-infecties worden veroorzaakt door *C. albicans*, maar diverse andere species, zoals *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis* en *C. glabrata* kunnen ook een rol spelen. Juist tegen *Candida*-infecties is de afweer multifactorieel (zie tabel 1). Hierbij dient wel onderscheid gemaakt te worden tussen oppervlakkige en diepe infecties. Verstoring van de integriteit van huid en slijmvliezen door cytostatica of brandwonden, verstoring van de kolonisatieresistentie door antibiotica en verstoring van de hormonale balans (bijvoorbeeld bij diabetes mellitus) spelen een belangrijke rol in de pathogenese van oppervlakkige *Candida*-infecties. Granulocytopenie en de aanwezigheid van intravasculaire catheters vormen de belangrijkste risicofactoren voor candidemie.⁵ Indirect kunnen de



FIGUUR 1. Schematische weergave van de relatie tussen gastheer, schimmel en antifungale therapie.

factoren die leiden tot oppervlakkige infecties ook bijdragen tot het ontstaan van candidemie en diepe infecties. Uit recent epidemiologisch onderzoek is gebleken dat dit vooral geldt voor het gebruik van antibiotica.⁶ Uit eigen onderzoek is gebleken dat bij bepaalde subgroepen, namelijk bij granulocytopenische patiënten die gekoloniseerd zijn met *Candida* en die behandeld worden voor een bewezen bacteriëmie, de incidentie van candidemie kan oplopen tot 50%.⁷ De beste profylaxe tegen diepe *Candida*-infecties is onzes inziens dan ook een restrictief antibioticabeleid in het ziekenhuis.

Een verstoring van de T-celimmunitet zoals bij het gebruik van glucocorticosteroiden en bij AIDS leidt uitsluitend tot oppervlakkige *Candida*-infecties. Invasieve infecties bij patiënten met AIDS worden alleen gezien wanneer er tevens granulocytopenie is (veroorzaakt door de HIV-infectie zelf of door een van de vele myelosuppressieve medicamenten) of wanneer de patiënt een diep-intraveneuze lijn heeft voor toediening van parenterale voeding.

Bij *Candida*-infecties is het belangrijk onderscheid te maken tussen oppervlakkige en diepe infecties (tabel 2). Orofaryngeale candidiasis is de frequentste oppervlakkige *Candida*-infectie. Vaginale candidiasis en het zeldzame erfelijk voorkomende syndroom van de chronische

TABEL 1. Relatie tussen gastheerweerstand en mycosen

afweerstoornis	infectie veroorzaakt door		
	<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Cryptococcus</i>
	oppervlakkig	diep	
<i>niet-specifieke afweer</i>			
afname huid/slijmvliesbarrière	+	-	-
intravasculaire catheter	-	+	-
afname kolonisatieresistentie fagocyten	+	-	±
tekort	+	+	-
gestoorde functie	±	±	+
<i>specifieke afweer</i>			
afname humorale immuniteit	-	-	-
afname cellulaire immuniteit	+	±	+

+ = duidelijk verband; - = geen verband; ± = twijfelachtig verband.

TABEL 2. Klinische vormen van *Candida*-infectie

orofaryngeale, oesophageale en vaginale candidiasis
candidemie
bij niet-granulocytopenische patiënten
gedissemineerde candidiasis bij granulocytopenische patiënten
diepe, gelokaliseerde candidiasis
chronische gedissemineerde ('hepatosplenale') candidiasis
chronische mucocutane candidiasis

mucocutane candidiasis, dat met endocrinopathieën gepaard kan gaan, vallen buiten het bestek van dit artikel.

Orofaryngeale en oesofageale candidiasis. De klinische presentatie van orofaryngeale candidiasis is meestal pseudomembraneuze mucositis ('oral thrush'), maar andere manifestaties zoals acute erythemateuze mucositis, chronische atrofische candidiasis (zoals angulaire cheilitis) en chronische hyperplastische candidiasis kunnen ook voorkomen en zijn moeilijker te diagnosticeren op klinische gronden. Orofaryngeale candidiasis bij AIDS-patiënten dient te worden onderscheiden van 'oral hairy leukoplakia', die zich meestal tot de tongrand beperkt, en ulcera door herpes simplex-virus (HSV). Orofaryngeale candidiasis zonder duidelijke oorzaak, dus zonder bijvoorbeeld een slecht zittende gebitsprothese of gebruik van antibiotica of glucocorticosteroiden, is een indicatie voor het laten verrichten van een HIV-test. Uiteindelijk ontstaat bij meer dan 90% van de AIDS-patiënten orofaryngeale candidiasis.⁸

De belangrijkste symptomen van oesofageale candidiasis zijn pijn en passagestoornissen. Veel patiënten hebben echter geen symptomen en de aandoening wordt soms bij toeval bij endoscopie gevonden. Patiënten met oesofageale candidiasis hebben niet altijd ook orofaryngeale candidiasis. Wanneer een AIDS-patiënt met orofaryngeale candidiasis klachten van oesofagitis heeft, is het redelijk te veronderstellen dat *Candida* de oorzaak is. Alleen bij twijfel over de diagnose of falen van de therapie is endoscopie aangewezen. Bij andere immuuncompromitteerde patiënten, bijvoorbeeld degenen die beenmergtransplantatie ondergingen, zal eerder tot invasief onderzoek worden overgegaan vanwege de grotere kans op andere aandoeningen zoals oesofagitis door HSV of cytomegalovirus.

