



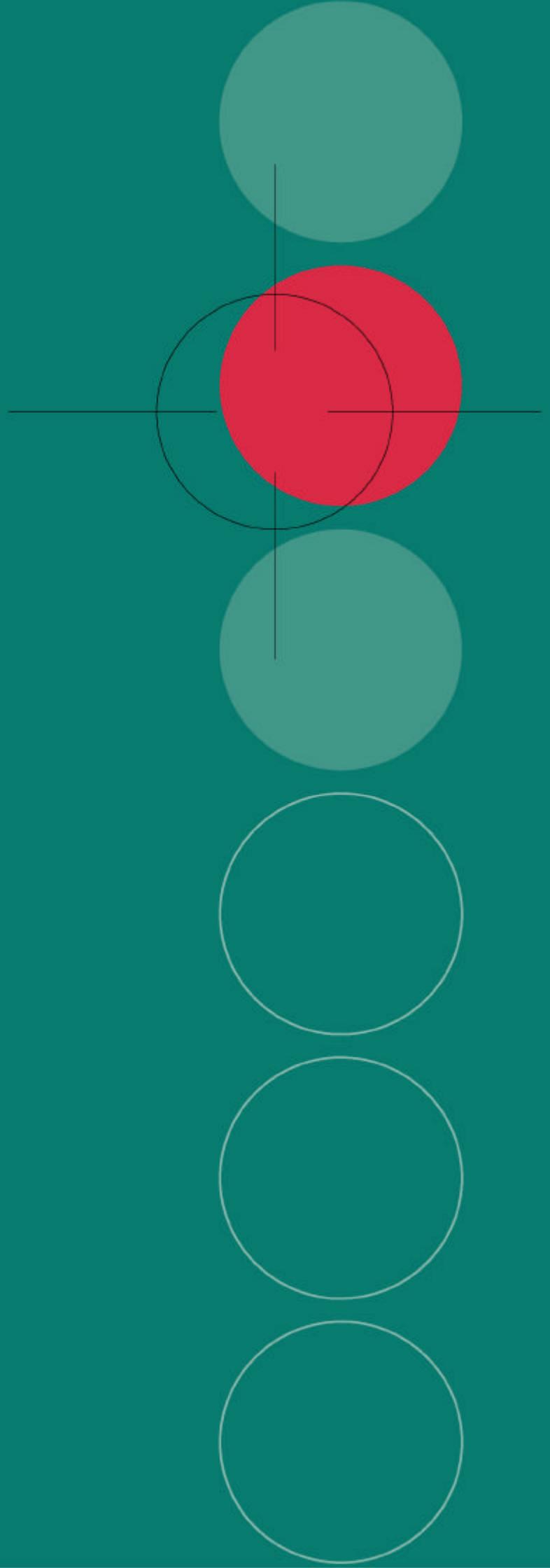
ÖSTERREICHISCHE
AKADEMIE DER
WISSENSCHAFTEN

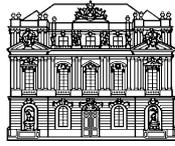


INSTITUT FÜR
TECHNIKFOLGEN-
ABSCHÄTZUNG

**ASPERGILLOSE
STAND DES WISSENS
ZU DIAGNOSE, THERAPIE,
UMWELTBEDINGUNGEN**

EIN ASSESSMENT





**ASPERGILLOSE
STAND DES WISSENS
ZU DIAGNOSE, THERAPIE,
UMWELTBEDINGUNGEN**

EIN ASSESSMENT

INSTITUT FÜR TECHNIKFOLGEN-ABSCHÄTZUNG
DER ÖSTERREICHISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

Projektleitung: Claudia Wild, Dr.phil

Projektbearbeitung: Susanna Jonas, Dr.med

Wilhelm Frank, Dr.rer.soc.oec.

Friederike Traunmüller, Dr. med

WIEN, APRIL 2001

Inhalt

Vorwort

Zusammenfassung	I
1 Einleitung	1
2 Invasive Aspergillose: Beschreibung	3
2.1 Erreger	3
2.2 Patientengruppen	3
2.3 Krankheitsbilder.....	5
2.3.1 Invasive Aspergillose	5
2.3.2 Allergisch Bronchopulmonale Aspergillose.....	6
2.3.3 Aspergillom.....	6
3 Epidemiologie der invasiven Aspergillose	7
3.1 Inzidenz	7
3.2 Letalität	8
3.3 Risikogruppen.....	9
3.4 Interpretation der epidemiologischen Maßzahlen	10
3.5 Infektionsquellen	10
3.6 Inkubationszeit.....	11
4 (Früh-)Diagnostik der Invasiven Aspergillose	13
4.1 Diagnosekriterien.....	13
4.2 Symptomatik der invasiven Aspergillose	14
4.3 Laborchemische Befunde und Blutbild.....	15
4.4 Radiologische Befunde	16
4.5 Serologische Untersuchungen.....	16
4.5.1 Nachweis von Antikörpern	17
4.5.2 Nachweis von zirkulierendem Galaktomannan/GM	17
4.5.3 Nachweis von zirkulierendem (1→3)-β-D-Glucan	18
4.5.4 Nachweis von Aspergillus-DNA mittels PCR.....	19
4.6 Mikrobiologische Untersuchung.....	20
4.7 Lungenbiopsie.....	21
5 Prophylaxe und Therapie der Invasiven Aspergillose	23
5.1 Antimykotika	23
5.1.1 Amphotericin B.....	24
5.2 Studienergebnisse und -analysen	26
5.2.1 Medikamentöse Therapie.....	27
5.2.2 Medikamentöse Prophylaxe.....	29
5.3 Zusammenfassende, kritische Überlegungen	30
6 Umweltbedingungen	33
6.1 Bautätigkeit.....	33
6.2 Witterung und Klima	34
6.3 Maßnahmen gegen aerogene Übertragung	35
7 Ökonomische Aspekte.....	39
7.1 Infektionsrisiken: Kontrolle und Management.....	39
7.2 Erhöhter Diagnoseaufwand.....	39
7.3 Therapieschemata.....	41
7.4 Kombination von Maßnahmen unter Abwägung der Kosten	44

8	Regulierung	45
8.1	Infektionskontrolle	46
8.2	Frühdagnostik	46
8.3	Therapieschemata	47
8.4	Dokumentation und weiterführende Studien	49
9	Literatur	51
Anhang		63
	Glossar	63
	Diagnosekriterien im Detail (EORTC)	65
	Aussagekraft radiologischer Befunde im Detail	66
	Grafik der Verbrauchsentwicklung in der TILAK	67
	Evidence Based Guideline: Definitionen	68
	Dokumentation der Informationsbeschaffung	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung A: Verbrauchsentwicklung TILAK	67
--	----

Übersichtsverzeichnis

Übersicht 2.2-1: Risikogruppen	4
Übersicht 2.3-1: Faktoren, die zu einem schlechten Therapieansprechen führen	6
Übersicht 3.1-1: Inzidenz der Invasiven Aspergillose bei:	8
Übersicht 3.3-1: Komorbiditätsgestützte Risikogruppensystematik	9
Übersicht 4.1-1: Diagnosekriterien für invasive Aspergillose	14
Übersicht 5.1-1: Amphotericin B Präparationen	24
Übersicht 5.1-2: Response auf Amphotericin B konv. Therapie (≥ 14 Tage), IA-Patienten	25
Übersicht 5.2-1: Cochrane Review – (Johansen/Gotzsche 2000)	27
Übersicht 6-1: Risikofaktoren für das Auftreten invasiver Aspergillosen	33
Übersicht 6.3-1: CDC-Empfehlungen zur Vermeidung und Kontrolle nosokomialer pulmonaler Aspergillosis	36
Übersicht 8.3-1: Aspergillose – Guidelines	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.5-1: Sensitivität und Spezifität des Latex-Agglutinationstests auf zirkulierendem Galaktomannan	17
Tabelle 4.5-2: Sensitivität und Spezifität des Sandwich-ELISA auf zirkulierendem Galaktomannan	18
Tabelle 4.5-3: Sensitivität und Spezifität der PCR aus Blutproben	19
Tabelle 4.5-4: Sensitivität und Spezifität der PCR aus BAL	19
Tabelle 4.6-1: Sensitivität und Spezifität mikrobiologischer Diagnostik	20
Tabelle 7.2-1: Kosten eines früh-diagnostischen Screenings	40
Tabelle 7.3-1: Verbrauch von Amphotericin B konv. und lipid-assoziiert/liposomal in drei Krankenhausträgern TILAK, KAGES, KAV	41
Tabelle 7.3-2: Therapiekosten pro Patient: Tagestherapiekosten und Gesamtkosten in ATS	43
Tabelle A: Häufigkeit typischer CT-Befunde bei gesicherter und wahrscheinlicher IPA	66

Vorwort

Assessments haben – zumindest in unserem Kulturraum – nicht das Ziel, das wissenschaftliche Fundament zur Rechtfertigung eines **Vorenthaltens medizinischer Maßnahmen mit unbestrittenem Nutzen** (= **Rationierung**) zu bilden, sondern zur Benennung jener **Interventionen**, die **ohne oder mit fragwürdigem Nutzen** erbracht werden (= **Rationalisierung**) beizutragen, bzw. Kriterien zur Bestimmung von gesichertem und fraglichem Nutzen aufzustellen.

Folgende Fragen sollen in diesem Health Technology Assessment beantwortet werden:

- Ist das medizinische Verfahren, die Intervention wirksam?
- Für wen?
- Wie stellt es sich im Vergleich zu Alternativen dar?
- Zu welchen Kosten?

Die Aufgabe dieses Assessments zur invasiven Aspergillose war es, herauszuarbeiten, was an Wissen vorhanden ist, wie immunsupprimierte Patienten vor einer invasiven Aspergillose geschützt werden können, welche früh-diagnostische Methoden, welche Therapieschemata wirksam eingesetzt werden. Die Aufgabe war es aber auch, zu benennen, was man *nicht* weiß, wo noch Unklarheit besteht, worüber keine Aussagen gemacht werden können.

Die vorliegende Studie sollte als kompakte Zusammenfassung des Stand des Wissens verstanden und gelesen werden: Dieses Assessment ist nicht nur aufgrund der Breite der Fragestellung, sondern auch aufgrund des Mangels an gesichertem Wissen sehr komplex. **Die Frage, ob die invasive Aspergillose eine – zu akzeptierende – Folge der Spitzenmedizin ist, und ob die Folgebehandlung von Sekundärerkrankungen zu jedem Preis zu rechtfertigen ist, muss auch in diesem Assessment unbeantwortet bleiben. Es handelt sich letztlich nicht um wissenschaftliche, sondern um gesellschaftspolitische Fragestellungen.**

Das Assessment kam auf Anregung der *TILAK* (Tiroler Landeskrankenanstalten GmbH) zustande, und ist *zu etwa einem Drittel von ihr finanziert*.

Bedanken möchten wir uns bei all jenen ExpertInnen, die uns für Interviews ihre Zeit und Expertise widmeten. Hier bedanken wir uns insbesondere bei jenen ExpertInnen, die dieses Assessment vor Drucklegung gelesen haben und mit Anregungen zur Seite standen:

Univ. Prof. Dr. Elisabeth Presterl, Univ.Klinik f. Innere Medizin/Infektiologie, AKH-Wien

Univ. Prof. Dr. Richard Greil, Univ.Klinik f. Innere Medizin/Hämato-Onkologie, LKH-Innsbruck

Dr. Birgit Willinger, Klinisches Institut für Hygiene: Abteilung für klinische Mikrobiologie, Univ. Wien

Dr. Cornelia Lass-Flörl, Institut für Hygiene und Sozialmedizin, Univ. Innsbruck

Die Verantwortung für den Inhalt liegt selbstverständlich ausschließlich bei den AutorInnen.

Assessment ist eine Synthese wissenschaftlicher Literatur ...

... und macht Aussagen zu gesichertem und fraglichem Nutzen von medizinischen Interventionen

das Assessment zu invasiven Aspergillose wirft wesentliche gesellschaftspolitische Fragen auf

Zusammenfassung

Fragestellung/Zielsetzung: Invasive Aspergillosen sind seltene, aber oft letal verlaufende Pilzinfektionen, von denen insb. immunsupprimierte Patienten betroffen sind. Die IA ist schwer und oft sehr spät zu diagnostizieren. In den letzten Jahren kam es weltweit im Zuge vermehrter immunsupprimierender Therapien auch zu einer Zunahme der Inzidenzen an IA und damit der Therapiekosten. Die vorliegende Studie sollte als kompakte Zusammenfassung des Standes des Wissens verstanden und gelesen werden. Es ist das Ziel des Assessments, Aussagen über „gesichertes Wissen“ in der Diagnose und Therapie der IA zu machen.

Epidemiologie: Die Aspergilloseinzidenz kann in hochspezialisierten Abteilungen der Hämatonkologie und der Transplantationmedizin bis zu 25 % betragen. Die durchschnittliche Letalität dieser invasiven Aspergillosen ist – trotz antimykotischer Therapien – sehr hoch (60-80 %). Neben der Schwere der Grunderkrankung, die mit immunsupprimierenden Therapien behandelt wird, ist die *Dauer der Neutropenie* der wesentliche Risikofaktor an IA zu erkranken. Zu den Hochrisikopatienten (Risiko >10 %) zählen Patienten mit allogener KMT (GVHD > Grad II), akuter Leukämie, Lungentransplantation oder chronisch granulomatöser Erkrankung.

(Früh-)Diagnostik: Von großer Bedeutung ist die möglichst frühzeitige Diagnose und Therapie der IA, da diese Erkrankung bei entsprechend abwehrgeschwächten Patienten auf Grund des raschen Wachstums des Erregers rasch zum Tod führt. Es existiert allerdings keine diagnostische Methode, die allein sensitiv und spezifisch genug wäre, die Diagnose der IA rechtzeitig und sicher zu stellen. Gesicherte Aspergillosen finden sich fast immer erst post mortem. Neben den Patientenrisikofaktoren gelten – unspezifische – klinische Symptome (Fieber und Husten), positive radiologische und Laborbefunde als Anlaß mit einer Arzneimitteltherapie zu beginnen. Frühdiagnosemethoden, die schon *vor* dem Auftreten klinischer Symptome Aussagen treffen können, sind wünschenswert. Neuere Methoden, wie der Antigentest ELISA und die DNA-Methode PCR scheinen eine *intensive Frührouinediagnostik* möglich zu machen. Ein Screening von 2-3x/Woche bei Hochrisikopatienten wird vermehrt vorgeschlagen.

Prophylaxe und Therapie: Amphotericin B ist die Therapie 1. Wahl seit 40 Jahren. In den letzten Jahrzehnten konnte trotz Entwicklung auch neuer Medikamente und anderer Zubereitungsformen von Amphotericin B keine entscheidende Verbesserung der *Wirksamkeit* – gemessen an Ansprechraten und Sterblichkeit – erzielt werden. Allerdings konnte die Nephrotoxizität und die zahlreichen Nebenwirkungen durch die neuen lipid-assoziierten Darreichungsformen (u. a. AmBisome®) deutlich herabgesetzt werden. Bei langdauernder Neutropenie ist die Sterblichkeit aber trotz Amphotericin B oder AmBisome® Behandlung sehr hoch.

Der Therapiebeginn mit Amphotericin B kann *prophylaktisch*, *empirisch* oder *preemptiv* erfolgen. *Prophylaktisch* bedeutet die Gabe des Antimykotikums bei einer zu erwartenden ausgeprägten langanhaltenden Neutropenie ohne Symptome zu Therapiebeginn. Die *empirische* Verabreichung erfolgt nach genauen Richtlinien beim Auftreten klinischer Symptome und nach erfolgloser Antibiotikagabe. Beim *preemptiven* Einsatz müssen festgelegte Frühdiagnosekriterien vor Therapiebeginn erfüllt sein. Aufgrund der großen Schwierigkeit der Diagnosestellung wird heute in der klinischen Praxis zumeist mit einem empirischen Therapieansatz gearbeitet. Da die klinischen Daten zur primären Prophylaxe widersprüchlich sind, wird diese allgemein nicht empfohlen.

invasive Aspergillose ist komplexe Problematik Assessment soll Klarheit zu „angemessenem“ Vorgehen geben

neutropenische Patienten tragen hohes Risiko

keine diagnostische Methode allein ist ausreichend aussagekräftig

Amphotericin B ist Therapie 1. Wahl

Therapiebeginn: prophylaktisch, empirisch oder preemptiv

**Interne und externe
Bauarbeiten sind
Infektionsquellen**

Umweltfaktoren: Risikofaktoren für verstärktes Auftreten von invasiver Aspergillose sind vor allem Renovierungs- und Bauarbeiten, aber auch interne Infektionsquellen wie Blumentöpfe und defekte Belüftungssysteme. Erhöhte Aspergillus-Sporenbelastung in der Luft kann mit Luftkeimuntersuchungen gemessen werden: gültige maximale Grenzwerte liegen nicht vor. Als Risikoumfeld für immunsupprimierte Patienten wird eine Belastung von weniger als 5 KBE/m³, als wünschenswert sogar 0,1 KBE/m³ vorgeschlagen.

Durch die Beseitigung von Infektionsquellen sowie Schutzmaßnahmen in protektiver Umgebung wie HEPA-Filter und LAF-Bereiche können Hochrisikopatienten in gewissem Ausmaß vor erhöhten Sporenbelastungen geschützt werden. Ein Restrisiko bleibt aber.

Ökonomische Aspekte: Eine ökonomische Evaluierung der IA beinhaltet eine Abschätzung der Kosten eines Infektionsrisikomanagements, eines erhöhten diagnostischen Aufwandes und verschiedener Therapieregime: Rigide Adaption und Beseitigung von Kontaminationsquellen scheinen eine kosten-effektive Investition in die Zukunft zu Verringerung der Inzidenzen zu sein. Ziel erhöhten Diagnoseaufwandes ist die Früherkennung von IA: ein erhöhter Diagnoseaufwand sollte aber in einer Veränderung des Therapiebeginns münden. Da der Verbrauch von AmBisome® – obwohl es 50-70 fach teurer wie Amphotericin B ist – in den letzten Jahren stark zugenommen hat, wird der Nutzen von AmBisome® hinterfragt: Der Nutzen von Amphotericin B wie AmBisome® wird an Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Sterblichkeit, die Kosten an Acquisitions- und Folgekosten gemessen: Amphotericin B ist kostengünstig, hat aber starke Nebenwirkungen und verursacht demzufolge auch Folgebehandlungskosten. Lipid-assoziierte Präparationen sind sehr kostspielig, aber viel besser verträglich. Beide Arzneimittel zeigen etwa gleiche Wirksamkeit und keine Unterschiede in der Sterblichkeit.

**Nutzen von AmBisome®
liegt in geringeren
Nebenwirkungen**

Aufgrund der Schwierigkeit der Diagnosestellung werden etwa 3-4 x mehr Patienten therapiert als an IA erkrankt sind. In der Pharmabudgets erregt primär die empirische Therapie mit AmBisome® als Therapie 1. Wahl Aufmerksamkeit. Wegen der großen Kosten von AmBisome® wurden abgestufte Therapieschemata entwickelt. Gesundheitsökonomisch ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns, das Monitoring der Kreatininwerte, das Potenzial einer Lebensverlängerung, aber auch die Prognose des Patienten von Bedeutung.

**Abgestufte
Therapieschemata:**

**Maßnahmen zum
koordinierten Vorgehen
und kontrolliertem
Einsatz**

Regulierung: Aus Klinischer wie ökonomischer Perspektive wird ein programmatisches Vorgehen im Management der IA vorgeschlagen. Vorgeschlagene Maßnahmen sind:

- Etablierung eines multidisziplinären Infektionskontrollteams, das gemeinsam Schutzmaßnahmen setzt und diese überwacht,
- Beginn einer routinemäßigen Frühdiagnostik bei Hochrisikopatienten – unter Dokumentation – bei verändertem Therapieansatz (preemptiv)
- Programmatisches therapeutisches Vorgehen, d. h. Entwicklung interner Richtlinien zum Einsatz der Antimykotika: Therapieansatz, Therapiebeginn, Dosierung und Begleitmedikation bei Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Therapiewechsel, Therapiedauer.

**letztendlich nicht
wissenschaftlich sondern
gesellschaftspolitische
Frage**

Die Frage, ob die invasive Aspergillose eine – zu akzeptierende – Folge der Spitzenmedizin ist, und ob die Folgebehandlung von Sekundärerkrankungen zu jedem Preis zu rechtfertigen ist, muss auch in diesem Assessment unbeantwortet bleiben. Es handelt sich letztlich nicht um wissenschaftliche, sondern um gesellschaftspolitische Fragestellungen.

I Einleitung

Invasive Aspergillosen sind seltene, aber oft letal verlaufende Pilzinfektionen, von denen insbesondere immunsupprimierte Patienten betroffen sind. Die Aspergillose ist eine Erkrankung, die nach langdauernder Neutropenie bei intensiven Chemotherapien (etwa bei akuter Leukämie) und Knochenmarkstransplantationen auftritt und zumeist in der Lunge ihren Ausgangspunkt hat. Aspergillose ist schwer und oft sehr spät zu diagnostizieren. Aufgrund der Dauer und Schwere der Grunderkrankung können die Aspergillose-Therapien nur schlechte Ansprechraten vorweisen.

Trotz großer Bemühungen hat sich – im Gegensatz zur ständigen Weiterentwicklung der Spitzenmedizin – der Therapieerfolg bei den nachgelagerten Infektionserkrankungen in den letzten vier Jahrzehnten kaum verändert. Aufgrund der immer häufigeren, intensiveren und länger-andauernden immunsupprimierenden Therapieschemata wird die Aufgabe der Prävention, Früherkennung und Therapie der invasiven Aspergillose, aber auch anderer Mykosen, zunehmend wichtiger, weil sie den Therapieerfolg der Spitzenmedizin gefährden.

Obwohl der Einsatz antifungaler Wirksubstanzen allgemein etabliert ist, wird die tatsächliche Rolle der Antimykotika doch auch hinterfragt. Gesichertes Wissen liegt dazu kaum vor. Nicht unbedeutend ist auch, dass etwa jeder zweite Patient (auch in Abhängigkeit, ob es sich um gesicherte oder vermutete Aspergillose handelt) auf die Therapie, Amphotericin B, Therapie erster Wahl bereits seit den 50er Jahren nicht anspricht. Amphotericin B ist in seinen lipiden Darreichungsformen weniger toxisch, in der Wirkung aber ähnlich und wesentlich teurer.

Die Aspergilloseinzidenz zeigt große Varianz: Sie kann in hochspezialisierten Abteilungen der Hämato-Onkologie und der Knochenmarktransplantation/KMT bis zu 25 % betragen. Die durchschnittliche Letalität dieser invasiven Aspergillosen ist sehr hoch (60-80 %) und kann sogar – trotz antifungaler Therapien – insbesondere bei KMT-Patienten auf 90-100 % ansteigen.

Wegen des ubiquitären Vorkommens – jeder von uns inhaliert etwa 40 Aspergillus Sporen/Tag – sind diese Pilzinfektionen zwar nicht gänzlich vermeidbar, aber bei entsprechenden Maßnahmen können Hochrisiko-Patienten doch weitgehend geschützt werden. Die Handhabung der Problematik hat zum einen ein erhöhtes Risikobewußtsein, zum anderen aber ein koordiniertes und programmatisches Vorgehen zur Voraussetzung: Prävention, Diagnose und Therapie betreffen unterschiedliche Professionen. Ein strategisches Vorgehen, bei dem Kliniker wie Pflegepersonal, Hygieniker wie Haustechniker zusammenarbeiten, ist wichtig.

Die invasive Aspergillose ist heute für einige Kliniken kein, für andere ein Problem. In den letzten Jahrzehnten ist eine zunehmende Häufung von Pilzinfektionen zu beobachten, die auf die steigende Zahl von Patienten mit Beeinträchtigung der Immunkompetenz zurückzuführen ist. Im Zuge vermehrter immunsupprimierender Therapien ist auch eine Zunahme der Problematik invasiver Aspergillosen und damit der Therapiekosten vorauszusehen: Die Verbreitung der haematopoetischen Stammzellentransplantation mit immer neuen Anwendungsfeldern ist dabei nicht unbedeutend.

invasive Aspergillose ist eine seltene Pilzinfektion, die schwer zu diagnostizieren und häufig trotz antimykotischer Therapie letal verläuft

trotz großer Fortschritte in der Spitzenmedizin hat sich der Therapieerfolg der IA seit 40 Jahren kaum verändert

aufgrund immer häufiger und intensiverer immunsupprimierender Therapieschemata nimmt die Inzidenz der IA weltweit zu

2 Invasive Aspergillose: Beschreibung

Die invasive Aspergillose ist eine Pilzinfektion, die vor allem bei immungeschwächten Patienten auftritt. Häufig ist primär die Lunge betroffen.

Auf Grund zunehmender medizinischer Interventionen mit begleitender immunsuppressiver Therapie, wie z. B. Knochenmarks-, Stammzell- sowie solide Organtransplantationen und dem auch zunehmenden Einsatz von Chemotherapien, Breitbandantibiotika, parenteraler Ernährung, zentralvenöser Zugänge und dem Auftreten von HIV-Infektionen kam es in den letzten Jahrzehnten zu einem Anstieg von systemischen Pilzinfektionen in diesen prädisponierten Patientengruppen.

