

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Evaluation der Leitlinien-Adhärenz im
Management von invasiven pulmonalen
Aspergillosen mithilfe des EQUAL Aspergillus
Scores 2018**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sofia Budin
aus Dortmund

promoviert am 26. Oktober 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. O. A. Cornley
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. H. M. R. Seifert

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde von mir anhand der Auswertung von Arztbriefen, mikrobiologischen, pathologischen und computertomografischen Befunden sowie infektiologischen Konsilen, über die im System der Uniklinik (Orbis) und im digitalen Archiv gesammelten Patient:innenakten erarbeitet. Hierzu erfolgte die retrospektive Datenerhebung von schlussendlich 103 einbezogenen Patient:innen sowie das systematische Sortieren mittels einer Excel Tabelle.

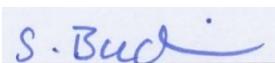
Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde von mir ausgewertet und von Herrn Dr. J. Salmanton-García stichprobenartig kontrolliert. Die Auswertung und statistische Datenanalyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics für Windows (Version 25.0, IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Das Erstellen von Grafiken und Tabellen wurde mithilfe von Word und IBM SPSS Statistics durchgeführt. Das Paper wurde eigenständig von mir verfasst und in Zusammenarbeit mit den Koautoren (Jon Salmanton-García, Philipp Koehler, Jannik Stemler, Oliver A. Cornely, Sibylle C. Mellinghoff) überarbeitet und optimiert.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 23.11.2021

Unterschrift:



¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. S. Mellinghoff für ihre stetige Verfügbarkeit und die herzliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Publikation und schlussendlich der Dissertationsschrift.

Außerdem danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. O. Cornely für die Überlassung des Themas, für die konstruktiven Kritiken und seine Beiträge zur Optimierung und Vollendung der Publikation.

Für die engagierte Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. J. Salmanton-García.

Abschließend danke ich meiner Familie und meinem Freund für ihre liebevolle mentale Unterstützung.

In Dankbarkeit meinen Eltern, Jutta und Matthias und meinen Schwestern, Lea und Thora
gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	8
2.1 Infektionen mit <i>Aspergillus species</i>	8
2.1.1. Pathogenese	8
2.1.2. Invasive Aspergillose	8
2.2 Patient:innenkollektiv	9
2.2.1. Zusätzliche Risikofaktoren bei hämato-onkologischen Patient:innen	9
2.2.2. Nicht hämato-onkologische Risikogruppen	9
2.3 Herausforderungen durch IPA	10
2.3.1. Diagnostische Schwierigkeiten	10
2.3.2. Therapeutische Schwierigkeiten	10
2.3.3. EORCT Definitionen	11
2.3.4. EQUAL Aspergillosis Score 2018	11
2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	12
3. PUBLIKATION	14
4. DISKUSSION	34
5. LITERATURVERZEICHNIS	40

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	<i>Acquired immune deficiency syndrome</i>
alloHSCT	<i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant</i>
AML	Akute myeloische Leukämie
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BDG	1-3- β -D-Glucan
BMI	Body-Mass-Index
CAPA	<i>COVID-19-associated pulmonary aspergillosis</i>
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CT	Computer Tomographie
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
GM	Galactomannan
GvHD	<i>Graft versus Host Disease</i>
ICU	<i>Intensive care unit</i>
IFD	<i>Invasive fungal disease</i>
IPA	Invasive pulmonale Aspergillose
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MSG	<i>Mycoses Study Group</i>
NBL	<i>non-directed bronchial lavage</i>
PAS	<i>Periodic Acid Schiff Reaction</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2</i>
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring

1. Zusammenfassung

Zielsetzung. Ziel der Studie war es, die Leitlinienadhärenz diagnostischer und therapeutischer Standards im Management invasiver pulmonaler Aspergillosen (IPA) im Universitätsklinikum Köln durch Anwendung des EQUAL Aspergillus Scores 2018 zu untersuchen.

Methoden. Es wurden die Daten von 103 Patient:innen retrospektiv erfasst und mit dem EQUAL Aspergillus Score bewertet. Einbezogen wurden Erkrankte, bei denen eine IPA gemäß den EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) Kriterien als wahrscheinlich (*probable*) oder bewiesen (*proven*) diagnostiziert worden war.

Ergebnisse. Die Patient:innen wurden anhand ihrer Grunderkrankungen in zwei Gruppen unterteilt, eine hämatologisch erkrankte ($n=76$, 73.8%) und eine nicht-hämatologisch erkrankte Gruppe ($n=27$, 26.2%). Während in der ersten Gruppe insgesamt 67.8% der maximalen Score-Punkte erreicht wurden (median: 15; IQR: 13 – 18; Spannweite: 8 – 25), erreichte Letztere nur 48.4% der Punkte (median: 12; IQR: 9 – 14; Spannweite: 4 – 18) ($P<0.001$). In der Diagnostik erreichten die hämatologischen Patient:innen 81.3% der maximalen Punktzahl (median: 7; IQR: 8 – 10; Spannweite: 3 – 13) und die nicht-hämatologisch Grunderkrankten 56.3% (median: 7; IQR: 5 – 9; Spannweite: 3 – 11). In Bezug auf die Therapie erlangte die hämatologische Gruppe 86.3% (median: 5; IQR: 5 – 5; Spannweite: 0 – 5) und die nicht-hämatologische Gruppe 68.1% (median: 5; IQR: 0 – 5; Spannweite: 0 – 5). Weiterhin fiel auf, dass in der Gruppe der hämatologisch grunderkrankten Patient:innen die 90-Tage-Mortalität bei denjenigen, die keine gegen Schimmelpilze wirksame antimykotische Prophylaxe erhalten hatten, bei 59.3% lag, während sie bei den Patient:innen mit Prophylaxe signifikant niedriger war (46.0%) ($P=0.004$). Ein leitlinienkonformes Management der IPA konnte insgesamt in 31.1% der Fälle beobachtet werden, wobei dies in der hämatologischen Gruppe bei 39.5% der Patient:innen und in der nicht hämatologischen Gruppe bei nur 7.4% der Patient:innen gewährleistet war.

Schlussfolgerung. Die Anwendung des EQUAL Aspergillus Score zur Evaluation des Managements invasiver pulmonaler Aspergillosen scheint im direkten Vergleich eine bessere Aussagekraft für hämatologische Patient:innen zu haben als für solche ohne hämatologische Grunderkrankung. In keiner der beiden Gruppen konnte jedoch eine Korrelation zwischen höherer Punktzahl und längerem Überleben festgestellt werden. Umfangreichere prospektive Studien könnten hilfreich sein, um hier eine gegebenenfalls maskierte Korrelation zwischen Outcome und Scorepunkten aufzudecken.

2. Einleitung

2.1 Infektionen mit *Aspergillus species*

Bei den *Aspergillus* spp. handelt es sich um ubiquitär vorkommende Schimmelpilze, welche sich hauptsächlich in zerfallender organischer Materie vor allem asexuell, jedoch auch sexuell, vermehren. Insgesamt bekannt sind heute etwa 350 verschiedene Spezies.

In der Umgebungsluft lassen sie sich in Form von Konidien, besser bekannt als Sporen, nachweisen.

2.1.1. Pathogenese

Insgesamt zählen die *Aspergillus* spp. zu den fakultativ pathogenen Erregern. Diese entwickeln fast ausschließlich bei immunsupprimierten Personen einen Krankheitswert, während eine asymptomatische Kolonisation bei deutlich mehr Personen vorliegt.¹ Die am häufigsten nachgewiesene Spezies bei invasiven *Aspergillus* Infektionen ist *Aspergillus fumigatus* mit circa 44-73 %.²⁻⁴ Weitere relevante, jedoch deutlich seltener nachgewiesene Spezies sind - mit abnehmender Häufigkeit und teilweise variabler Verteilung - *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* und *Aspergillus terreus*.^{5,6}

Als entscheidende Eintrittspforte gilt die Lunge,⁴ da die Aufnahme der Konidien in der Regel durch Einatmung erfolgt. Wurden sie zuvor weder durch die mukoziliäre Clearance noch durch die gewebsständigen Alveolarmakrophagen eliminiert, gelangen sie - aufgrund der geringen Größe - problemlos bis in die unteren Atemwege. Bei immunkompetenten Personen initiieren sie dort für gewöhnlich eine spezifische Immunreaktion durch das angeborene Immunsystem. Eine zentrale Rolle spielen in diesem Zusammenhang unter anderem die Rekrutierung und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten. Hierdurch kann die Vermehrung der Pilze im Gewebe verhindert werden.^{7,8}

2.1.2. Invasive Aspergillose

Bei immunsupprimierten Patient:innen, insbesondere bei solchen mit anhaltender Neutropenie, verhindert die eingeschränkte Immunantwort eine suffiziente Eindämmung der Vermehrung der Aspergillen im menschlichen Gewebe. Infolgedessen kann es daher zur Entstehung invasiver *Aspergillus*-Infektionen kommen. Hierbei kommt es zur unkontrollierten Keimung der inhalativ aufgenommenen Sporen mit Bildung von Hyphen, gefolgt von Invasion und gegebenenfalls Destruktion des umliegenden Gewebes.^{9,10} Die invasive pulmonale Aspergillose (IPA) stellt aufgrund des beschriebenen Aufnahmemechanismus die häufigste Manifestationsart der invasiven Aspergillosen dar.⁴

Laut Studien lassen sich bis zu etwa zwei Drittel der invasiven Pilzinfektionen bei hämatologischen Hochrisikopatient:innen auf Schimmelpilze, allen voran die *Aspergillus* spp. zurückführen.¹¹ Diese Ergebnisse unterstreichen die hohe Relevanz invasiver Aspergillosen im Management hämato-onkologischer Patient:innen.

2.2 Patient:innenkollektiv

Besonders gefährdet für IPA sind Patient:innen mit malignen hämatologischen Grunderkrankungen. Hier gilt die IPA als wichtiger morbiditäts- und mortalitätsbestimmender Faktor.^{12,13}

Unter diesen Hochrisikogruppen hervorzuheben sind zum einen Patient:innen mit akuten Leukämien, insbesondere einer akuten myeloischen Leukämie (AML), aber auch Patient:innen mit myelodysplastischem Syndrom oder langanhaltender Neutropenie (>10 Tage) als Folge einer intensiven Chemotherapie.^{14,15}

Zum anderen explizit zu benennen sind Personen, die im Rahmen ihrer Erkrankung eine allogene Stammzelltransplantation erhalten und eine mittlere bis schwere graft-versus-host disease (GvHD) entwickeln oder mit intensiver immunosuppressiver Therapie behandelt werden.^{12,16}

2.2.1. Zusätzliche Risikofaktoren bei hämato-onkologischen Patient:innen

Die folgenden Faktoren konnten bei gleichzeitigem Vorliegen einer akuten Leukämie als prädisponierend für eine invasive Schimmelpilzinfektion identifiziert werden: ein ECOG Performance Status ≥ 2 , ein normales bis niedriges Körpergewicht (Body-Mass-Index (BMI) $\leq 30 \text{ kg/m}^2$), das Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (engl. *Chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) sowie definierte Umweltbedingungen (zum Beispiel beruflich bedingte erhöhte Exposition zu Aspergillen).¹⁷

Auch neu verfügbare Wirkstoffe in der Therapie hämatologischer Malignome, welche häufig über eine Modulation der Immunantwort wirken, lassen die Zahl der für IPA risikoexponierten Personen steigen. Da sich aufgrund andauernder medizinischer Fortschritte hinsichtlich der Therapie und der Versorgung hämato-onkologischer Patient:innen auch die Überlebenszeit der Erkrankten verlängert, kommt es auch auf diesem Wege zu einer Zunahme an Risikoexponierten.^{11,18}

2.2.2. Nicht hämato-onkologische Risikogruppen

Die IPA gewinnt jedoch auch bei nicht hämatologisch Grunderkrankten zunehmend an Bedeutung. Die relevanten Risikogruppen umfassen hierbei Personen mit den folgenden Charakteristika: Zustand nach Organtransplantation und/oder längerfristiger hochdosierter Therapie mit Glukokortikoiden beziehungsweise anderen immunosuppressiven Therapien, fortgeschrittenes AIDS (*acquired immune deficiency syndrome*), fortgeschrittene Neoplasien, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Leberversagen, Leberzirrhose, Influenzaerkrankungen, schwere SARS-CoV-2-Infektionen mit einhergehendem *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) sowie jeder klinisch kritische Zustand mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung.^{12,19-24}

All diese Faktoren führen insgesamt trotz mittlerweile standardisierter antimykotischer Primärprophylaxe bei hämato-onkologischen Hochrisikopatient:innen zu einer steigenden

Inzidenz der IPA.