Candidemie bij niet-granulocytopenische patiënten. Deze complicatie wordt vooral gezien bij intensive care-patiënten na abdominale chirurgie, bij patiënten die parenterale voeding krijgen en na behandeling met breed-spectrum-antibiotica. Koorts is vaak het enige symptoom en veelal komt de positieve bloedkweek met *Candida* als een verrassing. Gezien het risico op strooihaarden is behandeling onzes inziens aangewezen, ook als er maar één bloedkweek positief is.^{9 10} Veel moeilijker is het probleem van intensive care-patiënten met persisterende koorts, die gekoloniseerd zijn met *Candida* in de tractus respiratorius, digestivus en urogenitalis. Omdat bloedkweken vaak pas in een laat stadium positief worden, is soms moeilijk onderscheid te maken tussen kolonisatie en invasieve infectie. Recent moleculair-biologisch onderzoek kan laten zien dat de bij bloed-

kweek geïsoleerde stam identiek is aan de stam waarmee de patiënt al eerder gekoloniseerd was.¹¹ Soms kan het aangewezen zijn empirisch met antifungale therapie te starten, al zijn er geen harde criteria te geven voor het moment waarop deze gestart zou moeten worden.¹² Wel is de drempel om antifungale therapie te starten onder deze omstandigheden lager geworden door het ter beschikking komen van minder toxische fungostatica.

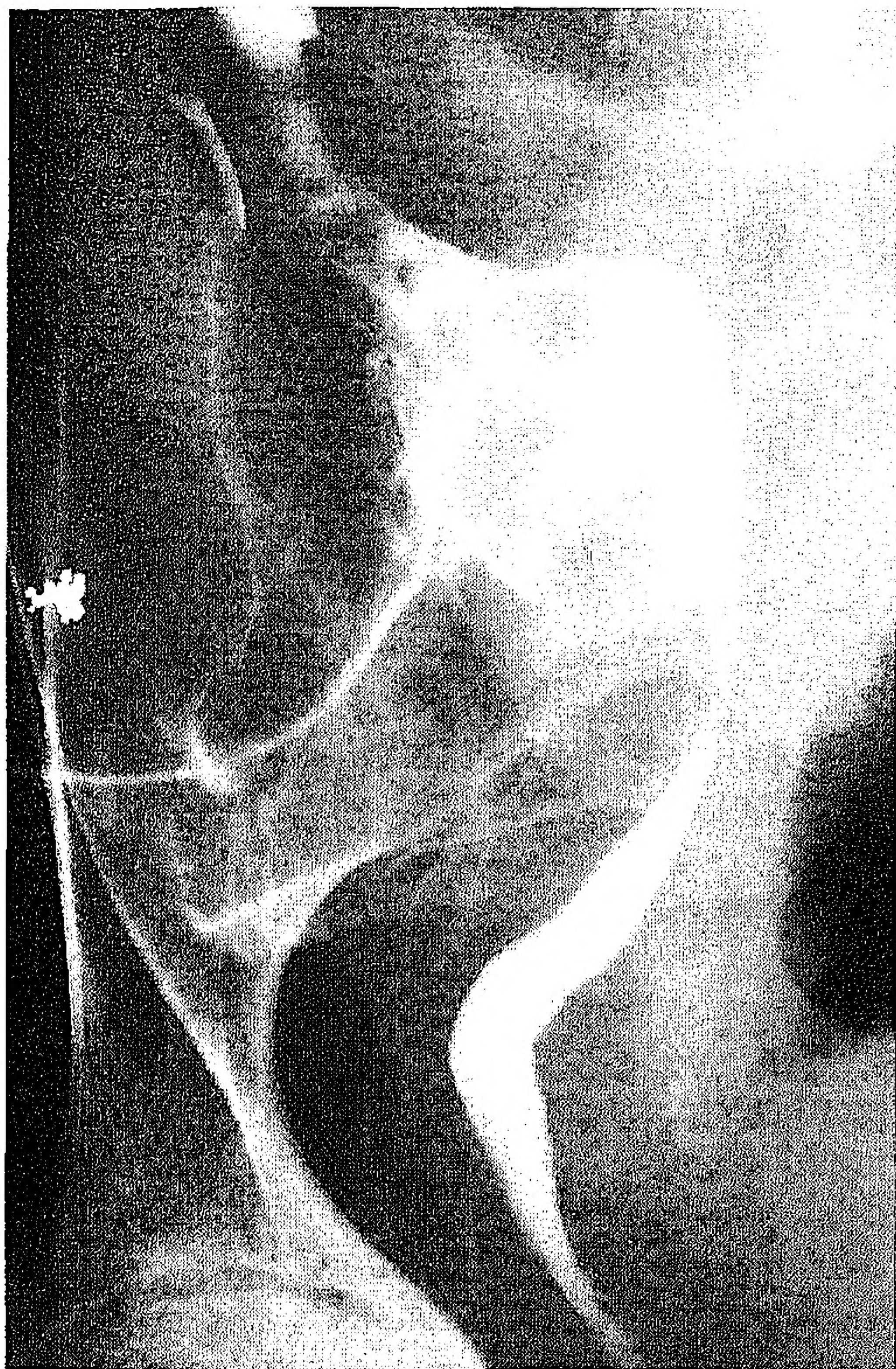
Gedissemineerde candidiasis bij granulocytopenische patiënten. Dit is de ernstigste vorm van *Candida*-infectie. Koorts, algemene malaise en achteruitgang van de algehele toestand zijn de belangrijkste symptomen. Specifieke kenmerken zoals huidafwijkingen en fundusafwijkingen ontbreken meestal. Soms kan gedissemineerde candidiasis zich met een sepsis of septische shock manifesteren. Bloedkweken zijn vaak laat in de ziekte positief of blijven negatief. Er zijn nog geen betrouwbare serologische tests beschikbaar om de diagnose vroegtijdig te stellen. De sterfte is zeer hoog ondanks antifungale therapie, tenzij herstel van de granulocytopenie optreedt.⁵ Bij obductie blijken vaak uitgebreide orgaanlocalisaties in hart (endocarditis, myocarditis), hersenen, lever, milt en nieren te bestaan.