Aspergillus- und Candidaspezies verursachen mehr als 90 % aller invasiven Pilzinfektionen. Weltweit wird das Vorkommen von invasiver Aspergillose auf nur einige tausend Fälle pro Jahr geschätzt. Die Krankheit selbst ist jedoch schwerwiegend. Die invasive Aspergillose zählt zu den häufigsten Todesursachen an hämato-onkologischen Abteilungen und Transplantationszentren. Die durchschnittliche Letalität beträgt 50 %; bei Knochenmarkstransplantierten und nicht therapierten Patienten bis zu 100 %. Die invasive Aspergillose betrifft z. B. 10-25 % der Leukämiepatienten, von denen trotz Therapie 80-90 % versterben (Latgé 1999, Denning 1998).

IA betrifft immunsupprimierte hämato-onkologische und Transplantations-Patienten ...

... und gehört da zu den häufigsten Todesursachen

2.1 Erreger

Aspergillus fumigatus ist der häufigste Erreger und ist für ca. 90 % der invasiven Aspergillosen verantwortlich. Weitere wichtige Erreger sind Aspergillus terreus, Aspergillus flavus und Aspergillus niger.

Aspergillen sind Fadenpilze und kommen ubiquitär vor. Die Infektion erfolgt meist exogen über die Atemluft. Die Sporen können auf Grund ihrer Kleinheit bis in die Lungenalveolen vordringen. Allerdings treten auch invasive Infektionen an anderen inneren und äußeren Körperoberflächen z. B. nach chirurgischen Eingriffen und bei liegenden zentralvenösen Kathetern auf. Die Inkubationszeit ist unterschiedlich. Nosokomiale invasive Aspergillosen werden mit erhöhter Sporenbelastung in der Umgebung in Zusammenhang gebracht. Aspergillus-Sporen kommen im Spital gehäuft in ungefilterter Luft, Belüftungssystemen, Nahrungsmitteln (z. B. Gewürze, Pfeffer), Topfpflanzen und Teppichen sowie während Bauarbeiten vor (Denning 1998, Willinger/Aspöck 1998).

Aspergillen sind Fadenpilze, die meist eingeatmet werden: Sie sind auf erhöhte Sporenbelastung in der Umgebung zurückzuführen

2.2 Patientengruppen

Neutropenische Patienten haben ein erhöhtes Risiko, an systemischen Pilzinfektionen zu erkranken. Das Ausmaß und die Dauer der Neutropenie korrelieren mit dem Auftreten invasiver Aspergillosen.

Das größte Risiko an einer invasiven Aspergillose zu erkranken, tragen Patienten mit einer Neutropenie $<500/\text{mm}^3$ bzw. $<100/\text{mm}^3$, die länger als 12 Tage andauert (Latgé 1999). Das sind folgende Patientengruppen:

langdauernde Neutropenie ist der wichtigste Risikofaktor

- Allogene Knochenmarkstransplantatempfänger mit langer Neutropenie oder Kortikosteroidbehandlung wegen einer Abstoßungsreaktion (GVHD)
- Autologe Knochenmarkstransplantatempfänger oder andere Organtransplantierte mit einer länger als 2 Wochen dauernden Neutropenie
- Patienten mit akuter Leukämie oder Lymphomen unter Chemotherapie
- Patienten mit aplastischen Anämien und langen Neutropenien
- Patienten mit vorhergehender invasiver Aspergillose im Hinblick auf eine neuerliche Chemotherapie bzw. Knochenmarkstransplantation
- Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion.

die Patienten sind in ihrer natürlichen Abwehr eingeschränkt

Bei Patienten nach allogener Knochenmarkstransplantation besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen Dauer und Schwere der Neutropenie und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Infektionen durch Viren, Bakterien und Pilze. Bei Patienten nach soliden Organtransplantationen hängt das Auftreten invasiver Pilzinfektionen von der Art des betroffenen Organes ab. Zum Beispiel sind Lungen- und Lebertransplantierte häufiger gefährdet, Pilzinfektionen zu akquirieren. Besonders bei Lungentransplantierten ist eine Zytomegalievirus-Infektion ein zusätzlicher Risikofaktor. Hinzu kommen der Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten und die eingeschränkte natürliche Abwehr. Speziell in der Phase, in der eine GVHD auftreten kann, besteht nochmals das Risiko an einer invasiven Pilzinfektion zu erkranken.

Übersicht 2.2-1: Risikogruppen

zu den Hochrisikopatienten gehören: Allogene Knochenmarkstransplantierte Leukämie-Kranke Lungentransplantierte	Hohes Risiko >10 %	Allogene KMT (GVHD > Grad II) Akute myeloische Leukämie (ungeschützte Umgebung) Lungentransplantation Chronisch granulomatöse Erkrankung
	Moderates Risiko 1-10 %	AIDS Leber-, Herz-, Pankreastransplantation Akute myeloische Leukämie (geschützte Umgebung) Allogene KMT (ohne GVHD oder Grad I) Autologe KMT Intensivpflege ohne Steroide Schweres kombiniertes Immunmangelsyndrom Lymphom Schwere Verbrennung (>30 %)
	Niedriges Risiko <1 %	Systemischer Lupus erythematodes (mit Prednisolon) Diabetes mellitus Alkoholismus Kortikosteroidbehandlung Behandlung solider Tumore Intensivpflege Agammaglobulinaemie Nierentransplantation Grippe Malaria Chirurgie in kontaminierter Raumluft Schweres Trauma
	Vernachlässigbares Risiko	Gesundheit Hospitalisierung ohne Neutropenie oder Kortikosteroidbehandlung oder andere Risikobedingungen

Quelle: nach Verweij/Denning 1997

Zu den weiteren Risikogruppen zählen Patienten mit unterschiedlich veränderter Immunantwort wie z. B. Frühgeborene, Diabetiker, Patienten mit granulomatösen Erkrankungen. Gefährdet sind auch Patienten nach Verbrennungen und schweren Unfällen. Zusätzlich prädisponierende Faktoren sind immunsuppressive Therapien, Kortikosteroidbehandlungen und immunmodulierende Virusinfektionen (z. B. CMV), (Lortholary/Dupont 1997, Latgé 1999, Lipp 2000).

2.3 Krankheitsbilder

Die Einteilung in Krankheitsbilder kann nach Infektionsort, Ausmaß und Art des Pilzwachstums vorgenommen werden. All diese Faktoren sind von der Immunlage des betroffenen Patienten abhängig.

Allergische Erkrankungen (Sinusitis, Asthma, Alveolitis) treten bei gehäufelter Exposition gegenüber Pilzsporen auf, und können durch Vermeidung gebessert werden. Im Gegensatz dazu kommt es bei invasiver Aspergillose, ABPA und Aspergillom zu einem Pilzwachstum im Körper. Bei der Mehrheit der Patienten (80-90 %) liegt eine pulmonale invasive Aspergillose vor. Bei den am meisten immunsupprimierten Patienten schreitet die Krankheit nach dem Auftreten von klinischen Symptomen rasch voran (7-14 Tage bis zum Tod). Im Gegensatz dazu kommt es bei weniger immunkomprimierten Patienten, wie z. B. bei Diabetikern zu langsamen Krankheitsverläufen (Denning 1998, Latgé 1999).

Aspergillus-Sporen manifestieren sich in unterschiedlichen Krankheitsbildern:

2.3.1 Invasive Aspergillose

Einteilung nach Latgé 1999:

- Akute oder chronische pulmonale invasive Aspergillose
- Tracheobronchitis und obstruktive Bronchitis
- Akute invasive Rhinosinusitis
- Dissemination (z. B.: Gehirn, Niere, Herz, Haut, Auge).

die pulmonale invasive Aspergillose ist die häufigste Form der IA

Quantitative und funktionelle Defekte der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten sind Schlüsselrisikofaktoren für das Auftreten einer invasiven Aspergillose (Dixon/Walsh 1996).

Husten, Fieber und Atemnot sind frühe klinische Symptome der *akuten pulmonalen invasiven Aspergillose*. Bei der pulmonalen Aspergillose kommt es auch zu einem invasiven Wachstum in Blutgefäßen, daher können Hämoptysen entstehen. Die Prognose einer *lokalen* Erkrankung ist jedoch besser, als die einer *diffusen*.

Invasive Pilzinfektionen haben bei Knochenmarkstransplantierten zwei *Risiko-perioden*, zuerst bei der initialen, langanhaltenden Neutropenie und später bei einer eventuellen GVHD oder Zytomegalievirus-Infektion (Sepkowitz 2000).

Für den Krankheitsverlauf ist das Wiederaansteigen der neutrophilen Granulozyten außerordentlich wichtig (Kullberg/de Pauw 1999)!

Die selten vorkommende *chronisch invasive pulmonale Aspergillose* tritt bei AIDS-Patienten, Diabetikern, Alkoholikern und unter Kortisontherapie auf.

Die *Tracheobronchitis* tritt häufiger bei AIDS-Patienten und Lungentransplantierten auf. Komplikationen sind Verschuß der Atemwege, Perforation der Trachea und Dissemination. Die Diagnose wird mittels Bronchoskopie (Biopsie, Mikroskopie, Kultur) gestellt.

weitere Infektionen treten an der Luftröhre, den Nasennebenhöhlen, auf der Haut etc. auf

Bei der *invasiven Aspergillus-Sinusitis* unterscheiden wir akute und chronische Formen. Klinische Symptome sind Kopfschmerzen, Nasenbluten, Husten und Fieber. Sie kann der einzige Infektionsherd sein. Außerdem kann es zur lokalen Ausbreitung kommen. Patienten mit chronischer Sinusitis weisen häufig keine immunkompromittierende Faktoren auf. So kann z. B. nach kieferchirurgische Eingriffen eine invasive Aspergillose auftreten.

Kutane Aspergillosen treten meist bei neutropenischen Patienten an der Einstichstelle von intravenösen Kathetern auf. Aspergillusinfektionen sind eine Ursache für invasive Pilzdermatitiden bei Frühgeborenen und Kindern mit AIDS. Aspergillusinfektion können auch nach Verbrennungen auftreten.

**die zerebrale
Aspergillose verläuft
zu 95 % letal**

Im Rahmen einer *Dissemination* kann es zur Manifestation einer *zerebralen Aspergillose* kommen. Die Letalität liegt bei über 95 % (Denning 1998).

Das neuerliche Auftreten einer invasiven Aspergillose auch nach Monaten, insb. bei Patienten mit vielen Chemotherapiezyklen liegt bei 30 % und hat eine Letalitätsrate von 80 %. Daher wird eine Sekundärprophylaxe empfohlen (Groll in Kauffman 1999).

Übersicht 2.3-1: Faktoren, die zu einem schlechten Therapieansprechen führen

Leukämierückfall
 Fortbestehende Neutropenie
 Keine Reduktion der Immunsuppression
 Diffuse pulmonale Aspergillose
 Hämoptysen
 Verzögerter Therapiebeginn
 Niedrige Dosierung von Amphotericin B während einer Neutropenie
 Niedrige Itrakonazolspiegel
 Keine sekundäre Prophylaxe bei neuerlicher Neutropenie
 Histologisch verifizierte Gefässinvasion

Quelle: Denning 1996

2.3.2 Allergisch Bronchopulmonale Aspergillose

**ABPA und Aspergillom
werden bei nicht
immungeschwächten
Patienten beobachtet**

Die Allergisch Bronchopulmonale Aspergillose/ABPA kommt bei Patienten mit atopischem Asthma oder zystischer Fibrose vor. ABPA präsentiert sich klinisch als Bronchialasthma mit vorübergehenden Lungeninfiltraten. Die Diagnose ist schwierig zu stellen. Die Therapie wird mit Kortison durchgeführt. Bei unbehandelten Patienten kann sich eine Lungenfibrose ausbilden (Latgé 1999).

2.3.3 Aspergillom

Beim Aspergillom kommt es zu nicht invasivem Pilzwachstum in vorbestehenden Lungenhohlräumen, verursacht z. B. durch Tuberkulose. Dies war früher die „klassische“ Form der Aspergillose. Symptome können Hämoptysen sein. Die Diagnose wird radiologisch gestellt.

Aspergillom und ABPA werden bei immunkompetenten Patienten beobachtet (Latgé 1999).

3 Epidemiologie der invasiven Aspergillose

Um die Epidemiologie zu beschreiben, sind vorab einige grundsätzliche Bemerkungen zur invasiven Aspergillose voranzustellen, die mit der Art der Erkrankung in Zusammenhang stehen und für epidemiologische Beschreibungen relativierende Besonderheiten aufweisen:

- Es wurden in der Literatur keine auf die Bevölkerung bezogenen Erkrankungshäufigkeiten gefunden.
- In der Literatur finden sich ausschließlich wissenschaftliche Arbeiten, die institutionsspezifische Inzidenzen bzw. Prävalenzen angeben.
- Institutionen sind oftmals hochspezifische Abteilungen mit bestimmten Therapiespektren.
- Die Dokumentation in Krankenanstalten ist für Einschätzungen nicht verwertbar (ICD-117.3).
- Es dominieren lokale Ausbrüche, oftmals in Cluster.
- Die Methoden der Statistik sind aufgrund der geringen Fallzahl als „low-risk-disease“ in hohem Masse unzuverlässig. Folglich variieren Kennzahlen beträchtlich.
- Keine Untersuchung kann als repräsentativ für eine Bevölkerung betrachtet werden.
- Lokale Gegebenheiten (krankenhauspezifische Faktoren) dominieren die Epidemiologie.

Paton (1997) weist explizit auf die mit der Dokumentation verbundene Unterrepräsentanz hin, die mehrere Gründe hat: einerseits wird diese Krankheit aufgrund des raschen Todes unterschätzt und andererseits mit einer Fülle von Krankheiten mit ähnlichem klinischen Verlauf aufgrund unzureichender Differentialdiagnose verwechselt.

Folglich sind bei einem internationalen Vergleich die Inzidenz bzw. Prävalenz in einem beträchtlichen Ausmaß von der Autopsierate eines Landes (oder einer Institution) abhängig!

Angaben zu IA Inzidenzen beziehen sich auf hochspezialisierte Abteilungen in Institutionen und nicht auf die Gesamtbevölkerung

IA Inzidenzangaben sind in einem beträchtlichen Ausmaß von der Autopsierate der Institution abhängig

3.1 Inzidenz

Die Inzidenzrate der invasiven Aspergillose ist in den letzten zwei Jahrzehnten beträchtlich angestiegen und trotz aller diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen ist der Ausgang oft tödlich. Aus diesem Grund liegt bei der Kontrolle der invasiven Aspergillose das Hauptaugenmerk auf präventiven Maßnahmen und ein verstärktes Bemühen um das Verständnis dieser Erkrankung und ihrer Epidemiologie (VandenBergh et. al. 1999).

die IA Inzidenz steigt weltweit ...

Übersicht 3.1-1: Inzidenz der Invasiven Aspergillose bei:

**... und betrifft vor allem
immunsupprimierte
Patientengruppen mit
unterschiedlichem Risiko
an IA zu erkranken**

Herz- und Lungen- bzw. Lungentransplantationen	19-26 %
Chronisch granulomatösen Erkrankungen	25-40 %
Akuten Leukämien	5-24 %
Allogenen Knochenmarkstransplantationen/KMT	4-9 %
Autologen Knochenmarkstransplantationen/KMT ohne Zytokine	0,5-6 %
AIDS	0-12 %
Lebertransplantationen	1,5-10 %
Herz- und Nierentransplantationen	0,5-10 %
Schwerer kombinierter Immundefizienz	3,5 %
Verbrennungen	1-7 %
Systemischem Lupus erythematodes	1 %
Autologen Knochenmarkstransplantationen/KMT mit Zytokinen	<1 %

Quelle: Denning 1998

Literaturzitate

Bei Lebertransplantierten wurde eine Inzidenz von 20 Prozent festgestellt (Singh et. al. 1999).

Eine retrospektive Analyse von Patienten dreier Jahre einer internen Abteilung mit der Diagnose invasive Aspergillose wies folgende Ursachen auf (20 Patienten): 45 % hatten eine hämatologische maligne Erkrankung, 20 % erhielten Kortikosteroide, 25 % litten unter Neutropenie, 15 % hatten keinerlei Immunsuppression. 17 Patienten (85 %) starben innerhalb von 14 Tagen, obwohl 12 von diesen eine entsprechende antimykotische Therapie erhielten (Rivero Marcotegui et. al. 2000).

In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde bei Patienten, die einer Chemotherapie unterzogen wurden, eine Inidenz von 6,8 % festgestellt (13 Fälle). Die Lunge war in 92 % der Fälle das hauptsächlich betroffene Organ der invasive Aspergillose (Groll et. al. 1999).

In einer deutschen Universitätsklinik wurde anhand von knapp 1.200 Autopsiebefunden im Zuge eines Vier-Jahres Reviews von Todesfällen in vier Prozent eine invasive Aspergillose als generelle Todesursache festgestellt (Vogesser et. al 1999).

3.2 Letalität

**unbehandelte Patienten
überleben die IA nicht**

Die Letalität (Gestorbene bezogen auf Erkrankte) beträgt bei der invasiven Aspergillose je nach Art der Ursache und Behandlung bis zu 100 % bei unbehandelten retrospektiv recherchierten Studienkontrollgruppen (Barnes et. al. 1999). Denning (1996) verweist auf eine Serie von Untersuchungen bei Risikopatienten, bei denen eine rohe Letalitätsrate von 86, 66 und 99 Prozent – trotz antimykotischer Therapien – festzustellen war.

Weiters wurde darin festgestellt, dass in diesen Studien kein unbehandelter Patient überlebte!

3.3 Risikogruppen

Die Aspergillose ist eine opportunistische Infektionskrankheit, die folglich in einer Reihe von sehr unterschiedlichen Risikogruppen auftritt. Zunächst sind Patienten zu den Risikogruppen zu zählen, bei denen eine positive Inzidenzdichte verzeichnet wird. Als Hauptursachen für invasive Aspergillose wurde in einer systematischen Case-finding-Studie mit 595 Resultaten bei Patterson et. al (2000) vor allem die folgenden Patientengruppen genannt:

- Patienten nach Knochenmarkstransplantationen
- Personen mit hämatologisch malignen Erkrankungen (z. B. Leukämie)
- Patienten nach Transplantation solider Organe
- AIDS-Patienten
- Personen mit Lungenerkrankungen.

Zu den Patienten mit erhöhtem Risiko zählen auch solche mit rheumatischen Erkrankungen, dabei wieder vor allem jene, die eine hohe Dosis an intravenösen immunsuppressiven Wirkstoffen erhalten (Garett et. al. 1999).

Die Heterogenität der Risikogruppen und die damit zusammenhängende Variabilität der Inzidenz in der Literatur zieht nach sich, dass eine Änderung der Bezugsgröße der unter Risiko stehenden Patientengruppe für eine Einschätzung des Gefahrenpotenzials nützlich erscheint: Als eine opportunistische Infektionskrankheit ist ihre Auftretenswahrscheinlichkeit stark von der Immunkompetenz einer Person abhängig. Einer generellen infektionsepidemiologischen Überlegung folgend sind daher alle Zustände, Maßnahmen oder Therapien mitentscheidend, die die Immunkompetenz beeinträchtigen. Die starke Koinzidenz der Neutropenie ist für eine Ableitung der Risikogruppen hilfreich und bedeutsam.

Die längerdauernde Neutropenie kann als Hauptursache für eine invasive Aspergillose betrachtet werden. Betrachtet man die Gruppe von Risikopatienten nach der die Aspergillose begleitenden Komorbidität Neutropenie (Herbrecht et al. 1992), so ergibt sich daraus ebenfalls eine Klassifikation von Risikogruppen. Diese Verminderung der neutrophilen Granulozytenzahl im Blut führt oft zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen durch Bakterien, Viren und Pilze.

Übersicht 3.3-1: Komorbiditätsgestützte Risikogruppensystematik

Medizinische Hauptgründe einer auftretenden Neutropenie:

- Verminderte Produktion (zytostatische Medikamente, vererbte oder angeborene Erkrankungen, Knochenmarkserkrankungen, Vitamin B12 oder Folsäure-Mangel)
- Vermehrte Ablagerung in den marginalen Speichern mit späterer Blut-rückverteilung (bei Autoimmunerkrankungen, SLE, rheumatoide Arthritis, Erkrankungen mit Splenomegalie, wie Malaria, Sarkoidose, aber auch Aktivierung des Komplementsystems bei vielen entzündlichen Erkrankungen. Auch ein extrakorporaler Blutkreislauf, wie z. B. der Hämodialyse,...)
- Erhöhter Verbrauch (v. a. bei akuten bakteriellen Infektionen)
- Beschleunigter Zellumsatz

Quelle: MSD-Manual zu Infektionskrankheiten

Neutropenie
d. h die Verminderung der neutrophilen Granulozytenzahl im Blut führt zu erhöhter Anfälligkeit gegenüber Infektionen

verschiedene
Medikamente, z. B.
Zytostatika verursachen
Neutropenie

Die häufigste Ursache der Neutropenie aus der interventionellen Perspektive ist eine medikamenteninduzierte Minderproduktion, vor allem bedingt durch Zytostatika, thyreostatische Medikation, Phenothiazine, Antikonvulsiva, Penicillin, Sulfonamide. Bei einigen Zytostatika (z. B. Alkylanzien) stellt die Neutropenie eine vorhersehbare Nebenwirkung dar. Bei anderen Medikamenten ist die Neutropenie durch eine Idiosynkrasie bedingt und folglich nicht vorhersehbar sowie dosis- und therapiedauerabhängig (MSD-Manual).

3.4 Interpretation der epidemiologischen Maßzahlen

Zunahme aggressiver Chemotherapien und Transplantationen, aber auch erhöhtes Problembewußtsein bedingen Inzidenz Anstieg

Manuel/Kibbler (1998) führen den Anstieg bei den Erkrankungshäufigkeiten auf eine Verbreitung von aggressiven Chemotherapien gegen Krebs, die Ausweitung von Organtransplantationsprogrammen und die sich verstärkende AIDS-Epidemie zurück. Betrachtet man die publizierten Kenngrößen in einem epidemiologischen Modell, so wären für die Erklärung und Abschätzung des Erkrankungspotenzials auch folgende Faktoren maßgeblich:

- Zunahme von Risikopatienten (absolut),
- Zunahme von immunsupprimierenden Therapieformen,
- Lebenszeitverlängerung von Patienten „at-risk“ (z. B. Transplantierte, AIDS-Patienten, onkologische Patienten),
- Verbesserte bzw. spezifischere Diagnostik (diagnostic bias),
- Erhöhtes Problembewusstsein (detection bias).

3.5 Infektionsquellen

Bautätigkeit, Wegführung etc. verursachen im Krankenhaus erworbene IA, ...

Bei einer Studie von Loo et. al. (1996), die einen Krankenhausumbau evaluierte, zeigte sich zeitlich vor den beabsichtigten Baumaßnahmen eine Inzidenz von 3,18 auf 1.000 Patientenrisikotage in einer Abteilung für Leukämie und Knochenmarktransplantationen. Während der Umbaumaßnahmen stieg die Inzidenz dramatisch auf 9,88 pro 1.000 Patientenrisikotagen an. Nachdem Maßnahmen zur Infektionskontrolle gesetzt wurden, sank diese wieder rund auf das Maß vor der Umbautätigkeit (genau: 2,91 pro 1.000 Patientenrisikotage). Von den Autoren wird auf die bedeutsame Rolle von baubegleitenden Infektionskontrollmaßnahmen hingewiesen.

Bei Patienten auf einer Abteilung für Leukämie- bzw. Knochenmarktransplantation betrug das relative Risiko für eine bestätigte invasive Aspergillose 3,7. Risikofaktor war der Umstand, in einem Raum gelegen zu sein, der nahe einer Gangtüre zu einem Treppenhaus war. Weitere signifikante Risikofaktoren konnten nicht gefunden werden (Thio et. al. 2000).

Patterson et. al. (1997) berichten von 24 Fällen von invasiver Aspergillose, die im Zuge eines Monitorings während eines Krankenhausbaus einer detaillierteren Analyse der Infektionsquellen unterzogen wurden. Es zeigte sich, dass nur 7 der 24 Fälle eine krankenhausbedingte (nosokomiale) Infektion aufwiesen, während 17 Fälle eine bevölkerungsbezogene (mitgebrachte) Infektion zeigten.

... aber auch bei Schutzmaßnahmen verbleibt Restrisiko

Auch bei Einhaltung sämtlicher hygienischer Standards und strenger Präventionsmaßnahmen kann ein vollständiges Verebben der Infektionsfälle mit invasiver Aspergillose bei Patienten mit Knochenmarktransplantation nicht verhindert werden (Iwen, 1993). Ein Restrisiko bleibt somit bestehen.

3.6 Inkubationszeit

Die Aussagen zur Inkubationszeit sind widersprüchlich: Die mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion/PCR gescreenten Patienten wiesen bei einer neu diagnostizierten invasiven Aspergillose die ersten klinischen Zeichen nach nur einem Tag auf (Median 2 Tage, Spanne von 1-23 Tage) (Hebart et. al., 2000). Wald et. al. (1997) wiesen in einer Studie mit Knochenmarktransplantierten nach, dass bei einer gestiegenen Inzidenz von 5,7 auf 11,2 Prozent während der Studie (2.496 Patienten) der Erkrankungszeitpunkt zweigipfelig war, und zwar um den 16ten und um den 96sten Tage nach der Transplantation. Es sind aber auch längere Inkubationszeiten beschrieben, im Extremfall sogar 3 Monate.

In Anbetracht der grossen Zahl von Unsicherheiten bei der Prognose, den unverlässlichen Zahlenangaben der österreichischen Diagnosestatistik und der heterogenen und zugleich unscharf abgrenzbaren Risikogruppen wird von einem Versuch, die Anzahl der Risikopatienten auf der Ebene Österreichs zu ermitteln, Abstand genommen. Maßnahmen, die aufgrund dieser Darstellung abzuleiten sind, betreffen die jeweilige Krankenanstalt. Folglich sind die Patientengruppen auf ihren stationären Aufenthaltsort (Abteilung) zuzurechnen und die für die Infektionskontrolle maßgeblichen Schritte vor Ort unabhängig eines österreichweiten Gefährdungspotenzials empfehlenswert.

