

Cryptococcon diagnostiek en beleid bij patiënten met advanced HIV

Interne Geneeskunde & neurologie

[Internistenkring Suriname] • [2026]

Documentinformatie

Versie	[1.0]
Datum opgesteld	02-09-2026
Datum herziening	
Auteur(s)/beheerders	Internist-infectiologen Rosalie Zimmermann Neurologen
Goedgekeurd door	Internistenkring
Doel	Verbeteren zorg bij Cryptococcon infecties
Doelgroep	Internisten, neurologen en zaalartsen

Definities en afkortingen

Term/afkorting	Definitie/omschrijving
Advanced HIV	CD4 <200 cellen/ μ L of klinisch vermoeden verminderde immuniteit
ART	Antiretrovirale therapie
Bloed	Serum of EDTA bloed
CrAg	Cryptococcon antigeen test, uitslag positief/negatief
Cryptococcon	<i>Cryptococcus neoformans</i> of <i>C. gattii</i>
Cryptococcon antigenemie	CrAg positief in bloed zonder klachten passend bij meningitis of gedissemineerde infectie, echter voorspellend voor het ontwikkelen van ziekte
Gedissemineerde cryptococcon infectie	Bevestigde cryptococcon infectie met betrokkenheid van meerdere organen (bijv. meningitis, pneumonie, huidlaesies) en/of positieve bloedkweek
Herstel immuniteit	CD4 >200 cellen/ μ L en HIV viral load ODG gedurende 3-6 maanden
IRIS	Immuun reconstitutie inflammatoir syndroom
ODG	Onder de detectiegrens (undetectable)

Stappenplan / samenvatting

Stap 1 – Is CrAg in bloed bekend?

- Ja → Stap 2 of 3
- Nee → Stap 4

Stap 2 – CrAg bloed negatief

- Geen cryptococcon antigenemie
- Beleid: ART starten tenzij contra-indicatie, geen fluconazol profylaxe

Stap 3 – CrAg in bloed positief

Altijd LP verrichten (indien geen contra-indicaties). Bepaal openingsdruk, celgetal, CrAg liquor, kweek, HSV/VZV PCR)

- **Liquor CrAg (of kweek/microscopie) positief** → cryptococcon meningitis
 - Start amfotericine B + fluconazol (inductie → consolidatie → onderhoud)
Doseringen en behandelduur op pagina 4, Behandeling.
 - ART pas starten na 4–6 weken
- **Liquor CrAg negatief** → geen cryptococcon meningitis, wel antigenemie
 - Evalueer kliniek:
 - Kliniek passend bij **gedissemineerde cryptococcon infectie** (bijv. long-/huidafwijkingen):
→ Behandel als Cryptococcon meningitis (amfotericine B + fluconazol, ART later starten)
 - Kliniek niet passend bij gedissemineerde cryptococcon infectie:
→ Cryptococcon antigenemie
→ Start fluconazol monotherapie (inductie → consolidatie → onderhoud)
Doseringen en behandelduur op pagina 4, Behandeling.
→ ART meteen starten
- **LP niet mogelijk**
 - Beschouw als cryptococcon meningitis
 - Probeer de lumbaalpunctie zo spoedig mogelijk alsnog te verrichten of verwijs de patiënt naar een ziekenhuis waar dit mogelijk is. Stel behandeling niet uit wanneer er een sterke verdenking op cryptococconmeningitis of gedissemineerde cryptococconose bestaat.

Stap 4 – CrAg bepaling niet mogelijk

- Kliniek niet passend bij meningitis/gedissemineerde cryptococcon infectie
→ Profylaxe met fluconazol 150 mg/d
→ Start zo snel mogelijk ART
- Wel verdenking meningitis/gedissemineerde cryptococcon infectie
→ Verwijzen naar ziekenhuis waar LP gedaan kan worden
→ Start bij een hoge klinische verdenking met behandeling in afwachting op de LP

De dosering en duur van de medicatie staat verder uitgewerkt op pagina 4, onder het kopje “behandeling”.

Achtergrond

Cryptococcon infecties worden in Suriname frequent gezien bij mensen die leven met HIV en een verminderde immuniteit hebben (advanced HIV). De infectie wordt via de luchtwegen overgedragen, en is geassocieerd met inhalatie van (sporen in) vogelpoep. De infectie verloopt meestal asymptomatisch, maar de schimmel kan hierna latent aanwezig blijven in de luchtwegen.