Diepe, gelokaliseerde candidiasis. Hematogeen ontstane diepe gelokaliseerde *Candida*-infecties zoals osteomyelitis, spondylodiscitis, artritis, endophthalmitis en leverabces komen sporadisch voor.^{10 13 14} Meestal is de candidemie die geleid heeft tot de strooihaard onopgemerkt gebleven. Daarnaast kunnen diepe, gelokaliseerde infecties ook per continuitatem ontstaan, bijvoorbeeld als opstijgende urineweginfectie, zoals bij patiënten met diabetes mellitus of na een niertransplantatie. In sommige gevallen kan dit leiden tot de formatie van een zogenaamde fungusbal in het pyelum (figuur 2). Slechts zelden leidt *Candida* tot een geïsoleerde pneumonie. Bij veruit de meeste immuuncompromitteerde patiënten met een longinfiltraat, bij wie *Candida* uit het sputum wordt gekweekt, zal dit op kolonisatie berusten.

Chronische gedissemineerde candidiasis. Over dit ziektebeeld, dat aanvankelijk 'hepatosplenale candidiasis' werd genoemd, is onlangs nog gepubliceerd in dit tijdschrift.¹⁵ De nieuwe benaming is nauwkeuriger omdat behalve de lever en de milt ook andere organen, zoals de nieren, aangedaan kunnen zijn.¹⁶ Het klassieke klinische beeld bestaat uit een periode van langdurige onbegrepen koorts bij een patiënt met leukemie, waarbij de koorts persisteert na het herstel van de granulocytopenie. Vage buikpijn en een verhoogde alkalische-fosfataseactiviteit in het bloed moeten dan aan een chronische gedissemineerde candidiasis doen denken. De diagnose wordt gesteld door middel van echografie of computertomografie van de lever en de milt. Puncties laten soms de karakteristieke hyfen zien, maar de kweken zijn meestal negatief. Falen van antifungale therapie interfereert vaak met verdere antileukemische behandeling.

INFECTIES DOOR ASPERGILLUS

Aspergillus-species kunnen op verschillende wijzen leiden tot ziekte bij de mens. Allergische aspergillose is een aandoening waarbij aspergillussporen in de bronchiaal-



FIGUUR 2. Antegraad pyelogram van een niertransplantatiepatiënt met fungusballen in het pyelum (ophelderingen), veroorzaakt door *Candida albicans*.

boom leiden tot een type I-allergische reactie of tot het beeld van een extrinsieke alveolitis. Deze aandoeningen worden in principe behandeld met glucocorticosteroiden. In geval van een aspergilloom is er saprofytische groei van *Aspergillus* in een tevoren bestaande holte in de long. Onlangs werden in dit tijdschrift de epidemiologische, diagnostische en therapeutische aspecten van invasieve aspergillose besproken.¹⁷ Wij gaan hier in op de klinische manifestaties.