**die in Österreich
vorhandene (öffentlichen)
Dokumentation läßt
keine allgemeinen
Aussagen zu Anzahl der
(Hoch-)Risikopatienten
zu**

4 (Früh-)Diagnostik der Invasiven Aspergillose

Die invasive Aspergillose muss in den überwiegenden Fällen als schwere Komplikation der medizinischen Behandlung einer zugrundeliegenden malignen Erkrankung oder Organtransplantation aufgefasst werden, und ist mit hoher Letalität behaftet. Der möglichst frühzeitigen Diagnose und Therapie der Aspergillose kommt höchste Bedeutung zu, da diese Erkrankung bei entsprechend abwehrgeschwächten Patienten auf Grund des schnellen Wachstums des Erregers und seiner bevorzugten Invasion in Blutgefäße rasch fortschreitet (Stevens et al. 2000).

frühe Diagnosestellung und Therapiebeginn ist Voraussetzung für möglichen Therapieerfolg ...

Bereits vor mehr als 20 Jahren wurde ein klarer Zusammenhang zwischen einer möglichst frühzeitigen Diagnose der Aspergillose und dem Erfolg der daraufhin eingeleiteten antimykotischen Therapie bei Hochrisikopatienten beschrieben (Aisner et al. 1977). Zahlreiche weitere Autoren bestätigten diese Ergebnisse in retrospektiven Analysen und aus der Beobachtung des eigenen Krankengutes.

Die Notwendigkeit einer raschen Diagnosestellung als eine der wesentlichen Voraussetzungen für das Überleben des Patienten mit invasiver Aspergillose steht heute außer Zweifel.

... und damit für das Überleben

Literaturzitate

In einer retrospektiven Auswertung der Krankengeschichten von 32 Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung und invasiver Aspergillose wurde ein signifikanter Anstieg der Letalität von 41 % auf 90 % festgestellt, wenn später als 10 Tage nach Auftreten der Pneumonie die Diagnose gestellt und die antimykotische Therapie begonnen worden war (von Eiff et al. 1995).

Bei 36 febrilen neutropenischen Patienten mit maligner hämatologischer Grunderkrankung und gesicherter invasiver pulmonaler Aspergillose konnte retrospektiv gezeigt werden, dass eine Reduktion der Zeit vom ersten Auftreten klinischer Symptome bis zur Diagnosestellung von 7 ± 5.5 auf 1.9 ± 1.5 Tage eine signifikante Änderung der Sterberate von 50 % auf 17 % zur Folge hatte (Caillot et al. 1997).

Bei 25 Intensivpatienten mit histologisch bzw. mikrobiologisch gesicherter oder hochsuspekter Aspergillose wurde die Diagnose erst $17 (\pm 12)$ Tage nach Auftreten der ersten klinischen Symptome gestellt. Nur 2 Patienten überlebten (Janssen et al. 1996).

4.1 Diagnosekriterien

Bis heute herrscht Einigkeit über die Schwierigkeit, die Diagnose der invasiven Aspergillose rechtzeitig und sicher zu stellen. Es existiert keine diagnostische Methode, die universell anwendbar und allein sensitiv und spezifisch genug wäre (Denning 1998). Nach wie vor basiert die Diagnose meist auf mehreren Einzelbefunden, die unter Einbeziehung des individuellen Risikos und der klinischen Symptome des Patienten bewertet werden müssen. In bis zu 30 % der Fälle wird die Diagnose erst post mortem – im Rahmen histologischer Befunde – gestellt (Denning 2000).

keine diagnostische Methode allein hat ausreichend Aussagekraft ...

... Diagnosestellung basiert auf mehreren Einzelbefunden:

Folgende diagnostische Kriterien wurden von der EORTC „invasive fungal infections co-operative group“ (European Organization for Research on Treatment of Cancer) und der NIAID „mycoses study group“ (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA) gemeinsam erarbeitet (detailliert im Anhang) und finden im Wesentlichen auch in neueren Studien Anwendung bei der Definition von Patientenkollektiven (Denning/Latgé 1999, Ascioğlu et al. 1999). Unterschieden wird zwischen möglichen, wahrscheinlichen und gesicherten invasiven Aspergillosen. Nachgewiesene invasive Aspergillose findet sich fast immer erst post mortem.

Übersicht 4.1-1: Diagnosekriterien für invasive Aspergillose

es wird zwischen „gesicherter“, „wahrscheinlicher“ und „möglicher IA“ unterschieden	Erfüllte Bedingungen	Stärke der Diagnose
	Patientenrisikofaktoren klinische Symptome (positive) Labor-/radiologische Befunde positive Kultur bei Gewebsprobe	gesicherte IA
	Patientenrisikofaktoren, klinische Symptome, (positive) Labor-/radiologische Befunde	wahrscheinliche IA
	Patientenrisikofaktoren, klinische Symptome oder positive) Labor-/radiologische Befunde	mögliche IA

Quelle: Ostrosky-Zeichner/Rex 2000 nach Ascioğlu et al. 1999

Die Einbeziehung von Patienten der diagnostischen Kategorie „mögliche invasive Aspergillose“ wird für klinische Studien zu antimykotischen Therapien *nicht* empfohlen!

4.2 Symptomatik der invasiven Aspergillose

die klinische Symptomatik der IA ist unspezifisch und nicht klar abgrenzbar von anderen Erkrankungen der Atemwege: ...

Die Symptomatik der invasiven Pilzinfektionen ist uncharakteristisch und unterscheidet sich nicht von der bakterieller oder viraler Erkrankungen der Atemwege und des Zentralnervensystems/ZNS. Aus diesem Grund stellen klinische Symptome lediglich untergeordnete Kriterien in der Diagnostik der invasiven Aspergillose dar. Vor allem bei stark immunsupprimierten Patienten kann eine bereits fortgeschrittene Infektion ohne oder mit nur milden Symptomen eintreten (Denning 1998). Das Auftreten von Fieber und Beschwerden von Seiten des Respirationstraktes oder des ZNS ist jedoch ein wichtiges Signal, das an eine infektiöse Komplikation überhaupt erst denken und eine gezielte Diagnostik einleiten lässt.

Die wichtigsten Symptome der invasiven pulmonalen Aspergillose sind:

... Husten, ev. Fieber, Brustschmerzen können auftreten

- Husten
- Fieber über 38°C, auch unter Antibiotika Therapie
- Brustschmerzen
- Atemnot
- Hämoptysen.

Analog dazu kommt es bei der durch die Aspergillose hervorgerufenen invasiven Rhinosinusitis zu Schmerzen im Kopfbereich und ev. Nasenbluten. Die Symptome der zerebralen Aspergillose sind stark abhängig vom betroffenen

Areal des Gehirnes und vom Fehlen oder Vorhandensein einer meningealen Mitbeteiligung. Die klinische Symptomatik ist unspezifisch und nicht klar abgrenzbar von anderen Erkrankungen der Atemwege. Husten scheint das am konstantesten vorkommende Symptom zu sein. Hämoptysen stellen eine unmittelbar lebensbedrohliche Komplikation dar, die unter Umständen zu einer Notoperation zwingt (Pagano et al. 1995).

Literaturzitate

25-33 % der Patienten mit akuter invasiver pulmonaler Aspergillose haben initial keine dieser Erkrankung zuordenbaren Symptome. Vor allem mit Kortikosteroiden behandelte Patienten haben häufig kein Fieber. Gelegentlich kommt es zum Entstehen eines Pneumothorax mit typischerweise plötzlich auftretendem Brustschmerz und Atemnot (Denning 1998).

Die klinischen Symptome einer invasiven pulmonalen Aspergillose unterscheiden sich nicht von denen anderer fungaler Pneumonien, z. B. Candida-Pneumonie. Bei der physikalischen Krankenuntersuchung fehlen oft die Zeichen der Pneumonie (von Eiff et al. 1995).

Die Symptome der chronischen Form der invasiven pulmonalen Aspergillose, die bei relativ immunkompetenten Patienten (AIDS, chronische Granulomatose, Diabetes mellitus, Alkoholkrankheit, Kortikosteroidtherapie) auftritt, bestehen oft schon Wochen oder Monate vor der Diagnosestellung und ähneln denen beim Aspergillom: chronischer, produktiver Husten, spärliche Hämoptysen, subfebrile Temperaturen und Gewichtsverlust (Denning 1998).

Die seltene kutane Aspergillose ist eine Manifestation bei hämatogener Dissemination des Erregers. Die Hautläsionen können einzeln oder multipel auftreten und entstehen am häufigsten an den Extremitäten. Nach anfänglicher Rötung entsteht eine zentrale Ulzeration mit erhabenem Randwall in der Hautläsion entsprechend einer Infarzierung an dieser Stelle (Denning 1998, Stevens et al. 2000).

**Brustschmerzen,
Atemnot**

4.3 Laborchemische Befunde und Blutbild

Die Angaben der Laborbefunde bei invasiver Aspergillose beschränken sich in den meisten Studien auf die Zahl der Leukozyten im Blut. Diese ist entweder erniedrigt (wichtigster Risikofaktor) oder (bereits wieder) im Normbereich. Typischerweise ist das Fibrinogen als Vertreter der Entzündungsparameter der Akut-Phase erhöht (Denning 1998, Caillot et al. 1997). Dem gegenüber ist der Wert eines weiteren Entzündungsproteins im Serum, des c-reaktiven Proteins (CRP), als Marker für invasive Pilzinfektionen umstritten, wenngleich es ebenfalls häufig in erhöhter Konzentration gemessen wird (Denning 1998).

Die laborchemische und zytologische Untersuchung des Liquors bei cerebraler Aspergillose ist meist unergiebig. Nur bei meningealer Beteiligung findet man eine erhöhte Zellzahl (Lymphozyten), erhöhte Proteinkonzentration und erniedrigte Glukosekonzentration im Liquor (Denning 1997).

**laborchemische Befunde
sind unergiebig**

4.4 Radiologische Befunde

Konventionelles Röntgenbild der Lunge: Die Veränderungen im konventionellen Röntgenbild sind vor allem im Frühstadium der invasiven Aspergillose variabel und unspezifisch. Meist handelt es sich um multiple uni- oder bilaterale noduläre Verschattungen, erst bei Progression kann es zu Kavitationen und keilförmigen basalen Konsolidierungsarealen kommen. In einem nicht unbeachtlichen Teil der Fälle wird nach Auftreten klinischer Symptome zunächst noch ein normaler nativ-radiologischer Befund erhoben (Kuhlman et al. 1985, Graham et al. 1991, Logan et al. 1994).

computertomografischer Befund trägt wesentlich zur Diagnosestellung ...

Computertomografie/CT: Computertomografisch erkennbare Veränderungen an der Lunge gehen oft den Veränderungen im konventionellen Röntgenbild voraus (von Eiff et al. 1995, Stevens et al. 2000). Folgende Befunde werden als Hinweis auf eine invasive pulmonale Aspergillose gewertet (Kuhlman et al. 1985, von Eiff et al. 1995, Caillot et al. 1997, Stevens et al. 2000, vgl. auch Anhang):

1. „halo sign“: noduläre Läsion mit umgebender Zone von geringerer Strahlendichte, entsprechend einem ischämischen Areal mit umgebendem Ödem oder Blutung
2. multiple noduläre Läsionen, von denen sich eine größer und prominenter darstellt, ev. mit Kavitation
3. keilförmige, segmentale Konsolidierung oder Atelektase
4. „air crescent sign“: Luftsichel in der Peripherie eines Lungenherdes, die durch Organisation und Kontraktion infarzierten Gewebes entsteht; dieses Zeichen tritt erst später im Krankheitsverlauf auf und setzt die Rekonstitution der Neutrophilenfunktion voraus (Kuhlman et al. 1985).

Es können typische CT bzw. MR-Befunde bei einer zerebralen Aspergillose erhoben werden (Boes et al. 1994, vgl. Anhang).

... für eine „wahrscheinliche“ IA bei

Ein typischer computertomografischer Befund stellt auf Grund der hohen diagnostischen Sensitivität ein wesentliches Diagnosekriterium für das wahrscheinliche Vorliegen einer invasiven Aspergillose dar und ist zusätzlich besonders hilfreich für die genaue Lokalisation einer am besten geeigneten Biopsiestelle oder im Fall der Lunge des Areals, von dem die Gewinnung einer bronchoalveolären Lavage/BAL am aussichtsreichsten scheint (Denning et al. 1997).

4.5 Serologische Untersuchungen

serologische Untersuchungen zeigen unterschiedliche Ergebnisse:

Folgende serologische Untersuchungsmethoden wurden für die Diagnostik der invasiven Aspergillose entwickelt und geprüft:

- Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen Pilzantigene
- Nachweis von zirkulierendem Galaktomannan (Zellwandbestandteil des Pilzes)
- Nachweis von zirkulierendem (1→3)-β-D-Glucan (Zellwandbestandteil des Pilzes)
- Nachweis von Aspergillus-DNA durch Polymerase Chain Reaction (PCR).

4.5.1 Nachweis von Antikörpern

Die frühere Anwendung von Immunoprecipitation, Immunodiffusion und Gegen-immunelektrophorese zum Nachweis spezifischer Antikörper gegen Aspergillus-Antigene wurde auf Grund inkonstanter und enttäuschender Ergebnisse weitgehend verlassen (Bodey/Vartivarian 1989). Auch der Hämagglutinationstest (Aspergillus-HA-test[®], Innogenetics) konnte die Erwartungen nicht erfüllen. Die Sensitivität ist nur gering (von Eiff et al. 1995). Vor allem in der Hochrisikogruppe der Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung liegt oft eine gestörte Antikörperbildung vor. Bei Patienten nach Transplantation solider Organe konnte ein Anstieg spezifischer Antikörper erst später im Krankheitsverlauf nachgewiesen werden (Tomee et al. 1996). Allenfalls für die Diagnose der seltenen chronisch-invasiven Aspergillose bei nur gering immunosupprimierten Patienten könnte der Hämagglutinationstest nützlich sein (Denning 1998).

Test zum Nachweis von Antikörpern konnte Erwartungen nicht erfüllen

4.5.2 Nachweis von zirkulierendem Galaktomannan/GM

Galaktomannan, ein Polysaccharid aus der Zellwand des Pilzes gelangt während der Ausbreitung des Erregers im Gewebe in kleinen Mengen in den Blutkreislauf und kann daher mit verschiedenen Methoden im Serum, aber auch in Harn, bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit/BAL und Liquor nachgewiesen werden. Die gebräuchlichsten kommerziell erhältlichen Tests, die auch in zahlreichen Studien evaluiert wurden, sind der Latex-Agglutinationstest (Pastorex Aspergillus[®], BioRad SPD) und der Sandwich-ELISA (Platelia Aspergillus[®], BioRad SPD). Beide Tests arbeiten mit monoklonalen Rattenantikörpern, die spezifisch gegen Galaktomannan gerichtet sind. Allerdings dienen diese Antikörper beim Sandwich-ELISA sowohl zum Binden als auch zum Entdecken des Antigens. Dadurch können noch Galaktomannankonzentrationen in der Größenordnung von 1-5 ng/ml nachgewiesen werden (Stynen et al. 1995). Der Sandwich-ELISA wird häufig in einem früheren Stadium der Erkrankung als der Latex-Agglutinationstest positiv (Sulahian et al. 1996, Machetti et al. 1998); in manchen Fällen konnte damit Galaktomannan im Serum bereits vor Auftreten klinischer und radiologischer Zeichen der Infektion nachgewiesen werden (Maertens et al. 1999, Verweij et al. 1997).

Sandwich-ELISA zum Nachweis von Galaktomannan in Serum, Harn, bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit oder Liquor ...

Tabelle 4.5-1: Sensitivität und Spezifität des Latex-Agglutinationstests auf zirkulierendem Galaktomannan

Autoren: Jahr	Pat.Zahl	Sensitivität	Spezifität
Manso et al. 1994	79	39 %	95 %
Sulahian et al. 1996	215	27 %	100 %
Maertens et al. 1999	22	40 %	94 %
Haynes et al. 1994	121	95 %	90 %
Machetti et al. 1998	22	40 %	94 %

... kann häufig vor Auftreten klinischer und radiologischer Zeichen eine IA Infektion anzeigen ...

Die meisten Autoren empfehlen serielle Untersuchungen des Blutes bei Hochrisikopatienten. Einige Studien lieferten Hinweise darauf, dass der Verlauf der Galaktomannankonzentration mit dem klinischen Krankheitsverlauf beim Patienten übereinstimmt (Röhrlich et al. 1996, Verweij et al. 1997). Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die Galaktomannankonzentration im Serum auch mit der „Pilzlast“ im Lungengewebe korreliert (Andriole 1993, Stynen et al. 1995). Falsch positive Testergebnisse kamen vor allem bei Patienten inner-

**...und wird daher für
serielle Untersuchungen
von Hochrisikopatienten
vorgeschlagen**

halb von 30 Tagen nach Knochenmarkstransplantation (Sulahian et al. 1996, Swanink et al. 1997, Machetti et al. 1998) und bei Frühgeborenen (Siemann et al. 1998) vor. Eine mögliche Erklärung dafür ist das Vorkommen von Galaktomannan in verschiedenen Nahrungsmitteln. Das Galaktomannanmolekül ist hitzeresistent und kann die Zirkulation über eine geschädigte Darmschleimhaut erreichen (Letscher-Bru et al. 1998).

Der Nachweis von Galaktomannan in bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit (BAL) hat sich ebenfalls als ein guter Indikator für das Vorliegen einer invasiven Aspergillose der Lunge erwiesen (Verweij et al. 1995, Caillot et al. 1997). 8 von 10 Patienten (80 %) mit histologisch verifizierter invasiver pulmonaler Aspergillose/IPA und 7 von 8 Patienten (88 %) mit hochwahrscheinlicher IPA hatten ein positives Testergebnis (Caillot et al. 1997).

Tabelle 4.5-2: Sensitivität und Spezifität des Sandwich-ELISA auf zirkulierendem Galaktomannan

Autoren: Jahr	Pat.-Zahl	Sensitivität	Spezifität
Sulahian et al. 1996	215	82 %	81 %
Maertens et al. 1999	186	92 %	95 %
Caballero et al. 1999	k. A. ¹	84 %	63 %
Fortun et al. 1999	51	56 %	94 %
Caillot et al. 1999	450	50 %	97 %
Kami et al. 1999 ²	5	80 %	100 %
Machetti et al. 1998	22	60 %	82 %
Siemann et al. 1998	247	100 %	k. A. ³

¹ Untersuchung an Ratten mit experimenteller IPA

² GM-Nachweis in Liquor bei zerebraler Aspergillose

³ 5 falsch-positive Tests in einer Gruppe von 6 Frühgeborenen mit Geburtsgewicht <1320 (= Spezifität 17 %)

4.5.3 Nachweis von zirkulierendem (1→3)-β-D-Glucan

**der (1→3)-β-D-Glucan
Test wirkt erfolg-
versprechend, ...**

(1→3)-β-D-Glucan ist ein weiteres wichtiges Polysaccharid in der Zellwand verschiedener Pilzarten wie *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* und auch *Pneumocystis carinii*. Die Messung der Konzentration von (1→3)-β-D-Glucan im Bereich von wenigen Pikogramm gelingt mit Hilfe eines Gerinnungsenzyms („Faktor G“) der japanischen Hufeisenkrabbe (*Tachypleus tridentatus*), das ein hochsensitiver natürlicher Ligand für dieses Polysaccharid ist.

**... ist aber noch wenig
erprobt und ...**

In einer japanischen kontrollierten Multicenter-Studie an insgesamt 179 Risikopatienten, von denen 41 Patienten eine histologisch bzw. mikrobiologisch verifizierte Pilzinfektion hatten, wurde für diesen Test eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 100 % ermittelt (Obayashi et al. 1995). Eine Unterscheidung zwischen den Erregerarten kann jedoch auf Grund des Tests nicht getroffen werden. Die Autoren der Studie erachten dies nicht als gravierenden Nachteil. Die (1→3)-β-D-Glucan-Werte korrelierten tendenziell mit dem Schweregrad der Erkrankungen, bei Aspergillomen (37 Patienten) wurden jedoch sehr unterschiedliche Konzentrationen gemessen. Die Kolonisation der Schleimhäute führte zu keiner erhöhten (1→3)-β-D-Glucan-Konzentration im Plasma (cut-off 20 pg/ml). Studien, die den diagnostischen Wert dieses Tests im Vergleich zum Galaktomannan-Nachweis untersuchen, fehlen noch.

**... in Europa nicht
erhältlich**

Zur Zeit ist der Test in Europa auch nicht kommerziell erhältlich.

4.5.4 Nachweis von *Aspergillus*-DNA mittels PCR

Die Polymerase Chain Reaction/PCR, die modernste Technik zum Nachweis von Krankheitserregern, wurde auch für die Diagnostik der Aspergillose erprobt. Gene, die in verschiedenen Pilzarten vorkommen, und Gene, die für *Aspergillen* spezifisch sind, kommen für die Amplifikation in Frage (Molitor et al. 1997, Skladny et al. 1999). Im ersteren Fall soll die Frage nach dem Vorhandensein einer invasiven Pilzinfektion beantwortet werden, ohne eine Aussage über die genaue Art des Erregers machen zu können. Sowohl Blut als auch BAL wurden als Untersuchungsmaterial verwendet.

der DNA Nachweis mittels PCR ist noch nicht standardisiert und routinemäßig einsetzbar, ...

Tabelle 4.5-3: Sensitivität und Spezifität der PCR aus Blutproben

Autoren: Jahr	Pat.-Zahl	Sensitivität	Spezifität
Einsele et al. 1997	121	100 %	98 %
Kami et al. 1999 ¹	5	100 %	100 %
Skladny et al. 1999	140	100 %	89 %
Hebart et al. 2000	84	100 %	65 %
Lass-Flörl, in print	121	75 %	96 %
Caballero et al. 1999	k. A. ²	58 %	88 %

¹ Untersuchung von Liquor bei zerebraler Aspergillose

² Untersuchung an Ratten mit experimenteller IPA

Auch bei der PCR werden serielle Untersuchungen empfohlen. Mit ihrer Hilfe ist ähnlich wie bei dem Galaktomannan-Nachweis mit Sandwich-ELISA-Technik in manchen Fällen ein positives Testergebnis noch vor Auftreten klinischer Symptome möglich (Hebart et al. 2000). Als Nachteil gilt, dass die PCR generell sehr leicht mit DNA-Material aus der Umgebung kontaminiert werden kann, und dann zu unbrauchbaren Ergebnissen führt (Loeffler et al. 1999, Bretagne et al. 1995). In einer Analyse waren 12 von 150 PCR-Serien, die zusammen über 2800 Proben einschlossen, kontaminiert. Die Kontamination erfolgte sowohl während der DNA-Extraktion (z. B. durch Pilz-Konidien in der Raumluft) als auch durch Pilz-DNA-hältige kommerziell erhältliche Testreagentien (Loeffler et al. 1999). Neuere in Erprobung befindliche PCR-Systeme, sogenannte Real-Time-PCR-Systeme minimieren die Kontaminationsgefahr durch Einsatz geschlossener Kapillaren und erlauben eine wesentlich verkürzte Untersuchungsdauer durch weitgehende Automatisierung des gesamten Prozesses und simultane Analyse mehrerer Proben, was auch einen quantitativen Nachweis möglich macht (Denning/Latgé 1999).

... kann aber ev. vor Auftreten klinischer und radiologischer Zeichen eine IA Infektion anzeigen

Tabelle 4.5-4: Sensitivität und Spezifität der PCR aus BAL

Autoren: Jahr	Pat.-Zahl	Sensitivität	Spezifität
Tang et al. 1993	51	100 %	94 % ¹
Jones et al. 1998	69	100 %	100 %
Einsele et al. 1998	13	63 %	98 %
Bretagne et al. 1995	55	100 %	77 %

¹ Angabe bezieht sich auf die positiven Testergebnisse von 18 immunsupprimierte Patienten ohne Hinweis auf invasive pulmonale Aspergillose. Die Tatsache, dass auch 5 von 28 BAL-Proben nicht-immunsupprimierter Patienten positiv waren, wurde bei der Berechnung nicht berücksichtigt.

Heute ist die PCR noch nicht standardisiert, sodass sie bereits routinemäßig zum Einsatz kommen könnte. Ein wesentliches Problem liegt in der Aussagekraft der PCR, ob es sich bei einem positiven zytologischen Befund um einen „vitalen Pilz“ oder ein „Stückel DNA“ handelt (Zitat: Presterl).

4.6 Mikrobiologische Untersuchung

**die mikrobiologische
Untersuchung von
Sekreten oder
bronchoalveolärer
Lavageflüssigkeit ...**

Die mikrobiologische Diagnostik der invasiven pulmonalen Aspergillose umfasst einerseits die mikroskopische Begutachtung von gefärbten Ausstrichen von Sputum, Tracheal- und Bronchialsekret sowie bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit/BAL (die aus einer Lungenbiopsie gewonnen wurde) und andererseits die Kultivierung dieser Untersuchungsmaterialien auf speziellen Pilznährmedien zur Anzucht des Erregers. Die Schwierigkeit besteht vor allem darin, eine Unterscheidung zwischen einer Kolonisation der Schleimhäute mit Aspergillen und einer Invasion bzw. Infektion zu treffen. Auch Kontaminationen aus der Luft erschweren die Interpretation einer positiven Kultur. Eine BAL sollte möglichst aus dem Areal der Lunge, das radiologische Krankheitszeichen aufweist, gewonnen werden.