2.3 Herausforderungen durch IPA

Das rasche Diagnostizieren einer IPA ist essenziell für einen frühzeitigen Therapiebeginn, welcher den entscheidenden Faktor für die Prognose der Erkrankung darstellt. Jedoch gestalten sich die Diagnosestellung sowie die Therapie pulmonaler invasiver Aspergillosen komplex und stellen die behandelnden Ärzt:innen vor große Herausforderungen. Ein weiteres Problem ergibt sich durch die Heterogenität der Risikogruppen. Bisherige Leitfäden zur Diagnostik und Therapie beziehen sich vorwiegend auf Patient:innen mit hämatologischen Grunderkrankungen. Wie vorab beschrieben werden jedoch zunehmend weitere Risikogruppen identifiziert, welche sich sowohl in der klinischen Manifestation als auch beispielsweise in der Validität der laborchemischen und kulturellen Befunde deutlich von den hämatologischen Patient:innen unterscheiden.

2.3.1. Diagnostische Schwierigkeiten

Aufgrund der niedrigen Sensitivität von Kulturen erfolgt die Diagnose invasiver Aspergillosen nicht selten ohne direkten Erregernachweis, sondern über eine Einschätzung anhand festgelegter Wahrscheinlichkeitskriterien. Insbesondere bei nicht hämatologisch Grunderkrankten besteht darüber hinaus meist zusätzlich Zweifel an der Spezifität bei Wachstum in der Kultur. Denn hier ist eine klare Unterscheidung zwischen einer einfachen Kolonisation und einer invasiven Infektion durch *Aspergillus* spp. nicht immer möglich.

Trotz häufig unzureichender Aussagekraft der mikrobiologischen Diagnostik werden invasive Methoden wie Gewebebiopsien zur Diagnosesicherung bei den oft bereits multimorbiden Patient:innen in der Regel gemieden.

Autopsie-Studien konnten zeigen, dass - trotz einer Zunahme der bereits vor dem Tod gestellten Diagnosen - bis zu der Hälfte aller invasiven Pilzinfektionen nach wie vor erst postmortal festgestellt werden.²⁵ Ursächlich hierfür sind mutmaßlich die bereits geschilderte unzureichende Sensitivität und Spezifität der aktuell verfügbaren diagnostischen Mittel.

2.3.2. Therapeutische Schwierigkeiten

Um für die Patient:innen die Chancen auf eine effektive Behandlung zu erhöhen, ist die frühzeitige Einleitung einer adäquaten antimykotischen Therapie entscheidend.²⁶⁻²⁸

Auch dies ist durch die komplexe und häufig unspezifische Diagnostik deutlich erschwert, sodass es in der Folge zu Therapieverzögerungen kommen kann. Daraus lässt sich auch die Empfehlung begründen, Hochrisikopatient:innen mit malignen hämatologischen Erkrankungen bereits primärprophylaktisch mit einem gegen *Aspergillus* spp. wirksamen Antimykotikum zu behandeln.²⁹⁻³¹

Zudem kommt es mit zunehmender Häufigkeit bei den kulturell wachsenden *Aspergillus* spp. zu Resistenzen gegen die klassischerweise verwendeten Azolantimykotika.¹³ Sowohl der

Selektionsdruck aufgrund der zunehmenden Anwendung von Azolen als primäre Prophylaxe, als auch der Einsatz von Azolantimykotika in der Landwirtschaft erscheinen hierfür ursächlich.^{13,32}

2.3.3. EORTC Definitionen

Um insbesondere für Studien eine einheitliche Einteilung der Wahrscheinlichkeiten einer invasiven Pilzinfektion vornehmen zu können, wurden 2009 im Auftrag der „*European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Invasive Fungal Infections Cooperative Group*“ und der „*Mycoses Study Group (MSG) of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases*“ Definitionen für drei verschiedene Wahrscheinlichkeitsstufen der häufigsten invasiven Pilzinfektionen bei Immunsupprimierten festgelegt.³³

Die drei Gruppen sind definiert als gesicherte („*proven*“), wahrscheinliche („*probable*“) und mögliche („*possible*“) invasive Pilzinfektion. Die einbezogenen Kriterien teilen sich in folgende Unterpunkte auf: patientenbezogene Faktoren, mikrobiologische Befunde und klinische Parameter.³⁴

Die Zuordnung „*possible*“ wird gewählt für Patient:innen, die aufgrund einer definierten Grunderkrankung oder immunsuppressiven Therapie eine hohe Vulnerabilität für eine invasive Pilzinfektion aufweisen und bei denen zusätzlich entweder ein typischer mikrobiologischer Befund oder eine klassische klinische Manifestation vorliegt.

„*Probable*“ setzt voraus, dass gleichzeitig mindestens ein typischer mikrobiologischer Befund in Kombination mit mindestens einer typischen klinischen Manifestation vorliegt.

Als „*proven*“ wird eine Pilzinfektion bewertet, wenn histopathologisch oder zytopathologisch ein *Aspergillus* aus einer Biopsie isoliert werden konnte. Als einzige der drei Kategorien schließt diese auch Immunkompetente mit ein.

2.3.4. EQUAL Aspergillosis Score 2018

In Anlehnung an die Empfehlungen aktueller Leitlinien zum Umgang mit invasiven pulmonalen Aspergillosen wurde im Jahr 2018 der EQUAL Aspergillus Score als Tool zur Beurteilung der Qualität des klinischen Managements invasiver pulmonaler Aspergillosen entwickelt. Somit dient er der Quantifizierung der Leitlinienadhärenz sowie der Unterstützung des *Antimicrobial Stewardship*, aber auch als Leitfaden für Kliniker.³⁵

Bei der Erstellung des Scores wurde der Fokus auf die pulmonale invasive Aspergillose als die klinische Manifestationsform mit der höchsten Relevanz gelegt.

Der EQUAL Aspergillosis Score setzt sich aus drei Unterpunkten zusammen: Diagnostik, Therapie und Follow-up. Die verschiedenen Unterpunkte des Scores werden mit einer Punktzahl von einem bis fünf Punkten, je nach Empfehlungsgrad laut Leitlinien, gewichtet.

Diagnostik. Hierunter fallen, jeweils mit einem Wert von 3 Punkten, zum einen eine gegen *Aspergillus* spp. wirksame antimykotische Prophylaxe oder ein zwei- bis dreimal wöchentliches Galactomannan-Screening (GM-Screening) - bei Patient:innen mit Neutropenie über mehr als

10 Tage oder nach einer allogenen Stammzelltransplantation (alloHSCT) - und zum anderen die Durchführung einer Computertomografie (CT) des Thorax bei anhaltendem Fieber für mehr als 72-92 Stunden.

Bei einem Lungeninfiltrat sollte zusätzlich eine Bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit weiterer Diagnostik des gewonnenen Materials durchgeführt werden. Galactomannan-Bestimmung, direkte Mikroskopie, Kultur und Pilz-PCR werden jeweils mit einem Punkt gewertet.

Bei Vorliegen einer positiven Kultur sollte weiterhin eine Identifizierung der *Aspergillus* spp. und eine Resistenztestung erfolgen, beides wird mit jeweils einem Punkt bewertet.

Im Falle eines therapierefraktären Befundes sollte zusätzlich ein histologisches Präparat gewonnen werden und anhand von *Silver Stain*, PAS (*Periodic Acid Schiff* Reaktion) sowie mikroskopisch (sichtbare Hyphen) untersucht werden. Auch jede dieser Untersuchungen erbringt bei Durchführung einen Punkt.

Therapie. Dieser Abschnitt dient zur Beurteilung der Erstlinientherapie. Fünf Punkte werden vergeben, wenn eine Therapie mit Voriconazol (mit TDM) oder Isavuconazol erfolgt ist. Bei primär erfolgter medikamentöser Schimmelpilzprophylaxe wird auch eine Therapie mit Caspofungin oder liposomalem Amphotericin B als gleichwertige Therapieoption eingestuft. Als etwas unterlegen wird die Therapie mit Voriconazol ohne erfolgtes TDM gewertet, in diesem Fall wird ein Punkt abgezogen, sodass nur vier Punkte angerechnet werden.

Follow-up. Unter diesen Unterpunkt fällt die Durchführung von Thorax-CTs als Verlaufskontrolluntersuchungen nach 7 und 14 Tagen sowie nach 21 Tagen im Falle einer klinischen Verschlechterung, beziehungsweise nach 28 Tagen bei klinischer Besserung. Ist ein CT an Tag 7 und 21/28 erfolgt, wird dies mit 2 Punkten bewertet. Für die Durchführung eines CTs an Tag 14 werden 3 Punkte berechnet.

2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch erstmalige Anwendung die Validität des EQUAL Aspergillus Score 2018 zu prüfen.

Hierzu wurde anhand des Scores die Leitlinienkonformität in Bezug auf das Management invasiver pulmonaler Aspergillosen im Universitätsklinikum Köln überprüft. Die Leitlinienadhärenz wurde dafür als das Erreichen von mindestens 70% der maximal erzielbaren Punktzahl definiert.

Außerdem sollten hierdurch vorhandene Schwachstellen des Scores aufgedeckt und gegebenenfalls Optimierungsmöglichkeiten erarbeitet werden.

Darüber hinaus sollte überprüft werden, ob eine leitliniengerechte Therapie das Outcome der Patient:innen positiv beeinflussen kann.

Dazu wurden Daten von Patient:innen, welche zwischen August 2015 und Dezember 2018 aufgrund invasiver pulmonaler Aspergillosen in der Universitätsklinik Köln behandelt wurden,

erhoben. Anschließend wurden diese mit Fokus auf die im EQUAL Aspergillus Score 2018 gelisteten Kriterien ausgewertet und beurteilt.

Im Verlauf der Datenerhebung wurden die zwei Hauptgruppen, hämatologisch Grunderkrankte und Patient:innen ohne hämatologische Grunderkrankung, identifiziert und in den direkten Vergleich gesetzt.

