

Dr. M.M. van der Eerden

De groep patiënten die immuungecompromitteerd zijn bestaat uit:

- patiënten met aangeboren immuundeficiënties;
- patiënten met een langer bestaande neutropenie;
- patiënten met een hiv-infectie en een laag CD4-aantal (< 200);
- patiënten na een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie;
- patiënten die afweerremmende medicatie ontvangen, bijvoorbeeld na een orgaantransplantatie.

Patiënten met aangeboren immuundeficiënties worden vaak al door een kinderarts behandeld in verband met recidiverende luchtweginfecties die in de jeugd zijn ontstaan. Patiënten die een transplantatie hebben ondergaan, worden gecontroleerd en vervolgd door de behandelend transplantatiearts. Daarentegen kan voor de praktiserend specialist (in opleiding) en huisarts kennis van patiënten met longafwijkingen en neutropene koorts en longafwijkingen bij patiënten met een hiv-infectie van belang zijn, alhoewel de frequentie van hiv-geïnfecteerden met een laag CD4-aantal in Nederland wel afneemt.

8.1 Pulmonale consolidaties en neutropene koorts

Patiënten met neutropene koorts hebben een slechte prognose. Het mortaliteitspercentage van een neutropene patiënt die koorts heeft met longconsolidaties kan variëren van 40-80%. Neutropenie is gedefinieerd als < 500 neutrofiële granulocyten/mm³, maar ook patiënten met < 1000 cellen/mm³ hebben een verhoogde kans op het krijgen van een infectie. Neutropenie ontstaat door het gebruik van diverse chemotherapeutica die

schade aanrichten aan het beenmerg. Het kan dus zowel voorkomen bij patiënten die worden behandeld voor een hematologische maligniteit als voor een solide tumor. De kans op neutropenie en het ontstaan van een infectie is echter hoger bij patiënten met hematologische maligniteiten, met name als er sprake is van een acute myeloïde leukemie, acute lymfatische leukemie of het myelodysplastisch syndroom.

Als er sprake is van neutropene koorts zal er aanvullend onderzoek verricht dienen te worden naar de bron van de koorts, hetgeen onder meer bestaat uit het afnemen van kweken voor microbiologisch onderzoek en het laten verrichten van een X-thorax. In het geval er consolidaties op de X-thorax te zien zijn, dient in eerste instantie aan een infectie gedacht te worden. Ook andere oorzaken kunnen overwogen worden.

8.1.1 DIFFERENTIAALDIAGNOSE LONGCONSOLIDATIE BIJ NEUTROPENE KOORTS

- Infectie
- Organiserende pneumonie
- Bronchiolitis obliterans, graft versus host disease
- Maligniteiten, leukemische infiltraten
- ARDS
- Schade door chemotherapie of bestraling

8.1.2 MICROBIOLOGISCHE OORZAKEN LONGINFECTIES BIJ NEUTROPENE KOORTS

In het algemeen komen bacteriële infecties vaker voor dan schimmelinfecties. Schimmelinfecties worden met name vaker gezien als er sprake is van een lange duur van de neutropenie (bijvoorbeeld > 5-10 dagen). Grampositieve verwekkers komen in gelijke frequentie voor als gramnegatieve. Virale verwekkers worden zelden gezien. Cytomegalovirus (CMV) komt voor bij neutropene patiënten na een allogene stamceltransplantatie. Een overzicht van bacteriële en schimmelinfecties staat in kader 8.1.

Kader 8.1 Bacteriële infecties en schimmelinfecties

Grampositieve verwekkers

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus viridans*
- Enterokokken
- β -hemolytische streptokokken

Gramnegatieve verwekkers

- E-coli
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella pneumoniae*

Schimmelinfecties

- *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*
- Zygomycetes
- *Fusarium*
- *Candida*
- *Pneumocystis jiroveci*
- *Cryptococcus neoformans*

8.1.3 DIAGNOSTIEK EN THERAPIE

Elk ziekenhuis heeft hiervoor zijn eigen protocol. Nadere informatie wordt gegeven in de richtlijnen van de SWAB (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid) en van de Infectious Disease Society of America. In de literatuur wordt over het algemeen op dag 1 van neutropene koorts en pulmonale consolidaties na het afnemen van kweken gestart met empirische breed spectrum-antibiotische therapie, bestaande uit imipenem of piperacilline/tazobactam. Bij persisteren van de koorts op dag 3 of 5 dient aan een schimmelinfectie of andere diagnose gedacht te worden. In dat geval zal gestart worden met empirische antischimmeltherapie, vaak voriconazol, gericht op de meest voorkomende schimmelinfectie, *Aspergillus fumigatus*. Daarnaast dient uitgebreid aanvullend onderzoek verricht te worden om de oorzaak van de persisterende koorts en pulmonale consolidaties op te sporen.