**... kann als Hilfsmittel
zur Bestätigung einer
Verdachtsdiagnose
dienen**

Für die Kultur respiratorischer Sekrete ist zwar eine Bebrütungsdauer von mindestens zwei Wochen gefordert, erste Ergebnisse können aber bereits nach zwei bis drei Tagen angegeben werden. Eine Therapieentscheidung kann nicht allein vom Kulturergebnis abhängig gemacht werden. Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose stellt die mikrobiologische Technik jedoch ein wertvolles Hilfsmittel dar, vor allem als orientierende Aussage in einer frühen Diagnostik. Entsprechend der EORTC-Definition gilt die Diagnose bei kultureller Isolation von Aspergillen aus steril gewonnenen Gewebeproben oder Pleurapunktaten als gesichert. Ein positives Kulturergebnis aus respiratorischen Sekreten gehört zu den mikrobiologischen Kriterien der „wahrscheinlichen“ oder „möglichen“ invasiven pulmonalen Aspergillose. Der diagnostische Wert einer Sputumkultur wird allerdings kontroversiell beurteilt.

Tabelle 4.6-1: Sensitivität und Spezifität mikrobiologischer Diagnostik

	Sensitivität	Spezifität
BAL-Mikroskopie	53 %	95 %
BAL-Kultur:	23-45 %	5 %
Transbronchiale Biopsie	18 %	k. A
Sputumkultur	30-48 %	k. A
Nasen-Rachenabstrich	4 %	k. A

Quelle: Kahn et al. 1986, Caillot et al. 1997

Literaturzitate

In einer Studie an 18 Leukämiepatienten mit histopathologisch gesicherter IPA konnte die Diagnose bei 6 Patienten (33 %) auf Grund einer BAL-Kultur bzw. -Mikroskopie korrekt gestellt werden. Die Durchführung eines endobronchialen Bürstenabstriches und einer transbronchialen Biopsie trug nur in je einem weiteren Fall zur Diagnosestellung bei. In diesem Patientenkollektiv wird auch die positive Sputumkultur als ernst zu nehmender Hinweis auf IPA gewertet (Albelda et al. 1984).

Bei Patienten nach Knochenmarkstransplantation und Patienten mit Langzeit-Kortikosteroidtherapie hat eine positive Kultur respiratorischer Sekrete gegenüber anderen Grunderkrankungen eine höhere diagnostische Aussagekraft (Horvath et al. 1996). Ähnliches scheint für die Isolation von *Aspergillus fumigatus* gegenüber anderen Aspergillen zu gelten (Munoz et al. 1999).

Isolation von *Aspergillus* sp. von Schleimhautoberflächen des Respirationstraktes als Risikofaktor: 57 von 104 Knochenmarkstransplantatempfängern (55 %) entwickelten innerhalb von 10 Tagen nach der Isolation eine invasive Aspergillose, 5 (5 %) der Patienten innerhalb 11-44 Tage (Wald et al. 1997).

**ein positives Ergebnis
aus steril gewonnenen
Gewebeproben gilt als
gesicherte Diagnose**

4.7 Lungenbiopsie

Der Nachweis charakteristischer Pilzformationen in Gewebe oder die kulturelle Isolation des Erregers aus einer Gewebeprobe sichert die Diagnose der Aspergillose. Lungengewebe zur histologischen und mikrobiologischen Untersuchung kann durch offene Biopsie oder durch perkutane, transtracheale bzw. transbronchiale Nadelaspiration gewonnen werden. Voraussetzung dafür ist eine geeignete Lokalisation der pathologischen Lungenveränderung und eine für diesen mit potenziellem Blutungsrisiko behafteten Eingriff ausreichende Thrombozytenzahl. Allerdings sind sowohl bei transbronchialer als auch bei offener Lungenbiopsie ebenfalls falsch-negative Resultate beschrieben worden (Crawford et al. 1988; Petri 1994).

Die invasive Aspergillose gilt mit dem Vorliegen eines positiven Befunds aus einer histologische Untersuchung als gesichert! Bei manchen Patienten ist eine offene Lungenbiopsie auch zum Ausschluß anderer Erkrankungen sinnvoll.

**IA gilt bei positivem
Befund aus
histologischer
Untersuchung als
gesichert**

5 Prophylaxe und Therapie der Invasiven Aspergillose

Die bedeutenden Medikamente in der Behandlung der invasiven Aspergillose sind Amphotericin B und Itrakonazol; zu den neuen Präparaten zählen Vorikonazol und Echinokandine, die beide in Österreich noch nicht zugelassen sind. In den letzten 50 Jahren konnte trotz Entwicklung neuer Medikamente und auch anderer Zubereitungsformen von Amphotericin B keine entscheidende Verbesserung der Wirksamkeit im Vergleich zu konventionellem Amphotericin B erzielt werden. Allerdings konnte die Nephrotoxizität durch diese neuen lipid-assoziierten Darreichungsformen deutlich herabgesetzt werden.

Der Einsatz der Antimykotika kann *prophylaktisch, empirisch und preemptiv* erfolgen. *Prophylaktisch* bedeutet die Gabe des Antimykotikums bei einer zu erwartenden ausgeprägten langanhaltenden Neutropenie ohne Symptome zu Therapiebeginn. Die *empirische* Verabreichung erfolgt nach genauen Richtlinien z. B. bei Knochenmarkstransplantierten Patienten. Diese erhalten bei Fieber festgelegte Antibiotikakombinationen, besteht das Fieber weiter, erhalten sie nach einem festgelegten Zeitraum z. B. Amphotericin B. Bei *preemptiven* Einsatz müssen festgelegte Frühdiagnosekriterien vor Therapiebeginn erfüllt sein.

In der Praxis führen die Diagnoseschwierigkeiten fast immer zu einem empirischen Therapieansatz. Klinisch ist die Aspergillose nicht von Candidose oder ähnlichen Erkrankungen zu unterscheiden.

Chirurgische Interventionen haben ihren Stellenwert bei der fokalen invasiven pulmonalen Aspergillose, bei Hämoptysen, bei Läsionen in der Nähe großer Gefäße oder Luftwege und bei der invasiven Sinusaspergillose (Denning 1998). Durch den Einsatz von *Zytokinen* wird versucht, die Anzahl der zirkulierenden Granulozyten und Monozyten zu erhöhen. Für andere potenzielle Immuntherapien bei invasiver Aspergillose liegen keine überzeugenden klinischen Daten vor (Denning 1998, Kullberg/de Pauw 1999). Die *Vorbeugung* umfasst Umgebungskontrolle und Chemoprophylaxe (Lortholary/Dupont 1997), bzw. die Unterbringung der Patienten in „laminar-air-flow“/LAF-Bereiche.

5.1 Antimykotika

Antimykotika werden in folgende Gruppen eingeteilt: *Polyene* (konventionelles und lipid-assoziiertes Amphotericin B), *Azole* (Itrakonazol, Vorikonazol, Flukonazol), *Allylamine* (Terbinafin) und *Morpholine, Antimetabolite* (Fluorzytosin) und neue Antimykotika wie z. B. *Kandine* (Kaspofungin).

Die Medikamentenwahl bei Therapiebeginn ist situationsabhängig. Für die medikamentöse Prophylaxe stehen konventionelles und lipid-assoziiertes Amphotericin B, Amphotericin B-Nasenspray, Amphotericin B-Aerosole und Itrakonazol zur Verfügung. Der oft routinemäßig prophylaktische Einsatz von Flukonazol beeinflusst nicht das Auftreten einer invasiven Aspergillose, da es gegenüber Aspergillen unwirksam ist (Lipp 2000).

Amphotericin B ist seit 50 Jahren Therapie der Wahl: die lipid-assoziierten Präparationen wirken weniger nephrotoxisch

Antimykotika werden prophylaktisch, empirisch oder preemptiv eingesetzt

Polyene und Azole sind häufig eingesetzte Antimykotika mit breitem Wirkungsspektrum

Übersicht 5.1-1: Amphotericin B Präparationen

Amphotericin B-Deoxycholat (Amphotericin B „BMS“®)	0.7-1.55 mg/kg/d, i.v.
Itrakonazol (Sporanox®)	200 mg 3x tgl. für 4 d, 200 mg 2x tgl., p.o.
Amphotericin B Kolloidal Dispersion (Amphocil®)	4-6 mg/kg/d, i.v.
Liposomales Amphotericin B (AmBisome®)	1-5 mg/kg/d, i.v.
Amphotericin B Lipid Komplex (Abelcet®)	5 mg/kg/d, i.v.

Quelle: nach Denning 1998

5.1.1 Amphotericin B

Amphotericin B wirkt nephrotoxisch und kann ...

... bei einer kumulativen Dosis von 4-5g zu irreversiblen Nierenschäden führen

weitere Nebenwirkungen sind Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gelenkschmerzen etc.

Komedikation erfolgt oft mit ebenfalls nephrotoxischen Arzneimitteln

Begleittherapien sollen Verträglichkeit verbessern, sind aber nicht immer möglich

Responseraten zeigen große Varianzen

Konventionelles Amphotericin B

Das Polyenmakrolid Amphotericin B (Amphotericin B „BMS“®) hat einen hohen Stellenwert in der systemischen antimykotischen Therapie. Es greift an Ergosterol, einem Bestandteil der Pilzzellmembran an und führt so zu Störungen der Membranfunktion.

Amphotericin B stellt noch immer den Goldstandard in der Therapie der invasiven Aspergillose dar. Das breite Wirkungsspektrum, das geringe Auftreten von Resistenzen und seine parenterale Applizierbarkeit sind von Vorteil. Der Einsatz von Amphotericin B ist aber auch nach vielen Jahren Erfahrung mit Problemen behaftet. Die klinisch wichtigste Nebenwirkung ist die Nephrotoxizität. Bei einer kumulativen Dosis von 4-5 g ist mit irreversiblen Nierenschäden zu rechnen. Amphotericin B ist außerdem schlecht verträglich. Es können Schüttelfrost, Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, gastrointestinale Symptome, Muskel- und Gelenkschmerzen, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Aggranulozytose und anaphylaktische Reaktionen auftreten (Paar 1997, Lipp 2000).

Die nephrotoxischen Eigenschaften von Amphotericin B beeinträchtigen den klinischen Einsatz am meisten!

Der wichtigste zusätzliche Risikofaktor ist die Komedikation mit Arzneimitteln, die ebenfalls nephrotoxisch wirken (z. B. Zyklosporin, Aminoglykoside). Es ist unausweichlich, dass im Rahmen der konventionellen Amphotericin B-Therapie sämtliche die Verträglichkeit verbessernden Begleittherapien (z. B.: Antipyretika, physiologische Kochsalz- bzw. Ringerlösung, Kalium- und Magnesiumsubstitution, einschleichender Therapiebeginn) optimal ausgenutzt werden. Die Begleittherapie kann allerdings bei einer Nierenvorschädigung zu Problemen führen.

Die Dosis für konventionelles Amphotericin B liegt bei 0,7-1,55 mg/kg täglich. Im klinischen Alltag wird Amphotericin B mindestens 3 Wochen lang verabreicht. Eine notwendige weiterführende Therapie kann auch ambulant 2-3 x wöchentlich parenteral durchgeführt werden. Die durchschnittliche Response rate liegt bei rund 55 %, bei großen Varianzen. Die unterschiedlichen Wirksamkeitsangaben sind durch die – je nach wissenschaftlicher Arbeit – berücksichtigten Patientengruppen mit zusätzlich unterschiedlichen Diagnosewahrscheinlichkeiten zu erklären.

Amphotericin B wird auch bei der sekundären Prophylaxe eingesetzt. Eine orale Applikation ist auf Grund einer Bioverfügbarkeit von unter 5 % bei invasiver Aspergillose nicht sinnvoll. Im Liquor cerebrospinalis werden nur geringe Konzentrationen gemessen (Denning/Stevens 1990 in Sheehan et al. 1999, Denning 1998, Lipp 2000).

Übersicht 5.1-2: Response auf Amphotericin B konv. Therapie (≥ 14 Tage), IA-Patienten

<i>Pulmonale Aspergillose:</i>		
KMT	5/15	(33 %)
Leukämie, Neutropenie, aplastische Anämie	44/81	(54 %)
Nierentransplantation	10/12	(83 %)
Herztransplantation	10/12	(83 %)
Lebertransplantation	1/5	(20 %)
AIDS (AmB und Itrakonazol)	20/54	(37 %)
<i>Invasive Rhinosinusitis</i>	17/35	(49 %)
<i>Zerebrale Aspergillose:</i>		
Immunsupprimiert	0/7	(0 %)
Nicht immunsupprimiert	3/9	(33 %)

Quelle: nach Denning 1996

Lipid-assoziierte Amphotericin B-Präparationen

Zu diesen Präparationen zählen: Liposomales Amphotericin B (AmBisome®), Amphotericin B als Lipidkomplex (Abelcet®), Amphotericin B als Cholesterol Dispersion (Amphocil®) und Amphotericin B in Fettemulsion („ad-hoc-Mischung“).

Die Überlegung bei liposomalen Formulationen besteht im Transport unlöslicher Medikamente zum Wirkort, mit dem Ziel dort höhere Konzentrationen bei reduzierten Nebenwirkungen zu erreichen. Liposome gelten als nichttoxisch, nicht immunogen und biologisch abbaubar. Besonders die renalen Nebenwirkungen sind geringer (Paar 1997).

Nur AmBisome® ist ein liposomales Amphotericin B-Präparat. Abelcet® und Amphocil® sind Lipidkomplexe. Während im Rahmen einer Therapie mit konventionellem Amphotericin B eine Dosis von 1,55 mg/kg täglich nicht überschritten werden soll, können mit lipidlöslichen Formulationen 6-7,5 mg/kg täglich verabreicht werden ohne, dass es zu schweren Nebenwirkungen kommt. Die übliche Dosierung liegt zwischen 3-7 mg/kg täglich. Die Ansprechrate, bzw. Verträglichkeit von lipid-assoziiertem Amphotericin B liegt in der Behandlung der invasiven Aspergillose bei 50-60 % der therapierten Patienten.

Die Studienergebnisse und Responderaten dürfen nicht hinweg täuschen, dass vor allem der Wiederanstieg der neutrophilen Granulozyten für den erfolgreichen Krankheitsverlauf verantwortlich ist. Bei langandauernder Aplasie und Immunsuppression ist auch unter liposomalem Amphotericin B die Letalität beträchtlich. Außerdem muß darauf geachtet werden, ob die invasive Mykose tatsächlich nachgewiesen wurde. Bemerkenswert ist die signifikant bessere Verträglichkeit (Ellis et al. 1998, Lipp 2000).

Die Kombination von Amphotericin B und einer handelsüblichen Fettemulsion führte zu Aufsehen und Diskussion in wissenschaftlichen Kreisen. So würde es sich doch um eine kostengünstige Variante handeln (Lipp 2000). Diese Mischung wird kontroversiell beurteilt und sollte nur limitiert in klinischen Studien eingesetzt werden (Kullberg/de Pauw 1999).

lipid-assoziierte Präparationen haben den Vorteil von geringeren Nebenwirkungen und besserer Verträglichkeit

sie können in höherer Dosierung eingesetzt werden

Wiederanstieg der neutrophilen Granulozyten ist für erfolgreichen Krankheitsverlauf wichtig, ohne den auch unter AmBisome® die Letalität hoch ist

Itrakonazol kommt in der Prophylaxe zum Einsatz

Itrakonazol

Itrakonazol (Sporanox®) ist ein Breitspektrumantimykotikum. Es hemmt cytochrom P-450-abhängige Enzyme und verhindert so die Ergosterolsynthese und führt auch zu Membranfunktionsstörungen der Pilzzellen.

Die *Dosis* sollte für Erwachsene 3 x 200 mg täglich für vier Tage und danach 2 x 200 mg täglich betragen. Es stehen Kapseln, orale Suspensionen und Infusionslösungen zur Verfügung. Die *Responserate* liegt ähnlich wie bei Amphotericin B bei 50-60 %. Die schlechte und unterschiedliche Bioverfügbarkeit limitiert die Effektivität. Bei Patienten mit gastrointestinalen Problemen (z. B. bei GVHD), AIDS-Patienten oder bei inkorrekt er Einnahme kommt es nur zu geringer Resorption. Blutspiegel können und sollen bestimmt werden. Die häufigsten *Nebenwirkungen* umfassen Übelkeit, abdominelle Beschwerden und Veränderungen der Leberwerte. *Interaktionen* mit anderen Medikamenten wie z. B. Zyklosporin, Digoxin, Antihistaminika und Proteaseinhibitoren begrenzen den klinischen Einsatz. Eine eventuelle Prophylaxe mit Itrakonazol muß rechtzeitig begonnen werden, da ein Fließgleichgewicht erst nach einigen Tagen erreicht wird (Denning 1998, Kullberg/de Pauw 1999, Lipp 2000, Dixon/ Walsh 1996).

Andere Antimykotika

Fluorzytosin hemmt die DNA- und RNA-Synthese der Pilzzellen. Bei zerebraler Aspergillose kann Fluorzytosin auf Grund seiner Liquorgängigkeit zusätzlich eingesetzt werden. Es darf nur in Kombination mit anderen Antimykotika, z. B. mit Amphotericin B, parenteral gegeben werden, da es bei Monotherapie zur Resistenzentwicklung kommt. Fluorzytosin ist myelo- und hepatotoxisch (Dixon/Walsh 1996, Lipp 2000).

Vorikonazol und Caspofungin sind in Österreich noch nicht zugelassen

Vorikonazol zeigt eine hohe Aktivität gegen Aspergillen. Vorikonazol ist noch nicht registriert und die vorliegenden internationalen Studienergebnisse müssen erst zusammenfassend ausgewertet werden, um über die klinische Wirksamkeit fundierte Aussagen treffen zu können (Lipp 2000).

Kandine: Caspofungin (Cancidas®) wurde von der FDA in den USA vor kurzem für Patienten, die nicht auf eine Standardtherapie für invasive Aspergillose ansprechen oder diese nicht tolerieren können, neu zugelassen (Aspergillus web site). Caspofungin ist ab Herbst 2001 auch in Österreich erhältlich.

5.2 Studienergebnisse und -analysen

die vorliegenden Studien müssen kritisch gelesen werden, ...

Da es keine Übereinstimmung betreffend der Diagnosekriterien in den verschiedenen klinischen Studien gab, treten unterschiedlich verwendete Begriffe wie wahrscheinliche, mögliche und gesicherte invasive Aspergillose auf. Nun wurde zwischen der European Organization on Research and Treatment of Cancer/EORTC und dem National Institute of Allergy and Infectious Disease-sponsored Mycosis Study Group/NIAID eine Vereinbarung über die Klassifikation der Diagnosewahrscheinlichkeitsbegriffe getroffen, sodass diese in den aktuellen Studien berücksichtigt sein sollten (Ostrosky-Zeichner/Rex 2000). Die rechtzeitige Diagnose der invasiven Aspergillose ist schwierig zu stellen. Zur korrekten Diagnose sollten Klinik, Computertomographie, Histologie, Pilzkultur und Antigennachweis führen (Latgé 1999).

Bei Verdacht auf eine Pilzinfektion erhalten bestimmte Risikogruppen – auch in klinischen Studien – empirisch eine antifungale Therapie, obwohl sie nicht

an einer Pilzinfektion erkrankt sind, im speziellen keine invasive Aspergillose haben und werden in die statistische Auswertung einbezogen. Gleichzeitig wird bei unbehandelten Patienten die definitive Diagnose erst nach dem Tod gestellt (Denning 1997). Viele Studien beinhalten unterschiedliche Patientengruppen (Krebspatienten unter Chemotherapie, Patienten in Zusammenhang mit Knochenmarks- bzw. Stammzell- oder soliden Organtransplantationen, HIV-Patienten) und unterschiedliche Pilzinfektionen (Candidose, Aspergillose, etc.) mit verschiedenen Diagnosewahrscheinlichkeiten.

Vor diesem Hintergrund müssen die vorliegenden Studienergebnisse kritisch hinterfragt werden.

5.2.1 Medikamentöse Therapie

Übersichtsarbeiten

Als Ausgangsbasis der Analyse wurde ein systematischer Cochrane Review herangezogen. Studienaufnahmekriterien waren nur die Randomisierung und eine bestimmte Mindestpatientenanzahl. Es wurde nicht jeder Einzelbereich berücksichtigt. Viele der eingeschlossenen Studien wurden vor allem im hämatologischen Bereich durchgeführt.

Die Autoren (Johansen/Gotzsche 2000) des Cochrane Reviews „*Amphotericin B lipid soluble formulations versus Amphotericin B in cancer patients with neutropenia*“ kamen zu folgendem Ergebnis: Die Therapie mit AmBisome® war effektiver und zeigte weniger Nebenwirkungen als die Therapie mit konventionellem Amphotericin B. Allerdings könnten die Unterschiede kleiner ausfallen, wenn konventionelles Amphotericin B unter optimalen Bedingungen verabreicht werden würde. Es ist nicht klar, ob die anderen lipidlöslichen Formulationen weitere Vorteile bringen, jedenfalls zeigten sie eine signifikant geringere Nephrotoxizität im Vergleich zu konventionellem Amphotericin B.

Der Cochrane Review schränkt also eine möglicherweise größere Effektivität von AmBisome® insofern ein, dass bei korrekter Verabreichung von Amphotericin B die beiden Präparate etwa gleich effektiv sind.

Eingeschlossen wurden acht randomisierte Studien, welche konventionelles Amphotericin B mit lipidlöslichen Formulationen bei neutropenischen Krebspatienten (Chemotherapie, Knochenmarkstransplantationen) verglichen. Akute Leukämie war die häufigste Erkrankung in sieben Studien. In einer Studie waren Patienten nach Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantationen eingeschlossen. Die Therapie wurde in sieben Studien empirisch verabreicht.

Übersicht 5.2-1: Cochrane Review – (Johansen/Gotzsche 2000)

Caillot et al.	1994	2 Pat.	rand., kontr.
Leenders et al.	1998	109 Pat.	rand., kontr.
Moreau et al.	1992	32 Pat.	rand., kontr.
Pascual et al.	1995	20 Pat.	rand., kontr.
Prentice et al.	1997	338 Pat.	rand., kontr.
Schöffski et al.	1998	51 Pat.	rand., kontr.
Walsh et al.	1999	702 Pat.	rand., kontr., doppelblind
White et al.	1998	213 Pat.	rand., kontr., doppelblind

... da auch Patienten in die Studienauswertung, d. h. Wirksamkeitsanalysen einbezogen wurden, die keine IA hatten

Cochrane Review 2000 wertete acht randomisierte Studien mit neutropenischen Krebspatienten aus ...

... und vergleicht Wirksamkeit von Amphotericin B mit lipid-assoziierten Präparationen

Review kommt zu dem Schluß, dass insb. bei korrekter Anwendung von Amphotericin B beide Medikamente ...

... eine etwa gleiche Wirksamkeit haben, die lipid-assoziierten aber deutlich geringere Nephrotoxizität zeigten

AmBisome® (3 Studien, insg. 1149 Patienten) zeigte die Tendenz, bei invasiven Pilzinfektionen effektiver als konventionelles Amphotericin B zu wirken. Es zeigte sich aber keine signifikante Differenz in der Sterblichkeit. *AmBisome® senkte signifikant die Inzidenz der Nephrotoxizität.* Die Dosis von AmBisome® war 2-5 mal höher als die von konventionellem Amphotericin B.

Kritisch sind unter anderem die unterschiedlichen Dosierungen, sowie die unterschiedlich langen Studienbeobachtungen (7-42 d, median 30 Tage, nur in 5 Studien angegeben) und die daraus resultierenden angegebenen Todesfälle zu betrachten. So tritt natürlich eine Biasmöglichkeit auf, wenn in klinischen Studien nicht von Anfang an, Studienende und Beobachtungsdauer festgelegt sind.

Das Ergebnis eines weiteren (sehr allgemein gehaltenen) Cochrane Reviews „*Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer*“ zeigt, dass intravenös verabreichtes Amphotericin B die Anzahl der Todesfälle an Pilzerkrankungen verringert. Amphotericin B, Flukonazol und Itrakonazol haben einen gewissen Einfluß auf das geringere Auftreten von Pilzinfektionen (Gotzsche/Johansen 2000).

eine Metaanalyse 2000 macht nahezu idente Aussagen

In einer Metaanalyse¹ (21 randomisierte, kontrollierte Studien) in „*A systematic review of the efficacy of azoles and lipid-based formulations of amphotericin B as empirical anti-fungal therapy in persistently febrile neutropenic patients despite broad spectrum anti-bacterial therapy*“ konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Responserate, Krankheitsdurchbruch oder Sterblichkeit im Vergleich zu konventionellem Amphotericin B gefunden werden (Bow et al. 2000 in Ostrosky-Zeichner/Rex 2000).

Literaturzitate

widersprüchlich sind die Aussagen ...

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie mit 702 Patienten konnte bei empirischer Therapie (d. h. bei nicht nachgewiesener invasiver Aspergillose) gezeigt werden, dass liposomales Amphotericin B effektiver als konventionelles Amphotericin B die Inzidenz bewiesener Durchbrüche von Candidose und auch invasiver Aspergillose senkt. Ein Grund dafür kann in der höheren Dosierungsmöglichkeit von liposomalem Amphotericin B liegen. Auch konnte gezeigt werden, dass liposomales Amphotericin B zu signifikant weniger infusionsbedingten Nebenwirkungen führt (Walsh et al. 1999, in Cochraneauswertung berücksichtigt).