3. Publikation

This article has been accepted for publication in *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*
Published by Oxford University Press.

doi:10.1093/jac/dkaa518

Validation of the EQUAL Aspergillosis Score by Analysing Guideline Adherent Management of Invasive Pulmonary Aspergillosis

Sofia BUDIN^{1,2}, Jon SALMANTON-GARCÍA^{1,2}, Philipp KOEHLER^{1,2}, Jannik STEMLER^{1,2,3}, Oliver A. CORNELLY^{1,2,3,4}, Sibylle C. MELLINGHOFF^{1,2,3} *

- 1 University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Centre for Medical Mycology (ECMM), Cologne, Germany
- 2 University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Chair Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Germany
- 3 German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Germany
- 4 University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), Cologne, Germany
- 5 University of Cologne, Centre for Molecular Medicine Cologne (CMMC), Cologne, Germany

Corresponding author: Dr. med. Sibylle C. Mellinghoff, Kerpener Str. 52, 50937 Cologne, Germany;
Sibylle.mellinghoff@uk-koeln.de

Short running title. EQUAL score applied IPA patients

Synopsis

Objectives: To investigate the diagnosis and treatment standards at the University Hospital of Cologne, Germany, by applying the EQUAL Aspergillosis Score to invasive pulmonary aspergillosis (IPA) patients.

Patients and Methods: The charts of 103 patients with probable or proven IPA at the University Hospital of Cologne were reviewed and the score retrospectively applied to all patients.

Results: Patients were stratified into two groups according to the underlying disease: a haematology group (n=76, 73.8%) and a non-haematology group (n=27, 26.2%). While the haematology group attained 67.8% of achievable score points (median: 15; IQR: 13-18; range: 8-25), the non-haematology group reached 48.4% (median: 12 points; IQR: 9-14; range: 4-18) ($p<0.001$). Regarding diagnostics, haematological patients achieved 81.3% of reachable points (median: 7; IQR: 8-10; range: 3-13) and non-haematological 56.3% (median: 7; IQR: 5-9; range: 3-11). Concerning treatment, haematological patients gained 86.3% (median: 5; IQR: 5-5; range: 0-5) and non-haematological 68.1% (median: 5; IQR: 0-5; range: 0-5) of achievable points. Among the haematological patients with versus those without mould-active prophylaxis, 90-day mortality was 46.0% and 59.3% ($p=0.004$), respectively. Guideline adherent management of IPA was observed in 31.1% of cases (39.5% in haematological patients and 7.4% in non-haematological).

Conclusion: We conclude that the EQUAL Aspergillosis Score is more suitable for evaluation of management of haematological patients compared to those without such underlying disease. In both groups there was no correlation between score points and survival. Larger prospective studies may be suitable to correlate outcome and score. A revision of the score should be considered based on the data presented.

Introduction

Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is a serious threat to immunosuppressed patients, in particular to those with haematological underlying diseases and those treated on intensive care units (ICU). It causes significant mortality and morbidity.^{1,2} Main risk factors are allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT), neutropenia, solid organ transplantation, and other immunosuppressive treatments. Due to the increasing number of patients exposed to multiple risk factors and the improved survival of haematological patients receiving novel treatments, IPA remains a frequent disease.³ Diagnosis is complex and often challenging for physicians in charge. Yet, an early therapy start is essential for a successful treatment of this disease.⁴⁻⁶

To evaluate guideline adherence in IPA management, the EQUAL Aspergillosis Score was derived from international guidelines.⁷ It aggregates and weighs diagnostic as well as therapeutic elements recommended by the ESCMID and Infectious Diseases Society of America (IDSA).^{2,8}

We validated the score with a real-world patient cohort for the first time. Thereby, our study investigates diagnosis and treatment standards at the University Hospital Cologne, Cologne, Germany, for 103 patients treated from 2015 to 2018.

Patients and Methods

Study design. This study was conducted as an observational monocentric retrospective cohort study.

Patients. We retrospectively reviewed the charts of 103 patients with probable or proven IPA – according to the revised European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria.⁹ Upon proven or probable IPA, no further inclusion or exclusion criteria were applied. Patients admitted to the hospital between August 6 2015 and December 31 2018 were analysed.

Documentation. Available cases were initially identified from the clinical database Orbis® (Dedalus HealthCare GmbH, Bonn, Germany) using the ICD10. We included the following codes: B44.0, B44.1, B44.2, B44.7, B44.8, and B44.9. Data were collected from electronic and paper patient records.

Documentation included data items for the assessment of quality in treatment management of IPA according to the EQUAL Aspergillosis Score 2018.⁷ We furthermore included age, sex, underlying disease, risk factors, classification along EORTC/MSG criteria, outcome after 10/30/90 days after IPA diagnosis and survival after one year. Quality indicators were defined as 1) diagnostic (neutropenia ≥ 10 days or alloHSCT; galactomannan (GM) screening 2-3x/week or mould-active prophylaxis; 72-96 hours of persistent fever; chest CT; bronchoalveolar lavage (BAL) including GM, direct microscopy including fluorescence in situ hybridization (FISH), culture, fungal PCR, species identification, susceptibility testing, and in refractory cases histology with silver stain, periodic acid-Schiff (PAS), and, in case of visible hyphae, further molecular diagnostics), 2) treatment (isavuconazole or voriconazole with therapeutic drug monitoring (TDM) or – after mould-active prophylaxis – liposomal amphotericin B (L-AmB) or caspofungin, voriconazole without TDM) and 3) follow-up (chest CT on day 7 +/- 2, day 14 +/- 2, day 21/28 +/- 2 after IPA diagnosis) as previously published.⁷

The maximum EQUAL Score counts 27 points in refractory cases with biopsy, 24 points in cases without biopsy, and 22 points in cases without biopsy and negative culture.⁷ Guideline adherence was defined as a minimum of 70% of achievable score points per patient.

To achieve standardized reporting, data were double-checked by infectious disease physicians for missing values or inconsistency.

Statistics. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows (version 25.0, IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The survival probability of patients with IPA was assessed by the Kaplan-Meier method.

Results

Of 236 patients identified, 133 were excluded due to incorrect ICD coding, insufficient data quality, double naming, or non-pulmonary infection (Figure 1). Patients' characteristics are given in Table 1. Out of the 103 patients included in the analyses, 11 patients had proven and 92 probable IPA along EORTC/MSG criteria.⁹ The overall incidence rate of IPA was 1.1 per 1000 admissions.

Patients were stratified into two groups according to the underlying disease: a haematology group (n=76, 73.8%) and non-haematology group (n=27, 26.2%).

The most frequent underlying diseases of the haematology group were lymphoma (n=30, 39.5%) and AML (Table 1). Five haematological patients received ibrutinib; further targeted therapies included bevacizumab (n=1), crizotinib (n=1), idelalisib (n=3), nivolumab (n=2), and pomalidomide (n=1). The risk factors identified in the non-haematology group were immunosuppressive treatment (n=22, 81.5%) for solid organ cancer, i.e. antineoplastic immunosuppressive treatment (n=11), inflammatory bowel disease (IBD) (n=2), solid organ transplantation (n=2), and prolonged use of corticosteroids (n=7). Three patients had influenza-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) (11.1%). In two patients (7.4%) none of the above-mentioned risk factors, but prolonged ICU stay and asplenia were identified. In both cases, IPA was diagnosed as proven via autopsy *post-mortem*.

Within the haematology group, most patients (n=66, 86.8%) had undergone allogeneic HSCT or were neutropenic for more than ten days following myelosuppressive treatment. In contrast, the non-haematology group contained only six patients (22.2%) that were neutropenic. Out of these, 59 patients (77.6%) in the haematology group and 5 patients (18.5%) in the non-haematology group received mould-active prophylaxis or underwent galactomannan screening two to three times per week.

Diagnosics. Within the haematology group 66 (86.8%) patients had a chest CT during persistent febrile neutropenia while in the non-haematology group only 16 patients (59.3%) had that imaging study. Microbiological analysis from BAL sample (cultural) and BAL GM antigen were performed in 89 patients (86.4%) (89.5% in the haematology group and 77.8% in the non-haematology group). Direct microscopy from BAL fluid was done in 48 patients (46.6%) [37 patients (48.7%) in the haematology and 11 patients (40.7%) in the non-haematology group]. Culture was performed in 97 patients (94.2%). In 40 patients of these (41.2%), culture was positive, and, out of this group, species-level could be identified in 38 patients (95.0%), while susceptibility testing followed in 26 patients (65.0%). Fungal PCR was done in 94 patients (91.3%).

Treatment. First-line treatment was voriconazole with TDM in most patients (n=47, 45.6%). Twenty patients (19.4%) were treated with isavuconazole with TDM. Eight patients (7.8%) did not receive any antifungal treatment. Liposomal amphotericin B or caspofungin were administered in case of preceding

mould-active prophylaxis.

Overall, the data included six refractory cases in the haematology group and five cases in the non-haematology group. The proportion of refractory cases was thus much higher in the non-haematology group (18.5%) compared to the haematology group (7.9%) ($p=0.287$). From all eleven patients a biopsy was obtained. Ten (91.0%) out of these showed visible hyphae: in three patients (27.3%) silver stain histology was performed and in six patients (54.5%) PAS was diagnostic.

Follow up. A CT scan was done in 38 patients (36.9%) after seven (± 2) days from diagnosis, in 33 patients (32.0%) after 14 (± 2) days, and in 21 patients (20.4%) after 21 (± 2) and 28 (± 2) days.

Outcome. While the majority of patients ($n=70$, 68.0%) was alive after 30 days of follow-up, 54 patients (52.4 %) had died within 90 days after diagnosis of IPA (Figure 2). Among patients with mould-active prophylaxis, 90-day mortality was 45.3%, and 64.1% in those without prophylaxis ($p=0.004$). Patients without haematological underlying disease died earlier after diagnosis compared to haematological patients (mortality at day 10: 22.2% versus 13.2%, $p=0.264$ respectively) (Figures 3 B).

While there was a correlation between mortality within the first year and increased age ($p=0.028$), there was no correlation between mortality within the first year and sex ($p=0.395$).

Scoring. Summarizing the score points of all 103 patients, 1486 (52.1%) of the maximum EQUAL Aspergillosis score points (2379 points achievable), including 40 patients with positive culture and 11 refractory cases with biopsy, were attained (median: 15 points; IQR: 12-18; range: 4-25) (Table 2). While the haematology group achieved 1173 of 1730 reachable points (67.8%, median: 15; IQR: 13-18; range: 8-25), the non-haematology group achieved 313 of 646 reachable points (48.4%, median: 12; IQR: 9-14; range: 4-18) ($p<0.001$, Figure 3).

Regarding diagnostic work-up, haematological patients gained 667 points (81.3%, median: 7; IQR: 8-10; range: 3-13) and non-haematological 182 points (median: 7; IQR: 5-9; range: 3-11).

In relation to treatment, haematological patients attained 328 (86.3%, median: 5; IQR: 5-5; range: 0-5) and non-haematological 92 points (68.1%, median: 5; IQR: 0-5; range: 0-5).

The haematological patients reached 178 points (33.5%, median: 2; IQR: 0-4; range: 0-7) and the non-haematological patients 39 points (20.6 %, median: 2 points; IQR: 0-2; range: 0-5) for follow-up examination.

