

Klinisch onderzoek gericht op preventie van infectieuze complicaties bij hematologiepatiënten

Auteur L. Slobbe

Trefwoorden hematologische behandeling, invasieve pulmonale aspergillose, koorts, neutropenie

Samenvatting

Op 16 juni 2010 promoveerde drs. L. Slobbe aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op het proefschrift, getiteld 'Infectious complications in hematology patients: A clinical focus on prevention'. Het onderzoek is verricht op de afde-

ling Medische Microbiologie en Infectieziekten van het Erasmus MC, onder begeleiding van promotor prof. dr. H.A. Verbrugh. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek beschreven.

(*Tijdschr Infect 2010;5:185-7*)

Inleiding

De huidige therapiemodaliteiten binnen de hematologie zijn levensreddend geweest voor veel patiënten, maar leiden tegelijkertijd tot een gestoorde immunologische afweer en een verstoring van mechanische afweerbarrières tegen infectieuze micro-organismen. Preventie van infecties, geassocieerd met langdurige neutropenie, T-celdisfunctie en mucositis verdient derhalve prioriteit.

Invasieve pulmonale aspergillose

Invasieve fungale infecties, met name invasieve pulmonale aspergillose (IPA), vormen een belangrijke doodsoorzaak bij hematologiepatiënten die intensieve chemotherapie krijgen.¹ Gelet op de pathogenese die begint met de inhalatie van *Aspergillus conidia* rijst de vraag naar de effectiviteit van profylactische vernevelingen met (lokale) antifungale medicatie, die in beperkte mate eerder onderzocht werd. Bijkomend worden door lokale profylaxe systemische bijwerkingen geminimaliseerd.

In een placebogecontroleerde studie vernevelden hematologiepatiënten tijdens neutropenie met liposomaal amfotericine B (L-AmB) versus placebo gedurende 2 opeenvolgende dagen per week met een maximum van 6 weken.² In de L-AmB-pa-

tiëntengroep werd een veelbelovende reductie van IPA waargenomen. Voor de intent-to-treatpopulatie was de incidentie van IPA in de placebogroep 14% (18/132 patiënten), vergeleken met 4% (6/139 patiënten) in de L-AmB groep ($p=0,005$).

Gelet op deze bevindingen zijn ook de veiligheids- en verdraagzaamheidsaspecten van belang. Onderzoek hiernaar werd verricht in een steekproef, bestaande uit 38 patiënten (41 vernevelisoden) die werden behandeld met L-AmB-vernevelingen en 39 patiënten (49 episoden) die placebo kregen toegediend.³ Er werden geen ernstige bijwerkingen waargenomen. Evenmin waren er aanwijzingen voor hepatotoxiciteit of nierfunctieverlies. Slechts hoesten werd significant vaker gerapporteerd in de L-AmB-groep, zonder dat dit leidde tot een nadelig effect op longfunctieparameters ('forced expiratory velocity' (FEV₁) en vitale capaciteit).

Kostenaspect

Omdat ziekenhuisbudgetten niet ongelimiteerd zijn, is het van belang om een betrouwbaar overzicht te hebben van de kosten die samenhangen met de diagnostiek en behandeling van IPA, en om geïnformeerd te zijn over de uitkomst van een infectie. Dit werd onderzocht in een observationele studie onder 269 patiënten met acute myeloïde leukemie.⁴

IPA werd conform de recent gereviseerde EORTC-MSG-criteria gediagnosticeerd met behulp van een high-resolution CT van de thorax en het bepalen van het *Aspergillus*-antigeen (galactomannan) in materiaal verkregen tijdens een broncho-alveolaire lavage of in serum. IPA werd gediagnosticeerd bij 80 patiënten (48 'probable/proven' en 32 'possible' IPA). De totale mortaliteit bedroeg 26% bij patiënten met IPA versus 16% bij patiënten zonder IPA ($p=0,08$).

De voor neutropenieduur gecorrigeerde diagnostische en therapiegerelateerde additionele kosten bedroegen €8.360 en €15.280 voor patiënten met een 'possible' respectievelijk 'probable/proven' infectie in vergelijking met patiënten zonder IPA ($p<0,001$).

Resumerend lijken preventieve maatregelen in een populatie met een hoge IPA-incidentie derhalve potentieel zowel effectief als kostenbesparend.

Koorts

Een tweede onderzoeksvraag concentreerde zich op de behandelduur van koorts zonder focus ('unexplained fever'; UF) bij patiënten met langdurige neutropenie. De huidige internationale richtlijnen, die 7 tot 14 dagen breedspectrum (empirische) antibiotische therapie aanbevelen, lijken enigszins voorbij te gaan aan de aangetoonde effectiviteit van selectieve antibiotische profylaxe op de reductie van (gramnegatieve) bacteriëmie.⁵

Een prospectieve, observationele studie werd verricht bij hematologiepatiënten die gedurende hun behandeling routinematig antibioticaprofylaxe kregen, bestaande uit fluoroquinolonen en fluconazol.⁶ Bij koorts werd initieel empirisch gestart met imipenem, wat werd gestaakt indien na een gestandaardiseerde work-up van 72 uur geen bacteriële etiologie werd vastgesteld. In totaal werden 166 patiënten geëvalueerd gedurende 276 neutropenieperioden; 83% van hen had ≥ 1 koortsepisode. Er werden 317 koortsepisoden waargenomen, waarvan er uiteindelijk 177 (56%) werden gediagnosticeerd als UF, terwijl in 135 episoden een infectieuze origine werd vastgesteld. Als alleen patiënten met UF in ogenschouw werden genomen, bedroeg de gemiddelde behandelduur met imipenem tijdens de eerste koortsepisode 3,7 dagen, wat aanzienlijk minder is dan de aanbevolen duur conform de richtlijnen. De totale mortaliteit bedroeg 3,6% (6/166 patiënten); niemand overleed ten gevolge van een onbehandelde bacteriële infectie.

