RICHTLIJNEN

Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XIII. SWAB-richtlijn voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties

Astrid M.L. Oude Lashof, Jeroen J.W.M. Janssen, Jacques F.G Meis, Adilia Warris, Jan W. van 't Wout, Stephanie Natsch, Arthur van Zanten, Paul E. Verweij, Bart-Jan Kullberg

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A765

- De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) heeft een evidence-based richtlijn ontwikkeld voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties bij volwassenen en kinderen.
- Patiënten met invasieve aspergillose worden bij voorkeur behandeld met voriconazol.
- De keuze van behandeling van candidemie en invasieve candidiasis is gebaseerd op de ernst van ziekte van de patiënt en de kans op een infectie met een resistente *Candida*-species.
- Matig tot ernstig zieke patiënten en patiënten met kans op fluconazolresistente *Candida*-species, worden primair behandeld met anidulafungine of caspofungine.
- Bij stabiele patiënten kan de behandeling meestal voortgezet worden met oraal fluconazol of voriconazol.
- Minder ernstig zieke patiënten zonder kans op fluconazolresistentie, worden initieel met fluconazol behandeld.
- Patiënten met een cryptokokkenmeningitis worden behandeld met combinatietherapie van amfotericine B en flucytosine; bij een gunstige respons kan de therapie na 2 weken voortgezet worden met fluconazol.

Maastricht Universitair Medisch Centrum, afd. Medische microbiologie en infectieziekten, Maastricht.
Drs A.M.L. Oude Lashof, internist-infectioloog.
VU Medisch Centrum, afd. Hematologie, Amsterdam.
Dr. J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog.
Canisius-Wilhelminia Ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten, Nijmegen.
Dr. J.F.G. Meis, arts-microbioloog.
Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmeegs Universitair Centrum voor Infectieziekten, Nijmegen.
Afd. Kindergeneeskunde: dr. A. Warris, kinderarts-infectioloog.
Afd. Apotheek/Klinische Farmacie: dr. S. Natsch, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog.
Afd. Medische Microbiologie: prof.dr. P.E. Verweij, arts-microbioloog.
Afd. Algemeen Interne Geneeskunde: prof.dr. B.J. Kullberg, internist-infectioloog.
Ziekenhuis Bronovo, afd. Interne Geneeskunde, Den Haag.
Dr. J.W. van 't Wout, internist-infectioloog (tevens: Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Infectieziekten).
Ziekenhuis Gelderse Vallei, afd. Intensive Care, Ede.
Dr. A. van Zanten; internist-intensivist.
Contactpersoon: drs A.M.L. Oude Lashof (a.oudelashof@mumc.nl).

Invasieve schimmelinfecties zijn schimmelinfecties in het bloed of in normaliter steriele organen. Deze infecties komen vooral voor bij patiënten met een verminderde afweer, zoals neutropenische patiënten, patiënten na een hematopoëtische stamceltransplantatie of orgaantransplantatie, patiënten op de Intensive Care, patiënten met hiv/aids en neonaten.

Deze richtlijn, opgesteld door de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), omvat de behandeling van orofaryngeale candidiasis en invasieve schimmelinfecties veroorzaakt door *Candida*-species, *Aspergillus*-species, cryptokokken en zygomyceten. Tevens worden profylaxe en empirische behandeling van invasieve schimmelinfecties beschreven. Allergische bronchopulmonale aspergillose, vulvovaginale candidiasis en de dermatomycosen vallen buiten het bestek van de richtlijn. Deze SWAB-richtlijn is bedoeld voor intra- en extramuraal gebruik bij volwassenen en kinderen, inclusief neonaten. De volledige richtlijn en het systematische literatuuronderzoek zijn te vinden op http://www.swab.nl/richtlijnen.

De SWAB, opgericht door de Vereniging voor Infectieziekten, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers, coördineert de activiteiten in Nederland om de kwaliteit van het antibioticagebruik te optimaliseren, de resistentieontwikkeling te beheersen en de kosten van antibioticagebruik te beperken. Door evidence-based richtlijnontwikkeling en een nationale richtlijn

Download van SWAB.nl | 2026-11-13 05:02

voor antimicrobiële therapie biedt de SWAB lokale antibiotica- of geneesmiddelencommissies een leidraad bij het ontwikkelen van een lokaal antibioticabeleid.

