

# Anti-schimmelbeleid PMC

## A. Invasieve aspergillosis en overige schimmelinfecties

### Profylaxe

#### *Indicatie*

#### *Primaire profylaxe*

Primaire profylaxe wordt aanbevolen voor patiënten met een hoog risico op schimmelinfecties.

Voor de hemato-oncologische patiënt betreft dit de patiënten met een ALL, AML, non-Hodgkin lymfoom, aplastische anemie/ MDS, neuroblastoom en Wilms tumor in de intensieve behandel fasen en bij ablatieve chemotherapie (zie SKION site, ziektespecifieke behandelprotocollen).

Hoog risico patiënten die een allo-HSCT ondergaan zijn gedefinieerd als patiënten die behandeld worden voor een ALL-HR, AML, AML/ MDS, SAA en patiënten in langdurige aplasie t.g.v. chemotherapie (bv. >CR2) voorafgaand aan de HSCT. Eveneens patiënten met aGVHD  $\geq$  graad II, extensive cGvHD, en patiënten behandeld met immuunsuppressie met dosering prednison > 1 mg/kg/dag, waarbij ingeschat wordt dat de dosering niet binnen 1 week zal worden verlaagd tot een dosering  $\leq$  1 mg/kg/dag, komen voor primaire profylaxe in aanmerking. Daarnaast kunnen patiënten die niet tot deze categorieën behoren gedefinieerd worden als hoog risico op basis van individuele patiëntcriteria (zoals CGD, Kostmann syndroom etc.) (zie iPROVA).

#### *Secundaire profylaxe*

Voor secundaire profylaxe komen in aanmerking patiënten die eerder een schimmelinfectie hebben doorgemaakt en continuering of nieuwe immuunsuppressieve behandeling ondergaan.

#### *Duur profylaxe*

- Hemato-oncologische patiënten: continueer profylaxe totdat patiënt niet meer neutropeen is/ langdurig gaat worden
- Allo-HSCT patiënt: continueer profylaxe totdat in het perifere bloed > 300 CD3+ cellen / $\mu$ l worden gemeten.

## Keuze profylaxe

- Hemato-oncologische patiënten:
  - 1<sup>e</sup> keuze primaire profylaxe: itraconazol oraal (dosering zie kinderformularium)
  - 1<sup>e</sup> keuze primaire profylaxe in ALL-11 protocol 1A: micafungin 2x/ week 9 mg/kg
  - Alternatief:
    - micafungin (dosering zie kinderformularium)
    - L-Amfotericine B 2x/ week 2.5 mg/kg.
- Allo-HSCT patiënten:
  - 1<sup>e</sup> keuze primaire profylaxe: L-Amfotericine B 2x/ week 2.5 mg/kg
  - Alternatief:
    - voriconazol (dosering zie kinderformularium)
    - posaconazol (dosering zie kinderformularium)
    - micafungin (dosering zie kinderformularium)

Secundaire profylaxe is afgestemd op de gevoeligheid van de eerder gevonden schimmel. Voriconazol en posaconazol (dosering zie kinderformularium) komen in aanmerking bij de niet azol resistente schimmel.

## Diagnostiek

### A. Screening

Indicatie:

- Kinderen rond allo-HSCT en met hematologische maligniteiten in neutropenie

Diagnostiek:

- Screening d.m.v. serum *Aspergillus* galactomannan (GM) bepaling.
- De test wordt 2x/week uitgevoerd tijdens de klinische neutropenie fase en wekelijks bij poliklinische controles. Na allo-HSCT wordt screening geadviseerd tot >300 CD3+ cellen/ $\mu$ l.
- Een serum *Aspergillus* GM van  $\geq 0.5$  wordt als positief beschouwd.

## B. Bij verdenking op een schimmelinfectie

Indicatie:

- In geval van herhaalde positieve serum *Aspergillus* GM  
óf
- persisterende koorts (>96 uur) in neutropenie onder breed-spectrum antibiotica zonder verklaring

Diagnostiek:

- HRCT-thorax
- Serum *Aspergillus* GM (indien niet recent verricht)

### *Bij afwijkingen op HRCT-thorax verdacht voor schimmel*

- BAL voor *Aspergillus* GM bepaling, schimmelkweek (microbiologie) en cytologie (pathologie)

(bij positieve BAL *Aspergillus* GM ( $\geq 0.5$ ) en nog negatieve schimmelkweek wordt automatisch een *Aspergillus* resistentie PCR op de BAL gedaan)

- Overweeg longbiopt
- MRI cerebrum en sinus (<48 uur na starten antifungale therapie)

### *Bij afwijkingen op CT of MRI cerebrum verdacht voor schimmel*

- Liquor: schimmelkweek en GM
  - (bij positieve *Aspergillus* GM  $\geq 0.5$  op liquor: *Aspergillus* resistentie PCR op liquor)
- Overweeg hersenbiopt

## **Therapie**

### A. (Verdenking) *Aspergillosis*

*Empirische therapie, bij onbekende azol resistentie:*

(Verdenking) pulmonale en/of cerebrale aspergillosis

- voriconazol IV (dosering zie kinderformularium) en L-Amfotericine B (ambisome, 5 mg/kg) (dosering ambisome te verlagen naar 3 mg/kg bij negatieve MRI brein)

(Verdenking) aspergillosis in de sinus

- tevens consultatie KNO voor evt FESS en/of lokale therapie

*Aanpassing bij bewezen azol gevoeligheid:*

- voriconazol (dosering zie kinderformularium) monotherapie (L-Amfotericine B staken indien voriconazol op spiegel)

*Aanpassing bij bewezen azol resistente:*

- L-Amfotericine B 3 mg/kg monotherapie (5 mg/kg bij cerebrale betrokkenheid). Voriconazol staken bij bekend worden azolgevoeligheid

*Aanpassing bij onbekend blijvende azol gevoeligheid:*

- 2 weken na start dubbeltherapie overwegen om over te gaan op voriconazol monotherapie (indien goed op spiegel) waarbij beeldvorming voor en 2 weken na switch naar monotherapie wordt aanbevolen. (Te verwachten) neutropenie duur, evaluatie beeldvorming en galactomannan beloop zullen hierbij een rol spelen.