Wanneer de immuniteit achteruit gaat, bijvoorbeeld door een onbehandelde HIV infectie, kan de latente cryptococ heractiveren en tot ziekte leiden. Het meest voorkomende ziektebeeld is een cryptococcon meningitis, een ernstige aandoening met een hoge mortaliteit. Ook een cryptococcon pneumonie kan voorkomen, andere gelokaliseerde infecties zijn zeldzaam. Bij gedissemineerde cryptococcon infectie kunnen ook huidlaesies voorkomen.

Omdat bij het starten van antiretrovirale therapie (ART) bij mensen met een ernstige immuundeficiëntie een immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS) op kan treden, met een mogelijk verhoogd risico op mortaliteit, is het advies om bij alle patiënten met een vermoeden op advanced HIV het cryptococcon antigeen (CrAg) in bloed te bepalen. Als dit positief is dient nadere diagnostiek en behandeling te volgen, zoals in het vervolg van dit protocol nader uitgelegd. Bij een negatieve CrAg test kan de patiënt veilig starten met ART.

Helaas is het verrichten van een LP en/of CrAg test niet altijd mogelijk. Dit protocol geeft ook handvatten voor wat er moet gebeuren als de test niet gedaan kan worden.

Overigens worden cryptococcon infecties in zeldzame gevallen ook gezien bij mensen zonder onderliggende afweerstoornis. Dit protocol gaat enkel over de patiënten met HIV.

Diagnostiek

Screening op een cryptococcon infectie geschiedt door een cryptococcon antigeentest (CrAg) in bloed. Deze test moet ingezet worden bij alle patiënten met een vermoeden op Advanced HIV of bij een CD4-getal ≤ 200 cellen/ μ L. Ten tijde van het schrijven van deze richtlijn werd deze test niet door de verzekering gedekt – daardoor is het verrichten van deze test niet altijd mogelijk.

Gezien een cryptococcon meningitis met weinig symptomen kan verlopen en een andere behandeling vereist dan cryptococcon antigenemie, adviseert de WHO bij een positieve CrAg test in bloed altijd een lumbaalpunctie (LP) te verrichten, mits dit veilig mogelijk is. Voorafgaand aan de LP worden trombocyten aantal en stollingsparameters bepaald. Ook wordt een CT brein gedaan om ruimte-innemende processen of abscessen uit te sluiten.

Als bij lumbaalpunctie een liquordruk >25 cm H₂O wordt vastgesteld, is dit suggestief voor een Cryptococcon meningitis. In het beginstadium van de infectie kan de openingsdruk nog normaal zijn. Een nieuwe LP kan geïndiceerd zijn bij neurologische klachten zoals hoofdpijn, nekstijfheid, sufheid, doofheid of wazig zien.

In de liquor wordt vaak een toename van mononucleaire cellen, verhoogd eiwit en verlaagd glucose waargenomen bij cryptococcon infecties. Deze afwijkingen kunnen ook bij TB meningitis gezien worden. De liquor samenstelling kan soms ook normaal of nauwelijks afwijkend zijn. Bij verdenking meningitis wordt naast CrAg breed diagnostiek ingezet, met name ook een liquorkweek, HSV/VZV PCR en TB PCR.

De diagnose Cryptococcon meningitis kan met zekerheid gesteld worden indien de CrAg of Oostindische Inkt preparaat van de liquor positief is. De diagnose is waarschijnlijk bij een positieve

CrAg in het serum en een passende liquor chemie en celtelling. Bij een negatieve CrAg in serum en liquor is de diagnose onwaarschijnlijk, maar niet helemaal uitgesloten.