Aanvullend onderzoek dat verricht kan worden bij persisterende neutropene koorts:

- CT-thorax
- Bronchoscopie
- Galactomannan-test in bronchoalveolaire lavage
- PCR *Aspergillus* in bronchoalveolaire lavage
- Galactomannan-test in serum
- Bèta-D-glucan-test in serum
- CT-geleide longpunctie

Galactomannan is een onderdeel van de celwand van *Aspergillus* en komt vrij tijdens invasieve ziekte. Bèta-D-glucan is een onderdeel van de celwand van een aantal pathogene schimmels en is niet specifiek voor een bepaalde schimmelinfectie.

Aangezien de uitslagen van bovenstaande onderzoeken geen diagnose opleveren met een 100% specificiteit, uitgezonderd de uitslagen van bipten verkregen door middel van een CT-geleide punctie, is het de combinatie van de uitslagen die een waarschijnlijkheidsdiagnose oplevert. Behandeling van schimmelinfecties vindt in overleg met de microbioloog plaats. Voor de *Aspergillus*-infectie is behandeling met voriconazol eerste keus. Minimale duur van behandelen is 6-12 weken.

Profylaxe

In 2005 is in twee studies, gepubliceerd in *The New England Journal of Medicine*, aangetoond dat levofloxacin als profylaxe het aantal koortsepisodes en ziekenhuisopnames van neutropene patiënten gedurende chemotherapeutische behandeling reduceert. Op basis van deze studies en een meta-analyse elders gepubliceerd wordt dan ook aanbevolen dat antibioticaprofylaxe niet langer onthouden kan worden aan neutropene patiënten.

Posaconazol is eerste keus voor profylaxe tegen schimmelinfecties bij hoogrisicopatiënten.

Overwogen kan worden als profylaxe 'granulocyt colony stimulating factor' te geven, dat een positief effect heeft op de functie en de hoeveelheid van de neutrofielen en daardoor infecties voorkomt.

8.2 Longafwijkingen bij hiv-geïnficeerde patiënten

De pulmonale problemen bij patiënten met hiv zijn grofweg in drie categorieën onder te verdelen:

- 1 infecties;
- 2 maligniteiten;
- 3 idiopathische interstitiële pneumonieën.

8.2.1 INFECTIES

Traditioneel worden longinfecties bij patiënten met hiv onderverdeeld in opportunistische en niet-opportunistische infecties. Opportunistische infecties worden veroorzaakt door micro-organismen die bij immunocompetente individuen geen ziekte veroorzaken. Opportunistische infecties worden dan ook frequenter gezien bij een laag CD4-aantal. Een onderverdeling van soorten infecties aan de hand van het aantal CD4-cellen ten tijde van ziektepresentatie, kan een indicatie geven voor bepaalde verwekkers:

Tabel 8.1 Infecties gerelateerd aan het CD4-aantal.

onafhankelijk van het CD4-aantal	banale infecties, tuberculose
< 200 cellen/mm ³	<i>Pneumocystis jiroveci</i> -pneumonie
< 100 cellen/mm ³	<i>Mycobacterium avium</i> , cytomegalovirus, schimmels

Bij een CD4-getal < 200 cellen/mm³ moet men erop bedacht zijn dat de kans op banale bacteriële infecties en tbc toeneemt. Predispositie voor longafwijkingen bij hiv hangt echter niet alleen samen met daling van het aantal CD4-positieve helper-T-lymfocyten (CD4-aantal), maar ook met veranderingen in CD8-positieve cytotoxische T-lymfocyten, dysfunctie van B-lymfocyten, macrofagen en de neutrofiële granulocyt. Ten gevolge van de toepassing van hoogactieve antiretrovirale therapie ('highly active antiretroviral therapy'; HAART) sinds 1996, en dus verbetering van de immunofunctie, is de frequentie van pulmonale complicaties aanzienlijk verminderd.

Bacteriële infecties

Bacteriële infecties zijn de meest voorkomende respiratoire complicaties bij patiënten met hiv. Bacteriële luchtweginfecties komen bij hiv-positieve personen vaker voor dan bij individuen die niet geïnfecteerd zijn met hiv. De infecties komen bij hiv onafhankelijk van het CD4-aantal voor. Bij lagere CD4-aantallen zal de frequentie van bacteriële infecties toenemen. In een prospectieve multicentrumstudie waarbij 1130 hiv-positieve volwassenen geobserveerd werden, kwamen bacteriële luchtweginfecties vaker voor dan infecties veroorzaakt door *Pneumocystis jiroveci* (resp. 5,5 vs. 5,1 gevallen per 100 persoonsjaren). Tevens werd in deze studie aangetoond dat bij intraveneus drugsgebruik de kans op een bacteriële pneumonie toenam.

Etiologie

Meest voorkomende verwekkers zijn *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* en *Haemophilus influenzae*. Naast deze verwekkers die ook voorkomen bij hiv-negatieve personen moet ook rekening gehouden worden met *Pseudomonas aeruginosa*. Over de rol van atypische bacteriële verwekkers bij hiv zijn minder gegevens bekend.