... zur Effektivität der höheren Dosierung der lipid-assoziierten Präparationen

In einer EORTC-Studie (Ellis et al. 1998) konnte gezeigt werden, daß unterschiedliche Dosierungen von AmBisome® 1 mg bzw. 4 mg/kg täglich parenteral verabreicht, gleich effektiv wirken. AmBisome® zeigte eine Ansprechrate von ~50-60 % bei Patienten mit invasiver Aspergillose. Allerdings ist auch hier auf die Schwierigkeit der Diagnosestellung hinzuweisen. Insgesamt wurden 120 Patienten eingeschlossen, davon lagen in der jeweiligen Gruppe nur 8 bzw. 12 bewiesene invasive Aspergillosefälle vor. Davon waren 3 Komplet- und 7 Teilresponder, nach unterschiedlichen Kriterien (Klinik, Radiologie, Mykologie) bewertet. Zu beachten ist allerdings die geringe Dauer der Neutropenie.

In einer retrospektiven Analyse von 239 Patienten mit bewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose kam es unter Therapie mit konventionellem Amphotericin B bei 53 % zur Verdoppelung des Ausgangskreatininwertes, bei 29 % zu einem Kreatininwert >2,5 mg/dl, 14,5 % der Patienten wurden dialysiert und insgesamt 60 % verstarben. Patienten mit einem Anstieg des Kreatinins >2,5 mg/dl, allogener oder autologer KMT hatten das höchste Ri-

¹ Die Studie lag nicht im Original vor.

siko dialysepflichtig zu werden. Dialyse, Amphotericin B-Therapiedauer und nephrotoxische Begleitmedikation wurden mit einem erhöhten Todesrisiko assoziiert (Wingard et al. 1999²).

Bei etwa gleichem therapeutischen Erfolg (42 %-33,3 %) konnte für liposomales Amphotericin B (AmBisome®, 3 bzw. 5 mg/kg) eine signifikant niedrigere Nephrotoxizität (14,1-14,8 % vs. 42,3 %, 2 x Ausgangskreatinin) als für Amphotericin B Lipid Komplex (Abelcet®, 5mg/kg) nachgewiesen werden (Wingard et al. 2000, Studiendesign: randomisiert, doppelblind, kontrolliert, multizentrisch; 244 Pat., bei febriler Neutropenie; empirischer Therapieansatz).

sicher ist dagegen, dass AmBisome® deutlich weniger Nebenwirkungen und infolge deren Behandlung (z.B. Dialyse) mit sich bringt

5.2.2 Medikamentöse Prophylaxe

Der Review „*Antifungal Prophylaxis during Neutropenia and Immundeficiency*“ (Lortholary/Dupont 1997) besagt, dass keine endgültigen Aussagen zur primären Prophylaxe für invasive Aspergillusinfektionen gemacht werden können. Speziell bei neutropenischen Patienten mit hämatologischen Malignomen gibt es keine gesicherte Prophylaxe. Wichtiger als breite Prophylaxe sind frühe Diagnose und die preemptive Therapie (Böhme et al. 1999). Durch optimale Kontrolle wird im Rahmen der umfassenden Prophylaxe versucht, die Immundefizienz selbst in Grenzen zu halten (Wachstumsfaktoren, Vorbeugung gegen GVHD, antiretrovirale Medikation bei AIDS). Gleichzeitig müssen Medikamenteninteraktionen und Kosten berücksichtigt werden (Lortholary/Dupont 1997).

primäre Prophylaxe wird sehr kontroversiell beurteilt: gesichertes Wissen liegt dazu nicht vor

Die Aussagen zur *primären Prophylaxe* sind äußerst kontroversiell. Im Gegensatz dazu besteht in der Literatur Übereinstimmung, dass bei Patienten mit vorhergehender invasiver Aspergillose, die einer neuerlichen immunsuppressiven Behandlung unterzogen werden, eine *sekundäre Prophylaxe* mit Amphotericin B, Itrakonazol und wenn notwendig einer chirurgische Intervention durchgeführt werden soll (Lortholary/Dupont 1997).

bei sekundärer Prophylaxe besteht dagegen Übereinstimmung

Literaturzitate

Zur primären Prophylaxe wurden viele Studien, mit allerdings sehr kleinen Patientenzahlen durchgeführt:

Bei prophylaktischer Verabreichung von *Amphotericin B Aerosol* konnte im Gegensatz zu nicht randomisierten Studien kein Unterschied im Vergleich mit einer Kontrollgruppe gefunden werden. Allerdings war die Inzidenz von invasiver Aspergillose gering (Schwartz et al. 1999, Studiendesign: randomisiert, Patienten: nach Chemotherapie, autologer KMT, Leukämie, NHL, solide Tumore).

viele Studien mit kleinen Patientenzahlen beschäftigen sich mit primärer Prophylaxe ...

AmBisome® (2 mg/kg 3 x wöchentlich) prophylaktisch verabreicht, führt nicht zu einer signifikanten Reduktion von Pilzinfektionen (Kelsey et al. 1999, Studiendesign: randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Patienten: hämatologische Malignome, Chemotherapie oder KMT).

Itrakonazol (orale Lösung, 2,5 mg/kg, alle 12 Stunden) wirkt prophylaktisch gegen systemische Candidainfektionen. In dieser Studie konnten keine positiven Ergebnisse für Aspergillose gefunden werden (Menichetti et al. 1999, Studiendesign: randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind, multizentrisch, neutropenische Patienten mit hämatologischen Malignomen).

² Diese Studie wurde von The Liposome Company unterstützt.

**... und kommen zu
sehr unterschiedlichen
Schlüssen**

Itrakonazol (orale Lösung) bietet präventiv eingesetzt einen Schutz vor invasiver Aspergillose (Morgenstern et al. 1999, Studiendesign: randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, neutropenischen Patienten mit hämatologischen Malignomen, Chemotherapie oder Knochenmarkstransplantation).

Bei Patienten mit einer länger als sieben Tage anhaltenden Neutropenie $< 100/\text{mm}^3$ kommt es bei Prophylaxe mit *Itrakonazol*-Kapseln (100 mg, alle 12 Stunden) zur Reduzierung von systemischen Pilzinfektionen und zur Reduzierung von empirischen Amphotericin B-Therapien (Nucci et al. 2000, Studiendesign: randomisiert, plazebokontrolliert, prospektiv, doppelblind, Patienten: hämatologische Malignome, autologe KMT).

Bei Lungentransplantierten, die an Zystischer Fibrose erkrankt waren, wurde erfolgreich über eine Prophylaxe mit parenteral verabreichtem *Amphotericin B* oder *Itrakonazol* per oral berichtet (Nadeem et al. 1994 in Lortholary/Dupont 1997).

Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie zeigte, dass *AmBisome*® prophylaktisch bei Lebertransplantierten eingesetzt, im ersten Monat nach der Transplantation vor invasiven Pilzinfektionen schützt. In der Plazebogruppe traten bei 16 % der Patienten invasive Mykosen auf (Tollemar et al. 1995).

**in den klinischen Studien
bleiben viele Fragen
unbeantwortet**

Auf Grund der Seltenheit invasiver Aspergillosen kann eine primäre Prophylaxe nicht bei allen AIDS-Patienten mit niedrigen CD4+ Lymphozyten durchgeführt werden (Lortholary/Dupont 1997).

5.3 Zusammenfassende, kritische Überlegungen

**keine Aussagen finden
sich zu hoher vs. niedriger
Anfangsdosierung mit
Steigerungspotenzial**

Dosierung

Es gilt die Annahme je höher die Dosierung, um so rascher und vollständiger kann sich die antifungale Aktivität entwickeln. Bei äquivalenter Dosierung (1 mg/kg) zeigt z. B. *AmBisome*® in einer randomisierten, prospektiven Vergleichsstudie gleiche Effektivität (Klinik, Mykologie) wie konventionelles Amphotericin B (Blau/Fauser 2000). Es ist nicht klar, ob schon bei Therapiebeginn eine hohe Ausgangsdosierung gewählt werden soll, oder ob eine niedrige Einstiegsdosis erst bei nicht raschem Ansprechen erhöht werden kann. Es ist wahrscheinlich, dass Kliniker höhere Dosierungen verwenden, als in den Produktinformationen empfohlen wird (Groll 1999 in Kauffman 1999).

**Nephrotoxizität
wird in Relation zum
Ausgangskreatininwert
angegeben ...**

Nephrotoxizität

Die Bezeichnung „Nephrotoxizität“ wird in klinischen Studien oft mit dem 100 % Anstieg des Ausgangskreatininwertes festgelegt. Die Kreatininwerte selbst sind selten angeführt. Unter diesen Voraussetzungen tritt unter Therapie mit konventionellem Amphotericin B (1 mg/kg) bei z. B. 24 %, 33,7 % oder 40 % der Patienten in klinischen Studien Nephrotoxizität auf. Im Gegensatz dazu tritt die Nephrotoxizität unter liposomalem Amphotericin B nur bei z. B. 12 % oder 18,7 % der therapierten Patienten auf (Prentice et al. 1997, Leenders et al. 1998, Walsh et al. 1999). Beim kritischen Vergleich sind neben dem Anstieg des Kreatinin-Wertes auch die Elektrolytentgleisung zu beachten.

**Elektrolytentgleisung
wird selten erwähnt**

Wirksamkeit

Auch die Therapieerfolgsraten variieren, denn sie sind nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt und definiert. In klinischen Studien treten Begriffe wie Teil- und Vollresponder auf, deren Bedeutung im speziellen Fall nachzulesen ist. Die Ansprechraten können die Klinik, serologische, mykologische sowie radiologische Befunde betreffen und sind auch im Zusammenhang mit der Patientenbeobachtungsdauer zu betrachten. Ebenso ist die Wirksamkeit in Bezug zur Diagnosewahrscheinlichkeit (gesichert, wahrscheinlich, möglich) zu bewerten.

Wirksamkeit und Ansprechraten werden anhand diagnostischer Befunde bewertet, selten im Bezug zur tatsächlichen Diagnosewahrscheinlichkeit

Klinischer Alltag, Handlungsoptionen

Im Praxisalltag werden konventionelles Amphotericin B, lipid-assoziierte Präparationen aber auch Itrakonazol je nach Abteilung als „first-line“-Therapie eingesetzt. Der Schlüssel zum Therapieerfolg besteht aus genügend hoher Dosierung in den ersten zwei Wochen und dem rechtzeitigen Therapiewechsel bei nicht Ansprechen. Für diese praktischen Überlegungen und Erfahrungen gibt es derzeit keine wissenschaftliche Basis (Denning 1998). Die lipid-assoziierten Formulationen unterscheiden sich von konventionellem Amphotericin B in der höheren Dosierung, in der deutlich niedrigeren Nephrotoxizität und in den sehr hohen Therapiekosten.

die verschiedenen Antimykotika werden im klinischen Alltag sehr unterschiedlich gegeben ...

Itrakonazol ist durch die orale Verfügbarkeit (jetzt auch als Infusionslösung erhältlich) bei guter gastrointestinaler Funktion und keiner interferierenden Medikation eine Therapiemöglichkeit der invasiven Aspergillose (Lipp 2000). Die Therapiedauer ist vom Krankheitsverlauf abhängig. Der Therapiewechsel (Medikamente oder Verabreichungsart) erfolgt unterschiedlich.

... Wahl des Präparates, Dosierung und Therapiewechsel erfolgen entsprechend den institutionellen und individuellen Erfahrungen

Nach dem aktuellen Wissensstand sollte konventionelles Amphotericin B bei nicht vorhandenen Kontraindikationen als „first-line“-Therapie verwendet werden. Die Kontraindikationen so wie alle weiteren Schritte (Therapiewechsel, Zeitpunkt, Dosierung, Begleitmedikation, ...) müssen vor Therapiebeginn festgelegt sein. In rezenten Publikationen wird ein preemptiver Therapiebeginn diskutiert (Donnelly 2000). Ein empirischer schrittweise vorgegebener Ansatz (Stevens et al. 2000) wird heute zumeist bei neutropenischen Patienten mit unerklärlichem Fieber gewählt (KMT). Im Gegensatz zur sekundären Prophylaxe liegen im Bereich der primären Prophylaxe kontroversielle Aussagen vor. Die Prophylaxe scheint zur Zeit mehr „eine Glaubens- denn eine Wissensfrage“ zu sein (Maertens/Boogaerts 1999).

Literatur schlägt Amphotericin B als Therapie I. Wahl vor und diskutiert verstärktes preemptives Vorgehen

Offene Fragen

In der Diagnose wie Therapie der invasiven Aspergillose sind viele Fragen offen: Aus diesem Grund sollen Patienten mit wahrscheinlicher oder gesicherter Aspergillose in internationale klinische Studien aufgenommen werden, um so in Zukunft fundierte Aussagen zu den vielen offenen Fragen treffen zu können. Es liegen z. B. keine überzeugenden Daten vor, die eine außerordentlich gute Wirksamkeit von konventionellem Amphotericin B belegen und eine möglich bessere Wirksamkeit der lipid-assoziierten Präparationen beweisen. Viele vorliegende randomisierte Studien lassen *keinen* direkten Vergleich über Sicherheit und Wirksamkeit der verschiedenen lipid-assoziierten Präparationen zu. Die höchst tolerierbaren Dosen der Lipidformulationen wurden nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass hohe Behandlungskosten die Entscheidungsfindung auf allen Ebenen im Spitalsbereich beeinflussen (de Pauw/Meunier 1999).

es liegt wenig gesichertes – an Evidence Based Medicine gemessen – Wissen vor

6 Umweltbedingungen

Aspergillus-Sporen kommen ubiquitär vor. Es herrscht allgemeine Übereinstimmung, dass die invasiven Aspergillosen bei Risikopatienten überwiegend exogenen Ursprungs sind. Als Ursachen gelten Neu- und Umbaumaßnahmen, Straßenbauarbeiten, kontaminierte raumluftechnische Anlagen, Eröffnung von Zwischendeckenbereichen und kontaminierte Blumentopferde (Willinger/Aspöck 1998). Die Aspergillus-Sporen bzw. Konidien können im Patientenzimmer und auf der Station oder extern (z. B. bei radiologischen Untersuchungen oder Operationen) erworben werden.

Risikofaktoren für IA sind Renovierungsarbeiten, Bauarbeiten, häufige Krankenbesuche etc.

Übersicht 6-1: Risikofaktoren für das Auftreten invasiver Aspergillosen

Renovierungsmaßnahmen und Bauarbeiten im Innenbereich
Bauarbeiten und Abbrucharbeiten im Außenbereich
Nicht dem Stand der Technik entsprechende Belüftungssysteme
Eröffnung von Zwischendeckenbereichen
Krankenzimmer im Eingangsbereich der Station
Häufige Krankenbesuche
Topf- und Zimmerpflanzen
Durchfeuchtete Baumaterialien
Eintrag von aerosolisiertem Taubenkot

Quelle: Willinger/Aspöck 1998

6.1 Bautätigkeit

Der erhöhten Konzentration von Aspergillus-Sporen in der Luft wird große Bedeutung gegeben: Obwohl allgemein akzeptiert ist, dass eine Verringerung der Sporenbelastung zu einer Verringerung der Aspergillose-Inzidenz führt, sind keine Richtlinien oder Expositions-Grenzwerte definiert. Es existieren zur Zeit keine Grenzwerte für maximale Aspergillus-Sporen Konzentration in protektiver Umgebung.

Bautätigkeit verursacht erhöhte Aspergillus-Sporenbelastung in der Luft

Dementsprechend befassen sich verschiedene Studien mit der „Keimzahlkonzentration“ in der Luft, sowie mit dem Verhältnis der Keimzahl zwischen Innen- und Außenluft. Ein Zusammenhang zwischen Bautätigkeit und erhöhter Aspergillus-Sporen Belastung in der Luft ist nachgewiesen. Systematisch erhobene Daten zu Hintergrundkonzentration von Aspergillus (*fumigatus*) Konidien in der Außen- und Innenraumluf geben ungefähre Anhaltspunkte von Konidien-Belastungen. Eine *eindeutige* Dosis-Wirkung Beziehung ist daraus aber nicht ableitbar.

Die Methode der Wahl, um die Sporenkonzentration in der Luft festzustellen (und eine Effektivität von Filtersystemen zu überprüfen) ist die Luftkeimuntersuchung mittels Bioaerosolen³: Die gerätespezifischen Kenndaten der unterschiedlichen Luftkeimsammler beeinflussen das Messergebnis aber nicht un-

die Sporenkonzentration kann mit Luftkeimuntersuchungen gemessen werden

³ Zu den Eigenschaften verschiedener Untersuchungsmethoden und zur Bestimmung der Luftkonzentration an Aspergillus-Sporen vgl. Morris et al. 1999.

gültige maximale Grenzwerte liegen nicht vor

als Risikoumfeld für immunsupprimierte Patienten wird eine Belastung von weniger als 5 KBE/m³, ...

erheblich, da die Partikelgrößen, die gesammelt werden, unterschiedlich sind. Die in der Literatur angeführten Messwerte sind oft nicht vergleichbar.

Die durchschnittliche Außenluftbelastung liegt zwischen 1 und 15 KBE (Koloniebildende Einheiten)/m³, Belastungsspitzen können auch erheblich höher liegen, überschreiten aber nur selten 100 KBE/m³, sehr selten 200 KBE/m³ (Engelhart et al. 1997; Overberger et al. 1995). Ein Limit von 15 KBE/m³ für den gesamten Spitalsbereich ist in Diskussion. Als Risikoumfeld für immunsupprimierte wird eine Belastung von weniger als 5 KBE/m³ vorgeschlagen, als wünschenswert sogar 0,1 KBE/m³ (Morris et al. 1999).

Varianzen in Aussen- wie Innenmessungen können Aufschluss über die Quelle der Kontamination geben: Wenn etwa Belastungsspitzen in der Aussenluft (Sommer) nicht mit Belastungsspitzen im Patientenbereich korrelieren, ist eine interne Quelle zu vermuten (z. B. Belüftungssystem).

Bautätigkeit gepaart mit Mangel an oder defekten, schlecht gewarteten Luftfiltersystemen sind jedenfalls in hohem Ausmaß Quellen für Luftkontamination. Auch nicht unbedeutend sind Personal- und Besucherfrequenzen in den Zimmern immunsupprimierter Patienten.

Literaturzitate

Verschiedene umfangreiche und rezente Zusammenfassungen von Literaturziten geben eine Übersicht und belegen den Zusammenhang von Bautätigkeit und erhöhter Luftbelastung (Bartley 2000; Carter/Barr 1997). Willinger/Aspöck (1998, 389ff) legen folgende Beispiele vor:

... als wünschenswert sogar 0,1 KBE/m³ vorgeschlagen

- In einer Station mit nierentransplantierten Patienten kam es zu Aspergillose. Im Zusammenhang mit Straßenbauarbeiten wurden am Luftfilter (am Fenster) zwischen 400 und 2800 KBE/cm³ (*A. fumigatus* und *A. flavus*) gemessen. Nach Beendigung der Bautätigkeit kam es zu keinen weiteren Aspergillus-Infektionen.
- In einem Kollektiv immunsupprimierter Patienten kam es zum Anstieg von Aspergillose-Inzidenzen. Massives Wachstum von *A. fumigatus* und *A. flavus* auf der Außenseite der Luftfilter und ein Anwachsen der Luftbelastung von 0,2 auf mehr als 1 KBE/m³ wurde gemessen. Nach Austausch der Filter, Reinigung des Lüftungssystems (zusätzliches Entfernen von Teppichböden und Akustikdeckplatten) wurde ein Rückgang der Luftbelastung auf 0,01 KBE/m³ sowie eine 4-fache Abnahme der Aspergillose-Inzidenz beobachtet.
- In einer KMT-Station für Kinder wurden Sporenkonzentrationen von bis zu 133 KBE/m³ gemessen, was deutlich *über* der Außenluftkonzentration lag. 6 von 19 Kindern (31 %) verstarben an Aspergillose. Nach der Installation von Laminar-Air-Flow Zuluftsystemen traten keine weiteren Aspergillose Fälle auf.

6.2 Witterung und Klima

Belastungsspitzen sind wahrscheinlich saisonal bedingt

Unabhängig von Belastungsspitzen durch Bau- und Renovierungstätigkeit dürfte die Sporenkonzentration saisonalen Schwankungen unterliegen: Einige Studien berichten von geringerer Sporenbelastung in den Wintermonaten und höheren in den Sommermonaten. Andere Autoren finden allerdings keine signifikanten Unterschiede aufgrund von Saisonen. In den wenigen Studien, die systematisch über einen längeren Zeitraum die Außenluftbelastung messen, konnten

keine konsistenten Zusammenhänge zwischen bestimmten meteorologischen Gegebenheiten (Temperatur, Luftdruck, Windgeschwindigkeit, Luftfeuchtigkeit, Niederschlag; Mahieu et al. 2000) und der Sporenkonzentration festgestellt werden.

Regionale Unterschiede mit großer Varianz, die allerdings den Durchschnitt von 1-15 KBE/m³ nicht übersteigen, wurden gemessen (O'Dea 1996; Engelhart et al. 1997): 3,5 KBE/m³ Jahresdurchschnitt im Gebiet Minneapolis, Ann Arbor/Michigan 6,3; Washington DC 0,2 im Winter und 3,5 im Spätherbst.

6.3 Maßnahmen gegen aerogene Übertragung

Es herrscht allgemeine Übereinstimmung, dass Risikopatienten bis zu einem „gewissen Grad“ (Willinger/Aspöck 1998, 390) geschützt werden können, bzw. ein „weitgehender Schutz vor dem Erwerb einer invasiven Aspergillose“ (Engelhart et al. 1997, 9) geboten werden kann, entweder indem

- Infektionsquellen (Bautätigkeit, Polstermöbel und Teppiche, Zimmerpflanzen, Kartonagen, ev. Reinigungsgeräte wie Staubsauger, ev. kontaminierte Nahrungsmittel und Gewürze z. B. Pfeffer) aus der Umgebung entfernt werden oder
- durch Schutzmaßnahmen (künstliche Belüftung durch HEPA-Filter; Kontrolle des Luftzustroms; Überdruck; ausreichender Luftaustausch; dichtschießende Türen und Fenster; Einschränkung der Besucherfrequenz und der Patientenmobilität; Überprüfung der Belüftungsanlagen; regelmäßige Feucht-Reinigung etc.) die Exposition reduziert wird.

Die im Jänner 1997 vom CDC/Center of Disease Control and Prevention herausgegebenen Empfehlungen gelten als internationale Richtlinien und nehmen *eindeutig* Stellung, wo ausreichend Wissen für entsprechende Empfehlungen vorliegt. Aspöck/Willinger (1998) fassten diese und weitere Empfehlungen (in Deutsch) zusammen. Gleichzeitig wird immer wieder die multidisziplinäre Verantwortlichkeiten der unterschiedlichen Maßnahmen und Schutz-Strategien zur Infektionskontrolle betont (APIC Guideline Committee: Bartley 2000; Thio et al. 2000).

In der Literatur sind zahlreiche Beispiele benannt, wo aufgrund von Schutzmaßnahmen wie Abschottung, Oberflächendesinfektion und Aufstellung von portablen HEPA-Filtern invasive Aspergillosen stark reduziert oder ganz verhindert werden konnten (Engelhart et al. 1997). Es zeigt sich aber, dass der Schutz durch „laminar air flow“ und HEPA-Filter vor allem dann wirksam ist, wenn auch das Pflege und -Reinigungspersonal geschult sind und entsprechendes kontaminationsfreies Verhalten und entsprechende Techniken angewendet werden (O'Dea 1996; Mahieu et al. 2000). Mit Sicherheit kann gesagt werden, dass der Einsatz von HEPA-Filtern aber nur bei geschlossenen Fenstern und Dauerbetrieb sinnvoll ist. HEPA-Filter können nur als eine, unter mehreren, protektiven Maßnahmen, erachtet werden.

Es ist also *nicht* von einer Schutzmaßnahme *allein*, sondern nur von einem koordinierten Bündel an Maßnahmen aus unterschiedlichen Verantwortungsbereichen ein erhöhter Schutz immunsupprimierter Patienten vor Sporenbelastung zu erwarten!

Risikopatienten können in gewissem Ausmaß vor Sporenbelastungen geschützt werden

die Beseitigung von Infektionsquellen und ...

Schutzmaßnahmen in „protektiver Umgebung“ wie HEPA-Filter und LAF-Bereiche bieten einen relativen Schutz ...