Wanneer CrAg niet beschikbaar is, zijn er alternatieve diagnostische tests beschikbaar, echter allemaal met een lagere sensitiviteit dan de CrAg test:

- Oostindisch inkt preparaat op liquor (sensitiviteit 42-86%)
- Liquor kweek (sensitiviteit 82-94%, uitslag pas na dagen/week)
- Bloedkweek (sensitiviteit ca. 50%)

Let op:

- CrAg en Oost-Indische inktprepraat zijn beiden ongeschikt voor therapie controle omdat de testen weken tot maanden na start van behandeling positief kunnen blijven. Bij een initieel bevestigde cryptococce meningitis met verdenking op onvoldoende behandeling of relapse wordt vooral gevaren op kliniek en celtelling plus eiwit in liquor.
- In zeldzame gevallen kan CrAg fout-negatief zijn door het prozone effect (overmaat aan antigeen interfereert met de vorming van antigeen-testantistof-complexen en signaal). Bij hoge verdenking cryptococce meningitis laagdrempelig hertesten of in overleg met arts-microbioloog verdund inzetten.

Behandeling

De behandeling van een cryptococce meningitis en andere gedissemineerde cryptococce infecties wordt verdeeld in een **inductiefase**, die meestal 14 dagen duurt, gevolgd door een **consolidatiefase** van 8 weken, en daarna een **onderhoudsdosering** die meerdere maanden wordt gegeven, tot herstel van immuniteit (CD4 getal > 200 cellen/ μ L).

De inductiefase bij een Cryptococce meningitis of gedissemineerde Cryptococce infectie bestaat uit 14 dagen amfotericine B 0.7-1 mg/kg PLUS fluconazol 1dd 1200mg, de consolidatiefase bestaat uit 8 weken fluconazol 1dd 800 (of 750) mg, en de onderhoudsdosering bestaat uit fluconazol 1dd 200 (of 150) mg. Bij een cryptococce antigenemie, zonder meningitis of andere aanwijzingen voor gedissemineerde infectie, wordt dezelfde behandeling geadviseerd maar zonder de amfotericine B.

In de WHO richtlijn van 2022 worden diverse potentiële behandelcombinaties genoemd, waarbij veelal flucytosine gebruikt wordt. Deze combinaties zijn superieur m.b.t. mortaliteit van cryptococce meningitis. Momenteel zijn liposomaal amfotericine B en flucytosine echter niet beschikbaar in Suriname. Van deze WHO tabel geven we in Suriname dus de 5^e keus therapie. De verwachting is dat flucytosine in de nabije toekomst beschikbaar zal zijn, dan kunnen we de 2^e keus therapie van de WHO richtlijn gaan voorschrijven.

Tabel: Behandeling van cryptococce meningitis en gedissemineerde cryptococce infecties volgens de WHO.

1 ^e keuze	Fase
<u>Liposomaal</u> amfotericine B 10 mg/kg i.v. <u>eenmalig</u> PLUS Flucytosine 100 mg/kg per dag verdeeld in 4 doses p.o. gedurende 14 dagen PLUS Fluconazol 1dd 1200 mg p.o. gedurende 14 dagen	Inductie
Fluconazol 1dd 800 mg p.o. gedurende 8 weken	Consolidatie
Fluconazol 1dd 200 mg (of 150 mg) p.o. tot herstel immuniteit	Onderhoud

2^e keuze	
Amfotericine B (deoxycholate) 1 mg/kg per dag i.v. gedurende 7 dagen PLUS Flucytosine 100 mg/kg per dag verdeeld in 4 doses p.o. gedurende 7 dagen GEVOLGD door Fluconazol 1dd 1200 mg p.o. gedurende 7 dagen	Inductie
Fluconazol 1dd 800 (of 750) mg p.o. gedurende 8 weken	Consolidatie
Fluconazol 1dd 200 (of 150) mg p.o. tot herstel immuniteit	Onderhoud
3^e keuze	
Flucytosine 100 mg/kg per dag verdeeld in 4 doses p.o. gedurende 14 dagen PLUS Fluconazol 1dd 1200 mg p.o. gedurende 14 dagen	Inductie
Fluconazol 1dd 800 (of 750) mg p.o. gedurende 8 weken	Consolidatie
Fluconazol 1dd 200 (of 150) mg p.o. tot herstel immuniteit	Onderhoud
4^e keuze	
<u>Liposomaal</u> amfotericine B 3-4 mg/kg per dag i.v. gedurende 14 dagen PLUS Fluconazol 1dd 1200 mg p.o. gedurende 14 dagen	Inductie
Fluconazol 1dd 800 (of 750) mg p.o. gedurende 8 weken	Consolidatie
Fluconazol 1dd 200 (of 150) mg p.o. tot herstel immuniteit	Onderhoud
5^e keuze	
Amfotericine B (deoxycholate) 1dd 0.7-1 mg/kg per dag i.v. gedurende 14 dagen PLUS Fluconazol 1dd 1200 mg p.o. gedurende 14 dagen	Inductie
Gevolgd door Fluconazol 1dd 800 (of 750) mg p.o. gedurende 8 weken	Consolidatie
Gevolgd door Fluconazol 1dd 200 (of 150) mg p.o. tot herstel immuniteit	Onderhoud