Diagnostiek

Naast de bekende diagnostiek voor een 'community-acquired pneumonia', bestaande uit sputumgrampreparaat en -kweek, urinepneumokokkenantigeen- en *Legionella*-antigeentest en bloedkweken dient bij hiv-positieve patiënten niet gearzeld te worden een bronchoalveolaire lavage (BAL) te verrichten om vroegtijdig een diagnose te kunnen stellen.

Therapie en preventie

Therapie dient gericht te worden op de geïdentificeerde verwekker. Als de hiv-status van een patiënt niet bekend is en er nog geen verwekker aangetoond is, wordt aanbevolen de persoon te behandelen volgens de in Nederland gepubliceerde richtlijnen voor de behandeling van community-acquired pneumonia (CAP), bestaande uit amoxicilline bij een niet-ernstige CAP en een β -lactamantibioticum plus een fluoroquinolon of macrolide bij een ernstige CAP. Indien de patiënt hiv-positief is, zal een inschatting gemaakt moeten worden of er naast een bacteriële pneumonie ook sprake kan zijn van een *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PCP)

of een andere opportunistische verwekker waartegen empirische behandeling gestart dient te worden. Pneumovax (vaccin tegen 23 typen) is vooral geïndiceerd na doorgemaakte pneumokokkenpneumonie, bij drugsverslaving of andere risicofactoren, bij CD4-aantal $> 200/\text{mm}^3$. Bij CD4-aantal $< 200/\text{mm}^3$ heeft vaccinatie alleen zin nadat eerst 4 weken antiretrovirale therapie wordt toegediend. *Haemophilus influenzae*-vaccinatie is uitsluitend tegen serotype b gericht; vanwege de heterogeniteit van gekapselde en ongekapselde stammen bij hiv-patiënten is het nut twijfelachtig.

Pneumocystis jiroveci-pneumonie

Etiologie, pathogenese en kliniek

Pneumocystis jiroveci is een eencellig micro-organisme, gerangschikt onder de schimmels. *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie is tegenwoordig de naam voor de voorheen bekende *Pneumocystis carinii*-pneumonie. Het gebruik van de afkorting PCP (nu: *Pneumocystis*-pneumonie) is daarentegen nog steeds toepasbaar. *Pneumocystis jiroveci* is eigenlijk een 'atypische' schimmel, aangezien PCP niet reageert op antifungale therapie, maar wel op antibacteriële therapie. *Pneumocystis*-infectie is de meest voorkomende opportunistische infectie bij hiv. De frequentie van PCP is bij onbehandelde hiv-patiënten zonder primaire profylaxe 75%. Na de bacteriële infecties komt PCP het meest frequent voor als veroorzaker van pneumonie bij hiv. Pneumonie (PCP) ontstaat na asymptomatische primaire infectie in de jeugd of na nieuwe expositie bij een CD4-aantal $< 200/\text{mm}^3$ (bij kinderen < 6 jaar gelden hogere waarden). Over de bron van het organisme is nog niet veel bekend, waardoor het ook niet duidelijk is wat de exacte methode van transmissie is. Uit dieronderzoek lijkt het dat transmissie via de lucht plaatsvindt. Na infectie in de alveoli bindt PCP zich aan pneumocyten type I-cellen waardoor in de alveoli een exsudaat ontstaat van voornamelijk mononucleaire cellen en eiwitrijk oedeem.

Kliniek: sluipend beeld (kan weken bestaan) met milde koorts, kortademigheid – aanvankelijk alleen bij inspanning – niet-productieve hoest, nachtzweeten en vermoeidheid. Bij niet-aidspatiënten is het beeld vaak veel acuter.

Diagnostiek

- **Lichamelijk onderzoek:** auscultatie van de longen is bij meer dan 50% van de patiënten normaal.
- **Radiologie:** er kunnen centrale, bilaterale, perihilaire en reticulaire infiltratieve afwijkingen gevonden worden, die progressie tonen gedurende 3-5 dagen naar een homogene diffuse alveolaire consolidatie. Soms kunnen ook multipale kleine cysten gezien worden. Lymfadenopathie en pleurale effusie worden over het algemeen niet gezien. De X-thorax kan echter ook normaal zijn. Op de CT-scan kan dan al een beeld van matglas te zien zijn.
- **Arteriële bloedgas:** hypoxemie door diffusiestoornis, soms alleen aantoonbaar bij inspanningstest.
- **Microbiologie:** kweek is niet mogelijk; diagnose wordt gesteld op morfologische identificatie van het micro-organisme in sputum, verkregen door middel van sputuminductie via 3-5% hypertone zoutoplossing (sensitiviteit 67-90%) of via BAL (sensitiviteit > 90% bij ervaren patholoog!). Transbronchiale bipten of longbiopsie zijn zelden nodig. *Pneumocystis* kan 2 weken na start van therapie nog aangetoond worden, hoewel de morfologische herkenbaarheid wel achteruitgaat. Materiaal van BAL wordt onderzocht op aanwezigheid van dikwandige cysten van *Pneumocystis* met methenamine-zilverkleuring (Grocott-Gomori) of toluïdineblauw.
- Soms zijn immunofluorescentietests met monoklonale antilichamen gericht tegen specifieke eiwitten van *Pneumocystis* nodig. Polymeraseketenreactie (PCR) zal in de toekomst een rol kunnen spelen bij de diagnostiek bij PCP. Met name kunnen PCR-tests gebruikt worden op niet-invasieve monsters, zoals mondkeelspoelsel, waardoor een bronchoscopie voorkomen kan worden. Momenteel zijn de PCR-tests sensitiever, maar minder specifiek dan de huidige microscopische onderzoeksmethoden.