ANTIFUNGALE MIDDELEN

Het arsenaal aan antifungale middelen is gedurende de laatste decennia sterk uitgebreid. Naast het conventionele amfotericine B-desoxycholaat (c-AmB) zijn lipide formuleringen van amfotericine B (LFAB) ontwikkeld, waaronder liposomaal amfotericine B (L-AmB) en amfotericine B lipidecomplex (ABLC). Van de klasse van de azolen zijn behalve fluconazol, dat voornamelijk actief is tegen *Candida*- en *Cryptococcus*-species, ook itraconazol, voriconazol en posaconazol beschikbaar, die tevens activiteit tegen *Aspergillus*-species hebben. Recent zijn de echinocandinen op de markt gekomen, waarvan caspofungine en anidulafungine thans in Nederland beschikbaar zijn.

ACUTE INVASIEVE ASPERGILLOSE

Acute invasieve aspergillose treedt voornamelijk op na stamceltransplantatie of chemotherapie voor een hematologische maligniteit. In een doorslaggevende gerandomiseerde studie bij patiënten met een acute invasieve aspergillose bleek voriconazol significant effectiever dan c-AmB. Patiënten met een sterke verdenking op, of met een bewezen acute invasieve aspergillose, onafhankelijk van de lokalisatie van de infectie, dienen daarom behandeld te worden met voriconazol. Ook bij kinderen vanaf 2 jaar is voriconazol de eerste keuze. Als alternatief bij kinderen < 2 jaar wordt ABLC geadviseerd.

Bij *Aspergillus*-sinusitis wordt de medicamenteuze behandeling bij voorkeur gecombineerd met chirurgische resectie. Ook kan chirurgische behandeling worden overwogen bij pulmonale aspergillose met aanwijzingen voor arteriële invasie en risico op longbloeding.

De duur van therapie is tenminste 6 tot 12 weken, afhankelijk van het klinisch beloop en de mate en duur van immuunsuppressie. Indien er sprake is van falen van voriconazol, dient resistentie van *Aspergillus*-species tegen voriconazol of de aanwezigheid van een (dubbel) infectie met zygomyceten te worden overwogen.

De behandeling van het aspergilloom, een manifestatie van *Aspergillus* in een pre-existente holte, bestaat bij voorkeur uit chirurgische resectie, om fatale bloedingen te voorkomen.

CANDIDEMIE EN INVASIEVE CANDIDIASIS

De inzichten in de behandeling van candidemie en invasieve candidiasis zijn op grond van recente vergelijkende studies sterk veranderd. Fluconazol lijkt niet zonder meer het middel van eerste keuze voor alle patiënten. Enerzijds bestaat ook in Nederland een toename van infecties door *C. glabrata,* waartegen fluconazol onvoldoende actief is, anderzijds zijn er aanwijzingen dat de echinocandinen ook tegen *C. albicans* klinisch effectiever zijn dan fluconazol. In een gerandomiseerde studie leidde behandeling met anidulafungine tot significant betere uitkomsten dan fluconazol, ook bij patiënten geïnfecteerd met een fluconazol-gevoelige *Candida*-stam.

Op grond van deze resultaten adviseert de SWAB voor ernstig zieke of instabiele patiënten behandeling met een echinocandine. Ofschoon de superioriteit ten opzichte van fluconazol uitsluitend is aangetoond voor anidulafungine, gaat de commissie er vooralsnog van uit dat het voordeel ook geldt voor caspofungine.

Voor de weinig zieke, hemodynamisch stabiele patiënt verdient fluconazol de voorkeur, tenzij er een verhoogde kans bestaat op infectie met een azoolresistente *Candida*-stam, bijvoorbeeld op grond van kolonisatie met dergelijke stammen of recente behandeling met een azool. Voor neutropenische patiënten met een candidemie of invasieve candidiasis zijn minder gegevens beschikbaar, en gaat de voorkeur uit naar een echinocandine of, indien er geen verhoogde kans bestaat op azoolresistentie, fluconazol of voriconazol.

Patiënten die initieel behandeld werden met een echinocandine kunnen, zodra zij minder ernstig ziek zijn en geïnfecteerd blijken met een azoolgevoelige *C. albicans*, *C. tropicalis* of *C. parapsilosis*, verder behandeld worden met fluconazol. Echinocandinen zijn minder actief tegen *C. parapsilosis* en deze infecties worden daarom bij voorkeur behandeld met fluconazol. De duur van therapie bij een niet-neutropenische patiënt zonder aangetoonde strooihaarden bedraagt 2 weken vanaf de laatste positieve bloedkweek. De behandelingsduur van gedisseminеerde candidiasis is afhankelijk van het klinisch beeld en de radiologische afwijkingen, en bedraagt meestal meerdere weken tot maanden. Bij een neutropenische patiënt gelden dezelfde adviezen; de patiënt dient echter tot minimaal 2 weken na herstel van de neutropenie te worden behandeld.