Aspergillus-infecties ontstaan meestal aërogeen door inhalatie van sporen. De belangrijkste predisponerende factoren voor invasieve infecties door *A. fumigatus* en andere *Aspergillus*-species zijn neutropenie en het langdurig gebruik van hoge doses glucocorticosteroiden, met name na beenmergtransplantatie,^{18 19} maar ook na niertransplantatie.²⁰ *Aspergillus*-infecties treden vaak in clusters op ten tijde van bouwwerkzaamheden.²¹ Aanvankelijk traden de infecties niet frequent op bij HIV-seropositieve patiënten, maar de laatste jaren worden ze in toenemende mate gerapporteerd. Deze infecties manifesteren zich vooral in het eindstadium van AIDS.²² De belangrijkste invasieve *Aspergillus*-infecties zijn vermeld in tabel 3.

Rinocerebrale aspergillose. Chronische sinusitis door *Aspergillus* kan voorkomen bij immunocompetente personen, vooral in tropische gebieden waar de blootstelling aan de sporen van de schimmel overvloedig is. Acute sinusitis door *Aspergillus* komt alleen voor bij immunocompromitteerde patiënten, meestal ten tijde van ernsti-

ge granulocytopenie.²³ De belangrijkste symptomen zijn pijn, zwelling rond het oog, retro-orbitale pijn, gevolgd door proptosis, chemosis en oftalmoplegie van het oog. Door vaatafsluiting, trombosevorming en lokale necrose kan per continuitatem uitbreiding plaatsvinden naar de hersenen, met als gevolg verminderd bewustzijn en epileptische insulden. Het klinische beeld is niet te onderscheiden van rinocerebrale mucormycose en verloopt vaak letaal. Bij een ernstig verlopende sinusitis bij een granulocytopenische patiënt dient dus altijd de mogelijkheid van een schimmelinfectie te worden overwogen. De diagnose kan worden gesteld door computertomografie gericht op de paranasale sinussen en door biopsieën. Intensieve chirurgische therapie en hoge doses amfotericine B zijn de behandeling van keuze als de toestand van de patiënt dit toelaat.

Pulmonale aspergillose. De belangrijkste klinische verschijnselen zijn hoesten, koorts en hemoptoë ten gevolge van necrotiserende pneumonie.^{17 18} Dit zijn echter late symptomen van de aandoening. Vaker is er alleen sprake van koorts en in eerste instantie geen of geringe afwijkingen op de thoraxfoto. Met behulp van computertomografie kunnen soms bij nog normale thoraxröntgenfoto reeds de voor *Aspergillus* karakteristieke multinodulaire longhaarden met halo-teken of holtevorming worden gezien. *Aspergillus*-pneumonieën kunnen echter ook het beeld van een longinfarct of zelfs een diffuus interstitiële pneumonie op de thoraxfoto laten zien. Kweek van *Aspergillus* uit sputum of bronchoalveolaire vloeistof (BAL) bij een immunocompromitteerde patiënt is in hoge mate indicatief voor invasieve aspergillose en een absolute indicatie tot behandeling. Een zekere diagnose (door weefselbiopsie) kan meestal niet worden gesteld vanwege stollingsproblemen. Voor serologische diagnostiek gelden dezelfde beperkingen als bij gedissemineerde candidiasis. In de toekomst kan mogelijk gebruik worden gemaakt van moleculair-biologische technieken om *Aspergillus*-DNA aan te tonen.²⁴

Gedissemineerde aspergillose. Bij patiënten met een persisterende granulocytopenie kan, meestal vanuit een pulmonale aspergillose, disseminatie van de infectie ontstaan naar andere organen. Strooihaarden kunnen optreden in de huid, hetgeen mogelijkheden tot diagnostiek biedt, het skelet of andere interne organen (lever, milt, nieren, schildklier). De hersenen zijn de meest gevreesde lokalisatie (hematogeen hersenabces), met zeer grote sterfte. Ondanks de vaak uitgebreide gedissemineerde infectie lukt het vrijwel nooit *Aspergillus* uit bloed of liquor cerebrospinalis te kweken.

Chronische necrotiserende Aspergillus-pneumonie. Een aantal jaren geleden werd onderkend dat patiënten met chronische longaandoeningen, die glucocorticoste-

TABEL 3. Klinische vormen van de belangrijkste invasieve *Aspergillus*-infecties

rinocerebrale aspergillose
pulmonale aspergillose
gedissemineerde aspergillose
chronische necrotiserende <i>Aspergillus</i> -pneumonie

roïden gebruiken, een vorm van invasieve aspergillose kunnen krijgen.²⁵ Deze aandoening werd chronische necrotiserende *Aspergillus*-pneumonie genoemd (figuur 3). De belangrijkste verschillen met de reeds besproken *Aspergillus*-pneumonie bij granulocytopenische patiënten zijn dat er een langzaam progressief beloop is en dat slechts zelden disseminatie naar andere organen optreedt. De diagnose wordt gesteld op basis van het klinische beeld, het kweken van *Aspergillus* uit sputum of BAL en het ontbreken van andere verwekkers van chronische pneumonie zoals anaëroben en mycobacteriën.