... bei korrekter Anwendung

verstärkten Schutz bietet nur ein koordiniertes Bündel an Maßnahmen aus verschiedenen Verantwortungsbereichen

Übersicht 6.3-1: CDC-Empfehlungen zur Vermeidung und Kontrolle nosokomialer pulmonaler Aspergillosis

Ausbildung	Bewußtseinsbildung und Mitarbeiterschulung zu Risikogruppen und Schutzmaßnahmen
Überwachung	Erhöhtes Risikobewußtsein und (diagnostische) Beobachtung Regelmäßige Überwachung der mikrobiologischen, histopathologischen und post mortem Daten Luftkeimsammeluntersuchungen in Risikobereichen Mikrobiologische Kontrolle der Raumluftanlagen
Maßnahmen gegen Übertragung	Künstliche Belüftung mit HEPA-Filter Gerichteter Luftstrom: Luftzu- und ableitung Überdruck: 10-20 % mehr zu- als abgeleitete Luft Dichtschließende Türen und Fenster Minimierung der Patientenmobilität: nur wenn notwendig und mit Maske Einschränkung der Besucherfrequenz Wegeführung: Distanz zu hochfrequentierten Wegen/Treppenhaus Regelmäßige Reinigung auch nicht belegter Zimmer
Anforderungen bei Neuplanungen	Schaffung von Isoliereinheiten für Risikopatienten Etc. vgl. Willinger/Aspöck 1998
Maßnahmen bei Bauvorhaben	Aussetzen kritischer Eingriffe oder Verlagerung der Abteilung Abschottung: staubdichte Abdichtungen Verstärkte Überprüfung der Belüftungsanlagen Umfassende und desinfizierende Reinigung nach Baumaßnahmen
Maßnahmen beim Auftreten von IA	Retrospektive Suche nach und prospektive Erfassung neuer Fälle Quellensuche in der Umgebung Sanierung der Infektionsquelle
Mögliche zusätzliche Maßnahmen für stark gefährdete Patienten	Verabreichung von Zytokinen
Keine eindeutige Empfehlung aufgrund unsicherer Evidenz gibt CDC zu	Regelmäßige Überwachungskulturen aus dem Nasopharynx Prophylaktische Verabreichung von Amphotericin B intranasal Systemische antimykotische Prophylaxe Regelmäßige Umgebungsuntersuchungen Regelmäßige Kontrolle und Wartung des Belüftungssystems

Quellen: CDC 1997; Willinger/Aspöck 1998;

Literaturzitate

HEPA-Filter: Die zentrale Klimatisierung mit Hochleistungs-Schwebstoff-(HEPA-)Filter erzeugt eine *relative* Belastungsreduktion: Bei Engelhardt et al. 1997 konnte eine Reduktion von 10 KBE/m³ (ungefilterte Luft) auf 6 KBE/m³ (HEPA-gefiltert), was einer Reduktion von 36 % entspricht, gemessen werden. Da der Schalldruckpegel der HEPA-Filter (57-59 dBa) von vielen Patienten vor allem nachts nicht toleriert wird, ist der HEPA-Filter oft nicht 24 Stunden im Einsatz. Die Effektivität dezentraler HEPA-Filter wurde von Mahieu et al. 2000⁴ in verschiedenen Umgebungen (isolierten und weniger geschützten Bereichen) mit 65-80 %iger Effektivität gemessen. Rhame (et al. 1984 in Engelhardt et al. 1997) berichtet von einer Reduktion der Aspergillose-Inzidenz bei KMT-Patienten aufgrund von (dezentralen raumständigen) HEPA-Filtern von 18 % auf 5 %. Cornet (et al. 1999) zeigt die Wirksamkeit von HEPA-Filtern unter normalen Bedingungen auf, wies aber nach, dass während einer Renovierungsphase zusätzlich Maßnahmen (laminar air flow) erforderlich waren.

⁴ Diese Studie wurde von der HEPA-Filter Firma finanziert.

7 Ökonomische Aspekte

Überlegungen zur ökonomischen Dimension der Aspergillose sind facettenreich: Nicht unbedeutend scheint aber, dass nach (erfolgreicher) intensiv-medizinischer Behandlung durch immunsupprimierende Chemotherapien oder Knochenmarktransplantationen eine sekundäre Infektionserkrankung wie die invasive Aspergillose mit letaler Folge auch aus ökonomischer Perspektive ungünstig ist, da sie die Überlebenszeit und damit auch die Bewertung der Gesamtintervention relativiert. Nachdem es sich bei der Aspergillose um eine schwierig zu diagnostizierende und behandelnde Infektionskrankheit handelt, scheint gänzliche Vermeidung unrealistisch, Verringerung aber im Rahmen der Möglichkeiten.

Folgende Aspekte spielen in einer Zielsetzung „Verringerung der invasiven Aspergillose bei Hochrisikopatienten“ eine Rolle:

- Eine Abschätzung frühen Infektionsrisiko-Managements durch Hygienemaßnahmen und regelmäßiges Monitoring,
- eine Abschätzung des Nutzens und der Kosten erhöhten diagnostischen Aufwands zur Früherkennung von Aspergillose,
- eine Abschätzung des Nutzens und der Kosten verschiedener Prophylaxe- und Therapieschemata mit konventionellem oder lipid-assoziiertem Amphotericin B.

eine ökonomische Evaluierung der IA beinhaltet eine Abschätzung der Kosten eines ...

... Infektionsrisikomanagements, erhöhten diagnostischen Aufwandes und verschiedener Therapieregime

7.1 Infektionsrisiken: Kontrolle und Management

Der CDC-Maßnahmenkatalog, sowie die von Willinger/Aspöck 1998 (weitere O'Dea 1996; Bartley 2000) zusammengestellten Verhaltensmaßnahmen können als Richtlinien für frühe Infektionskontrolle und -management herangezogen werden. Eine Abschätzung der Kosten für Adaptions- und Wartungsarbeiten alter Gebäude oder gar Neuplanungen, eine Bewertung technischer Belüftungssysteme, etc. würde den Rahmen und die Möglichkeiten dieses Assessment sprengen.

rigide Adaption und Beseitigung von Kontaminationsquellen scheint kosten-effektive Investition in die Zukunft

Es scheint aber, dass eine rigide Adaption und Beseitigung von Kontaminationsquellen eine kosten-effektive Investition in die Zukunft sind. Bei geplanter Bautätigkeit muss jedenfalls *frühzeitig* ein Kooperationssteam von Bauleitung und betroffenen Ärzten gemeinsam Kontaminations-Vermeidungsmaßnahmen ausarbeiten und vorausschauend zum Einsatz bringen. Zusätzlich scheinen regelmäßige Keimzahlmessungen zumindest in Problemzonen, d. h. dort wo wiederholt Aspergillosen auftreten, zur Quellensuche und zum Monitoring von Maßnahmen angeraten.

7.2 Erhöhter Diagnoseaufwand

Die Kernfrage in einer ökonomischen Abschätzung des Nutzens eines erhöhten Diagnoseaufwands ist, ob die Testergebnisse zu einer Verbesserung der Diagnose und damit zu einem zielgerichteten Therapieeinsatz und damit auch zu einer Verringerung des Verbrauchs von Antimykotika, hier von konventionellem oder lipid-assoziiertem Amphotericin B führen. Immerhin liegt die Aspergillose-

Ziel erhöhten Diagnoseaufwands ist die Früherkennung von IA und ein zielgerichteter Therapiebeginn

**niederländische
Studiengruppe
untersucht
Entscheidungspfade im
Management der IA: ...**

Inzidenz bei (Hoch-) Risikopatienten bei rund 10 %, während ein wesentlich höherer Prozentsatz in dieser Patientengruppe entlang einer empirischen Therapie mit Amphotericin B behandelt wird.

Es bestehen keine allgemeinen Empfehlungen zu Zeitpunkt, Anzahl und Häufigkeit verschiedener diagnostischer Tests (Torf 1997; Stevens et al. 2000). Eine holländische Studiengruppe befaßt sich seit Jahren mit Entscheidungspfaden im Management der invasiven Aspergillose: In einer ökonomischen Analyse (Severens et al. 1997) stellen sie der konventionellen Strategie (Abwarten klinischer Symptome, 3-5 Tage persistentes Fieber, Lungenröntgen, ev. bronchoalveoläre Lavage) eine diagnostische Strategie entgegen. Diese umfaßt ein Galactomannan Antigen-Screening mit ELISA (Platelia), ein Thorax-CT sowie eine In-IgG Scintigraphie⁵ für Hochrisikopatienten. Bei einer geschätzten Prävalenz von 6 % erhalten etwa 24 % der neutropenischen Patienten in der empirischen/konventionellen Strategie Amphotericin B (konv. oder lipid-assoziiert), 18 % erhalten demzufolge also überflüssigerweise Amphotericin B.

**... ein erhöhter
Diagnoseaufwand
rechnet sich an jenen
Kliniken, die hohen
AmBisome® Verbrauch
haben**

Entsprechend dieser Studie liegt bei erhöhtem Diagnoseaufwand die Wahrscheinlichkeit mit Amphotericin B behandelt zu werden bei 7 %; nur 1 % der Hochrisikopatienten würde unnötigerweise mit Amphotericin B behandelt werden, die Wahrscheinlichkeit einem Aspergillose-Erkrankten die Behandlung vorzuenthalten ist 0,1 % (einer in 1.000). In der ökonomischen Analyse kommen die Autoren zu dem Schluß, dass erhöhter diagnostischer Aufwand jedenfalls die Anzahl der Patienten, die Amphotericin B brauchen, reduziert und damit auch den Verbrauch an toxischen und teuren Medikamenten. Sie schlagen insbesondere in jenen Kliniken, in denen mehr als 5,3 % der Patienten mit dem liposomalen AmBisome® behandelt werden, ein früh-diagnostisches Screening mit Galactomannan und CT vor⁶.

**ein rezenter Vorschlag
aus derselben
Studiengruppe
unterstreicht diese
preemptive Strategie**

Aus demselben Forscherteam kommt ein neuer, rezenter Vorschlag zum Screening der Hochrisikogruppe allogenen haematopoetischer Stammzellentransplantierte (Donnelly 2000): Alle Patienten werden 2-3 x wöchentlich einem Antigen-Test (ELISA) unterzogen. Bei einem positiven Ergebnis wird am Folgetag ein weiterer Test gemacht. Nach zwei positiven Ergebnissen und einer Bestätigung durch ein neues pulmonales Infiltrat (CT) wird die Behandlung mit AmBisome® (hier als Therapie 1. Wahl) begonnen und fortgesetzt bis drei konsekutive negative Antigen-Tests, bzw. Infiltrat-Resultate vorliegen. Donnelly schlägt eine Dosierung von 200 mg/Tag vor, was einer Dosierung von etwa 3 mg/kg entspricht vor. Diese preemptive Strategie ist bislang *nicht* in einer prospektiven randomisierten Studie (als Kontrollgruppe empirische Strategie) erprobt.

**als frühdiagnostische
Screening-Methoden
werden ELISA und PCR
diskutiert**

Auch andere Autoren (Stevens et al. 2000) berichten von den verlässlicheren Verfahren der Frühdiagnose ELISA und PCR, beide allerdings noch im experimentellen Stadium. Da keiner dieser Tests allein als ausreichend erachtet wird, um eine Therapie zu beginnen oder vorzuenthalten, wird für gesteigerte Kombinationsdiagnostik (Zitat Willinger: „Puzzle-Diagnostik“) plädiert (Bartley 2000; Denning 2000). Einige Kliniker stehen der Aussagekraft von PCR und ELISA sehr kritisch gegenüber.

Tabelle 7.2-1: Kosten eines früh-diagnostischen Screenings

Test	Sensitiv./Spezifiz.	Zeitpunkt	Kosten/Test
ELISA	93/95	präklinik, 2-3/Woche	ATS 300,-
PCR	75/96	präklinik, 2-3/Woche	ATS 350,-

⁵ Diese Diagnostiktechnik wird in keiner anderen Studie erwähnt.

⁶ Die Autoren Severens und Verweij wurden von uns kontaktiert: Sie arbeiten derzeit an weiteren Entscheidungsanalysen, die fertiggestellt, aber noch nicht veröffentlicht sind.

Während der Antigen ELISA Test routinemäßig im Labor durchgeführt werden kann, bedarf der PCR – aufgrund der Gefahr der Kontamination – ein streng reguliertes (Reinraumklasse-) Umfeld, was hohe Errichtungs- und operative Kosten bedeutet.

7.3 Therapieschemata

Der Verbrauch des liposomalen AmBisome® hat in den letzten Jahren (in einigen Kliniken) stark zugenommen und gehört bereits zu den kostenintensivsten medizinischen Maßnahmen in der Hämatookologie und Transplantationsmedizin. Nicht nur weil AmBisome® etwa vielfach teurer ist wie Amphotericin B (gemessen am Preis/mg „nur“ 14-fach, an der realen Anwendung aufgrund von Hochdosierung 50-70-fach!), sondern auch weil die durchschnittliche Ansprechrate auf Amphotericin B wie AmBisome® gleichermaßen als nur mittelmäßig (rund 50 %) zu bezeichnen ist, gleichzeitig der Verbrauch aufgrund der zunehmenden Zahl von Hochrisikopatienten mit immunsupprimierenden Therapien aber stark steigt, wird die Präparategruppe zunehmend in Kosten-Nutzen Analysen evaluiert.

Verbrauch von AmBisome® hat stark zugenommen, obwohl 50 bis 70-fach teurer wie Amphotericin B

Tabelle 7.3-1: Verbrauch von Amphotericin B konv. und lipid-assoziiert/liposomal in drei Krankenhausträgern TILAK, KAGES, KAV.

	TILAK		KAGES		KAV	
	Ampho B	AmBisome®	Ampho B	AmBisome®	Ampho B	AmBisome®
1990	142.765	1.438.403				
1991	205.064	1.629.185				
1992	344.225	2.138.659				
1993	414.998	4.400.593				
1994	526.145	3.813.920				
1995	538.617	9.020.137				
1996	500.716	15.794.020				
1997	676.500	6.169.849	46.117	10.260.166		
1998	489.964	8.556.181	43.907	12.011.615		
1999	411.573	13.885.409	13.987	10.857.446		
2000			45.085	10.834.894	1.007.238	12.078.000
	Amphocil®	Abelcet®	Amphocil®	Abelcet®	Amphocil®	Abelcet®
1997						
1998	1.762.836	966.738				
1999	0	246.115				
2000					8.916.020	2.911.862

Quelle: TILAK, KAGES, KAV Verbrauchsdaten⁷

⁷ KAV: eigene Berechnung (FAP).

Nutzen von Amphotericin B und AmBisome® wird an Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Sterblichkeit Kosten an Acquisitions- und Folgekosten gemessen

Amphotericin B ist kostengünstig, hat aber starke Nebenwirkungen und verursacht demzufolge auch Folgebehandlungskosten

Lipid-assoziierte Präparationen sind sehr kostspielig, aber viel besser verträglich

beide Arzneimittel zeigen etwa gleiche Wirksamkeit und keine Unterschiede in der Sterblichkeit

es werden etwa 3-4 x mehr Patienten therapiert als an IA erkrankt sind

Der Nutzen von Amphotericin B (konv. oder liposomal) wird an dessen Wirksamkeit (Ansprechraten, Nebenwirkungen, Folgekosten, Überlebenszeiten) gemessen, die Kosten an den Acquisitions- wie Folgekosten:

- Amphotericin B ist seit den 50er Jahren Therapie der Wahl (1st line): Es zeigt eine Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit von durchschnittlich 40-50 %, variierend bei unterschiedlichen Risikogruppen. Es wirkt nephrotoxisch und kann daher Patienten mit Nierenschädigung nicht in hoher Dosis und über längere Zeit gegeben werden. Einzelne Studien zeigen, dass eine Begleittherapie die Amphotericin B induzierten nephrotoxischen Nebenwirkungen verhindern kann. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist allerdings nicht bei allen Patienten möglich. Empfehlungen zur Tagesdosierung rangieren zwischen 0,7 und 1,5 mg/kg/Tag. Ein Konsensus über die optimale Dauer und Dosierung besteht nicht. In der empirischen Behandlung der invasiven Aspergillose wird oft auch eine Gesamtdosis von mehr als 2000-3000 mg Amphotericin B gegeben.

Die Nebenwirkungen von Amphotericin B sind zuweilen nicht unbedeutend: Fieber bis 40 C, schwerer Schüttelfrost, Blutdruckabfall, gefährliche Kaliumentgleisungen, Asthmaanfälle, etc.

Für Amphotericin B fallen also zum einen die Medikamentenkosten (Therapiekosten 241,- ATS), die Kosten für Begleitmedikation, die Kosten für die Behandlung der Nebenwirkungen (wie Dialyse: Wingard et al. 1999 oder Thrombozytenkonzentration) an. Eine längere Hospitalisierung liegt selten vor.

- Lipid-assoziierte Darreichungsformen wurden in den 80er Jahren entwickelt und sind als AmBisome®, Abelcet® und Amphocil® erhältlich: Die Produkte unterscheiden sich durch Struktur, Pharmakokinetik, antifungale Aktivität, etc. Da zu AmBisome® die meisten Studien vorliegen, und auch Aussagen zur besseren Tolerierbarkeit, hat es sich zum Marktführer unter den lipid-assoziierten Darreichungsformen entwickelt. Der Vorteil von AmBisome® liegt in der deutlich geringeren Nephrotoxizität. Zusätzlich kann Transplantationspatienten AmBisome® gleichzeitig mit Cyclosporin, verabreicht werden.

Über eine auch bessere Wirksamkeit herrscht keine ausreichende Datenlage. AmBisome® wird mit einer Dosierung von 3-5 mg/kg/Tag über durchschnittlich 20 Tage empfohlen. Tatsächlich werden wesentlich höhere Tagesdosen (5-7 mg/kg) verabreicht. Entsprechende Dosierungsvergleichsstudien zeigen allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Ansprechraten bei höheren Dosierungen (Prentice et al. 1997 in Lipp 2000: Vergleich 1mg und 3 mg/kg/Tag; Ellis et al. 1998: Vergleich 1mg/kg zu 4 mg/kg): Diese Untersuchungen müssen aber mit Vorsicht beurteilt werden, da sie zum Teil mit Patienten mit *nicht* lang andauernder Neutropenie arbeiteten.

Ebenso wie bei Amphotericin B konv. liegt die Wirksamkeit bei 50 %. Da nur wenige Patienten aufgrund gesicherter Mykosen behandelt werden, können die realen Kosten 3-4fach darüber liegen, was die Bedeutung der Frühdiagnostik unterstreicht.

Die Ansprechraten von Amphotericin B konv. oder liposomal beziehen sich in den Studien fast immer auf „proven“, nachgewiesene Aspergillosen. Bei „suspected“, vermuteten oder „probable“ möglichen Fällen ist die Ansprechrate dementsprechend (viel) geringer. Auch darf „nicht vergessen werden, dass das tatsächliche Auftreten einer pulmonalen und/oder zerebralen Aspergillose während der Aplasie auch *mit* Therapie durch Amphotericin B oder AmBisome® mit einem außerordentlich hohen Letalitätsrisiko verbunden ist“ (Lipp 2000). In einer gesundheitsökonomischen Vergleichs-Analyse der Wirksamkeit ist zwischen preemptiver, empirischer und prophylaktischer Verabreichung von AmBisome® vs. Amphotericin B zu unterscheiden. In den Pharmabudgets

der Krankenanstalten schlägt sich primär eine empirische AmBisom® Therapie (1st line), d. h. die (breite) Verabreichung bei vermuteten Aspergillose, nieder.

Zu einer höheren Lebenserwartung aufgrund von AmBisome® gibt es wenig und nur schlecht abgesicherte Aussagen, umgekehrt aber ist die Letalität bei jenen Patienten, die trotz erhöhter Nierenwerte Amphotericin B erhalten, höher. Auch wurde eine gewisse Lebensverlängerung von 0,9 bei Nieren-/Pankreasrezipienten bis 1,8 Jahren bei KMT-Patienten (Persson et al. 1992⁸) und etwa 2,5 Jahren (Tollemar/Ringden 1995) bei verschiedenen Transplantierten – auch am längsten bei KMTransplantierten – bei AmBisome® Therapie (im Vergleich zu Amphotericin B) beobachtet:

Dieser Effekt der Lebensverlängerung zeigt sich in klinischen Studien natürlich *nur* bei der Behandlung nachgewiesener Aspergillose!

Im Hinblick auf die enormen Therapiekosten, aber auch in Relation zur Grunderkrankung oder präventiven Maßnahmen zur Verhinderung der Aspergillose, haben sich viele Kliniken zu einem abgestuften Therapieschema entschlossen, dass jedenfalls – sofern keine Kontraindikationen vorliegen – mit Amphotericin B beginnt (1st line therapy) und AmBisome® den Status einer Therapie 2. Wahl (2nd line therapy) geben.

bei langdauernder Neutropenie ist die Sterblichkeit trotz Amphotericin B oder AmBisome® Behandlung sehr hoch

aufgrund der Kosten von AmBisome® wurden abgestufte Therapieschemata entwickelt

Tabelle 7.3-2: Therapiekosten⁹ pro Patient: Tagestherapiekosten und Gesamtkosten in ATS

	Preis pro 1mg	Tagesdosis bei 70 kg (1mg/kg bzw. 5mg/kg)	Tagestherapiekosten
Amphotericin B	3,44	70 mg ¹	240,80
Abelcet®	17,98	350 mg ²	6.293,-
Amphocil®	35,60	350 mg	12.460,-
AmBisome®	49,50	350 mg	17.325,-

	Dauer der Therapie	Preis pro Gesamttherapie
Amphotericin B	3-6 Wochen	1.470,- bis 2.940,-
AmBisome®	3-6 Wochen	364.000,- bis 728.000,-

die Behandlung „nachgewiesener“ IA mit AmBisome® liegt nach US-Maßstab noch im Rahmen kosten-effektiver Leistungen, vermutete IA ...?

¹ Berechnet mit 1mg/kg

² Berechnet mit 5mg/kg

Quelle: Richtlinien zu lipid-assoziierten Amphotericin B Präparaten, AKH-Wien 1999, TILAK, eigene Berechnungen

Schwedische Autoren (Tollemar/Ringden 1995) wagten den Versuch eines gesundheitsökonomischen Vergleichs und formulierten es so „Lipid formulations of Amphotericin B: less toxicity but at what economic cost?“ Eine therapeutische Behandlung einer *nachgewiesenen* Aspergillose mit AmBisome® wurde mit dem Maß „Cost-per-Life-year-gained“ für KMT-Patienten auf \$ 20.000,- bis \$ 26.000,-¹⁰ berechnet. Selbst, wenn wir in unserem Kulturkreis dieses Maß (noch) nicht anlegen, liegt diese Intervention in dem von den US-amerikanischen Gesundheitsökonom Kaplan & Bush entwickelte Bewertungsmaß im Rahmen (noch) kosten-effektiver (bis zu \$ 27.000,-) medizinischer Maßnahmen. Realistisch geschätzt werden aber etwa 3-4mal mehr Patienten, d. h. nur vermutete Aspergillose, behandelt.

⁸ Diese Studie arbeitet zum Teil mit retrospektivem Datenmaterial und ist daher nicht als hochwertige Evidenz zu bewerten.

⁹ Die Kosten sind als Abschätzung (ungefähre Größenordnung) zu verstehen.

¹⁰ Dieses Maßzahl beruht auf *einer* Studie in *einer* schwedischen Klinik.

- Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist
- zum einen der *Zeitpunkt des Beginns* der empirischer Therapie von Bedeutung: Abwägung zwischen übermäßigem Einsatz und damit hohen Therapiekosten, aber auch Nebenwirkungsbehandlungskosten gegenüber einem Abwarten klinischer Symptome und/oder positiver Befunde,
 - zum anderen ist das genaue *Monitoring der Nierenwerte* als Ein- oder Ausschlußkriterium für eine 1st line AmBisome® oder einen Umstieg (2nd line) Behandlung von Bedeutung: insb. bei Patienten mit anderen/weiteren nephrotoxischen Medikamenten. Ein Nicht-Ansprechen auf Amphotericin B manchmal auch allein das potenzielle Risiko Amphotericin B induzierte Nebenwirkungen zu entwickeln, werden als Zugangskriterien genannt. Eine Begleitmedikation, die die nephrotoxischen Nebenwirkungen von Amphotericin B abschwächt, ist für manche, aber nicht alle Patienten möglich.
 - Aus Gründen einer *potenziellen Lebensverlängerung* (Persson et al. 1992, Tollemar/Ringden 1995) ist bei *gesicherter* Aspergillose AmBisome® auch als Therapie 1. Wahl zu befürworten, zumal sich die Überlebenszeit ja auch auf die gesundheitsökonomische Evaluation der primären Intervention (Transplantation, Chemotherapie) auswirkt.
 - Nicht zuletzt ist das *Stadium* und die *Prognose* (besteht eine Option auf Heilung?) des Patienten in die Entscheidungsfindung einzubeziehen.
- gesundheitsökonomisch von Bedeutung ist: der Zeitpunkt des Therapiebeginns, ...**
- ... das Monitoring der Kreatininwerte, ...**
- ... das Potenzial einer Lebensverlängerung, ...**
- ... aber auch die Prognose des Patienten**

7.4 Kombination von Maßnahmen unter Abwägung der Kosten

auch aus ökonomischer Perspektive wird ein programmatisches Vorgehen im Management der IA vorgeschlagen

Unter Bedachtnahme, dass die invasive Aspergillose ein weltweit wachsender Problembereich ist und einige Forschungsgruppen, auch mit den Standards der Evidence-based Medicine arbeitend, sich intensiv mit dem Thema beschäftigen (u. a. <http://www.aspergillus.man.ac.uk>), trotzdem aber keine allgemein gültigen Empfehlungen abgeben können, ist aus medizinischer wie gesundheitsökonomischer Sicht eine Kombination aus den oben genannten Bereichen vorzuschlagen:

- Hohes Hygienebewußtsein und Beobachtung/Kontrolle der Umwelt der Risikopatienten
- Frühes und regelmäßiges Screening der Risiko- und Hochrisikopatienten: „Puzzle“-Diagnostik und programmatisches Vorgehen
- (Realistisches) Wirksamkeits- und Kostenbewußtsein bei der Therapieplanerstellung: abgestufte Therapieschemata
- Dokumentation und Kontrolle des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens, Teilnahme an Studien

8 Regulierung

Die invasive Aspergillose ist eine Infektionskrankheit, die ausschliesslich bei Personen mit stark verringerter Immunkompetenz auftritt. Da sie schwierig oder oft zu spät zu diagnostizieren wie zu behandeln ist, muss der Schwerpunkt der Maßnahmen auf Vorkehrungen zur Verhinderung von Aspergillose liegen. Nachdem Einigkeit darüber besteht, dass immunsupprimierte Patienten vor extern erworbener Aspergillose weitgehend geschützt werden können, sollten unter Bedacht auf Prognose, Lebensqualität und Machbarkeit diese Patienten zumindest zeitlich begrenzt vor der Inhalation von Aspergillus-Sporen geschützt werden. Eine gänzliche Vermeidung der invasiven Aspergillose scheint unrealistisch, eine gewisse Begrenzung aber im Rahmen der Möglichkeiten. In der Bedeutung, die der Problematik Aspergillose gegeben wird, spielen Autopsieraten und die Konzentration auf das Problem keine unbedeutende Rolle: Aspergillose ist – in einem gewissen Ausmaß – als Folge der Spitzenmedizin zu akzeptieren.