Voor de behandeling van candidemie of invasieve candidiasis bij kinderen waren tot recent uitsluitend fluconazol, voriconazol (vanaf 2 jaar) en LFAB beschikbaar. Door de recente registratie van caspofungine voor gebruik bij kinderen is dit middel bij kinderen ouder dan 3 maanden een alternatief. Bij neonaten moet worden rekening gehouden met de verhoogde kans op infectie door *C. parapsilosis*.

KATHETERMANAGEMENT

Een intravasculaire katheter kan tijdens een candidemie geïnfecteerd worden en een bron van persisterende

Download van SWAB.nl | 2026-11-13 05:02

infectie en disseminatie zijn. Hoewel het kathetermanagement bij patiënten met candidemie nooit prospectief is onderzocht, wordt aanbevolen om alle intravasculaire katheters te vervangen of te verwijderen, als dat logistiek haalbaar is. Er zijn geen studies verricht naar het optimale interval tussen het verwijderen van een intravasculaire katheter en het inbrengen van een nieuwe katheter. Gezien de tijd die nodig is om een biofilm te vormen op een nieuwe katheter en het feit dat deze wordt ingebracht onder antifungale therapie, lijkt het niet noodzakelijk een kathetervrij interval in acht te nemen tussen het verwijderen van een intravasculaire katheter en het inbrengen van een nieuwe.

CRYPTOKOKKOSE

Patiënten met een verminderde afweer, zoals patiënten met hiv/aids of met een solide orgaantransplantatie, hebben een verhoogd risico op een cryptokokkeninfectie. Aanbevolen wordt cryptokokkenmeningitis te behandelen met de combinatie van c-AmB en flucytosine gedurende minimaal 2 weken. Bij klinisch goed reagerende en stabiele patiënten wordt de behandeling daarna voortgezet met fluconazol tot in totaal ten minste 10 weken behandeling.
Bij extrameningeale cryptokokkose dient allereerst middels liquoronderzoek een cryptokokkenmeningitis te worden uitgesloten. Ernstig zieke patiënten worden initieel behandeld met c-AmB en flucytosine. Weinig zieke patiënten kunnen met uitsluitend fluconazol worden behandeld.

EMPIRISCHE ANTIFUNGALE THERAPIE

Empirische antifungale therapie is het starten van antifungale behandeling bij symptomen als koorts of sepsis, zonder specifieke aanwijzingen voor een schimmelinfectie.
Bij neutropenische patiënten met persisterende koorts, ondanks breedspectrumantibiotica, is empirische antifungale therapie gebruikelijk, doch nooit goed in prospectieve studies onderzocht. Het heeft de voorkeur eerst diagnostiek te verrichten en op basis van richtinggevende uitkomsten zonodig antifungale therapie te starten. Mocht er toch worden gekozen voor empirische therapie, dan komen caspofungine, L-AmB en voriconazol daarvoor in aanmerking. Bij kinderen wordt een LFAB-preparaat of voriconazol (> 2 jaar) aanbevolen.
De indicatie voor empirische therapie bij verdenking op candidemie bij niet-neutropenische patiënten is controversieel. Een recente gerandomiseerde trial toonde geen gunstig effect van empirische behandeling met fluconazol bij IC-patiënten met een verdenking op candidemie. Het instellen van empirische therapie in geselecteerde gevallen kan overwogen worden bij patiënten in de intensive care met een langere opnameduur (> 7 dagen) en onverklaarde sepsis, in combinatie met: (a) significante kolonisatie met *Candida* én (b) klinische risicofactoren zoals abdominale chirurgie, naadlekkage, gebruik van breedspectrumantibiotica, aanwezigheid van een centrale lijn. Geen van deze criteria is momenteel voldoende onderzocht, en de commissie is zich bewust van het dilemma tussen de potentiële voordelen van vroege behandeling van candidemie en overbehandeling van een grote groep patiënten. Essentieel is dat voldoende bloedkweken worden afgenomen vóór start van de behandeling en dat gestopt wordt met de empirische therapie bij negatieve bloedkweken.

PREËMPTIEVE ANTIFUNGALE THERAPIE TEGEN INVASIEVE ASPERGILLOSE

Onder preëmptieve therapie wordt behandeling verstaan bij specifieke richtinggevende symptomen, zoals een positieve antigeenbepaling, zonder bewezen invasieve infectie. De effectiviteit van preëmptieve antifungale therapie is vergelijkbaar met die van empirische therapie.
Bij neutropenische patiënten met hematologische maligniteiten zoals acute myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom of na een hematopoëtische stamceltransplantatie, kan het ten minste 2x per week bepalen van het circulerend *Aspergillus*-antigeen galactomannan leiden tot vervroegde detectie van invasieve aspergillose. Indien de galactomannan-index positief wordt (> 0,5) of er persisterend koorts is zonder een andere verklaring, dient een hoge resolutie-CT-scan van de longen te worden verricht. Preëmptieve behandeling met voriconazol wordt ingezet als er *Aspergillus* gekweekt wordt uit de luchtwegen, of tweemaal een positieve galactomannan-index wordt gevonden, of bij afwijkingen op de hoge resolutie-CT-scan passend bij een invasieve schimmelinfectie.