*B. (Verdenking) Mucormycosis*

Indicaties (o.a.):

- snel progressief beeld (kliniek en HRCT-thorax)
- progressie onder voriconazol en/of amfotericine B
- negatieve *Aspergillus* GM op BAL
- positieve Mucor PCR op BAL/sputum
- typische microscopische afwijkingen
- invasieve groei

Empirische therapie:

- L-Amfotericine B minimaal 5 mg/kg en sterke indicatie voor chirurgische therapie

### **Duur behandeling**

De behandelduur is van invasieve schimmelinfecties is 6-12 weken en tenminste tot 2 weken na herstel uit neutropenie. Kliniek, beeldvorming en beloop serum *Aspergillus* GM (indien positief bij aanvang) zijn hierbij leidend.

Voor secundaire profylaxe, zie onder profylaxe

### **Follow-up**

*Bij alle patiënten:*

Herhaal beeldvorming minimaal 6 weken na start antifungale therapie

Op indicatie (b.v. verdenking therapiefalen) frequenter.

*Bij patiënten met verdenking aspergillose en onbekende azol gevoeligheid:*

Herhaal beeldvorming vóór en 2 weken na switch naar azol monotherapie.

### **Therapeutic drug monitoring (TDM)**

TDM is geadviseerd bij gebruik van alle azolen.

Specifiek advies per azol wordt gemaakt in samenwerking met de apotheker

## **B. Invasieve candida infecties**

### **Profylaxe**

*Indicatie*

- Allo-HSCT patienten die geen anti-schimmel profylaxe krijgen gedurende de neutropene fase

Keuze: fluconazol (dosering zie kinderformularium)

- Hemato-oncologische patiënten met Candida kolonisatie op 2 plaatsen die neutropeen zijn en geen itraconazol of andere antifungale profylaxe krijgen.

Keuze: fluconazol (dosering zie kinderformularium) (fluconazol resistente Candida isolaten worden niet profylactisch behandeld)

Duur: 10 dagen. Indien controle kweken (ingezet na 7 dagen) op dag 10 nog positief zijn, fluconazol continueren en controle kweek week nadien herhalen.

## Diagnostiek

*Bij verdenking invasieve Candida infectie:*

- reguliere bloedkweken (er is geen standaard indicatie voor speciale mycosis bloedkweekflesjes)
- op indicatie serummarkers (beta-D-glucan, mannan en anti-mannan)
- beeldvorming van abdomen bij verdenking invasieve candidiasis van lever, nier en/of milt
- Inventarisatiekweken overwegen?

*Bij bewezen infectie:*

- disseminatie onderzoek (consult oogarts, echo abdomen en op indicatie beeldvorming brein/ Pet scan/ LP/ punctie/ biopt)
- herhaalde bloedkweken elke 48 uur totdat bloedkweken negatief zijn gebleven

## Therapie

Verwijder kunstmateriaal, zoals intravasculaire catheters, perifere infusen en arterielijnen

Controleer met welke *Candida* spp. de patiënt gekoloniseerd is. Gevoeligheid voor azolen en echinocandines is species afhankelijk.

*Empirische therapie*

*Patiënten met een invasieve Candida infectie*

- 1<sup>e</sup> keuze: micafungin (dosering zie kinderformularium)

- 1<sup>e</sup> keuze alternatief: fluconazol (dosering zie kinderformularium) mits patiënt niet ernstig ziek/niet hemodynamisch instabiel, geen bekende kolonisatie met fluconazol ongevoelige *Candida* spp, geen voorbehandeling met azolen
- andere alternatieven in overleg

Patiënten met *Candida* meningitis, endophthalmitis of invasieve urineweginfectie:

therapie in overleg met kinderarts-infectioloog en/of arts-microbioloog. In aanmerking komen fluconazol, L-amfotericine B, flucytosine en voriconazol. Bij deze ziektebeelden is er geen indicatie voor micafungin ivm slechte penetratie

### **Duur behandeling**

Stepdown therapie van micafungin naar fluconazol bij klinische verbetering, negatieve controle bloedkweken en infectie met een fluconazol gevoelige *Candida* spp.

In de regel zal dit na 5-7 dagen na start micafungin zijn.

Candidemie therapie bij niet-neutropene patiënten voortzetten tot 14 dagen vanaf de eerste negatieve bloedkweek.

Bij candidemie in neutropenie therapie tot einde neutropenie.

Opmerking:

*Het UMCU/PMC heeft een keuze gemaakt uit de beschikbare echinocandines voor micafungin. Waar in de behandeling voor *Candida* infecties micafungin staat genoemd kan ook caspofungin worden gelezen door behandelaren in ziekenhuizen waar preferentieel caspofungin gebruikt wordt.*