Complicaties en prognose

Een spontane pneumothorax is zeldzaam. De laatste jaren is de prognose bij patiënten met hiv aanmerkelijk verbeterd: sterfte < 10%. Prognostisch ongunstige factoren zijn een lange anamnese (> 4 weken), hoge serum-LDH-waarde (> 700 IU/l), laag serumalbumine, hoge P(A-a)O₂ (> 50 mmHg bij kamerlucht) en noodzaak tot kunstmatige ventilatie.

Therapie

Eerste keus is co-trimoxazol 3 dd 1920 mg (bij ernstige PCP intraveneus (i.v.), anders per os (p.o.)) gedurende 14 dagen. Bij nierfunctiestoornissen dient de dosering te worden aangepast. Na 8-12 dagen worden regelmatig bijwerkingen gezien (huid-exantheem, hoge koorts, leukopenie). Bij minimaal 10 dagen therapie kan co-trimoxazol ook bij huidexantheem vaak in een lagere dosering worden voortgezet.

Tweede keus:

- Combinatie van dapson 1 dd 100 mg p.o. + trimethoprim 3 dd 300 mg p.o.
- Pentamidine 1 dd 4 mg/kg i.v. Cave hypotensie, nierfunctiestoornis, hyper- of hypoglykemie en beenmergdepressie.
- Atovaquon 2 dd 750 mg (2 dd 5 cc) suspensie p.o. Innemen met vet voedsel. Niet bij ernstige PCP ($PO_2 < 8$ kPa).
- Combinatie van clindamycine 3 dd 600 mg + primaquine 1 dd 30 mg p.o.

Uit twee studies is gebleken dat bij matig ernstige PCP de effectiviteit van clindamycine + primaquine gelijk was aan co-trimoxazol. Duur van tweedekeusmiddelen is 21 dagen. Bij $PO_2 < 8$ kPa (60 mmHg) (zonder O_2) alle antibiotica i.v. geven en prednison (i.v. of p.o.) toevoegen volgens schema: dag 1-5: 2 dd 40 mg; dag 6-10: 2 dd 20 mg; dag 11-14: 1 dd 20 mg.

Profylaxe

Een primaire profylactische behandeling tegen PCP wordt aanbevolen voor mensen met een hiv-infectie met een aantal CD4-cellen < 200 mm³. Een secundaire profylaxe dient ingesteld te worden bij iedere patiënt die een PCP-infectie heeft doorgemaakt. De profylactische behandeling van eerste keuze is co-trimoxazol 1 dd 480 mg; alternatieven zijn dapson 100 mg 1 dd of een maandelijks pentamidineverneling in een dosering van 300 mg. De profylactische behandeling kan permanent gestopt worden indien het CD4-celaantal > 200 /mm³ is, minstens tweemaal gemeten met een tussenpauze van drie maanden.

Tuberculose

Zie ook hoofdstuk 7.

Etiologie, pathogenese en kliniek

Hiv-seropositieve patiënten neigen sterk tot de ontwikkeling van actieve tuberculose, niet alleen door reactivatie maar ook via exogene infectie. Hiv-infectie beïnvloedt niet alleen de incidentie, maar ook de presentatie en de ernst van de ziekte. Tuberculose komt in een relatief vroeg stadium van de hiv-infectie voor, voornamelijk bij drugsverslaafden en allochtonen. Bij een CD4-aantal $> 300/\text{mm}^3$ toont de ziekte een klassieke uitingsvorm, in een later stadium (CD4-aantal $< 200/\text{mm}^3$) een afwijkend patroon: de mediastinale lymfeklieren zijn vaak vergroot, de pulmonale afwijkingen zijn minder vaak in de longtoppen aanwezig, holtevorming is afwezig terwijl de patiënten toch zeer besmettelijk zijn, en er is een hoge frequentie ($> 50\%$) aan extrapulmonale vormen. Een normale X-thorax sluit een actieve tbc-infectie dus niet uit.

Diagnostiek

In een laat stadium met CD4-aantal $< 200/\text{mm}^3$ is de mantoux-reactie vaak, maar niet altijd ($< 40\%$) negatief. Bij elke patiënt met risicogedrag voor hiv-infectie die pulmonale klachten heeft, dient tuberculose middels ziehl-neelsen- (ZN) of auraminekleuring van het sputum te worden uitgesloten. Dit geldt ook bij een normale thoraxfoto.