ANTIFUNGALE PROFYLAXE

Antifungale profylaxe kan worden toegepast bij een beperkt aantal patiëntengroepen.
Bij patiënten met neutropenie na chemotherapie voor acute myeloïde leukemie of myelodysplastisch syndroom, of na hematopoëtische stamceltransplantatie, was in gerandomiseerde studies posaconazol als antifungale profylaxe effectiever dan fluconazol. Of instellen van dergelijke profylaxe ook doelmatig is, hangt af van de incidentie van aspergillose in de specifieke patiëntengroep, de kosten, bijwerkingen en interacties. De com-

Download van SWAB.nl | 2026-11-13 05:02

missie verwacht dat in de meeste hematologische afdelingen in Nederland antifungale profylaxe niet doelmatig is, gezien de relatief lage incidentie van invasieve aspergillose.

Bij ontvangers van een levertransplantaat die een verhoogd risico op invasieve mycosen hebben, bijvoorbeeld door hemodialyse of retransplantatie, kan profylaxe met fluconazol worden overwogen, evenals bij pancreastransplantaties.

Profylaxe met fluconazol bij Intensive Care-patiënten is mogelijk doelmatig in een kleine subgroep van patiënten met een hoog risico op invasieve candidiasis. Situaties met een zo hoge incidentie worden in Nederland zelden waargenomen. Slechts in zeer specifieke lokale situaties met een hoge incidentie van invasieve candidiasis kan fluconazolprofylaxe worden overwogen.

Bij neonaten met een geboortegewicht van < 1500 g kan profylaxe met fluconazol worden overwogen in afdelingen met een hoge incidentie van invasieve candidiasis.

Bij hiv-positieve patiënten met recidiverende orofaryngeale candidiasis heeft intermitterende behandeling de voorkeur. Bij frequente recidieven kan profylaxe met fluconazol 200 mg éénmaal per week, of zo nodig 3x per week of dagelijks, worden overwogen. Primaire profylaxe tegen cryptokokkose wordt in Nederland niet routinematig toegepast, daar de incidentie in Nederland laag is. Secundaire profylaxe met fluconazol (200mg/d) wordt aanbevolen na een doorgemaakte invasieve cryptokokkose bij hiv-patiënten met < 200 CD4-cellen/µl.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: De ontwikkeling van de SWAB-richtlijnen wordt gefinancierd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Drs. A.M.L. Oude Lashof ontving bijdragen voor congresbezoek van MSD, Abbott en Schering-Plough, en ontving een sprekersvergoeding van Pfizer. Drs. J.J.W.M. Janssen ontving bijdragen voor congresbezoek van Amgen, Novartis en Roche, ontving een sprekersvergoeding van Novartis, en gaf adviezen aan Schering-Plough. Dr. J.F.G. Meis organiseerde nascholing met steun van Janssen-Cilag, ontving bijdragen voor congresbezoek van Gilead en Pfizer, sprekersvergoeding van Pfizer en Schering-Plough, gaf adviezen aan Basilea en MSD, en zijn afdeling ontving bijdragen voor wetenschappelijk onderzoek van Basilea, Cephalon, MSD en Schering-Plough. Dr. A. Warris organiseerde nascholing met steun van Pfizer en UCB Pharma, ontving een bijdrage voor congresbezoek van Pfizer, en gaf advies aan Pfizer en Schering-Plough. Dr. J.W. van 't Wout organiseerde nascholing met steun van Janssen-Cilag. Dr. A. van Zanten ontving bijdragen voor congresbezoek van MSD en Pfizer, sprekersvergoeding van Pfizer, en gaf adviezen aan Neutec, MSD en Pfizer. Prof.dr. P.E. Verweij ontving bijdragen voor congresbezoek van Gilead en Merck, sprekers- en consultancyvergoeding van Gilead, Merck, Pfizer en Schering-Plough, en zijn afdeling ontving bijdragen voor wetenschappelijk onderzoek van Basilea, Gilead, Merck, Pfizer en Schering-Plough. Prof.dr. B.J. Kullberg ontving een bijdrage voor congresbezoek van Pfizer, en zijn afdeling ontving bijdragen van Basilea, Novartis, Pfizer, Schering-Plough, Astellas, Janssen-Cilag, MSD en Pfizer.

Aanvaard op 5 september 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A901

Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk

Download van SWAB.nl | 2026-11-13 05:02