There was no correlation between higher score points and increased survival during the first year ($p=0.221$) or between age and higher score points ($p=0.139$). There was neither a difference in total score points reached ($p=0.955$) nor in survival during the first year ($p=0.395$) regarding sex.

Guideline adherent management was reached in 32 (18.4%) of the cases. In the haematology group 30

(39.5 %) patients were treated guideline adherent, but only 2 (7.4%) in the non-haematology group (p=0.002).

Discussion

The present study retrospectively evaluated diagnosis and treatment standards for the last 103 patients with IPA at the University Hospital of Cologne, Cologne, Germany. The overall incidence rate of IPA was 1.1 per 1000 admissions, evenly distributed over the recorded years (2015 to 2018).

Within 90 days after diagnosis of IPA, 54 (52.4%) patients had died. Mortality after 90 days did significantly differ between patients with and without mould-active prophylaxis. Our findings (46.0% and 59.3%) are higher than prior reports on overall mortality of around 27% and 42%, respectively.^{1,10} While death was attributed to *Aspergillus* infection in only 11% by treating physicians, higher overall mortality rates may be due to differences in patient populations from large clinical trials compared to data from clinical routine in a real-world setting.

Our patient cohort showed similar demographics as compared to previously reported studies (mean age 58.0 versus 57.6 years, Table 1).^{1,11} These data support the assumption that not only the growing number of immunocompromised patients contributes to the increase of IPA, but also certain demographic factors.

Patients were stratified into two groups according to the underlying disease: a haematology disease group (73.8%) and a non-haematology disease group (26.2%). Within the haematology group, most patients were neutropenic at the time of IPA diagnosis and 94.7% had received antineoplastic treatment. Of those, five received ibrutinib which has been associated with IPA previously.¹² Apart from those patients with impaired immune function by an underlying haematological disease, we evaluated the 27 patients without the latter. Most had received immunosuppressive treatment due to solid organ transplantation, IBD or solid organ malignancies (i.e. antineoplastic immunosuppressive treatment) and prolonged use of corticosteroids (n=7). Three patients had influenza infection with ARDS (11.1 %). Of note, this is not yet an established risk factor defined by the EORTC/MSG criteria.⁹ Recent studies however classify severe influenza as well as SARS-CoV-2 infections with following ARDS and respiratory failure as an important risk factor predisposing previously healthy patients to IPA.¹³⁻¹⁸ Suggestive risk factors were absent in two patients. Still, both cases had a prolonged ICU stay of several weeks. Such treatment may also lead to immunosuppression and thus predispose to invasive fungal infection. In both cases, IPA was proven *post-mortem* by autopsy.

Microbiological work-up closely followed current ESCMID recommendations² including identification to species level, if feasible. Yet, susceptibility testing was only performed in 65.0 % (n=26) of culture-positive IPA cases (n=40). Due to the increasing number of azole-resistant *Aspergillus* species testing should be implemented whenever possible.¹

Direct microscopy of BAL fluid was performed in only 48 patients (46.6%). This diagnostic tool became part of the diagnostic standards only since the beginning of 2017 at our hospital. It was applied to the

majority (n=48, 70.6%) of the respective 68 patients ever since.

A chest CT after 72 hours of persistent fever was done in 86.8% of the haematology group. In comparison, only 59.3% of the non-haematology group had a chest CT within the first 72 hours of fever, albeit not having a clear indication in that case.

Voriconazole with TDM or isavuconazole was the initial treatment of choice in most patients (65.0%) as recommended by the ESCMID as well as the IDSA guidelines.^{2,8} Ten patients received voriconazole without TDM and L-AmB was administered in eight patients (7.8%) after mould-active prophylaxis. Eight patients did not receive any treatment as therapy goals were changed to palliative care or diagnosis *post-mortem*. All patients thus received treatment along guideline recommendation, yet not always undergoing TDM as recommended.

Follow-up chest CT was performed in 36.9% of cases at day 7 and in 32.0% and 20.4% of cases at day 14 and day 21/28, respectively. Haematology-patients underwent follow-up radiography more often than non-haematology-patients (32.9% versus 18.4%) which may be explained by broader experience of the disease among haematologists. In addition, non-haematological patients died earlier and thus obtained less score points.

Overall, the median score achieved was higher in haematology (median: 15.0 points, IQR: 13.0 – 18.0) than in non-haematology patients (median: 12.0 points, IQR: 9.0 – 14.0) ($p < 0.001$). A management path for patients with neutropenia and persistent fever was implemented at the University Hospital of Cologne six years ago.¹⁹ This pathway in combination with regular training among treating physicians leads to sufficient guideline adherent diagnostic work-up as well as treatment and follow-up in those patients. Given the fact that IPA remains a rare disease among non-haematological patients, infectious disease consultation should be considered here.

Measured by the EQUAL Aspergillosis Score guideline adherence was higher in survivors (survival rate measured after one year) (median score 16.0, IQR: 12.0 – 18.0) compared to non-survivors (mean score 14.0, IQR: 12.0 – 16.0). To date, we observed similar trends in the EQUAL *Candida*²⁰ and EQUAL Mucormycosis Score.²¹ However, it has only been shown for the EQUAL *Candida* Score that higher scores are associated with lower mortality.²² Here, we could not correlate higher score points with increased survival.

Limitations of this study are its retrospective nature. However, data collected in this study represent a real-world scenario of routine care and documentation. The score itself was applied to patient data for the first time and also yields limitations. Regarding diagnostic work-up, we suggest to further differentiate between patients with or without haematological underlying disease as mentioned above. It could also be considered to include other symptoms than fever. Concerning treatment, patients with favourable treatment response receive less points because they do not always undergo follow-up CT

scans on day 21 and day 28. With respect to follow-up scoring, there is no difference between those patients with regressing or progressing infiltrations. This could be elaborated in a future edition of the score.

Recognizing the finding of better applicability of the EQUAL Aspergillosis score to haematological patients puts emphasis on the lack of reliable IPA case definitions in non-haematological patients. The EQUAL score is built upon current guidelines which consistently discuss this problem.^{15,16,18} Our results contribute to the continuous attempts of outlining new approaches to find better case definitions by evaluating real-world clinical data from different clinical subgroups. A revised EQUAL Aspergillosis score should include different scores regarding diagnostic tools and follow-up that are currently at the centre of international expert panels.¹⁷

The EQUAL score allows evaluating guideline adherence. It is only applicable to patients with the intention to cure, but not to best supportive care situations. While we have seen adequate treatment in our patient population, greater adherence to current guidelines regarding diagnosis and follow-up is desirable. One approach to increase guideline adherence is infectious disease consultation. It has just recently been shown that its introduction can decrease mortality in invasive fungal infections.^{23,24} Its implementation should be aimed comprehensively in the future, including hospitals of all care levels. Yet, it remains unclear to what extent enhanced adherence would improve patient outcome. Larger prospective studies may be suitable to answer that question.

Acknowledgements: We thank Susanna Proske and Susann Bloßfeld for technical and personal support.

Funding: This study was supported by internal funding.

Transparency declarations: **SCM** was a consultant to Octapharma. She has been receiving research grants from the University Hospital of Cologne (KoelnFortune), from the German centre for infection research (DZIF; Clinical Leave Stipend), and from the German Mycological Society (Dr. Manfred Plempel Stipend). **PK** has received non-financial scientific grants from Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Germany, and the Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, University of Cologne, Cologne, Germany, and received lecture honoraria from or is advisor to Akademie für Infektionsmedizin e.V., Astellas Pharma, Gilead Sciences, GPR Academy Ruesselsheim, MSD Sharp & Dohme GmbH, Noxxon N.V., and University Hospital, LMU Munich outside the submitted work. **OAC** is supported by the German Federal Ministry of Research and Education, is funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) under Germany's Excellence Strategy – CECAD, EXC 2030 – 390661388 and has received research grants from Actelion, Amplyx, Astellas, Basilea, Cidara, Da Volterra, F2G, Gilead, Janssen Pharmaceuticals, Medicines Company, MedPace, Melinta Therapeutics, Merck/MSD, Pfizer, Scynexis, is a consultant to Actelion, Allecra Therapeutics, Al-Jazeera Pharmaceuticals, Amplyx, Astellas, Basilea, Biosys UK Limited, Cidara, Da Volterra, Entasis, F2G, Gilead, Matinas, MedPace, Menarini Ricerche, Merck/MSD, Mylan Pharmaceuticals, Nabriva Therapeutics, Octapharma, Paratek Pharmaceuticals, Pfizer, PSI, Rempex, Roche Diagnostics Scynexis, Seres Therapeutics, Tetrphase, Vical, and received lecture honoraria from Astellas, Basilea, Gilead, Grupo Biotoscana, Merck/MSD and Pfizer. The remaining authors have nothing to declare.

References

1. Koehler P, Hamprecht A, Bader O, *et al.* Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study. *Int J Antimicrob Agents* 2017; **49**: 218-23.
2. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, *et al.* Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; **24** Suppl 1: e1-e38.
3. Koehler P, Salmanton-García J, Gräfe SK, *et al.* Baseline predictors influencing the prognosis of invasive aspergillosis in adults. *Mycoses* 2019; **62**: 651-8.
4. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996; **23**: 608-15.
5. Hope WW, Petraitis V, Petraitiene R, *et al.* The initial 96 hours of invasive pulmonary aspergillosis: histopathology, comparative kinetics of galactomannan and (1->3) β -d-glucan and consequences of delayed antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**: 4879-86.
6. Nucci M, Nouér SA, Cappone D, *et al.* Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients: an opportunity to improve the outcome. *Haematologica* 2013; **98**: 1657-60.
7. Cornely OA, Koehler P, Arenz D, *et al.* EQUAL Aspergillosis Score 2018: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of the clinical management of invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2018; **61**: 833-6.
8. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, *et al.* Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; **63**: e1-e60.
9. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, *et al.* Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2019. **71**(6): 1367-1376.
10. Pagano L, Caira M, Candoni A, *et al.* The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; **91**: 1068-75.
11. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, *et al.* Performance of galactomannan, beta-d-glucan, Aspergillus lateral-flow device, conventional culture, and PCR tests with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2014; **52**: 2039-45.
12. Fürstenau M, Simon F, Cornely OA, *et al.* Invasive Aspergillosis in Patients Treated With Ibrutinib. *Hemasphere* 2020; **4**: e309.
13. Schauwvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, *et al.* Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018; **6**: 782-92.
14. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, *et al.* Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med* 2020; **46**: 1524-35.
15. Bassetti M, Giacobbe DR, Grecchi C, *et al.* Performance of existing definitions and tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in critically ill, adult patients: A systematic review with qualitative evidence synthesis. *J Infect* 2020; **81**: 131-46.
16. Koehler P, Bassetti M, Kochanek M, Shimabukuro-Vornhagen A, Cornely OA. Intensive care management of influenza-associated pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2019. **63**(6): 528-534.
17. Bassetti M, Scudeller L, Giacobbe DR, *et al.* Developing definitions for invasive fungal diseases

in critically ill adult patients in intensive care units. Protocol of the FUNgal infections Definitions in ICU patients (FUNDICU) project. *Mycoses* 2019; **62**: 310-9.