Therapie en preventie

De behandeling van tuberculose bij een hiv-patiënt is complex en dient in een centrum plaats te vinden. Bij vaststellen van de diagnose tuberculose dient dezelfde therapie als bij niet-hiv-persoon gestart te worden, bestaande uit isoniazide (INH), rifampicine, pyrazinamide en ethambutol (voor doseringen zie hoofdstuk 18). De CBO-richtlijn 'Antiretrovirale behandeling' adviseert het starten van HAART te laten afhangen van het CD4-aantal. De medicatie (zie hoofdstuk 18) bij voorkeur onder observatie laten innemen in verband met verminderde therapietrouw bij met name drugsverslaafden (verhoogde kans op ontstaan van – meervoudige – resistentie). De kans dat een hiv-patiënt met een latente tuberculose-infectie (LTBI) een actieve tuberculose ontwikkelt, is verhoogd. De richtlijn behandeling LTBI van het KNCV Tuberculosefonds adviseert aan hiv-geïnfec-teerde personen met een LTBI negen maanden INH-profylaxe. Tevens wordt in deze richtlijn gesteld dat indien hiv-patiënten

nauw contact hebben gehad met tuberculosepatiënten, onmiddellijk gestart dient te worden met INH-profylaxe, ook als de mantouxreactie negatief blijft. Voorkomen van de overdracht in ziekenhuizen wordt bereikt door alle nieuw opgenomen risico-patiënten met pulmonale klachten te isoleren op kamers met onderdruk, wat opgeheven kan worden zodra de ZN-/auraminekleuring van het sputum negatief blijkt en 3 keer negatief is bij extra verdenking. Voorts is het dragen door de patiënt van mondklappers die aan de voorschriften voldoen, een belangrijke maatregel.

Prognose

Bij tijdige behandeling en goede gevoeligheid van de verwekker voor tuberculostatica is de prognose van tuberculose bij hiv-geïnficeerden goed. Onthouden van behandeling leidt tot sterfte.

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

Bij patiënten met hiv die klinisch achteruitgaan na starten van tuberculostatica en/of HAART moet na exclusie van andere oorzaken gedacht worden aan IRIS. Na starten van bovenstaande therapie ontstaat er een herstel in pathogeenspecifieke immunrespons waarbij toename van inflammatie kan ontstaan. Over het algemeen kan de reactie goed behandeld worden met corticosteroïden.

Niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM)

Etiologie, pathogenese en kliniek

Mycobacteriën zijn aerobe, onbeweeglijke bacillen die zuurvast zijn. NTM zijn alle mycobacteriën die niet behoren tot het *M. tuberculosis*-complex. Infectie door *Mycobacterium avium*-complex (MAC) was een van de eerste opportunistische infecties die herkend waren als deel van het syndroom van aids twintig jaar geleden. Het *Mycobacterium avium*-complex bestaat uit *M. avium* en *M. intracellulare*; het complex vormt de meerderheid van de NTM-infecties bij hiv. Toepassing van HAART bij hiv zorgde voor een forse afname van alle opportunistische infecties, inclusief NTM.

Diagnose

Gedissemineerde *M. avium*-infectie kan bij 20-35% van alle hiv-patiënten tijdens het leven gesteld worden, meestal in een zeer

progressief stadium van hiv. In obductieseries kan dit percentage oplopen tot 60%. *Mycobacterium avium* wordt uit de omgeving verkregen en is niet overdraagbaar van mens tot mens. Het wordt onder andere gevonden in bronnen als water, aarde, voedsel en dieren. Infectie ontstaat na inhalatie of ingestie. Immunosuppressie is de grote risicofactor voor de ontwikkeling van MAC-infectie; een CD4-aantal van $< 50/\text{mm}^3$ is vaak aanwezig. Een andere risicofactor is een toename van hiv-RNA-levels (> 100.000 kopieën/ml). Hiv-gerelateerde MAC leidt zelden tot respiratoire klachten. Vermoedelijk is de porte d'entrée van een MAC-infectie bij hiv-patiënten de tractus digestivus. De symptomen bestaan meestal uit: koorts, zwakte, anorexie, gewichtsverlies, buikpijn en diarree (wastingsyndroom) en anemie. Bij lichamelijk onderzoek kunnen hepatomegalie, splenomegalie en lymfadenopathie aanwezig zijn. Over het algemeen gaat de ontwikkeling van MAC gepaard met een progressie van hiv en mortaliteit; MAC activeert lymfocyten waardoor de hiv-replicatie kan toenemen.

Diagnostiek

Voor het stellen van de diagnose NTM moet aan strengere criteria zijn voldaan dan bij de diagnose van longtuberculose, want in tegenstelling tot *M. tuberculosis* zijn NTM geen obligate pathogenen. De diagnose NTM-longinfectie is alleen te stellen indien herhaalde kweken positief zijn, het klinisch beeld compatibel is met een NTM-infectie en er geen andere diagnoses gesteld zijn. Volgens de American Thoracic Society (ATS) is er sprake van een NTM-infectie als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- ≥ 3 keer sputum of 1 keer BAL: 3 keer kweek positief; of 2 keer kweek positief en 1 keer ziehl-neelsen (ZN) positief + compatibel klinisch beeld;
- of isolatie van een normaliter steriele plaats (bloedkweken, lymfeklier, lever- of beenmergbiopsie) is vaak voldoende om de diagnose te stellen.