CRYPTOKOKKENMENINGITIS

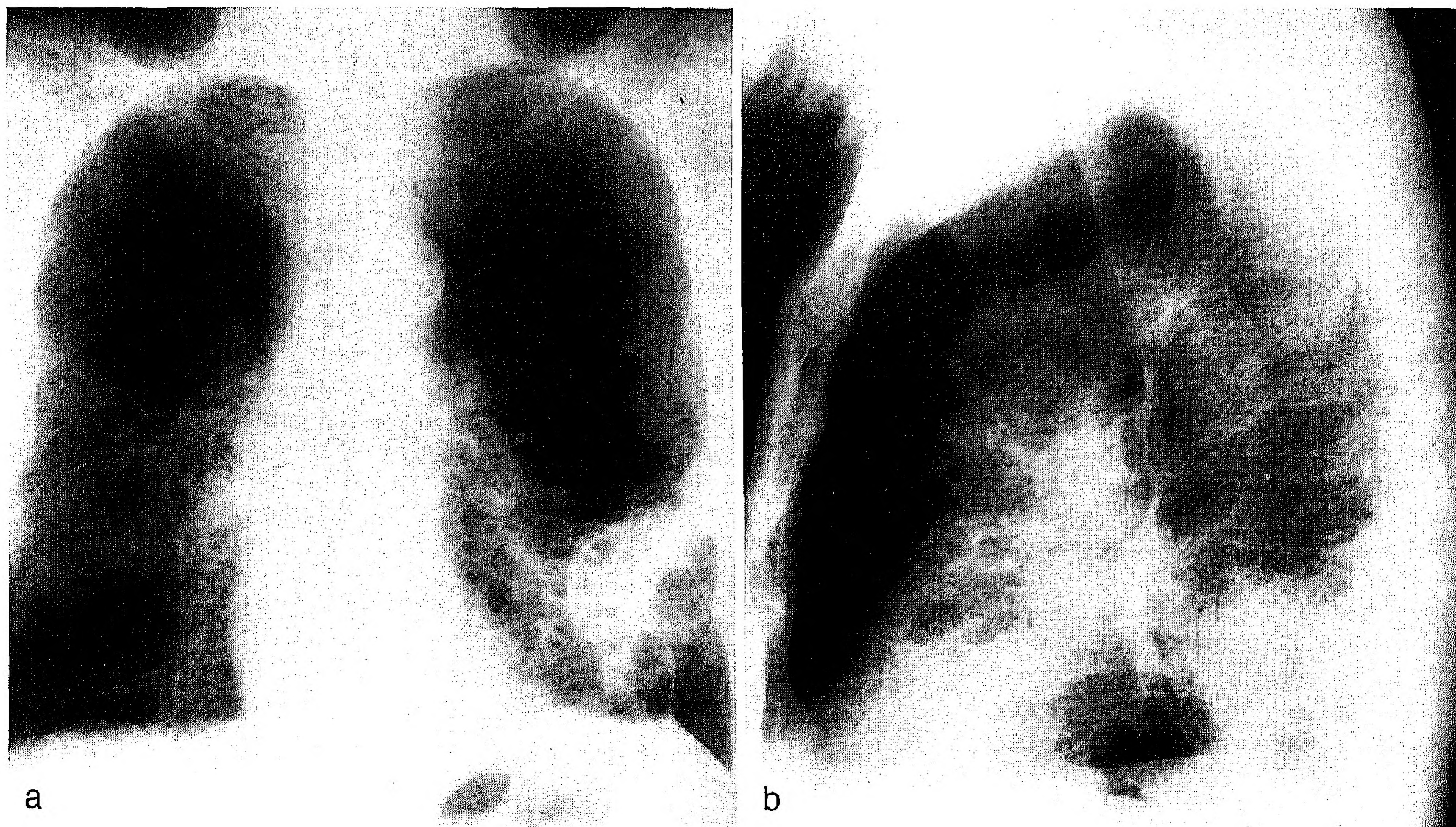
Cryptococcus neoformans is een ubiquitair voorkomende gist, die vooral uit de excreta van vogels kan worden geïsoleerd. Meningitis door *C. neoformans* wordt bij uitstek gezien bij patiënten met een verminderde T-cel-immuniteit (zie tabel 1). In het verleden werd deze infectie vooral gezien bij transplantatiepatiënten, die met glucocorticosteroiden of thymocytenimmunoglobuline werden behandeld; bij een deel van de patiënten konden geen predisponerende factoren worden aangewezen. Tegenwoordig zien wij cryptokokkenmeningitis vooral bij HIV-infectie.^{26 27} Cryptokokkenmeningitis komt in Nederland bij 4-10% van de AIDS-patiënten voor en is een indicatorziekte voor de diagnose AIDS. De infectie komt aërogeen tot stand, maar de primaire pulmonale infectie verloopt vaak asymptomatisch. De meningen en de hersenen vormen een predelictieplaats, evenals de prostaat, van waaruit soms recidieven kunnen ontstaan.