18. Koehler P, Bassetti M, Arunaloke C *et al.* Defining and Managing COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis: The 2020 ECMM/ISHAM Consensus Criteria for Research and Clinical Guidance. *Lancet Infect Dis* 2020. *In press*

19. Annika Y Claßen LB, Fabri M, Fätkenheuer G, *et al.* University Hospital Cologne - Treatment Standard - Febrile Neutropenia. In: Zarouk M, ed. *University Hospital Cologne* 2019. <https://repository.publisso.de/resource/frl%3A6415279>

20. Mellinghoff SC, Hartmann P, Cornely FB, *et al.* Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; **37**: 1563-71.

21. Koehler P, Mellinghoff SC, Stemler J, *et al.* Quantifying guideline adherence in mucormycosis management using the EQUAL score. *Mycoses* 2020; **63**: 343-51.

22. Huang HY, Lu PL, Wang YL, *et al.* Usefulness of EQUAL Candida scores for predicting outcomes in patients with candidemia: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2020.

23. Lagrou K, Van Wijngaerden E. Infectious disease consultation lowers candidaemia mortality. *Lancet Infect Dis* 2019; **19**: 1270-2.

24. Mejia-Chew C, O'Halloran JA, Olsen MA, *et al.* Effect of infectious disease consultation on mortality and treatment of patients with candida bloodstream infections: a retrospective, cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019; **19**: 1336-44.

Figures and Tables

Table 1

Characteristics	Haematology (n=76)	Non-Haematology (n=27)	Total (n=103)
Sex			
<i>Female</i>	24 (31.6%)	10 (37.0%)	34 (33.0%)
<i>Male</i>	52 (68.4%)	17 (63.0%)	69 (67.0%)
<i>Age, median (IQR) [Range]</i>	58.5 (47.3 – 69.0) [5.0 - 77.0]	58.0 (49.0 – 66.0) [8.0 - 80.0]	58.0 (48.0 – 69.0) [5.0 - 80.0]
EORTC/MSG criteria			
<i>Probable</i>	70 (92.1%)	22 (81.5%)	92 (89.3%)
<i>Proven</i>	6 (7.9%)	5 (18.5%)	11 (10.7%)
Risk factors			
alloHSCT or Neutropenia ≥10 days	66 (86.8%)	6 (22.2%) *	72 (69.9%)
Immunosuppressive treatment	72 (94.7%)	22 (81.5%)	94 (91.3%)
ARDS, <i>Influenza</i>	-	3 (11.1%)	3 (2.9%)
Haematologic underlying diseases			
Lymphoma	30 (39.5%)	-	30 (26.2%)
AML	28 (36.8%)	-	28 (27.2%)
CLL	12 (15.8%)	-	12 (11.7%)
ALL	3 (3.9%)	-	3 (2.9%)
Other **	3 (3.9%)	-	3 (2.9%)

* All six patients were neutropenic due to antineoplastic treatment because of non-small cell lung cancer (n=3), germinal cell tumour (n=2) and breast carcinoma (n=1).

** Aplastic Anaemia (n=1), Agranulocytosis (n=1), Myelodysplastic syndrome (n=1)

Abbreviations: ALL – Acute lymphoblastic leukaemia, alloHSCT – Allogeneic stem cell transplantation, AML – Acute myeloid leukaemia, ARDS – Acute respiratory distress syndrome, CLL - Chronic lymphocytic leukaemia, EORTC/MSG - European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group, IQR – Interquartile range

Table 2

	Quality indicator	Score points	Haematology patients (n=76)	Non-haematology patients (n=27)	Total patients (n=103)
Diagnosis	Neutropenia >10d or alloH SCT *	3	59	5	64
	Chest CT in case of persistent fever (72-96hrs)	3	66	16	82
	BAL				
	Galactomannan	1	68	21	89
	Direct microscopy incl. fluorescent dyes	1	37	11	48
	Culture	1	70	27	97
	PCR (pan-fungal, <i>Aspergillus</i> , Mucorales)	1	71	23	94
	<i>Aspergillus</i> grows in culture	2	21	19	40
	Identification to species level	1	19	19	38
	Susceptibility testing	1	14	12	26
	Refractory case (histology)	3	6	5	11
	Silver stain	1	3	0	3
	PAS	1	4	2	6
	Visible hyphae	1	6	4	10
	Total diagnosis score (max achievable) [%]	15**/12 ***/10	667 (820) [81.3]	182 (323) [56.3]	849 (1143) [74.3]
Treatment	Voriconazole with TDM	5	36	11	47
	Isavuconazole with TDM	5	15	5	20
	Voriconazole without TDM	4	7	3	10
	L-AmB or Caspofungin ****	5	9	-	9
		Total treatment score (max achievable) [%]	5	328 (380) [86.3]	92 (135) [68.1]
Follow-up	CT scan on day 7	2	27	11	38
	CT scan on day 14	3	28	5	33
	CT scan no day 21/28	2	20	1	21
		Total follow-up Score (max achievable) [%]	7	178 (532) [33.5]	39 (189) [20.6]
	Total EQUAL score (max achievable) [%]	27**/24 ***/22	1173 (1732) [67.8]	313 (647) [48.4]	1486 (2379) [62.5]
	Median points achieved score (max achievable)		15.0 (22.8)	12.0 (24.0)	14.4 (23.1)

*with mould-active prophylaxis or GM screening 2-3x/week

**in case of refractory case with biopsy and positive culture

***in case of positive culture

**** after prior mould-active prophylaxis

Abbreviations: alloHSCT – Allogeneic stem cell transplantation, BAL – Bronchoalveolar lavage, CT – Computer tomography, EQUAL, L-AmB – Liposomal Amphotericin B, TDM – Therapeutic drug monitoring, PAS – Periodic acid–Schiff, PCR – Polymerase chain reaction

Figure 1

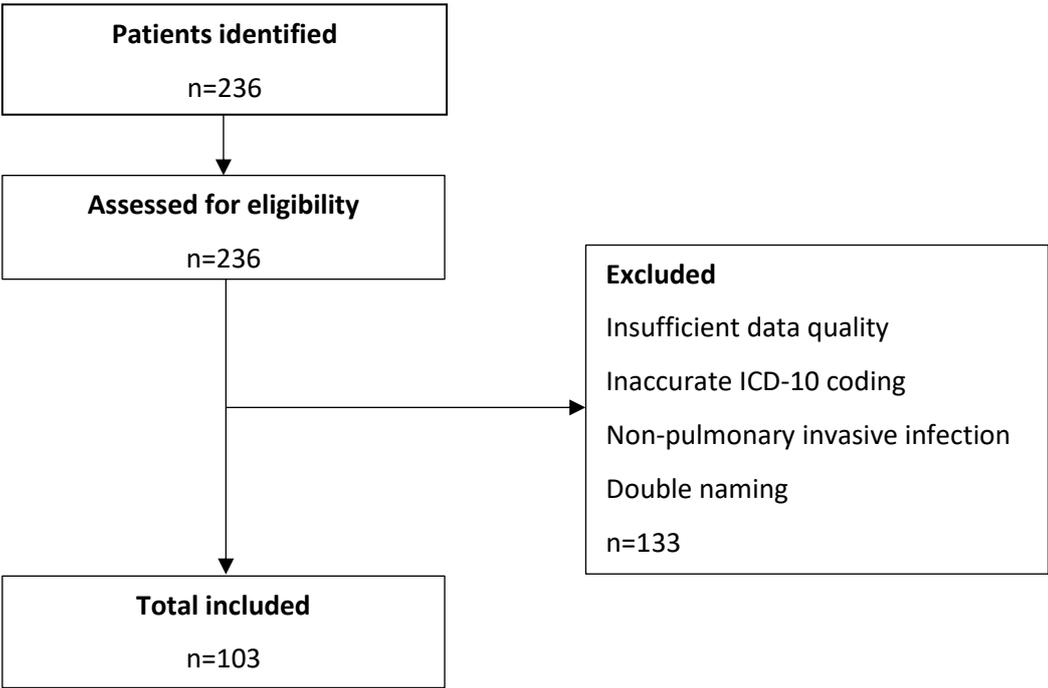
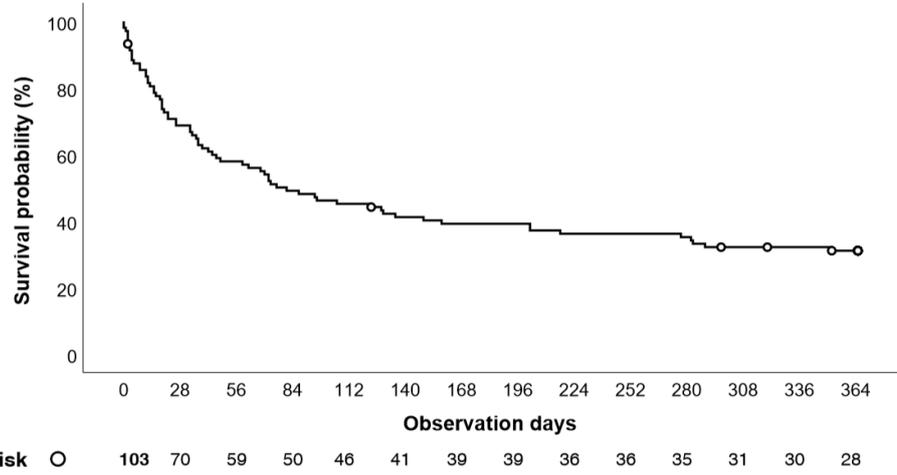
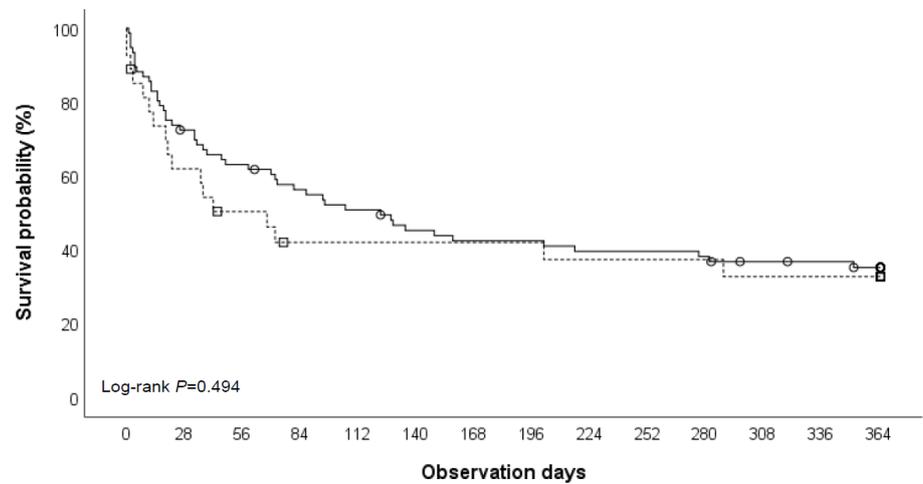


Figure 2

A) One-year-survival-probability of patients diagnosed with aspergillosis (*Patients were censored on their last know survival status day, represented by open circles. Patients with unknown outcome (n=5) were considered as dead*)