Beeldvormende diagnostiek

Aangezien de infectie vaak gedissemineerd is, is het niet noodzakelijk dat de long aangetast is en kan er sprake zijn van een normale X-thorax. Is er sprake van een longinfectie, dan zijn er radiologische afwijkingen zoals noduli, infiltraten, holtevormende afwijkingen of lymfadenopathie.

Therapie

Het huidige behandeladvies is claritromycine 2 dd 500 mg plus ethambutol 1 dd 15 mg/kg eventueel gecombineerd met rifabutine 1 dd 300 mg, zolang het CD4-aantal $< 100/\text{mm}^3$. Isolaten zijn vaak ongevoelig voor INH, pyrazinamide en quinolonen. Effect van therapie wordt binnen zes weken gezien (verdwijnen van koorts en gewichtstoename; afname van lymfadenopathie).

Overige niet-tuberculeuze mycobacteriën

Na MAC komt *Mycobacterium kansasii* het meest voor bij hiv-patiënten. *M. kansasii* geeft een klinisch en radiologisch beeld dat sterk doet denken aan tbc. Het micro-organisme is pas in 1953 ontdekt. Er is weinig bewijs voor overdracht van mens op mens. Als bron wordt tapwater beschouwd. *M. kansasii* presenteert zich vaak met een geïsoleerde longziekte (70%); het is de meest voorkomende NTM die de long aantast. Gedissemineerde ziekte komt hierbij minder voor dan bij MAC.

Radiologie

De bovenkwabben van de long zijn vaak aangetast, waarbij multiple holtes en volumeverlies te zien zijn. Vaak zijn de afwijkingen unilateraal. Alveolaire of interstitiële infiltratieve afwijkingen worden ook gezien.

Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld bij isolatie van het micro-organisme uit een steriele plaats bij gedissemineerde ziekte. Volgens de ATS-criteria geldt dat de diagnose gesteld kan worden als er sprake is van isolatie uit ≥ 2 pulmonale of pleurale monsters en ondersteuning van de kliniek en radiologie. Toch kan (moet) een enkele positieve sputumkweek bij een immuungecompromiteerde patiënt met longinfiltraten, bij wie geen andere diagnose gesteld wordt, beschouwd worden als definitieve diagnose.

Therapie

Behandeling bestaat meestal uit combinatie van INH, rifampicine en ethambutol.

Schimmelinfecties

Cryptokokkenpneumonie

De luchtwegen zijn voor de gist *Cryptococcus neoformans* de porte d'entrée. Cryptokokkose komt bij ongeveer 5% van de hiv-patiënten voor wanneer het CD4-aantal $< 100/\text{mm}^3$ is. De ziekte uit zich voornamelijk als een gedissemineerde infectie met meningitis; in 30% van de gevallen is gelijktijdig een pneumonisch proces op de röntgenfoto aantoonbaar. Een geïsoleerde pneumonie komt slechts bij 5% van de patiënten met cryptokokkose voor. Een pneumonie kan subklinisch verlopen; koorts en pleuritische pijn zijn de belangrijkste klachten. Het is een van de meest levensbedreigende schimmelinfecties bij aidspatiënten. Radiologisch worden enkele of multipale nodules van 1-5 cm gezien, met of zonder cavitatie. Karakteristiek is dat de pleura ook door de nodules wordt aangetast. Het cryptokokkenantigeen in het serum is in 10-25% van de gevallen negatief. Isolatie van *C. neoformans* uit sputum of BAL vereist in geval van een positieve serumantigeentest een lumbale punctie om meningitis uit te sluiten, aangezien deze meestal atypisch (zonder nekstijfheid) verloopt.

Therapie: De behandeling bij gedissemineerde infecties is 2 tot 3 weken amfotericine-B 0,7-1 mg/kg/dag i.v. + flucytosine 100 mg/kg/dag p.o. gevolgd door 7 tot 8 weken fluconazol 1 dd 400 mg, waarna levenslange onderhoudstherapie met fluconazol 1 dd 200 mg. Bij geïsoleerde milde pneumonie kan worden volstaan met 10 weken inductietherapie met fluconazol 1 dd 400 mg, gevolgd door onderhoudstherapie (zolang het CD4-aantal $< 100/\text{mm}^3$).

Invasieve aspergillose

Bij hiv wordt aspergillose in een zeer laat stadium gezien (CD4-aantal $< 50/\text{mm}^3$). Predisponerende factoren zijn bijkomende neutropenie, gebruik van corticosteroïden en marihuanagebruik. *Aspergillus* kan een invasieve necrotiserende pneumonie veroorzaken, secundair aan invasie van de bloedvaten met daarbij longinfarcting. De long is de meest voorkomende locatie van een invasieve *Aspergillus*-infectie. De infectie wordt verworven na inhalatie van sporen. Radiologisch worden multipale nodulaire gebieden gezien. Vaak caveren deze laesies en kan er een 'crescent air sign' (luchtschil) ontstaan rond de parenchymale verdichting. Een andere kenmerkende bevinding is een long-

massa die omgeven wordt door een zone van lagere dichtheid met matglas ('halo sign'), waarschijnlijk geproduceerd door een bloeding.