Het lijkt erop dat staken van empirische breedspec-

trumantibiotica in het geval van UF gedurende diepe neutropenie veilig is binnen een setting waarin patiënten routinematig antibioticaprofylaxe krijgen.

Kathetergerelateerde bacteriëmie

Het derde deelonderzoek richtte zich op preventie van een kathetergerelateerde bacteriëmie ('catheter-related bloodstream infection'; CRBSI). Diagnostiek hiervan omvat soms een kathetertipkweek. De conventionele methode is de semikwantitatieve rolplaatmethode. De kwantitatieve sonificatietechniek zou echter additionele waarde kunnen hebben als het gaat om detectie van endoluminele micro-organismen. Omdat endoluminele katheterinfecties worden verondersteld te predomineren in het geval van long-termkatheters, werden beide technieken in een prospectieve studie onderling vergeleken in een populatie patiënten met een getunnelde centraal veneuze katheter (CVK).⁷ Er werden 313 katheters onderzocht, afkomstig van 279 patiënten.

De teleurstellende sensitiviteit en specificiteit van de sonificatietechniek in de subgroep van 89 patiënten bij wie sprake was van een klinische verdenking op een katheterinfectie, bedroeg respectievelijk 45% en 84%, vergeleken met 35% en 90% voor de rolplaatmethode. Er was evenmin een significant verschil als katheters werden gestratificeerd op basis van verblijfsduur in de circulatie.

Mogelijk wordt de opbrengst van beide technieken negatief beïnvloed door antibioticatoediening bij een klinische verdenking op een katheterinfectie in een poging om de katheter te sparen, iets wat ook in eerder onderzoek werd gesuggereerd.

Tot op zekere hoogte kan een endoluminele katheterinfectie worden voorkomen door instillatie van antibiotica in de diverse katheterlumina ('antibiotic lock'). Preventief antibioticagebruik dient echter te worden vermeden in aanwezigheid van alternatieve opties. Ethanol, als middel met een breed antimicrobieel spectrum, wordt in dit verband gezien als een veelbelovende kandidaat.⁸

In een placebogecontroleerde studie werd de effectiviteit en veiligheid van een dagelijks toegediend 70%-ethanol-lock op preventie van een endoluminele CRBSI onderzocht bij hematologiepatiënten met een getunnelde CVK (448 CVK's en 27.745 katheterdagen).⁹ De incidentie van endoluminele CRBSI in de ethanol-lock groep bedroeg 0,70 per 1.000 katheterdagen, vergeleken met 1,19 in de placebogroep, een niet-significant verschil. In de etha-

nol-lock groep werd behandeling significant vaker onderbroken ten gevolge van hinderlijke, niet ernstige bijwerkingen.

Omdat in de studiepopulatie sprake was van een onverwacht lage totale incidentie van endoluminele katheterinfecties, kan het negatieve resultaat (deels) het gevolg zijn van onvoldoende statistische power. Toekomstig onderzoek dient ook rekening te houden met alternatieve oorzaken van bacteriëmie-episodes, zoals exoluminele katheterinfecties of microbiële translocatie door chemotherapiegeïnduceerde mucositis.

Referenties

1. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 1):S3-14.
2. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduijn JK, Hop WC, 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;46:1401-08.
3. Slobbe L, Boersma E, Rijnders BJ. Tolerability of prophylactic aerosolized liposomal amphotericin-B and impact on pulmonary function: data from a randomized placebocontrolled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:855-59.
4. Slobbe L, Polinder S, Doorduijn JK, Lugtenburg PJ, El Barzouhi A, Steyerberg EW, et al. Outcome and medical costs of patients with invasive aspergillosis and acute myeloid leukemia-myelodysplastic syndrome treated with intensive chemotherapy: an observational study. *Clin Infect Dis* 2008;47:1507-12.
5. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142(12 Pt 1):979-95.
6. Slobbe L, De Waal L, Jongman LR, Lugtenburg PJ, Rijnders BJ. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study. *Eur J Cancer* 2009;45:2810-17.
7. Slobbe L, El Barzouhi A, Boersma E, Rijnders BJ. Comparison of the roll plate method to the sonication method to diagnose catheter colonization and bacteremia in patients with long-term tunnelled catheters: a randomized, prospective study. *J Clin Microbiol* 2009;47:885-88.
8. Maiefski M, Rupp ME, Hermsen ED. Ethanol lock technique: review of the literature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1096-108.
9. Slobbe L, Doorduijn JK, Lugtenburg PJ, El Barzouhi A, Boersma H, Van Leeuwen WB, et al. Prevention of catheter-related bloodstream infection with a daily ethanol lock in hematology patients with tunnelled catheters: a randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2010;5:e10840.

Ontvangen 27 juli 2010, geaccepteerd 9 september 2010.

Correspondentieadres

Dhr. dr. L. Slobbe

Havenziekenhuis Rotterdam
Afdeling Interne Geneeskunde
Postbus 70031
3000 LN Rotterdam
E-mailadres: l.slobbe@havenziekenhuis.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.