Azoolresistentie bij *Aspergillus fumigatus*

Hoewel het aantal gevallen van invasieve aspergillose door een azoolresistente stam nog steeds beperkt is, worden in toenemende mate nieuwe resistentiemechanismen geïdentificeerd. Het in Nederland veel voorkomende TR/L98H-mechanisme ontstaat waarschijnlijk in het milieu, door het gebruik van fungiciden in allerlei toepassingen om schimmelbederf tegen te gaan. Internationale multidisciplinaire samenwerking is nodig om te begrijpen hoe resistentie ontwikkelt en om effectieve maatregelen te kunnen implementeren. Dat schrijven dr. Jacques Meis, arts-microbioloog van het Radboudumc/CWZ expertcentrum Mycology en collega's in *Clinical Infectious Diseases*.[1]

Dr. Jacques Meis, arts-microbioloog Radboudumc/CWZ expertcentrum Mycology

De overleving van patiënten met invasieve aspergillose is substantieel verbeterd door het beschikbaar komen van de azolen. De vooruitgang die is geboekt met deze middelen wordt echter bedreigd door de opkomst van azoolresistente *Aspergillus fumigatus*. Meis: "Er is ontzettend veel aandacht voor resistente bacteriën, zowel bij onderzoekers als beleidsmakers. Helaas is dat niet het geval voor resistente schimmels. En dat terwijl er, in Nederland, mogelijk meer mensen overlijden aan resistente schimmelinfecties dan aan resistente bacteriële infecties."

Ontwikkeling van resistentie

In het algemeen bestaan er twee routes voor het ontwikkelen van resistentie bij *Aspergillus*: door langdurig gebruik van azolen door de patiënt en via het gebruik van fungiciden in het milieu. Meis: "De condities voor ontwikkeling van azoolresistentie zijn hierbij vergelijkbaar. Wanneer een actief reproducerende *Aspergillus* samenkomt met antimycotica bestaat het risico op het ontstaan van resistentiemutaties." Deze condities zijn aanwezig bij bijvoorbeeld een patiënt met een aspergilloom die wordt behandeld met een azoolderivaat, maar ook wanneer *Aspergillus* in het milieu wordt blootgesteld aan een fungicide die wat de moleculaire structuur betreft vergelijkbaar is met de medische triazolen. Meis: "De European Centre for Disease Prevention and Control waarschuwde in 2013 al voor de relatie tussen het gebruik van azoolfungiciden voor gewasbescherming en resistentieontwikkeling bij *A. fumigatus*."

Epidemiologie

Omdat de in vitro-gevoeligheid van *A. fumigatus* in de meeste laboratoria niet routinematig wordt onderzocht, is de ware prevalentie van resistentie onbekend. Meis: "De TR_{34}/L98H-mutatie werd voor het eerst in Nederland gevonden in 1998. Vorig jaar werd echter bekend dat in datzelfde jaar ook in Italië een TR_{34}/L98H-isolaat was gevonden." Ook het TR_{46}/Y121F/T289A-resistentiemechanisme (2009) werd als eerste in Nederland beschreven, hoewel uit een recent onderzoek blijkt dat het mechanisme al in 2008 bij een patiënt in de VS is gevonden. Meis: "Het is dus maar de vraag of azoolresistentie een uniek Nederlands probleem is." Inmiddels is het fenomeen beschreven in Europa, het Midden Oosten en in Azië, Afrika, Australië en Noord- en Zuid-Amerika. Meis: "Het blijft onduidelijk waar en wanneer de bekende resistentiemechanismen voor het eerst opkwamen. We weten wel dat *Aspergillus* een zeer efficiënt micro-organisme is dat zich gemakkelijk en snel verspreid. In Duitsland zijn bijvoorbeeld isolaten met een heel andere genetische achtergrond dan in Nederland gevonden, terwijl Nederlandse isolaten genetisch gezien juist in hoge mate gerelateerd bleken aan resistente isolaten uit India."

Detectie

Meis: "Azoolresistentie is moeilijk te diagnosticeren, aangezien kweken bij de meerderheid van de patiënten met aspergillose lange tijd negatief blijven. Maar zelfs bij een positieve kweek kan resistentie worden gemist doordat naast azoolresistente ook -gevoelige *Aspergillus* aanwezig is." Onlangs is een commerciële PCR-test beschikbaar gekomen (AsperGenius, PathoNostics) die de detectie van verschillende *Aspergillus*-species en de TR_{34}/L98H- en TR_{46}/Y121F/T289A-resistentiemechanismen mogelijk maakt. De gevoeligheid van deze test wordt echter beperkt door het feit dat slechts twee resistentiemutaties worden gedetecteerd terwijl ten minste 15 mechanismen zijn beschreven.

> *"In Nederland overlijden mogelijk meer mensen aan resistente schimmelinfecties dan aan resistente bacteriële infecties"*

Behandeling

In afwezigheid van behandelrichtlijnen, besprak een internationaal expertpanel onlangs de behandelopties voor patiënten met bewezen invasieve aspergillose veroorzaakt door een azoolresistente *Aspergillus*, of in gebieden waar de resistentiepercentages hoog zijn.[2] In het eerste geval wordt geadviseerd voriconazol te stoppen en te switchen naar liposomaal amfotericine B. Meis: "Er was discussie over de afkapwaarde waarbij in gebieden met bevestigde resistentie uit de omgeving eerstelijnstherapie met een azool zou moeten worden vermeden. De meerderheid van de experts zou bij een resistentiepercentage ≥ 10% overwegen te behandelen met een combinatie van voriconazol en een echinocandine of liposomaal amfotericine B als alternatief voor voriconazol-monotherapie. Wat het extra lastig maakt, is dat uit recent onderzoek blijkt dat de frequentie van resistentie aanzienlijk varieert tussen afdelingen en risicogroepen binnen hetzelfde ziekenhuis."

Toekomst

Meis: "Het is aannemelijk dat nieuwe resistentiemechanismen zullen blijven opkomen in de omgeving, welke zich snel wereldwijd zullen verspreiden. Daarom is het belangrijk dat er meer awareness komt voor dit probleem." Inmiddels zijn er dan ook initiatieven zoals een samenwerking tussen de Wageningen Universiteit, het expertcentrum Mycologie Radboudumc/CWZ en het RIVM om azoolresistentie te onderzoeken en aan te pakken. Meis: "Het heeft echter geen zin om alleen maatregelen in Nederland te treffen, aangezien *Aspergillus* zich zo gemakkelijk verspreid."

Wat de oorzaak betreft zou een groep fungiciden die in de jaren 90 is geïntroduceerd als potentiele boosdoener kunnen worden aangewezen, aangezien de eerste resistentiemechanismen in 1998 werden beschreven. Meis: "Dit is echter slechts 'circumstantial evidence'. Het verbieden van deze middelen is niet zinvol zolang causaliteit niet is aangetoond. Wellicht kunnen ze wel beter worden ingezet door ze bijvoorbeeld niet op hotspots te gebruiken waar mutaties snel ontstaan."

Referenties

1. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJ, 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.
2. Verweij PE, Ananda-Rajah M, Andes D, et al. International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant Aspergillus fumigatus. Drug Resist Updat. 2015;21-22:30-40.

Mw. dr. S. Claessens, wetenschapsjournalist