Diagnose: *Aspergillus*-detectie in sputum kan ook een uiting zijn van kolonisatie. Aantonen van *Aspergillus* in weefsel is de gouden standaard, die wordt verkregen door middel van bronchoscopie met perifere biopten, naaldaspiratie of open longbiopsie. Ter ondersteuning van de diagnose kan nog de galactomannanconcentratie in serum bepaald worden. Galactomannan is onderdeel van de celwand van de *Aspergillus* en komt vrij bij groei van de hyfen. Het is een antigeen waartegen een antilichaamrespons wordt opgewekt. Galactomannanbepaling heeft toegevoegde waarde, met name bij sequentiële samples met stijging van titer. **Therapie:** Voriconazol, dag 1: 2 dd 6 mg/kg i.v. of 2 dd 400 mg p.o. (> 40 kg); vanaf dag 2: 2 dd 4 mg/kg i.v. of 2 dd 200 mg p.o.

Histoplasmose

Histoplasmose komt bijna altijd voor als gedissemineerde infectie. Het is een schimmelinfectie die ontstaat via inhalatie van sporen. Na inhalatie ontstaat een pneumonitis en vindt migratie plaats naar mediastinale en hilaire lymfeklieren, vervolgens naar lever en milt. Granulomen worden gedurende de acute fase van de ziekte in de long, het mediastinum en andere aangedane organen waargenomen. Na genezing worden deze granulomen kleiner en kunnen ze calcificeren. Gedissemineerde histoplasmose lijkt op miliaire tbc. Reisanamnese is belangrijk, aangezien patiënten uit endemische gebieden komen; in de Verenigde Staten bijvoorbeeld wordt histoplasmose met name gezien in riviervalleien (Ohio, Mississippi). Radiologisch worden diffuse consolidaties gezien met of zonder hilaire of mediastinale lymfadenopathie of multipale discrete nodules van 1-5 mm in diameter, die kunnen calcificeren na genezing. Soms wordt een solitair granuloom of histoplasmoom (enkele mm tot 4 cm) gezien.

Therapie: Amfotericine B 0,5-1 mg/kg, of liposomaal amfotericine B 3-5 mg/kg, 4-8 weken. Alternatief bij niet-meningeale, niet-septische vorm: itraconazol 2 dd 200 mg. Onderhoudsbehandeling met itraconazol 2 dd 200 mg zolang het CD4-aantal < 100/mm³.

Invasieve *Candida*-infectie

Primaire *Candida*-infectie komt zelden voor bij immuungecompromitteerde patiënten; de long is wel vaak aangedaan in geval van een gedissemineerde schimmelinfectie. Meest voorkomende veroorzaker van een invasieve *Candida*-infectie is *Candida albicans*. *C. albicans* komt voor in humane en dierenbronnen. Radiologisch worden diffuse en vlekkelijke gebieden van consolidaties waargenomen in beide longen. Nodulaire afwijkingen met cavitaties worden minder vaak gezien.

Diagnostiek: De diagnose wordt gesteld door middel van invasieve biopsie, kweken van *Candida* uit bloed of uit een andere steriele plaats. Retinaonderzoek op *Candida*-endoftalmitis kan aanwijzing geven voor invasieve infectie; dit komt bij 4% van de patiënten met een invasieve *Candida*-infectie voor.

Therapie bestaat uit fluconazol 400 mg 1 dd i.v./p.o. gedurende 1-2 weken.

CMV-pneumonitis

De pathogene betekenis van CMV-pneumonitis is onduidelijk. Het cytomegalovirus wordt vaak uit de BAL geïsoleerd, meestal tezamen met andere pathogenen, zoals *Pneumocystis jiroveci*. Achterwege laten van specifieke anti-CMV-behandeling bij dergelijke menginfecties is meestal geoorloofd. Het aantonen van intranucleaire of intracytoplasmatische insluitingslichaampjes in histologische of cytologische preparaten wordt beschouwd als bewijs voor CMV-pneumonitis. Radiologisch wordt een diffuus, symmetrisch bilateraal, lineair of nodulair patroon waargenomen, dat kan beginnen in de onderkwabben en zich dan kan uitbreiden.

Therapie: Ganciclovir (2 dd 5 mg/kg) of foscarnet (1 dd 200 mg/kg, met prehydratie!) gedurende 2-3 weken is geïndiceerd wanneer geen andere pathogenen worden gevonden bij diffuse infiltratieve longafwijkingen.