De symptomen kunnen variëren van lichte hoofdpijn tot ernstige klinische meningitis en coma. Soms melden patiënten zich met extraneurale verschijnselen, zoals long- of huidafwijkingen. Persisterende hoofdpijn bij een HIV-seropositieve patiënt is altijd een indicatie voor het verrichten van een lumbale punctie, indien bij computertomografie van de hersenen onvoldoende verklaring voor de klachten wordt gevonden. Onafhankelijk van celgetal, eiwit- en glucoseconcentratie van de liquor cerebrospinalis (die alle drie normaal kunnen zijn bij een patiënt met cryptokokkenmeningitis) dient bij patiënten met AIDS altijd de hoeveelheid cryptokokkenantigeen in liquor te worden bepaald, daar deze bepaling een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft. In circa 75% van de gevallen kunnen de cryptokokken direct zichtbaar worden gemaakt met een Oostindische-inktpreparaat. Uiteindelijk dient de diagnose te worden bevestigd door een positieve kweekuitslag.

OVERIGE SYSTEMISCHE OPPORTUNISTISCHE MYCOSEN

Overige opportunistische mycosen worden in de V.S. in toenemende mate gerapporteerd, maar zijn in Nederland (nog) zeer zeldzaam. De belangrijkste zijn infecties door *Mucoraceae*, *Pseudoallescheria boydii*, *Fusarium* en *Trichosporon beigeli*.^{28 29}

Mucormycose is een invasieve schimmelinfectie met als meest voorkomende verwekkers de tot het genus der *Mucoraceae* behorende species *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor* en *Absidia*.^{30 31} In vele opzichten lijkt mucormy-



FIGUUR 3. Chronische necrotiserende *Aspergillus*-pneumonie: necrotiserende, holtevormende pneumonie van de linkeronderkwab bij een patiënt met emfyseem en chronische obstructieve bronchitis, behandeld met prednison (anteroposterieure opname (a); sinistrodextrale opname (b)). *Aspergillus fumigatus* werd als enige potentiële verwekker gekweekt uit de bij bronchoscoopie verkregen lavagevloeistof. De afwijkingen verdwenen volledig na behandeling met itraconazol.

cose op invasieve aspergillose. Mucormycose komt behalve bij granulocytopenische patiënten ook voor bij patiënten met ketoacidotisch ontregelde diabetes mellitus en bij patiënten met een ijzerstapelingsziekte, al dan niet behandeld met desferoxamine. Evenals bij aspergillose is er een rinocerebrale, een pulmonale en een gedissemineerde vorm. Het is voor de therapie belangrijk onderscheid te maken tussen aspergillosis en mucormycosis omdat *Mucoraceae* altijd resistent zijn tegen azoolderivaten.

Ook *Pseudoallescheria boydii* kan op aspergillose gelijkende ziektebeelden veroorzaken. Hier is het onderscheid eveneens van het grootste belang omdat de schimmel intrinsiek resistent is tegen amfotericine B.

Zeldzaam kunnen gedissemineerde infecties door *Fusarium* of *Trichosporon beigelii* voorkomen. De klinische kenmerken zijn weinig specifiek, de diagnose wordt meestal gesteld op grond van positieve bloedkweken.

EXOTISCHE MYCOSEN

De zogenaamde primair pathogene schimmels zijn in Nederland niet endemisch, maar kunnen wel als importziekten worden gezien. Een goede reisanamnese, zowel voor het recente als voor het verre verleden, is dus van eminent belang.

Histoplasmose wordt veroorzaakt door de dimorfe gist *Histoplasma capsulatum* en wordt in Nederland nogal eens gezien bij patiënten afkomstig uit Suriname of Indonesië.³² Histoplasmose kan ook worden gezien bij patiënten die door de Verenigde Staten hebben gereisd, vooral in de staten Mississippi en Ohio. De primaire infectie kan asymptomatisch verlopen of zich manifesteren als een pneumonie. Evenals bij tuberculose kan een in de jeugd opgelopen infectie op latere leeftijd ten gevolge van een vermindering van de immuniteit manifest worden. Histoplasmose bij patiënten met AIDS presenteert zich meestal als een gedissemineerde infectie met koorts, algemene malaise, hepatosplenomegalie, huid- en slijmvliesafwijkingen en nodulaire longinfiltraten.³³ De diagnose wordt gesteld door middel van bloedkweken of kweken van biopten van aangedane organen. Soms kan een snelle diagnose worden verkregen door direct onderzoek van een beenmergaspiraat, indien hier bij het laboratorium gericht naar gevraagd wordt.