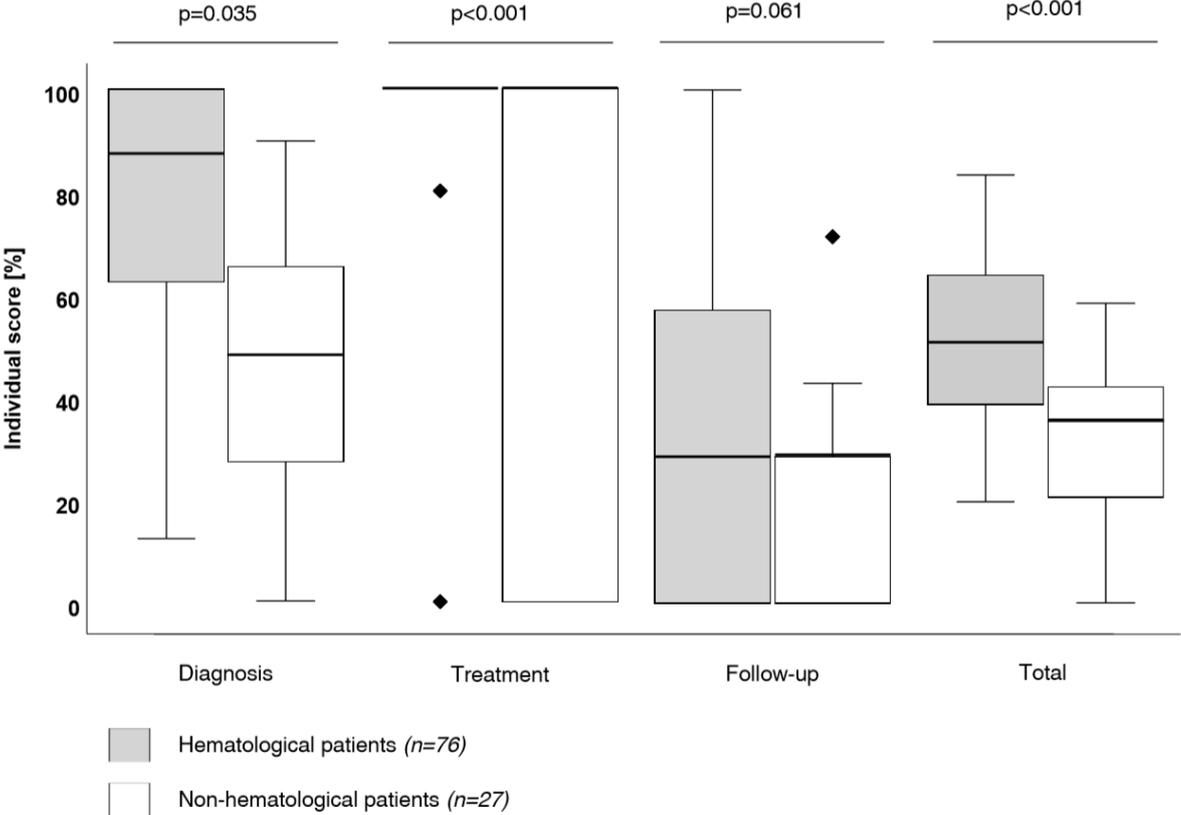
B) One-year-survival-probability of patients diagnosed with aspergillosis stratified by haematological patient status (*Patients were censored on their last know survival status day, represented by open circles (haematological patients) or open squares (non-haematological patients). Patients with unknown outcome (n=5) were considered as dead*)



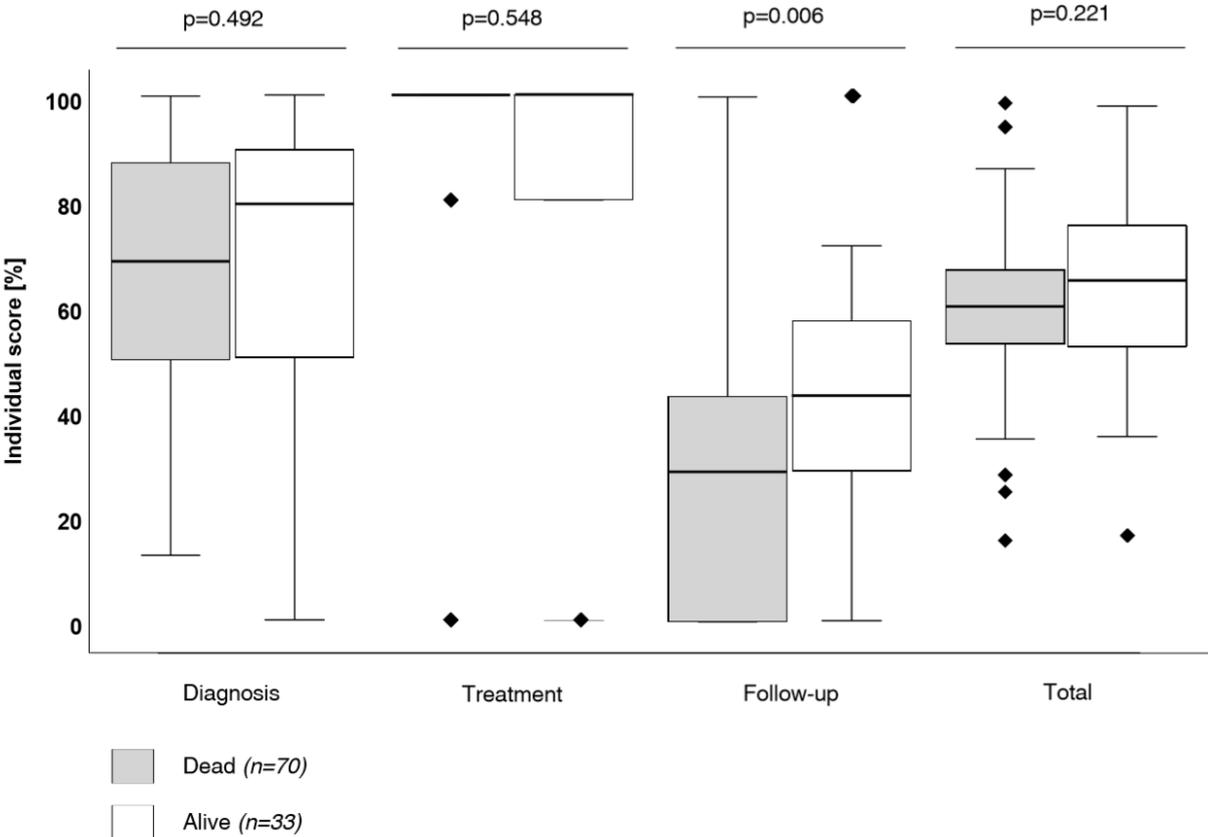
Number of patients at risk		0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364
Haematological	○	67	54	47	41	37	32	30	30	28	28	27	24	23	21
Non-haematological	□	26	16	12	9	9	9	9	9	8	8	8	7	7	7

Figure 3

A) EQUAL Aspergillus Score results stratified by haematological status. (P values calculated with Mann-Whitney U.)



B) EQUAL Aspergillus Score results stratified by outcome (survivors versus non-survivors after one year). (P values calculated with Mann-Whitney U. Outlier patients are represented by open circles. Patients with unknown outcome (n=5) were considered as dead)



4. Diskussion

Diese retrospektive Studie befasst sich mit der Qualität des klinischen Managements von 103 Patient:innen, welche aufgrund einer invasiven pulmonalen Aspergillose an der Uniklinik Köln behandelt wurden.

Die durchschnittliche Inzidenz von IPAs im Rahmen der Studie betrug 1,1 Erkrankungsfälle auf 1000 Krankenhausaufnahmen. Sie stellte sich über den erfassten Zeitraum (2015 bis 2018) konstant dar.

Die demografischen Einflussgrößen ähnelten weitestgehend denen vorheriger Studien. Das mediane Alter lag bei 58,0 Jahren im Vergleich zu 57,6 in anderen internationalen Studien^{13,36} und war somit geringfügig höher.

Dies könnte hinweisend dafür sein, dass sich ein Anstieg der IPAs nicht nur auf die steigende Anzahl immunsupprimierter Personen zurückführen lässt, sondern gegebenenfalls auch auf das steigende Durchschnittsalter und der damit natürlicherweise einhergehenden zunehmenden Morbidität des Patientenkollektivs.

Bekanntermaßen treten IPAs in der Regel bei stark immunsupprimierten Patient:innen auf. Dies spiegelt sich auch in unserer Kohorte wider. Mit 73,8% hatte der Großteil der Patient:innen eine hämatologische Grunderkrankung, hierunter am häufigsten Lymphome, AML, CLL und ALL (in absteigender Reihenfolge). Die meisten Patient:innen waren zum Zeitpunkt der IPA-Diagnose neutropen und fast alle (94,7%) hatten zu einem vorherigen Zeitpunkt eine antineoplastische Therapie erhalten. Fünf dieser Patient:innen wurden mit Ibrutinib behandelt, welches bereits in vorherigen Studien mit IPAs in Verbindung gebracht wurde.¹⁸

Der weitaus kleinere Teil (27 Patient:innen) der Kohorte wies keine hämatologische Grunderkrankung, jedoch andere bekannte Risikofaktoren^{4,13,37} wie immunsuppressive Therapien im Rahmen einer Organtransplantation, chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen oder solider Tumorerkrankungen auf. Außerdem waren drei Patient:innen - jeweils im Rahmen eines ARDS bei Influenzapneumonie - invasiv beatmet worden. Bisher zählt das ARDS noch nicht zu den durch die EORTC/MSG definierten Risikofaktoren.³³ Neuere Studien konnten jedoch belegen, dass sowohl eine schwere Influenza als auch SARS-CoV-2 Infektionen mit einhergehendem ARDS und respiratorischer Insuffizienz als wichtige Risikofaktoren für IPA einzustufen sind.¹⁹⁻²⁴

Bei zwei weiteren Personen ließ sich kein eindeutiger bisher beschriebener Risikofaktor ausmachen. Bei beiden dieser Fälle wurde die IPA postmortal im Rahmen der Autopsie festgestellt und ist somit als *proven* IPA gemäß der EORTC Kriterien einzustufen. Beide Patient:innen hatten zuvor eine mehrwöchige intensivmedizinische Versorgung erhalten. Auch eine solche Behandlung führt zu einer Immunsuppression und könnte somit aus klinischer Sicht ebenfalls einen für IPA prädisponierenden Faktor darstellen.

Insgesamt lag die Mortalität in unserer Kohorte mit 46,0% und 59,0% etwas höher als in vorherigen Studien.^{13,15} Die behandelnden Ärzt:innen sahen jedoch bei nur circa 11% der Todesfälle tatsächlich die vorliegende pulmonale Aspergillose als Haupttodesursache an. Dies lässt vermuten, dass die höhere Gesamtmortalität sich insbesondere auf patientenbezogene Unterschiede in den Studienpopulationen zurückführen lässt. Ein unterschiedliches Design der Studien (große klinische Studien im Vergleich zur retrospektiven Datenerhebung im realen Setting) könnte dies begünstigt haben.

Zwischen hämatologisch Grunderkrankten und nicht hämatologisch Grunderkrankten zeigte sich einzig in den ersten 10 Tagen nach der Diagnose ein Unterschied in Bezug auf die Mortalität. Mit einer Mortalität von 22.2% im Vergleich zu 13.2% starben Patient:innen ohne hämatologische Grunderkrankung während dieses Zeitraums etwas früher.