Die konkreten Handlungsoptionen müssen sich den speziellen Charakteristika der invasiven Aspergillose anpassen. Diese Charakteristika sind:

- Es handelt sich bei der invasiven Aspergillose um eine sehr seltene Erkrankung.
- Es sind ausschliesslich spezielle Hochrisikogruppen betroffen.
- Die Diagnostik zur Feststellung der invasiven Aspergillose erfordert eine Zeitspanne, in der sich die Krankheit und ihre Prognose ab den ersten klinischen Symptomen drastisch verschlechtert.

Folglich können Maßnahmen nur in der Kontrolle der Umgebungsbedingungen, einer auf die Risikogruppen abgestimmte Frühdiagnostik bzw. Behandlungsschemata liegen.

- Es besteht weitgehend Einigkeit, darüber dass Maßnahmen zur Infektionskontrolle wichtig und auch wirksam sind.
- Selbst aufwendige Vorkehrungsmaßnahmen werden die Aspergillose nicht vollständig zum Verschwinden bringen, da die Infektionsquellen insgesamt betrachtet unkontrollierbar sind (Atemluft).
- Die Erkrankung wird an Bedeutung gewinnen, da einerseits die Anzahl der Hochrisikopatienten und andererseits die Lebenszeit von Personen mit eingeschränkter Immunkompetenz zunehmen wird. Beides ist Folge der Weiterentwicklung medizinischer Behandlungsformen.

Vor dem Hintergrund dieser zukünftigen Entwicklungen, scheint daher auch bei seltenen – aber kosten-intensiven – Erkrankungen wie bei der Aspergillose die Erarbeitung expliziter Strategien, d. h. eines Disease-Managements, statt individueller Entscheidungen, von Bedeutung. Nachdem Strategien aber Instrumente und Prozesse der Organisationsentwicklung sind, sollten diese institutensintern erarbeitet werden.

Im folgenden kommen

- Krankenhausbezogene und
- Patientenbezogene Maßnahmen

zum Vorschlag. Zu den krankenhausspezifischen Maßnahmen zählen Maßnahmen der Infektionsvermeidung. Zu den patientenbezogenen Maßnahmen sind jene zu zählen, die Klarheit über die situationsbezogene Vorgangsweise schaffen.

Schwerpunkt der Maßnahmen sollten auf Vorkehrungen zur Begrenzung der IA liegen

charakteristisch für IA ist, dass sie sehr selten ist, nur spezielle Hochrisikogruppen betrifft und oft – trotz Therapie – letal verläuft

IA Inzidenz wird im Zuge der medizinischen Weiterentwicklung zunehmen

8.1 Infektionskontrolle

Infektionskontrolle bedeutet ein koordiniertes Vorgehen in einem multidisziplinären Team zu ...

... Luftkeimmessungen im Innen- und Außenbereichen ...

... Schutz vor Infektionsquellen und Überwachung präventiver Maßnahmen ...

... frühzeitige Kommunikation zwischen Bauleitung und betroffenen Stationen ...

... Protektion von Hochrisikopatienten

Prävention von Aspergillose ist ein multidisziplinäres Unterfangen, da nicht nur Ärzte, sondern auch das Hygieneteam, sowie das Pflege- und Reinigungspersonal damit vertraut sein müssen, ein Risikobewußtsein, d. h. ein Wissen um die Infektionsquellen, zu haben und einen Hygienestandard zu halten. Eine Strategie (Checkliste) der Infektionskontrolle, insb. wer wofür verantwortlich zeichnet (Belüftung, Abschottung, Besucherfrequenzen, Verkehrskontrolle, Personalschulung bzw. Bewußtseinsbildung) wird in der Literatur wiederholt betont und scheint dementsprechend notwendig.

- Da Luft der Träger der Aspergillus-Sporen ist, gelten Luftkeimzahlmessungen als bestmögliche Methode zur Verifizierung der Wirksamkeit protektiver Maßnahmen. Die Bedeutung von Luftmessungen im Rahmen der Aspergillose-Prävention besteht vor allem im Nachweis verborgener (interner) Streuquellen und in der Überwachung der Effizienz präventiver Maßnahmen.
- Nachdem die Relation von Außenluftsporenkonzentration und Innenluftkontamination und die geografische Lage von größerer Bedeutung scheint als international vergleichbare Keimzahlen, könnten derartige Messungen Thema eines Forschungsprojekts sein (z. B. zwischen Klinik und Umwelttechnik).
- Eine Einschränkung der möglichen Infektionsquellen durch Diagnostik am Krankenbett, kurze Wartezeiten bei Untersuchungen außerhalb der Station, Meldung jeglicher Baumaßnahme etc. können als präventive Maßnahmen gelten. Auch HEPA-Filter, Übermäntel und -schuhe, Handschuhe sind ein *relativer* Schutz.
- Die Etablierung und regelmäßige Betreuung und Überwachung von Risikobereichen durch Kooperationssteams aus Kliniker, Hygieniker, Infektiologe, Mikrobiologe ist ein multidisziplinäres Unterfangen: Eine Kombination aus medizinischen, mikrobiologischen und physikalischen Daten kann zur Dokumentation und Evaluation eines Aspergillose Kontrollprogramms dienen.
- Bei geplanter Bautätigkeit muss jedenfalls *frühzeitig* ein Kooperationssteam von Bauleitung und betroffenen Ärzten gemeinsam Kontaminations-Vermeidungsmaßnahmen ausarbeiten und vorausschauend zum Einsatz bringen.
- Bei Bautätigkeit darf ohne angemessene Schutzmaßnahmen keine immunsuppressive Therapie an *Hochrisikopatienten* stattfinden!

8.2 Frühdiagnostik

erhöhter Diagnoseaufwand sollte aber in einer Veränderung des Therapiebeginns münden

Die heutigen Diagnosemethoden können die invasive Aspergillose zumeist erst zu spät erfassen, zumal der Verlauf der Aspergillose von einem frühen Therapiebeginn abhängig ist. Neuere Frühdiagnosemethoden, wie der Antigentest ELISA und die DNA-Methode PCR scheinen eine *intensive Frührou-tinediagnostik* möglich zu machen. Während die PCR aber noch nicht ausreichend erprobt ist, ist der Antigen-Test ELISA verfügbar und einsetzbar. Ein Screening von 2-3 x/Woche bei Hochrisikopatienten – unter Dokumentation – sollte begonnen werden.

- Keine Diagnosemethode allein ist ausreichend aussagekräftig, eine Kombination aus einer (festgelegten) Abfolge von Diagnosemethoden notwendig.

- Da ein preemptiver Therapieansatz anzustreben ist (Maertens/Boogaerts 1999, Donnelly 2000), wird eine routinemäßige Frühdiagnostik (unter Dokumentation) bei Risikopatienten vorgeschlagen.
- Aus gesundheitsökonomischen Überlegungen ist eine Investition in routinemäßige Frühdiagnostik bei Risikopatienten (nur) dann sinnvoll, wenn daraus ein verändertes klinisches Verhalten (statt empirischer Therapiebeginn, preemptiver/zielgerichteter Therapiebeginn) folgt.

8.3 Therapieschemata

Basierend auf vorliegenden Guidelines haben verschiedene Kliniken institutionsinterne Therapieschemata entwickelt, die auf dem Vorgehen „empirische Therapie“ nach Auftreten klinischer Symptome fussen. Allen gemein ist, dass es „State of the Art“ ist, eine Aspergillose-Therapie mit Amphotericin B zu beginnen¹¹ und der Umstieg auf AmBisome® erst bei erhöhten Kreatininwerten erfolgt. In einigen Kliniken ist das liposomale AmBisome® bewilligungs-, gegenzeichnungspflichtig, und unterliegt strikten (internen und externen) Kontrollen. Vor- und Nachbesprechungen, sowie Dokumentation werden als Qualitätssicherungsinstrument eingesetzt.

In den bestehenden Richtlinien ist festgelegt, dass von Ambisom® (und anderen lipid-assoziierten Präparationen) bei systemischen Pilzinfektionen kein Routinegebrauch gemacht wird.

Übersicht 8.3-1: Aspergillose – Guidelines

Stevens et al. 2000: Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus (evidence based, zeigt Empfehlungsstärke aufgrund der Qualität der Beweislage, vgl. dazu Anhang)
Donnelly 2000: A strategy for managing fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation (Review article)
Hughes et al. 1997: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever (evidence based)
Severens et al. 1997: Two strategies for managing invasive aspergillosis: a decision analysis
Denning et al. 1997: Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation
Anwendungsrichtlinien/AR des AKH/Wien und des Klinikum Mainz

es ist „State of the Art“ eine IA-Therapie mit Amphotericin B unter Beobachtung der Kreatininwerte zu beginnen

verschiedene Erfahrungs-, aber auch Evidence based-Richtlinien schlagen ein schrittweises Vorgehen in der Behandlung der IA vor

¹¹ Die Verbrauchsdaten lassen allerdings vermuten, dass AmBisome® vielerorts als 1st line Therapie eingesetzt wird.

Ein schrittweises Vorgehen sollte nach folgenden Überlegungen festgelegt werden: Therapieansatz, Therapiebeginn, Dosierung und Begleitmedikation bei Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Therapiewechsel auf lipid-assoziiertes Präparat, Therapiedauer.

Therapie

- *Therapieansatz*: prophylaktisch/empirisch/preemptiv
- *Modifikation* (auch zeitlich) des Therapieregimes nach Inzidenz der invasiven Aspergillose, Bautätigkeiten (AR Mainz)
- *Studieneinschluß* (z. B. Vorikonazol vs. Amphotericin B) ist wichtig und senkt auch die Kosten (AR Wien; AR Mainz).

Therapiebeginn

entsprechend dem gewählten Therapieansatz:

die klinische Praxis lehrt empirischen Therapiebeginn anzustreben wäre ein preemptiver Ansatz wenig spricht für prophylaktische Therapie

- Empirische Therapie (systematisches Vorgehen nach Leitlinien) bei neutropenischen Patienten mit Fieber (AR Wien, Hughes et al. 1997)
- Verdachtstherapie (Stevens et al. 2000: B III)
- Anzustreben ist eine preemptive Therapie (Hughes et al. 1997, Donnelly 2000)
- Da die klinischen Daten zur prophylaktischen Therapie widersprüchlich sind, wird in den Guidelines davon Abstand genommen, Amphotericin B zur primären Prophylaxe zu empfehlen.

Medikation

Therapie I. Wahl ist Amphotericin B

- Bei nierengesunden Patienten, wenn keine Kontraindikationen vorliegen soll mit konventionellem Amphotericin B die Therapie begonnen werden (AR Wien, AR Mainz, Stevens et al. 2000: A I, Hughes et al. 1997)
- Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann konventionelles Amphotericin B eingesetzt werden (AR Wien)
- Therapierückwechsel von AmBisome® auf konventionelles Amphotericin B wird angestrebt (AR Mainz).

Dosierung

von hohen Dosierungen wird – erfahrungsgemäß – bessere Wirksamkeit erwartet

- Höchstdosis aller zur Verfügung stehenden Präparate wird empfohlen (Stevens et al. 2000: B III)
- Verabreichung von Amphotericin B soll einschleichend erfolgen, innerhalb von 48 Stunden soll Wirkdosis von 1-1,5 mg/kg erreicht werden (AR Wien)
- Die Dosierungen von AmBisome®, Amphocil® und Abelcet® liegen üblicherweise bei 3-7mg/kg (AR Wien).

Nebenwirkungen

Begleitmedikation zur Verbesserung der Verträglichkeit und Verringerung der Nebenwirkungen von Amphotericin B

- Begleitmedikation (Antipyretika, physiologische Kochsalz- oder Ringerlösung, Kalium- und Magnesiumsubstitution, Amphotericin B in 5 % Glukoselösung) wird eingesetzt (AR Wien).
- Begleitmedikation wird z. B. bei Schüttelfrost erweitert (AR Mainz)
- Bei Verschlechterung der Nierenfunktion wird das Dosisintervall auf 48 Stunden verlängert (AR Mainz).

Kontraindikationen

für konventionelles Amphotericin B/Indikationen für lipid-assoziierte Amphotericin B-Präparate/Therapiewechsel:

- Vorbestehende Nierenschädigung (Stevens et al. 2000: A II)
- Akute Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $\geq 2,5$ mg/dl, renale Clearance ≤ 25 ml/min, AR Wien) (Stevens et al. 2000: A II)
- Auftreten einer Amphotericin B-Nephrotoxizität (Serumkreatinin $\geq 3,0$ mg/dl, AR Wien) (Stevens et al. 2000: A II)
- Nephrotoxische Begleitmedikation (z. B. Zyklosporin, Aminoglykoside) (AR Wien)
- Systemische Pilzinfektion bei Nichtansprechen auf konventionelles Amphotericin B (AR Wien).

Alternativen

- Itrakonazol stellt eine Alternative dar (Stevens et al. 2000: B II). Die Bestimmung der Serumspiegel ist wichtig (Stevens et al. 2000: B II)
- Sobald es Zustand des Patienten erlaubt – „switchen“ auf orales Itrakonazol (AR Mainz; Stevens et al. 2000: C III).

Weiterführende Therapie

- Amphotericin B kann weiterführend 2-3 mal wöchentlich i.v. auch ambulant verabreicht werden (AR Wien)
- Itrakonazol p.o. kann als Folgetherapie verwendet werden (Stevens et al. 2000: C III)

Therapiedauer

- Die Therapiedauer ist von Krankheitsverlauf und zugrundeliegender Prädisposition abhängig und aus der Literatur nicht beantwortbar!

Nachdem soviel unterschiedliche Aspekte im Management der invasiven Aspergillose von Bedeutung sind, ist die Formulierung einer klinikinterner Strategie des Vorgehens nochmals zu unterstreichen.

8.4 Dokumentation und weiterführende Studien

Auch erscheint wichtig – weil die invasive Aspergillose selten vorkommt – Patienten mit gesicherter oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose in korrekt geplante klinische Studien aufzunehmen, um so in Zukunft fundierte Aussagen über die verschiedenen Diagnose- und Therapieansätze machen zu können. Die Dokumentation der gewählten Strategie und die entsprechenden Ergebnisse sollen einen Beitrag für mehr Klarheit leisten!

Kontraindikationen sind Nierenschädigung, erhöhte Kreatininwerte, nephrotoxische Komedikation, Nicht-Ansprechen

klinische Studien zum Monitoring der gewählten Strategie aber auch als Beitrag zu mehr Klarheit in der Behandlung der IA sind angeraten

9 Literatur

- AISNER, J., MURILLO, J., SCHIMPF, S., STEERE, A. (1979): Invasive Aspergillosis in Acute Leukemia: Correlation with Nose Cultures and Antibiotic Use, *Annals Internal Medicine* 90, 4-9.
- AISNER, J., SCHIMPF, S., WIERNIK, P. (1977): Treatment of Invasive Aspergillosis: Relation of Early Diagnosis and Treatment Response, *Annals of Internal Medicine* 86(5), 539-43.
- ALBELDA, S., TALBOT, G., GERSON, S., et al. (1984): Role of Fiberoptic Bronchoscopy in the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Acute Leukemia, *Am J Medicine* 76, 1027-34.
- ANDERSON, K., MORRIS, G., KENNEDY, H., et al. (1996): Aspergillosis in immunocompromised Paediatric Patients: Associations with Building Hygiene, Design and Indoor Air, *Thorax* 51, 256-61.
- ANDRIOLE, V. (1993): Infections with *Aspergillus* Species, *Clin Infect Dis* 17 (Suppl 2), 481-86.
- ASCIOGLU, S., De PAUW, B., et al. (1999): Analysis of Definitions used in Clinical Research on Invasive Infections: Consensus Proposal for New, Standardized Definitions, <http://www.medscape.com>.
- BARNES, A., OPPENHEIM, B., CHANG, J., et al. (1999): Early Investigation and Initiation of Therapy for Invasive Pulmonary Aspergillosis in Leukaemic and Bone Marrow Transplant Patients, *Mycoses* 42(5-6), 403-08.
- BARTLETT, J. (2000): Aspergillosis update, *Medicine* 79(4), 281-82.
- BARTLEY, J. (2000): APIC State-of-the Art Report: The Role of Infection Control during Construction in Health Care Facilities, *AJIC* 28(2), 156-69.
- BECK-SAGUÉ, C., JARVIS, W. (1993): Secular Trends in the Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections in the United States, 1080-1990, *J Infect Dis* 167(May), 1247-51.
- BEHRE, G., SCHWARTZ, S., LENZ, K., et al. (1995): Aerosol Amphotericin B Inhalations for Prevention of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Neutropenic Cancer Patients, *Ann Hematol* 71, 287-91.
- BLAU, I., FAUSER, A. (2000): Review of Comparative Studies between Conventional Liposomal Amphotericin B (AmBisome) in Neutropenic Patients with Fever of Unknown Origin and Patients with Systemic Mycosis, *Mycoses* 43(Oct), 325-32.
- BLISS, E. (1995): Liposomal Amphotericin B in the Treatment of Invasive Fungal Infections, Nr. 37 DEC-Report.
- BLUM, U., WINDFUHR, M., BUITRAGO-TELLEZ, C., et al. (1994): Invasive Pulmonary Aspergillosis: MRI, CT and Plain Radiographic Findings and their Contribution for Early Diagnosis, *Chest* 106, 1156-61.
- BODEY, G., VARTIVARIAN, S. (1989): Aspergillosis: Review, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8(5), 413-37.
- BOES, B., BASHIR, R., BOES, C., et al. (1994): Central Nervous System Aspergillosis: Analysis of 26 Patients, *J Neuroimaging* 4(3), 123-28.

- BÖHME, A., KARTHAUS, M., HOELZER, D. (1999): Antifungal Prophylaxis in Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies: Is there a real Benefit?, *Chemotherapy* 45, 224-32.
- BRETAGNE, S., COSTA, J., MARMORAT-KHUONG, A., et al. (1995): Detection of Aspergillus Species DNA in Bronchoalveolar Lavage Samples by Competitive PCR, *J Clin Microbiol* 33(5), 1164-689.
- BRINCKER, H., CHRISTENSEN, B., SCHMIDT, K., HORNSTRUP, M. (1991): Itraconazole Treatment of Pulmonary Aspergillosis in Leukaemia Patients during a Nosocomial Epidemic Associated with Indoor Building Renovation, *Mycoses* 34, 395-400.
- BUCHHEIDT, D., SKLADNY, H., BAUST, C., HEHLMANN, R. (2000): Systemic Infections with Candida sp. and Aspergillus sp. in Immunocompromised Patients with Hematological Malignancies: Current Serological and Molecular Diagnostic Methods, *Chemotherapy* 46, 219-28.
- BUFFINGTON, J., REPORTER, R., LASKER, B., et al. (1994): Investigation of an Epidemic of Invasive Aspergillosis: Utility of Molecular Typing with the Use of Random Amplified Polymorphic DNA Probes, *Pediatr Infect Dis J* 13(5), 386-93.
- CABALLERO, J., MARTINEZ, A., GARCIA, M., et al.: Galactomannan and Aspergillus-DNA Detection in Experimental Invasive Pulmonary Aspergillosis in Rats, <http://www.aspergillus.man.ac.uk/secure/articles/ESF-sept-1999.htm>, <http://www.abstractsonline.com>.
- CAILLOT, D., CASASNOVAS, O., BERNARD, A., et al. (1997): Improved Management of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Neutropenic Patients using Early Thoracic Computed Tomographic Scan and Surgery, *J of Clin Oncol* 15(1), 139-47.
- CAILLOT, D., THIEBAUT, A., CUISENIER, B., et al.: Serial Detection of Aspergillus Antigenemia in Neutropenic Patients at Risk of Invasive Pulmonary Aspergillosis (IPA): Results of a Prospective Multicenter Study., <http://www.abstractsonline.com>.
- CARTER, C., BARR, B. (1997): Infection Control Issues in Construction and Renovation, *Infect Control and Hosp Epidemiol* 18(587-96).
- CLEARINGHOUSE, N. G. (1994) (updated 1997): Guidelines for Prevention of Nosocomial Pneumonia.
- CONTROL, C. C. f. D. (1994): Nosocomial Pulmonary Aspergillosis: Recommendations for Prevention of Nosocomial Pulmonary Aspergillosis.
- CONTROL, C. C. o. D. (1994): Aspergillosis.
- CORNET, M., LEVY, V., FLEURY, L., et al. (1999): Efficacy of Prevention by High-Efficiency Particulate Air Filtration or Laminar Airflow against Aspergillus Airborne Contamination during Hospital Renovation, *Infect Control and Hosp Epidemiol* 20(July), 508-13.
- CRAWFORD, S., HACKMAN, R., CLARK, J. (1988): Open Lung Biopsy Diagnosis of Diffuse Pulmonary Infiltrates after Marrow Transplantation, *chest* 5(Nov), 949-53.
- De PAUW, B., MEUNIER, F. (1999): The Challenge of Invasive Fungal Infection, *Chemotherapy* 45(suppl1), 1-14.
- DENNING, D. (1996): Therapeutic Outcome in Invasive Aspergillosis, *Clin Infect Dis* 23, 608-15.

- DENNING, D. (1998): Invasive Aspergillosis: State of the Art Article., *Clin Infect Dis* 26(4), 781-803.
- DENNING, D. (2000): Early Diagnosis of Invasive Aspergillosis, *Lancet* 355 (9202), 423-24.
- DENNING, D., EVANS, E., KIBBLER, C., et al. (1997): Guidelines for the Investigation of Invasive Fungal Infections in Haematological Malignancy and Solid Organ Transplantation, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16(6), 424-36.
- DENNING, D., LATGÉ, J. (1999): European Science Foundation: Report on a Workshop on Aspergillus and Aspergillosis (Diagnosis), <http://www.aspergillus.man.ac.uk/secure/articles/ESF-sept-1999.htm>.
- DEWHURST, A., COOPER, M., KHAN, S., et al. (1990): Invasive Aspergillosis in Immunosuppressed Patients: Potential Hazard of Hospital Building work, *Brit J of Med* 301(Oct), 8024.
- DIXON, D., WALSH, T.: 4th edition, Antifungal Agents, Internet Baron's Medical Microbiology Textbook <http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch076.htm>.
- DONNELLY, J., 2000, A Strategy for Managing Fungal Infections in Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Review Article, *Transplant Infect Dis* 2, 88-95.
- DRANITSARIS, G., PHILLIPS, P., ROTSTEIN, C., et al. (1998): Economic Analysis of Fluconazole versus Amphotericin B for the Treatment of Candidemia in Non-Neutropenic Patients, *Pharmacoeconomics* 13(5), 509-18.
- EINSELE, H., HEBART, H., ROLLER, G., et al. (1997): Detection and Identification of Fungal Pathogens in Blood by Using Molecular Probes, *J Clin Microbiol* 35(6), 1353-60.
- EINSELE, H., QUABECK, K., MÜLLER, K., et al. (1998): Prediction of Invasive Pulmonary Aspergillosis from Colonisation of Lower Respiratory Tract before Marrow Transplantation, *The Lancet* 352(31), 1443.
- ELLIS, M., SPENCE, D., De PAUW, B., et al. (1998): An EORTC International Multicenter Randomized Trial (EORTC Number 19923) Comparing Two Dosages of Liposomal Amphotericin B for Treatment of Invasive Aspergillosis, *Clin Infect Dis* 27(Dec), 1406-12.
- ELPHICK, H., SOUTHERN, K. (2000): Antifungal Therapies for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in People with Cystic Fibrosis, *The Cochrane Library Protocol*(3), 1-6.
- ENGELHART, S., HANFLAND, J., GILGES, S., et al. (1997): Untersuchungen zur Exposition hämatoonkologischer Patienten gegenüber Aspergillus-Koniden, *Hyg Med* 22(Suppl 1), 5-10.
- ENGELS, E., LAU, J., BARZA, M. (1998): Efficacy of Quinolone Prophylaxis in Neutropenic Cancer Patients: A Meta-Analysis, *J Clin Oncol* 16(3), 1179-87.
- FINKELSTEIN, L., MENDELSON, M. (1997): Infection Control Challenges during Hospital Renovation, *AJN* 97(12), 60-61.
- FLYNN, T., KELSEY, S., HAZEL, D., GUEST, J. (1999): Cost-Effectiveness of Amphotericin B plus G-CSF Compared with Amphotericin B Monotherapy. Treatment of Presumed Deep-Seated Fungal Infection in Neutropenic Patients in the UK, *Pharmacoeconomics* 16(5), 543-50.