Infecties door *Penicillium marneffei* zijn endemisch in Zuidoost-Azië, met name Thailand.³⁴ Bij HIV-seropositieve patiënten met koorts, algehele malaise, papulopustuleuze huidafwijkingen, hepatosplenomegalie, anemie en longafwijkingen, die in Zuidoost-Azië hebben gereisd, moet als diagnose *P. marneffei*-infectie worden overwogen. Meestal zijn de patiënten in een vergevorderd stadium van AIDS en is het aantal CD4⁺-lymfocyten < 100 × 10⁶/l. Differentiële diagnostiek van gedissemineerde histoplasmose, cryptokokkose en mycobacteriële infecties is moeilijk op klinische gronden alleen, zodat de reisanamnese hier van het grootste belang is. De diagnose wordt gesteld door kweken van bloed, beenmerg of biopten van aangedane organen.

Coccidioidomycose, endemisch in het zuidwesten van de Verenigde Staten (Arizona, New Mexico en Texas),

en blastomycose, endemisch in de noordelijke staten van de Verenigde Staten, worden slechts zeer zelden als importziekten gezien.

LITERATUUR

- Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:99-109.
- Wout JW van 't, Woude FJ van der. Fungal infections in solid organ transplant recipients. In: Powderly WB, Wout JW van 't, editors. *Fluconazole*. Carnforth (UK): Marius Press, 1992:82-91.
- Kullberg BJ, Wout JW van 't. Behandeling en profylaxe van geeneraliseerde mycosen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1436-41.
- Denning DW. Epidemiology and pathogenesis of systemic fungal infections in the immunocompromised host [review]. *J Antimicrob Chemother* 1991;28 Suppl B:1-16.
- Bodey GP. Candidiasis in cancer patients. *Am J Med* 1984;77:13-9.
- Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality [review]. *Clin Infect Dis* 1992;15:414-21.
- Guiot HFI, Fibbe WE, Wout JW van 't. Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematological disorders: implications for empirical therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1994;18:525-32.
- Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedland GH. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984;311:354-8.
- Edwards JE jr, Filler SG. Current strategies for treating invasive candidiasis: emphasis on infections in nonneutropenic patients [review]. *Clin Infect Dis* 1992;14 Suppl 1:S106-13.
- Brooks RG. Prospective study of *Candida* endophthalmitis in hospitalized patients with candidemia. *Arch Intern Med* 1989;149:2226-8.
- Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, Wenzel RP, Doebbeling BN. Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients. *J Clin Microbiol* 1994;32:975-80.
- British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 1994;20:522-8.
- Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, Holzman R, Rahal JJ jr. Fungal endocarditis: analysis of 24 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:331-4.
- Lipton SA, Hickey WF, Morris JH, Loscalzo J. Candidal infection in the central nervous system. *Am J Med* 1984;76:101-8.
- Zweegman S, Sibinga L, Huijgens PC. Hepatosplenale candidiasis bij patiënten behandeld wegens hemato-oncologische aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:35-8.
- Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome [review]. *Ann Intern Med* 1988;18:88-100.
- Verweij PE, Pauw BE de, Hoogkamp-Korstanje JAA, Kullberg BJ, Meis JFGM. Invasieve aspergillose: epidemiologie, diagnose en therapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:752-7.
- Aisner J, Schimpff SC, Bennett JE, Young VM, Wiernik PH. Aspergillus infections in cancer patients. Association with fireproofing materials in a new hospital. *JAMA* 1976;235:411-2.
- Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT. Aspergillosis. The spectrum of disease in 98 patients [review]. *Medicine (Baltimore)* 1970;49:147-73.
- Gustafson TL, Schaffner W, Lavelly GB, Stratton CW, Johnson HK, Hutcheson RH jr. Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: correlation with corticosteroid therapy. *J Infect Dis* 1983;148:230-8.
- Muytjens HL, Soethout I, Hermans BPF, Hoogkamp-Korstanje JAA. Invasieve aspergillose bij opgenomen patiënten door aëroge besmetting bij bouwwerkzaamheden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:758-61.
- Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, Norris S, Edelstein H, Stevens DA. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:654-62.
- Viollier AF, Peterson DE, Jongh CA de, Newman KA, Gray WC, Sutherland JC, et al. Aspergillus sinusitis in cancer patients. *Cancer* 1986;58:366-71.