Anhand der mit dem EQUAL Score erhobenen Punkte ließ sich bei der Diagnostik eine hohe Leitlinienkonformität für den Unterpunkt der mikrobiologischen Untersuchungen, bis hin zur Identifikation der Spezies, feststellen.

Eine Resistenztestung hingegen erfolgte nur bei 65,0% (n=26) aller IPA Fälle mit positiver *Aspergillus* Kultur (n=40). Aufgrund der wachsenden Anzahl Azol-resistenter *Aspergillus* Spezies wird der Resistenztestung jedoch eine zunehmend wichtige Rolle zugeschrieben. Die Testung sollte infolgedessen, wenn immer möglich, durchgeführt werden.¹³

Die direkte Mikroskopie des BAL-Sekrets wurde bei nur 48 Patient:innen (46.6%) durchgeführt. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese erst seit Anfang 2017 als diagnostisches Mittel in der Uniklinik Köln etabliert ist. Ab diesem Zeitpunkt war die Quote der Durchführung mit 70.6% bei den 68 berücksichtigten Personen deutlich höher, sodass auch hier von einer guten Leitlinienadhärenz ausgegangen werden kann.

Ein Thorax-CT nach 72 Stunden anhaltendem Fieber erhielten 86,8% der hämatologisch Grunderkrankten. Im Vergleich dazu erfolgte nur bei 59,3% der Patient:innen in der „non-haematology group“ ein primäres Thorax-CT. Möglicherweise lässt sich dies auf das Fehlen einer klar definierten Indikation zur Durchführung eines CTs in dieser Gruppe zurückführen.

Hinsichtlich des Score-Unterpunkts "Therapie" konnten wir an unserer Klinik eine meist leitlinienkonforme Therapie der IPA beobachten (73.8%). Die Grunderkrankung und die laufenden Therapien bei IPA-Erkrankten wirken sich häufig auf Absorption, Verteilung, Metabolismus und Clearance der Antimykotika aus.³⁸ Dadurch kann es individuell zu deutlich variierenden, das heißt teilweise nicht ausreichend hohen Plasmakonzentrationen kommen. Eine Therapie mit Voriconazol ohne TDM wird daher als unterlegen eingestuft. Zehn Patient:innen hatten diese weniger geeignete Therapie mit Voriconazol ohne TDM erhalten.¹² Acht Patient:innen wurden nicht antimykotisch therapiert, ursächlich hierfür waren Therapiekonzepte mit palliativem Ansatz oder erst postmortal gestellte Diagnosen.

Bei den Patient:innen in der *haematology group* erfolgte im Follow-Up insgesamt häufiger eine radiologische Verlaufskontrolle als in der *non-haematology group*. Als möglicher Grund hierfür könnte eine umfangreichere Erfahrung hämatologischer Fachärzt:innen im Umgang mit IPAs infrage kommen. Außerdem ist zu bedenken, dass die Sterberate in der *non-haematology group* in den ersten Tagen nach Diagnosestellung etwas höher war. Dies könnte ebenfalls zu einer insgesamt geringeren Punktzahl beigetragen haben.

Die erreichte Gesamtpunktzahl war im Median bei den hämatologischen Patient:innen signifikant höher (Median: 15.0 Punkte, IQR: 13.0–18.0) als bei den nicht-hämatologischen Patient:innen (Median: 12.0 Punkte, IQR: 9.0–14.0) ($P < 0.001$).

Bereits vor sechs Jahren wurde in der Uniklinik Köln ein Behandlungspfad zum Management von IPAs eingeführt. In der Kombination mit regulären Fortbildungen der Behandler:innen scheint dieser Behandlungspfad bei Betrachtung der hier vorliegenden Ergebnisse ein suffizientes leitlinienadhärentes Management der IPAs bei hämatologischen Patient:innen zu gewährleisten.

Unter Berücksichtigung des deutlich selteneren Auftretens von IPAs bei nicht hämatologisch Grunderkrankten erscheinen hier Fortbildungen für behandelnde Ärzt:innen als sinnvoll, nach Möglichkeit aber immer ergänzt durch infektiologische Konsile. Laut Studien verfügt nur eine sehr geringe Anzahl an Ärzt:innen - sogar unter den Infektiologen - über ausreichende einschlägige Expertise, wodurch es teils zur Fixierung auf virale und bakterielle Infektionen und folglich zum Übersehen relevanter Pilzinfektionen kommt.^{39,40} Wie bereits für andere seltene Infektions- und insbesondere invasive Pilzkrankungen gezeigt wurde, kann durch infektiologische Konsile die Mortalität deutlich gesenkt werden.^{41,42} An der Uniklinik Köln wurde ein solcher infektiologischer Konsildienst bereits vor mehr als 10 Jahren etabliert und wird von sämtlichen Disziplinen der Klinik genutzt.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass bei den Überlebenden (Überlebensrate gemessen nach einem Jahr) eine höhere Leitlinienadhärenz (median score 16.0, IQR: 12.0–18.0) als bei den verstorbenen Personen (Median 14.0 Punkte, IQR: 12.0–16.0) vorliegt. Ähnliche Trends konnten anhand des EQUAL Candida⁴³ und des EQUAL Mucormycosis Scores⁴⁴ jeweils für invasive Candida- beziehungsweise Mucor-Infektionen gezeigt werden.

Eine Korrelation zwischen höherer Punktzahl und einem höheren Gesamtüberleben konnte bisher jedoch nur bei der Evaluation des EQUAL Candida Scores festgestellt werden.⁴⁵ In zukünftigen größeren Studien sollte dies daher auch für den EQUAL Aspergillosis Score evaluiert werden.

Invasive Pilzkrankungen sind nach wie vor sehr seltene Erkrankungen. Wie die aktuellen Entwicklungen hinsichtlich eines vermehrten Auftretens invasiver Pilzinfektionen zeigen, nimmt ihre Bedeutung jedoch zu. Zum einen wird dies direkt durch einen Anstieg von

Infektionen durch Mykosen auf Intensivstationen und die Zunahme von Sepsis-Fällen, hierunter anteilig steigende Zahlen invasiver Mykosen, verdeutlicht. Zum anderen kommt hinzu, dass durch die raschen Therapiefortschritte in der Hämatologie und Onkologie sowie in der Transplantationsmedizin die Zahl der Risikopatient:innen steigt und mutmaßlich weiter steigen wird. Die hohe Aktualität des Themas wird abschließend durch die Entwicklungen im Rahmen der COVID-19 Pandemie beleuchtet. Hier sind beispielsweise die Mukormykose-Epidemie auf dem indischen Subkontinent und die weltweit zusätzlich steigenden IPA-Fallzahlen auf Intensivstationen im Laufe der COVID-19 Pandemie zu nennen. Nicht nur neue Therapieansätze, sondern vor allem auch die Optimierung bestehender Therapie-Empfehlungen spielen deshalb eine große Rolle. Unsere Studie leistet hierzu einen relevanten Beitrag.

Während bereits in der Vergangenheit gezeigt wurde, dass - primär bei viralen pulmonalen Infektionen - Sekundärinfektionen mit Schimmelpilzen zu komplizierten Verläufen führen können⁴⁶, scheint nun auch COVID-19 ein ebenso relevantes Risiko für IFD darzustellen. Insbesondere bei Influenza-Infektionen mit einhergehendem ARDS wurde von einer IPA (IAPA)-Inzidenz von 19% berichtet.¹⁹ Vermutlich ist dies auf eine Begünstigung der Pilzvermehrung durch Vorschädigung des Epithels und eine Dysregulation des Immunsystems zurückzuführen.^{19,47}

Bei schwer verlaufender SARS-CoV-2 Erkrankung wurde seit März 2020 zunehmend von invasiven pulmonalen Pilzinfektionen, vor allem der IPA, berichtet.⁴⁸ Studien zeigen CAPA-Inzidenzen von bis zu 35% bei maschinell beatmeten ICU Patient:innen.⁴⁹

Unterstrichen wird die Relevanz der CAPA durch die zusätzlich erhöhte Mortalität der Erkrankten (57,9%) im Vergleich zu jenen ohne invasive Mykose (31%).⁵⁰

Ähnlich wie im Falle der IAPA werden auch bei der CAPA immunologische Prozesse als Grundlage vermutet. So führt das SARS-CoV-2-Virus im Zuge der Zielzellinvasion zur Freisetzung sogenannter *danger associated molecular patterns* (DAMPs). Diese induzieren nach Erkennung durch das angeborene Immunsystem eine Immunreaktion mit einhergehender Entzündungsreaktion und Schädigung des pulmonalen Epithels.^{24,51} Weiterhin könnte eine dysregulierte Immunantwort mit Überaktivierung des Immunsystems und fehlgesteuerten T-Lymphozyten durch die Bildung einer hoch permissiv entzündlich veränderten Umgebung die Entwicklung pulmonaler Pilzkrankungen begünstigen.²⁴

Auch bei der CAPA stellt die Diagnostik eine große Herausforderung dar. Vor allem die Gewinnung optimaler Proben von Material aus den Atemwegen ist hier zusätzlich erschwert, da sowohl BAL als auch Biopsien bei COVID-19 Patient:innen aufgrund der hohen Infektionsgefahr durch Aerosolbildung, häufig gemieden werden.⁵²

Die Diagnostik gestaltet sich umso komplexer bedingt durch die Ähnlichkeit von CAPA und ARDS bei COVID-19 in Bezug auf die klinischen und radiologischen Befunde.^{53,54}

Damit eine CAPA möglichst rechtzeitig festgestellt wird, gibt es Empfehlungen, bei Intensivpatient:innen mit schwer verlaufendem COVID-19 bereits bei anhaltend schlechtem Zustand auch ohne klaren Hinweis auf eine IPA ein Aspergillus-Screening durchzuführen.⁵⁵

Wie bereits für die IPA bekannt, konnte auch bei der CAPA gezeigt werden, dass der rechtzeitige Beginn einer adäquaten Therapie entscheidend für die Prognose ist. In der hierzu bisher einzigen prospektiven Studie wurde dies nochmals bestätigt. Es zeigte sich bei Patient:innen, die eine suffiziente antimykotische Therapie erhielten, eine deutlich geringere Mortalität (47.1%) im Vergleich zu jenen, die inadäquat behandelt wurden. Von den letztgenannten überlebte kein Einziger.⁵⁰

Auch in Bezug auf die optimale Therapie werden die Behandler vor große Herausforderungen gestellt. Die Gabe des Erstlinien-Antimykotikums Voriconazol stellt sich aufgrund der Metabolisierung und der geringen therapeutischen Breite, insbesondere auch im Hinblick auf die intensivmedizinisch praktizierte Polypharmakotherapie, als ungünstig dar.⁵⁶⁻⁵⁸

Liposomales Amphotericin B hingegen weist deutlich weniger Medikamenteninteraktionen auf und wird daher im intensivmedizinischen Setting als eigentliches alternativ-Antimykotikum empfohlen.⁵⁹ Eine wichtige Nebenwirkung dieser Substanz ist jedoch die Nephrotoxizität. In Kombination mit dem nephrotropen SARS-CoV-2-Virus könnte dies die Nierenfunktion zusätzlich verschlechtern.^{60,61} Als möglicherweise überlegene Alternative kommt bei CAPA Patient:innen daher das Antimykotikum Isavuconazol infrage.⁴⁸ Auch dieses verfügt im Vergleich zu Voriconazol über eine günstigere Pharmakokinetik.⁶²

Zusammenfassend wird einmal mehr deutlich, dass ein strukturiertes Vorgehen bei der Diagnostik sowie Behandlung der IPA unerlässlich ist. Im Fall der CAPA kommen, wie beschrieben, noch zusätzlich erschwerende Faktoren hinzu. Daraus folgt, dass schnellstmöglich auch für diese spezielle Manifestationsform individuell angepasste klare Definitionen und gegebenenfalls Leitfäden erarbeitet werden müssen. Diese sollten zum Ziel haben, den Behandler:innen einen systematischen Zugang zu diesem komplexen Krankheitsbild zu ermöglichen.