8.2.2 MALIGNITEITEN

Kaposi sarcoom

Het kaposi sarcoom (KS) komt voor bij 15% van de hiv-patiënten en is de meest voorkomende maligniteit bij hiv met een laag CD4-aantal; het komt zelden voor bij intraveneuze drugsgebruikers en patiënten met hemofilie. Belangrijkste lokalisaties zijn de

huid (lividekleurige maculae of nodi) en het palatum. Andere lokalisaties zijn tractus digestivus, lymfeklieren en andere interne organen. In 20-40% van de gevallen zijn de longen aangedaan. Kliniek: dyspneu, niet-productieve hoest, koorts, hemoptoë, piepen en soms pleuritische borstpijn. Op de thoraxfoto kunnen diffuse streepvormige of slecht begrensde nodulaire densiteiten, soms segmenteel of lobair, gezien worden. In een later stadium komt pleuravocht voor. Mediastinale of hilaire lymfadenopathie komt eveneens voor. Op een galliumscan wordt in tegenstelling tot bij PCP geen activiteit waargenomen. Endobronchiale lokalisaties (> 25%) zijn met de bronchoscoop als kersrode plaques te zien ter hoogte van de bronchiale vertakkingen. BAL, bronchiale brushing, transbronchiale biopsie, analyse van pleuravocht of pleurabiopsie hebben geen diagnostische waarde.

Therapie

Chemotherapie (adriamycine, bleomycine, vinblastine) kan verbetering van de longfunctie geven. Met antiretrovirale therapie wordt echter meestal een goede reactie gezien.

Non-hodgkinlymfoom

Non-hodgkinlymfoom (NHL) komt viermaal vaker voor bij hiv-patiënten dan bij de niet met hiv geïnfecteerde bevolking. De incidentie is sinds het toepassen van effectieve antiretrovirale therapie niet significant gedaald. Het komt vooral voor in gedissemineerde vorm met extranodale lokalisatie (met name centraal zenuwstelsel), minder vaak in de thorax. De mediane overleving is afhankelijk van prognostische factoren, waaronder het CD4-celaantal. Afwijkingen op de thoraxfoto bestaan uit niet-specifieke bilaterale diffuse verdichtingen, nodulaire afwijkingen of pleuravocht.

Longkanker

Bij patiënten met hiv wordt 2,4-10 keer meer longkanker gezien dan bij hiv-negatieve personen. Het risico op het ontwikkelen van longkanker is met name hoger bij rokers en bij intraveneuze drugsgebruikers. Ook is de leeftijd waarop zich longkanker ontwikkelt bij hiv-patiënten significant lager dan in de algemene longkankerpopulatie (gemiddelde leeftijd 45 vs. 62 jaar). De oncogene rol van hiv is controversieel. Ook is er geen duidelijke

relatie tussen de mate van immunosuppressie en het risico op longkanker; ten tijde van de diagnose longkanker wordt een mediaan CD4-aantal van 250 mm³ gezien. Het starten van HAART vermindert de incidentie niet. Het niet-kleincellig longcarcinoom, en dan met name adenocarcinoom, wordt in 86-94% van de gevallen aangetroffen en het kleincellig longcarcinoom wordt bij 5-13% van de patiënten gevonden. De staging en behandeling zijn gelijk aan die van longkanker bij niet-hiv-patiënten. De prognose is over het algemeen slecht, aangezien de meeste patiënten zich in een later stadium van de ziekte presenteren.

8.2.3 IDIOPATHISCHE INTERSTITIËLE PNEUMONITIS

Lymfocyttaire interstitiële pneumonitis

Lymfocyttaire interstitiële pneumonitis (LIP) komt voor bij kinderen jonger dan 13 jaar. De pathogenese van LIP bij hiv blijft onduidelijk. De pneumonitis wordt veroorzaakt door een infiltratie van het interstitium en alveolaire ruimtes van met name CD8-lymfocyten, plasmacellen en histiocyten. Bij volwassenen met hiv komt LIP minder vaak voor en het wordt bij < 5% van de patiënten met hiv bij obductie aangetroffen.

Symptomen

Langzaam progressief beloop van hoesten en dyspneu, koorts, nachtzweeten, lymfadenopathie en hepatosplenomegalie. Radiologische afwijkingen bestaan uit multipele nodi kleiner dan 3 cm of een reticulonodulair patroon, met name in de basale longdelen. Ook kan bilateraal matglas of interlobulaire septale verdikking worden gezien, evenals hilaire of mediastinale lymfadenopathie. De diagnose wordt gesteld door middel van perifere bipten, uitgevoerd via bronchoscopie en BAL, waarbij met name (CD8-)lymfocyten worden aangetroffen. Alternatief is het verrichten van een open longbiopsie. De diagnose wordt gesteld door middel van exclusie van andere oorzaken, zoals van tbc en PCP.

Therapie

De behandeling bestaat uit corticosteroïden en starten van HAART.

Niet-specifieke interstitiële pneumonitis

De oorzaak van niet-specifieke interstitiële pneumonitis is onbekend. De klinische symptomen lijken op die van milde PCP en op die van niet-specifieke interstitiële pneumonitis bij transplantatiepatiënten. Meestal treedt spontane verbetering op; recidieven komen voor. Er is geen behandeling bekend. Bij klinische verslechtering dient bronchoscopie ter uitsluiting van andere etiologie te worden uitgevoerd.