- ²⁴ Verwey PE, Meis JFGM, Hurk P van der, et al. Polymerase chain reaction as a diagnostic tool for invasive aspergillosis: evaluation in bronchoalveolar lavage fluid from low risk patients. *Serodiagnosis Immunother (ter perse)*.
- ²⁵ Binder RE, Faling JL, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity [review]. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:109-24.
- ²⁶ Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:794-9.
- ²⁷ Zuger A, Louie E, Holzman RS, Simberkoff MS, Rahal JJ. Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Diagnostic features and outcome of treatment. *Ann Intern Med* 1986;104:234-40.
- ²⁸ Denning DW. Evolving etiology of fungal infection in the 1990s. *Infect Dis Clin Pract* 1994;3 Suppl 2:S50-5.
- ²⁹ Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis, and management [review]. *Clin Infect Dis* 1993;17 Suppl 2:S487-91.
- ³⁰ Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. A clinicopathologic study of 33 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:113-23.
- ³¹ Barge RMY, Buiting AGM, Thompson J, Wout JW van 't. Een patiënt met chronische mucormycosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:2135-8.
- ³² Joore JCA, Marcelis JH, Sie-Go DMDS, Borleffs JCC, Hoepelman IM. *Histoplasma capsulatum*-infectie, een voor Nederland ongewone manifestatie van de ziekte AIDS. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1908-10.
- ³³ Heyligenberg R, Kuijper EJ, Danner SA. Gegeneraliseerde histoplasmose bij 3 patiënten met een HIV-infectie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1793-6.
- ³⁴ Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, Nelson KE, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in southeast Asia. *Lancet* 1994;344:110-3.

Aanvaard op 2 januari 1995

Behandeling en profylaxe van gegeneraliseerde mycosen

B.J.KULLBERG EN J.W.VAN 'T WOUT

Gegeneraliseerde mycosen zijn infecties door schimmels of gisten die gelokaliseerd zijn in een orgaan of zijn gedissemineerd door het lichaam. De minder ernstige oppervlakkige mycosen zijn gelokaliseerd op huid en slijmvliezen. De meest voorkomende mycosen bij patiënten met een gestoorde gastheerweerstand zijn orofaryngeale candidiasis, gedissemineerde candidiasis en invasieve aspergillose. Bij met HIV geïnfecteerde patiënten komt naast orofaryngeale candidiasis vooral ook cryptokokkose voor. De specifieke problemen van mycosen bij patiënten met een gestoorde gastheerweerstand worden elders in dit tijdschrift beschreven.¹

Gegeneraliseerde mycosen gaan gepaard met een zeer grote sterftekans. Therapie met amfotericine B, beschouwd als de 'gouden standaard' onder de antifungale middelen, heeft weinig kunnen bijdragen aan vermindering van deze sterfte. Bovendien wordt behandeling met amfotericine B in ernstige mate gecompliceerd door toxiciteit. Gelukkig is in het laatste decennium een aantal nieuwe fungostatica ontwikkeld, zoals de triazolen fluconazol en itraconazol en de liposomale vormen van amfotericine B.^{2,3} De behandelingsmogelijkheden van ernstige schimmelinfecties zijn daardoor uitgebreid sinds het vorige overzicht over antifungale therapie in dit tijdschrift verscheen.⁴

De belangrijkste eigenschappen van de betreffende middelen, bijwerkingen, interacties en prijs zijn weergegeven in tabel 1 en 2. De voorkeursbehandeling alsmede

Zie ook de artikelen op bl. 1430 en 1454.

alternatieve behandelingsmogelijkheden van de meest voorkomende gegeneraliseerde mycosen zullen in dit artikel worden besproken (tabel 3). Tevens zal worden ingegaan op de mogelijkheden van antifungale profylaxe.

THERAPIE VAN GEGENERALISEERDE CANDIDA-INFECTIES

De standaardbehandeling van gegeneraliseerde *Candida*-infecties heeft altijd bestaan uit intraveneuze toediening van amfotericine B. Wegens de ernstige bijwerkingen wordt de dosering van dit middel na een proefdosis geleidelijk verhoogd. Hiervoor zijn verschillende schema's in gebruik; een voorbeeld wordt gegeven in tabel 4. Hoewel retrospectieve onderzoeken en dierexperimenten een synergisme tussen amfotericine B en flucytosine suggereren, zijn er geen gecontroleerde onderzoeken die hiervoor een definitief bewijs leveren. De combinatie van amfotericine B en flucytosine is zeker geïndiceerd bij patiënten met *Candida*-meningitis en *Candida*-endoftalmitis, vanwege de zeer goede penetratie van flucytosine in de liquor cerebrospinalis en het oog. De nadelen van de combinatie zijn de beenmergtoxiciteit van flucytosine, die vooral kan ontstaan wanneer de nierfunctie verslechtert ten gevolge van de amfotericine B. Regelmatige concentratiebepaling van flucytosine is noodzakelijk, waarbij gestreefd wordt naar concentraties tussen de 25 en 50 mg/l. Bij het stellen van indicaties voor alternatieve therapieën is het belangrijk onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van *Candida*-infecties.

Academisch Ziekenhuis Nijmegen, afd. Algemeen Interne Geneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Dr.B.J.Kullberg, internist.

Academisch Ziekenhuis, afd. Infectieziekten, Leiden.

Dr.J.W.van 't Wout, internist.

Correspondentie-adres: dr.B.J.Kullberg.