Als klinische Studie weist auch die vorliegende Untersuchung eine Reihe von Limitationen auf. Während die retrospektive Datenerhebung mit Nachteilen einhergeht, spiegeln die hier gesammelten Daten andererseits ein realitätsnahes Szenario wider, sodass trotzdem von einer guten Repräsentativität und somit einer guten Übertragbarkeit auf die klinische Realität ausgegangen werden kann.

Da wir den Score zum ersten Mal an Daten von Patient:innen getestet haben, konnten auch hier einige Schwächen identifiziert werden. Wie im vorangehenden Teil beschrieben, wäre es

möglicherweise sinnvoll, im Unterpunkt "Diagnostik" eine Unterscheidung zwischen hämatologisch und nicht hämatologisch Grunderkrankten zu integrieren.

In Bezug auf Therapie und Follow-up kommt es zu niedrigeren Punktzahlen bei Patient:innen mit gutem Therapieansprechen, da bei diesen häufig das dritte Follow-up-CT entfällt. Die Unterscheidung zwischen regressiven oder progressiven CT-Befunden könnte hier in Zukunft sinnvoll sein.

Die Feststellung, dass sich der EQUAL Score besser bei hämatologisch Grunderkrankten anwenden lässt, unterstreicht einmal mehr das Fehlen zuverlässiger Definitionen für IPA bei nicht hämatologisch Grunderkrankten. Der Score wurde anhand der aktuell geltenden Leitlinien erstellt, welche sich bereits seit einiger Zeit mit dieser Problematik auseinandersetzen.²²⁻²⁴

Die Ergebnisse unserer Studie könnten helfen, neue Ansätze zu erarbeiten, um anhand der Auswertung reeller klinischer Daten verschiedener klinischer Subgruppen bessere Falldefinitionen zu erarbeiten.

Ein aktualisierter EQUAL Aspergillus Score sollte unter Diagnostik und Follow-up die aktuellen Erkenntnisse bezüglich nicht hämatologischer Patientengruppen enthalten, welche derzeit auf internationaler Ebene Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion sind.²¹

Der Score ermöglicht die Evaluation der Leitlinienadhärenz. Jedoch ist er nur bei Patient:innen mit kurativem Therapieziel anzuwenden und nicht im palliativen Setting.

Während eine adäquate therapeutische Versorgung im vorliegenden Patient:innenkollektiv festgestellt werden konnte, bleibt bezüglich der Unterpunkte Diagnostik und Follow-up noch eine bessere Leitlinienadhärenz zu wünschen. Um dieses Ziel zu erreichen, wären unter anderem die bereits erwähnten infektiologischen Konsile ein möglicher Verbesserungsansatz. In der Gesamtschau bleibt es ungewiss, inwieweit eine bessere Leitlinienadhärenz auch die Prognose von IPA Patient:innen verbessern könnte. Zukünftig könnten hier umfangreichere prospektive Studien einen Erkenntnisgewinn fördern.

5. Literaturverzeichnis

1. Gago S, Denning DW, Bowyer P. Pathophysiological aspects of *Aspergillus* colonization in disease. *Med Mycol* 2019; **57**(Supplement 2): S219-s27.
2. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010; **50**(8): 1091-100.
3. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010; **95**(4): 644-50.
4. Steinbach WJ, Marr KA, Anaissie EJ, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *J Infect* 2012; **65**(5): 453-64.
5. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; **48**(3): 265-73.
6. Balajee SA, Houbraken J, Verweij PE, et al. *Aspergillus* species identification in the clinical setting. *Stud Mycol* 2007; **59**: 39-46.
7. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007; **67**(11): 1567-601.
8. Rivera A, Hohl T, Pamer EG. Immune responses to *Aspergillus fumigatus* infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; **12**(1 Suppl 1): 47-9.
9. Paulussen C, Hallsworth JE, Álvarez-Pérez S, et al. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microb Biotechnol* 2017; **10**(2): 296-322.
10. Dagenais TRT, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clinical microbiology reviews* 2009; **22**(3): 447-65.
11. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Sheppard DC. Antifungal Prophylaxis. In: Cornely OA, Hoenigl M, eds. *Infection Management in Hematology*. Cham: Springer International Publishing; 2021: 23-36.
12. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; **24** Suppl 1: e1-e38.
13. Koehler P, Hamprecht A, Bader O, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study. *Int J Antimicrob Agents* 2017; **49**(2): 218-23.
14. Barreto JN, Beach CL, Wolf RC, et al. The incidence of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes receiving primary antifungal prophylaxis with voriconazole. *Am J Hematol* 2013; **88**(4): 283-8.
15. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; **91**(8): 1068-75.
16. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis* 2007; **45**(9): 1161-70.
17. Caira M, Candoni A, Verga L, et al. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). *Haematologica* 2015; **100**(2): 284-92.
18. Fürstenau M, Simon F, Cornely OA, et al. Invasive Aspergillosis in Patients Treated With Ibrutinib. *Hemasphere* 2020; **4**(2): e309.
19. Schauwvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(10): 782-92.
20. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med* 2020; **46**(8): 1524-35.

21. Bassetti M, Scudeller L, Giacobbe DR, et al. Developing definitions for invasive fungal diseases in critically ill adult patients in intensive care units. Protocol of the FUNgal infections Definitions in ICU patients (FUNDICU) project. *Mycoses* 2019; **62**(4): 310-9.
22. Koehler P, Bassetti M, Kochanek M, Shimabukuro-Vornhagen A, Cornely OA. Intensive care management of influenza-associated pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2019; **25**(12): 1501-9.
23. Bassetti M, Giacobbe DR, Grecchi C, Rebuffi C, Zuccaro V, Scudeller L. Performance of existing definitions and tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in critically ill, adult patients: A systematic review with qualitative evidence synthesis. *J Infect* 2020; **81**(1): 131-46.
24. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment. *J Fungi (Basel)* 2020; **6**(2).
25. Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, et al. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses* 2013; **56**(6): 638-45.
26. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996; **23**(3): 608-15.
27. Hope WW, Petraitis V, Petraitiene R, Aghamolla T, Bacher J, Walsh TJ. The initial 96 hours of invasive pulmonary aspergillosis: histopathology, comparative kinetics of galactomannan and (1->3) β -d-glucan and consequences of delayed antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**(11): 4879-86.
28. Nucci M, Nouér SA, Cappone D, Anaissie E. Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients: an opportunity to improve the outcome. *Haematologica* 2013; **98**(11): 1657-60.
29. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; **356**(4): 348-59.
30. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; **356**(4): 335-47.
31. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2018; **97**(2): 197-207.
32. Muñoz P, Fernández-Cruz A. Antimicrobial Stewardship. In: Cornely OA, Hoenigl M, eds. *Infection Management in Hematology*. Cham: Springer International Publishing; 2021: 125-46.
33. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2019.
34. Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; **34**(1): 7-14.
35. Cornely OA, Koehler P, Arenz D, S CM. EQUAL Aspergillosis Score 2018: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of the clinical management of invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2018; **61**(11): 833-6.
36. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, et al. Performance of galactomannan, beta-d-glucan, Aspergillus lateral-flow device, conventional culture, and PCR tests with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2014; **52**(6): 2039-45.
37. Koehler P, Salmanton-García J, Gräfe SK, et al. Baseline predictors influencing the prognosis of invasive aspergillosis in adults. *Mycoses* 2019; **62**(8): 651-8.
38. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**(1): 24-34.
39. Rodrigues ML, Nosanchuk JD. Fungal diseases as neglected pathogens: A wake-up call to public health officials. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; **14**(2): e0007964.
40. Rodrigues ML, Albuquerque PC. Searching for a change: The need for increased support for public health and research on fungal diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; **12**(6): e0006479.

41. Lagrou K, Van Wijngaerden E. Infectious disease consultation lowers candidaemia mortality. *Lancet Infect Dis* 2019; **19**(12): 1270-2.
42. Mejia-Chew C, O'Halloran JA, Olsen MA, et al. Effect of infectious disease consultation on mortality and treatment of patients with candida bloodstream infections: a retrospective, cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019; **19**(12): 1336-44.
43. Mellinghoff SC, Hartmann P, Cornely FB, et al. Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; **37**(8): 1563-71.
44. Koehler P, Mellinghoff SC, Stemler J, et al. Quantifying guideline adherence in mucormycosis management using the EQUAL score. *Mycoses* 2020; **63**(4): 343-51.
45. Huang HY, Lu PL, Wang YL, Chen TC, Chang K, Lin SY. Usefulness of EQUAL Candida scores for predicting outcomes in patients with candidemia: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2020.
46. White PL, Parr C, Barnes RA. Predicting Invasive Aspergillosis in Hematology Patients by Combining Clinical and Genetic Risk Factors with Early Diagnostic Biomarkers. *J Clin Microbiol* 2018; **56**(1).
47. Wauters J, Baar I, Meersseman P, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med* 2012; **38**(11): 1761-8.
48. Hoenigl M. Invasive Fungal Disease complicating COVID-19: when it rains it pours. *Clin Infect Dis* 2020.
49. Rutsaert L, Steinfort N, Van Hunsel T, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Intensive Care* 2020; **10**(1): 71.
50. White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin Infect Dis* 2020.
51. Tolle LB, Standiford TJ. Danger-associated molecular patterns (DAMPs) in acute lung injury. *J Pathol* 2013; **229**(2): 145-56.
52. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020; **27**(4): e52-e4.
53. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020; **63**(6): 528-34.
54. Verweij PE, Gangneux JP, Bassetti M, et al. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe* 2020; **1**(2): e53-e5.
55. Mohamed A, Rogers TR, Talento AF. COVID-19 Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *J Fungi (Basel)* 2020; **6**(3).
56. Baniyadi S, Farzanegan B, Alehashem M. Important drug classes associated with potential drug-drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists. *Ann Intensive Care* 2015; **5**(1): 44.
57. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis* 2020; **7**(4): ofaa105.
58. Hoenigl M, Duettmann W, Raggam RB, et al. Potential factors for inadequate voriconazole plasma concentrations in intensive care unit patients and patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; **57**(7): 3262-7.
59. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; **63**(4): e1-e60.
60. Armstrong-James D, Koh M, Ostermann M, Cockwell P. Optimal management of acute kidney injury in critically ill patients with invasive fungal infections being treated with liposomal amphotericin B. *BMJ Case Rep* 2020; **13**(5).
61. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; **383**(6): 590-2.
62. Jenks JD, Salzer HJ, Prattes J, Krause R, Buchheidt D, Hoenigl M. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2018; **12**: 1033-44.