Bij therapiefalen (geen verbetering van klinisch beeld) LP herhalen voor openingsdruk en tevens breed diagnostiek inzetten (bloed- en liquorkweek, Histoplasma buffy coat, HSV/VZV PCR, TB PCR, beeldvorming, Toxoplasma serologie).

Aanvullend

- Bij verhoogde intracraniale druk (>25 cm H₂O) of opnieuw klachten of klinische tekenen van verhoogde intracraniale druk: (herhaalde) LP voor therapeutische ontlasting (doel <20 cmH₂O). Bij persisterend verhoogde intracraniale druk na dag 14: beeldvorming herhalen en neurochirurgische interventie overwegen.
- Geen evidence voor additioneel nut van corticosteroïden (WHO: mortaliteit niet minder, clearance langzamer, meer adverse effects)
- Treatment response: klinisch, eventueel liquorkweek herhalen indien initieel positief
- Start ART 4-6 weken na start antifungale behandeling bij goede klinische respons
- Let op complicaties zoals doofheid, visusverlies, hersenzenuw uitval, insulten en hydrocephalus.
- KNO en visus screening rondom diagnose, eventueel ook 6 en 12 maanden na diagnose.

Medicatie

Amfotericine B is nefrotoxisch en kan hypokaliëmie en hypomagnesiëmie veroorzaken. Bepaal derhalve de nierfunctie en elektrolyten vóór start behandeling en nadien om de dag. Voorafgaand aan de infusie kan 500-1000 cc NaCl worden toegediend als prehydratie, dit vermindert het risico op nefrotoxiciteit. Bij verslechtering van de nierfunctie: beoordeel de volumestatus, intensiveer zo nodig de hydratatie, corrigeer elektrolytstoornissen en staak waar mogelijk andere nefrotoxische geneesmiddelen. Overweeg bij nierfunctiever slechtering tijdelijke onderbreking van amfotericine B-deoxycholaat, in overleg met de internist-infectioloog. Pas tevens de dosering van fluconazol aan de nierfunctie aan.

Amfotericine B wordt opgelost in een glucose 5% infuus, niet in infuusvloeistoffen die NaCl bevatten wegens het ontstaan van neerslag. Het infuus wordt in 4-6u toegediend. Het infuus wordt afgeschermd van het licht.

Er kunnen infusiereacties optreden, met name koorts, koude rillingen en eventueel hypotensie. Stop in deze gevallen de intraveneus toediening tijdelijk, en geef 1g paracetamol. Hervat hierna de infusie op lagere snelheid. Bij persisteren van de klachten kan prednison 30mg worden toegediend (oraal of iv). Afhankelijk van de ernst van de klachten kan dit standaard afgesproken worden voor de volgende infusies.

Fluconazol is hepatotoxisch in hoge dosering; bepaal daarom 2x per week de leverenzymen. Ook de dosering van fluconazol moet aangepast worden aan de nierfunctie, zie <https://adult.nl.antibiotica.app/nl/node/2097>.

Bronnen

1. Guidelines for diagnosing, managing and preventing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. WHO 2022
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240052178>
2. Govender NP et al. Southern African HIV Clinicians Society guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal disease among HIV-infected persons: 2019 update. *South Afr J HIV Med.* 2019;20(1):1030. doi: 10.4102/sajhivmed.v20i1.1030
3. Chang CC et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(8):e495-e512. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00731-4
4. McHale TC et al. Diagnosis and management of cryptococcal meningitis in HIV-infected adults. *Clin Microbiol Rev.* 2023, 20;36(4):e0015622. doi: 10.1128/cmr.00156-22
5. Powderly WG et al. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 1994, 18(5):789-92. doi: 10.1093/clinids/18.5.789
6. SWAB Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. Nationale Antibioticaboekje van de SWAB.
<https://adult.nl.antibiotica.app/>