- FORSTER, D., BECKER, A., KNIEHL, E. (2000): Early Diagnosis of Invasive Aspergillosis, *Lancet* 355(9220), 2076.
- FORTUN, J., MARTIN-DAVILA, P., AL VAREZ, M., et al.: Risk Factors Associated with Invasive Aspergillosis (IA) in Liver Transplant Recipients (LTR): A Case-Control Study, <http://www.abstractsonline.com>.
- GABAL, M., EL-SHERIF, A., ENANAY, M., SOLIMAN, S. (1999): A Polymerase Chain Reaction PCR for a quick Diagnosis of Aspergillosis, *Mycoses* 42, 515-20.
- GARRETT, D., JOCHIMSEN, E., JARVIS, W. (1999): Invasive Aspergillus spp Infections in Rheumatology Patients, *J Rheumatology* 26(Jan), 146-49.
- GLASMACHER, A., HAHN, C., MOLITOR, E. (1997): Medikamentöse Prophylaxe invasiver Mykosen bei neutropenischen Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen, *Hyg Med* 22(Suppl 1), 20-26.
- GLASMACHER, A., MOLITOR, E. (1997): Invasive Aspergillusinfektionen (Editorial), *Hyg Med* 22(Suppl 1), 3-4.
- GOTZSCHE, P., JOHANSEN, H. (1999): Routine versus Selective Antifungal Administration for Control of Fungal Infections in Patients with Cancer, *The Cochrane Library* (3), 1-20.
- GRAHAM, N., MÜLLER, M., MILLER, R., et al. (1991): Intrathoracic Complications Following Allogeneic Bone Marrow Transplantation: CT Findings, *Radiology* 181, 153-56.
- GREENBERGER, P. (1994): Diagnosis and Management of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, *Allergy Proc* 15(6), 335-39.
- GROHSKOPF, L., ANDRIOLE, V. (1996): Medical Reviews: Systemic Candida Infections, *Yale J Biology and Medicine* 69, 505-15.
- GROLL, A., KURZ, M., SCHNEIDER, W., et al. (1999): Five-Year-Survey of Invasive Aspergillosis in a Paediatric Cancer Centre. Epidemiology, Management and Long-Term Survival, *Mycoses* 42(7-8), 431-42.
- GROLL, A., SHAH, P., MENTZEL, C., et al. (1996): Trends in the Postmortem Epidemiology of Invasive Fungal Infections at a University Hospital, *J of Infection* 33, 23-32.
- HAYNES, K., ROGERS, T. (1994): Retrospective Evaluation of a Latex Agglutination Test for Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13, 670-74.
- HEBART, H., LÖFFLER, J., MEISNER, C., et al. (2000): Early Detection of Aspergillus Infection after Allogeneic Stem Cell Transplantation by Polymerase Chain Reaction Screening, *J of Infect Dis* 181(5), 1713-19.
- HERBRECHT, R., WALLER, J., KOENIG, H., et al. (1992): Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. An Analysis of 57 Patients, *Agressologie* 33: Special Number(2), 81-83.
- HORVATH, J., DUMMER, S. (1996): The Use of Respiratory-Tract Cultures in the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis, *American J of Medicine* 100(2), 171-??
- HUGHES, W., BODEY, G., BROWN, A., et al. (1997): 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with unexplained Fever, *Clin Infect Dis* 25(Sept), 551-73.

- IWEN, P., REED, E., ARMITAGE, J., et al. (1993): Nosocomial Invasive Aspergillosis in Lymphoma Patients treated with Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplants., *Infect Control and Hosp Epidemiol* 14(3), 131-39.
- JANSSEN, M., SCHIJNDEL van, S., CEMENT, P., et al. (1996): Outcome of ICU Treatment in Invasive Aspergillosis, *Internal Care Med* 22, 1315-22.
- JANSSEN-CILAG: Itraconazol: Es gibt eine Lösung für Systemische Mykosen., Produktmonographie.
- JOHANSEN, H., GOTZSCHE, P. (1999): Problems in the Design and Reporting of Trials of Antifungal Agents Encountered during Meta-Analysis, *JAMA* 282(18), 1752-59.
- JOHANSEN, H., GOTZSCHE, P. (2000): Amphotericin B lipid soluble Formulations vs. Amphotericin B in Cancer patients with Neutropenia, *The Cochrane Library* (3), 1-16.
- JOHANSEN, H., GOTZSCHE, P. (2000): Amphotericin B vs Fluconazole for Controlling Fungal Infections in Neutropenic Cancer Patients, *The Cochrane Library* 4.
- JONES, M., FOX, A., BARNES, A., et al. (1998): PCR-ELISA for the Early Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillus Infection in Neutropenic Patients, *J Clin Pathol* 51, 652-56.
- KAHN, F., JONES, J., ENGLAND, D. (1985): The Role of Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis, *AJCP* 86(4), 518-23.
- KAMI, M., OGAWA, S., KANDA, Y., et al. (1999): Early Diagnosis of Central Nervous System Aspergillosis using Polymerase Chain Reaction, Latex Agglutination Test and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, *Brit J of Haematol* 106, 536-37.
- KARYOTAKIS, N., ANAISSIE, E. (1997): Managing Fungal Infections in Patients with Cancer: New Therapeutic Advance, *Mycoses in Cancer* 7(74-89).
- KAUFFMANN, C. (1999): State-of-the-Art Management of Invasive Aspergillosis, *Infect Diseases Society of America – 37th Meeting*
<http://www.medscape.com>.
- KELSEY, S., GOLDMANN, J., McCANN, S., et al. (1999): Liposomal Amphotericin (AmBisome) in the Prophylaxis of Fungal Infections in Neutropenic Patients: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Bone Marrow Transplantation* 23(2), 163-68.
- KUHLMAN, J., FISHMAN, E., SIEGELMAN, S. (1985): Invasive Pulmonary Aspergillosis in Acute Leukemia: Characteristic Findings on CT, the Halo Sign, and the Role of CT in Early Diagnosis, *Radiology* 157, 611-14.
- KULLBERG, B., DePAUW, B. (1999): Current Practice: Therapy of Invasive Fungal Infections, *The Netherlands J of Medicine* 55, 118-127.
- KURUP, V., BANERJEE, B., GREENBERGER, P., FINK, J. (1999): Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Challenges in Diagnosis, *Medscape Respiratory Care* 3(6).
- LAMY, T., BERNARD, M., COURTOIS, A., et al. (1998): Prophylactic Use of Itraconazole for the Prevention of Invasive Pulmonary Aspergillosis in High Risk Neutropenic Patients, *Leukemia and Lymphoma* 30, 163-74.

- LASS-FLÖRL, C., AIGNER, J., GUNSILIUS, E., et al. (in print): Screening for *Aspergillus* spp. by a PCR of Whole Blood Samples from Patients with Haematological Malignancies, *Brit J of Haematol*, in press.
- LATGÉ, J. (1999): *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis, *Clin Microbiol Reviews* 12(2), 310-50.
- LEENDERS, A., DAENEN, S., JANSEN, R., et al. (1998): Liposomal Amphotericin B compared with Amphotericin B Deoxycholate in the Treatment of Documented and Suspected Neutropenia-Associated Invasive Fungal Infections, *Brit J of Haematol* 103, 205-12.
- LETSCHER-BRU, V., CAVALIER, A., PERNAT-MARINO, E., et al. (1998): *Aspergillus* Galactomannan Antigen Detection with Platelia, *J Mycol Med* 8, 112-13.
- LIPP, H. (2000): Antimykotika bei immunsupprimierten Transplantationspatienten, *Krankenhauspharmazie* 21(5), 196-209.
- LOEFFLER, J., HEBART, H., BIALEK, R., et al. (1998): Contaminations Occurring in Fungal PCR Assays, *J Clin Microbiol* 37(4), 1200-02.
- LOGAN, P., PRIMACK, S., MILLER, R., MÜLLER, N. (1994): Invasive Aspergillosis of the Airways: Radiographic, CT, and Pathologic Findings, *Radiology* 193, 383-88.
- LOO, V., BERTRAND, C., DIXON, C., et al. (1996): Control of Construction-Associated Nosocomial Aspergillosis in an antiquated Hematology Unit, *Infect Control and Hosp Epidemiol* 17(6), 360-64.
- LORTHOLARY, O., DUPONT, B. (1997): Antifungal Prophylaxis during Neutropenia and Immundeficiency, *Clin Microbiology Reviews* 10(3), 477-504.
- LUKE, R., BOYLE, J. (1998): Renal Effects of Amphotericin B Lipid Complex, *Americ J of Kidney Diseases* 31(5), 780-85.
- MACHETTI, M., FEASI, M., MORDINI, N., et al. (1998): Comparison of an Enzyme Immunoassay and a Latex Agglutination System for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Bone Marrow Transplant Recipients, *Bone Marrow Transplantation* 21, 917-21.
- MAERTENS, J., BOOGAERTS, M. (1999): Antifungal Prophylaxis in Neutropenia, *Curr Opin infect Dis* 12(6), 549-55.
- MAERTENS, J., VERHAEGEN, J., DEMUYNCK, H., et al. (1999): Autopsy-Controlled Prospective Evaluation of Serial Screening for Circulating Galactomannan by a Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Hematological Patients at the Risk for Invasive Aspergillosis, *J of Clin Microbiol* 37(10), 3223-28.
- MAHIEU, L., De DOOY, J., FA, V. L., et al. (2000): A Prospective Study on Factors Influencing *Aspergillus* Spore Load in the Air During Renovation Works in a Neonatal Intensive Care Unit, *J Hospital Infect* 45, 191-97.
- MANSO, E., MONTILLO, M., De SIO, G., et al. (1994): Value of Antigen and Antibody Detection in the Serological Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Patients with Hematological Malignancies, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13, 756-59.
- MANUEL, R., KIBBLER, C. (1998): The Epidemiology and Prevention of Invasive Aspergillosis, *J Hosp Infection* 39(2), 95-109.

- MARTINO, R., SUBIRA, M., SUREDA, A., SIERRA, J. (1999): Amphotericin B lipid complex at 3mg/kg/day for Treatment of Invasive Fungal Infections in Adults with Haematological Malignancies, *J Antimicrobial Chemotherapy* 44, 569-72.
- McKINSEY, D., WHEAT, L., CLOUD, G., et al. (1999): Itraconazole Prophylaxis for Fungal Infections in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus, *Clin Infect Dis* 28(5), 1049-56.
- MENICHETTI, F., Del FAVERO, A., MARTINO, P., et al. (1999): Itraconazole Oral Solution as Prophylaxis for Fungal Infections in Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies, *Clin Infect Dis* 28(2), 250-52.
- MEUNIER, F., PAESMANS, M., AUTIER, P. (1994): Value of Antifungal Drugs against Oropharyngeal Candidiasis in Cancer Patients, *Eur J Cancer* 30 B(3), 196-99.
- MOLITOR, W., GLASMACHER, A., KLUCZNY, C., MARKLEIN, G. (1997): Molekularbiologische Verfahren zur Diagnostik invasiver Mykosen, *Hyg Med* 22(Suppl 1), 11-15.
- MORGENSTERN, G., PRENTICE, A., PRENTICE, H., et al. (1999): A Randomized Controlled Trial of Itraconazole versus Fluconazole for the Prevention of Fungal Infections in Patients with Haematological Malignancies, *Brit J of Haematol* 105, 901-11.
- MORRIS, G., KOKKI, M., RICHARDSON, M. (1999): Methods for Sampling Aspergillus Spores in Air, <http://www.aspergillus.man.ac.uk/secure/articles/richard.htm>.
- MSD-Manual (1993): Diagnostik und Therapie, 5. Auflage München, Wien, Baltimore (Urban & Schwarzenberg).
- MÜLLER, J. (1994): Die Epidemiologie tieflokalisierter, einheimischer Mykosen, *Mycoses* 37(Suppl. 2), 1-7.
- MUNOZ, P., ALCALA, L., PELAEZ, T., et al.: The Isolation of Aspergillus fumigatus after Heart Transplantation is highly Predictive of Invasive Aspergillosis, <http://www.abstractsonline.com>.
- NEELY, M., GHANNOUM, M. (2000): The Exciting Future of Antifungal Therapy. Review., *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19, 897-914.
- NEXSTAR, Pharmaceuticals: AmBisome – Liposomal Amphotericin B, Produktmonographie.
- NN: Fungal Infection Terminology and Definitions in Immunocompromised Patients: A Literature Review, <http://www.aspergillus.man.ac.uk>.
- NN: Invasive Aspergillosis, <http://www.aspergillus.man.ac.uk>.
- NN: Diagnostics: Definitions of Fungal Infections, <http://www.aspergillus.man.ac.uk>.
- NUCCI, M., BIASOLI, I., AKITI, T., et al. (2000): A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Itraconazole Capsules as Antifungal Prophylaxis for Neutropenic Patients, *Clin Infect Dis* 30(Feb), 300-5.
- O'DEA, T. (1996): Protecting the immunocompromised Patient: The Role of the Hospital Clinical Engineer, *J Clin Engineering* 21(6 (Nov/Dec)), 466-82.

- OBAYASHI, T., YOSHIDA, M., MORI, T., et al. (1995): Plasma- β -D-Glucan Measurement in Diagnosis of Invasive Deep Mycosis and Fungal Fibrile Episodes, *The Lancet* 345(Jan 7), 17-20.
- OPAL, S., ASP, A., CANNADY, P., et al. (1986): Efficacy of Infection Control Measures during a Nosocomial Outbreak of Disseminated Aspergillosis Associated with Hospital Construction, *J Infect Dis* 153(3), 634-37.
- OSTROSKY-ZEICHNER, L., REX, J. (2000): Update on Fungal Infections: Pregnant Women, Neonates, and the Immunocompromised, <http://www.medscape.com>.
- OVERBERGER, P., WADOWSKY, R., SCHAPER, M. (1995): Evaluation of Airborne Particulates and Fungi during Hospital Renovation, *Am Ind Hyg Assoc J* 56(July), 706-12.
- PAAR, W. (1997): Klinisch-pharmakologische Aspekte der Therapie mit Amphotericin B, *Hyg Med* 22(Suppl 1), 27-32.
- PAGANO, L., RICCI, P., NOSARI, A., et al. (1995): Fatal Haemoptysis in Pulmonary Filamentous Mycosis: an Underevaluated Cause of Death in Patients with Acute Leukaemia in Haematological Complete Remission. A Restrospective Study and Review of the Literature., *Brit J of Haematol* 89, 500-05.
- PATON, N. (1997): Infections in Systemic Lupus Erythematosus Patients, *Annals Med Singapore* 26(5), 694-700.
- PATTERSON, J., ZIDOUH, A., MINITER, P., et al. (1997): Hospital Epidemiologic Surveillance for Invasive Aspergillosis. Patient Demographics and the Utility of Antigen Detection, *Infect Control and Hosp Epidemiol* 18(2), 104-08.
- PATTERSON, T., KIRKPATRICK, W., WHITE, M., et al. (2000): Invasive Aspergillosis: Disease Spectrum, Treatment Practices and Outcomes. Aspergillus Study Group, *Medicine* 79(4), 250-60.
- PERSSON, U., TENNVALL, G., ANDERSSON, S., et al. (1992): Cost-Effectiveness Analysis of Treatment with Liposomal Amphotericin B versus conventional Amphotericin B in Organ or Bone Marrow Transplant Recipients with systemic Mycoses, *Pharmacoeconomics* 2(6), 500-8.
- PETRI, M., KÖNIG, J., GRAMM, H., et al. (1997): Epidemiology of Invasive Mycosis in ICU Patients: a Prospective Multicenter Study in 435 Non-Neutropenic Patients, *Intensive Care Med* 23, 317-25.
- PETRI, W. (1994): Infections in Heart Transplant Recipients. State of the Art Article, *Clin Infect Dis* 18(Feb), 141-48.
- PHARMA, W.-L.: Abelcet – Amphotericin B Lipid Complex, Produktmonographie.
- PRENTICE, H., CAILLOT, D., DUPONT, B., et al. (1999): Oral and Intravenous Itraconazole for Systemic Fungal Infections in Neutropenic Haematological Patients: Meeting Report, *Acta Haematol* 101, 56-62.
- PRENTICE, H., HANN, I., HERBRECHT, R., et al. (1997): A Randomized Comparison of Liposomal versus Conventional Amphotericin B for the Treatment of Pyrexia of Unknown Origin in Neutropenic Patients, *Brit J of Haematol* 98, 711-18.

- RIVERO MARCOTEGUI, M., TORROBA ALVAREZ, L., URBIOLA MASCILLA, E., et al. (2000): Invasive Aspergillosis: a Study of 20 Cases. *Review of Clinico Espagniol*, 1, 15-20.
- ROCKSTROH, J., WOITAS, R., GLASMACHER, A. (1997): Invasive Aspergillusinfektionen bei Patienten mit AIDS, *Hyg Med* 22(Suppl 1), 16-19.
- ROHRLICH, P., SARFATI, J., MARIANI, P., et al. (1996): Prospective Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Serum Galactomannan: Early Predictive Value and Clinical Use in Invasive Aspergilosis, *Pediatr Infect Dis J* 15(3), 232-37.
- SCHAFFNER, A., SCHAFFNER, M. (1995): Effect of Prophylactic Fluconazole on the Frequency of Fungal Infections, Amphotericin B Use, and Health Care Costs in Patients Undergoing Intensive Chemotherapy for Hematologic Neoplasias, *The Journal of Infectious Diseases* 172, 1035-41.
- SCHWARTZ, S., BEHRE, G., HEINEMANN, V., et al. (1999): Aerosolized Amphotericin B Inhalations as Prophylaxis of Invasive Aspergillus Infections during Prolonged Neutropenia: Results of a Prospective Randomized Multicenter Trial, *Blood* 93(11), 3654-61.
- SCHWARTZ, S., MILATOVIC, D., THIEL, E. (1997): Successful Treatment of Cerebral Aspergillosis with a Novel Triazole (Voriconazole) in a Patient with Acute Leukaemia, *Brit J of Haemato* 197(663-65).
- SEPKOWITZ, K. (2000): Infectious Challenges in Solid Organ and Bone Marrow Transplant Recipients, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy <http://www.medscape.com>.
- SEVERENS, J., DONNELLY, J., MEIS, J., et al. (1997): Two Strategies for Managing Invasive Aspergillosis: a Decision Analysis, *Clin Infect Dis* 25, 1148-54.
- SHEEHAN, D., HITCHCOCK, C., SIBLEY, C. (1999): Current and Emerging Azole Antifungal Agents, *Clin Microbiology Reviews* 12(1), 40-79.
- SIEMANN, M., KOCH-DÖRFLER, M., GAUDE, M. (1998): False-Positive Results in Premature Infants with the Platelia Aspergillus Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, *Mycoses* 41, 373-77.
- SILLING, G., FEGELER, W., ROOS, N., et al. (1999): Early Empiric Antifungal Therapy of Infections in Neutropenic Patients comparing Fluconazole with Amphotericin B/Flucytosine, *Mycoses* 42(Suppl.2), 101-04.
- SINGH, N., Gayowski, T., Wagener, M., Marino, I. (1999): Pulmonary Infiltrates in Liver Transplant Recipients in the Intensive Care Unit, *Transplantation* 27(8), 1138-44.
- SKLADNY, H., BUCHHEIDT, D., BAUST, C., et al. (1999): Specific Detection of Aspergillus Species in Blood and Bronchoalveolar Lavage Samples of Immunocompromised Patients by Two-Step PCR, *J Clin Microbiol* 37(12), 3865-71.
- STEVENS, D., KAN, V., JUDSON, M., et al. (2000): Practice Guidelines for Diseases Caused by Aspergillus, *Clin Infect Dis* 30(April), 696-709.
- STEVENS, D., SCHWARTZ, H., Lee, J., et al. (2000): A Randomized Trial of Itraconazole in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, *NEJM* 342(11), 756-62.

- STEWART, A., POWLES, R., HEWETSON, M., et al. (1995): Costs of Antifungal Prophylaxis after Bone Marrow Transplantation, *Pharmacoeconomics* 8(4), 350-61.
- STYNEN, D., GORIS, A., SARFATE, J., LATGÉ, J. (1995): A New Sensitive Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay to Detect Galactofuran in Patients with Invasive Aspergillosis, *J Clin Microbiol* 33(2), 497-500.
- SULAHIAN, A., TABOURET, M., RIBAUD, P., et al. (1996): Comparison of an Enzyme Immunoassay and Latex Agglutination Test for Detection of Galactomannan in the Diagnosis of Invasive Aspergillosis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15(2), 139-45.
- SWANINK, C., MEIS, J., RIJS, A., et al. (1997): Specificity of a Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detecting Aspergillus Galactomannan, *J Clin Microbiol* 35(1), 257-60.
- TANG, C., COHEN, J., REES, A., HOLDEN, D. (1994): Molecular Epidemiological Study of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Renal Transplantation Unit, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13, 318-321.
- TANG, C., HOLDEN, D., AUFAUVRE-BROWN, COHEN, J. (1993): The Detection of Aspergillus spp. by the Polymerase Chain Reaction and its Evaluation in Bronchoalveolar Lavage Fluid, *Respir Dis* 148(1313-17).
- THIO, C., SMITH, D., MERZ, W., et al. (2000): Refinement of Environmental Assessment during an Outbreak Investigation of Invasive Aspergillosis in a Leukemia and Bone Marrow Transplant Unit, *Infect Control and Hosp Epidemiol* 21(Jan), 18-23.
- TOLLEMAR, J. (1999): Prophylaxis against Fungal Infections in Transplant Recipients: Possible Approaches, *Bio Drugs* 11(5), 309-18.
- TOLLEMAR, J., HÖCKERSTEDT, K., ERICZON, B., et al. (1995): Liposomal Amphotericin B prevents Invasive Fungal Infections in Liver Transplant Recipients, *Transplantation* 59(1), 45-50.
- TOLLEMAR, J., RINGDEN, O. (1995): Lipid Formulations of Amphotericin B. Less Toxicity but at what Economic Cost ?, *Drug Safety* 13(4), 207-18.
- TOMEÉ, C., MANNES, G., Van der BIJ, W., et al. (1996): Serodiagnosis and Monitoring of Aspergillus Infections after Lung Transplantation, *Ann Intern Med* 125(3), 197-201.
- TORFS, K. (1997): Economic Aspects of Treatment for Fungal Infections in Cancer Patients, *Eur J Clin Microbiol Dis* 16, 98-107.
- Van den BERGH, M., VERWEIJ, P., VOSS, A. (1999): Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections: Invasive Aspergillosis and the Environment, *Diagn Microbiol Infect Dis* 34(3), 221-27.
- VERWEIJ, P., DOMPELING, E., DONNELLY, J., et al. (1997): Serial Monitoring of Aspergillus Antigen in the Early Diagnosis of Invasive Aspergillosis. Preliminary Investigations with Two Examples, *Infection* 25(2), 86-89.
- VERWEIJ, P., DENNING, D. (1997): Editorial: The Challenge of Invasive Aspergillosis: Increasing Numbers in Diverse Patient Groups, *Int J of Infect Diseases* 2(2), 61-63.

- VERWEIJ, P., LATGÉ, J., RIJS, A., et al. (1995): Comparison of Antigen Detection and PCR Assay Using Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosing Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients Receiving treatment for Hematological Malignancies, *J Clin Microbiol* 33(12), 3150-53.
- VISCOLI, C., CASTAGNOLA, E., Van LINT, M., et al. (1996): Fluconazole versus Amphotericin B as Empirical Antifungal Therapy of unexplained Fever in Granulocytopenic Cancer Patients: a Pragmatic, Multicentre, Prospective and Randomized Clinical Trial, *Eur J Cancer* 32A(5), 814-20.
- VOGESER, M., WANDERS, A., HAAS, A., RUCKDESCHL, G. (1999): A Four-Year Review of Fatal Aspergillosis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18(Jan), 42-45.
- von EIFF, M., ROOS, N., SCHULTEN, R., et al. (1995): Pulmonary Aspergillosis: Early Diagnosis Improves Survival, *Respiration* 62, 341-47.
- von EIFF, M., ZÜHLSDORF, M., ROOS, N., et al. (1995): Pulmonary Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancies – Diagnostic Approaches, *Ann Hematol* 70, 135-41.
- WALD, A., LEISENRING, W., BURIK van, J., Bowden, R. (1997): Epidemiology of Aspergillus Infections in a Large Cohort of Patients undergoing Bone Marrow Transplantation, *J Infect Dis* 175(6), 1459-66.
- WALSH, T., FINBERG, R., ARNDT, C., et al. (1999): Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia, *NEJM* 340(10), 764-71.
- WANNER, H. U., VERHOEFF, A., COLOMBI, A., et al. (1993): Biological Particles in Indoor Environments, Commission of the European Communities. (Report 12).
- WILLINGER, B., ASPÖCK, C. (1998): Hospitalismus durch Aspergillus – Ein Überblick über Ursachen und Möglichkeiten der Prävention, *Wien klin Wochenschr* 110/11, 388-92.
- WILSON, W., GIBSON, A. (2000): Azoles for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, *The Cochrane Library* (3), 1-11.
- WINGARD, J., KUBILIS, P., LEE, L., et al. (1999): Clinical Significance of Nephrotoxicity in Patients Treated with Amphotericin B for Suspected or Proven Aspergillosis, *Clin Infect Dis* 29(Dec), 1402-7.
- WINGARD, J., WHITE, M., ANAISSIE, E., et al. (2000): A Randomized, Double-Blind Comparative Trial Evaluating the Safety of Liposomal Amphotericin B versus Amphotericin B Lipid complex in the Empirical Treatment of Febrile Neutropenia, *Clin Infect Dis* 31, 1155-63.
- YEGHEN, T., KIBBLER, C., PRENTICE, H., et al. (2000): Management of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Hematology Patient: A Review of 87 Consecutive Cases at a Single Institution, *Clin Infect Dis* 31(Oct), 859-68.
- YU, V., MUDER, R., POORSATTAR, A. (1986): Significance of Isolation of Aspergillus from the Respiratory Tract in Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis: Results from a Three-Year Prospective Study, *Am J Medicine* 81, 249-54.

Anhang

Glossar

ABPA.....	Allergisch bronchopulmonale Aspergillose
Ätiologie	Lehre von den Krankheitsursachen
AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrome
Alveolitis.....	Entzündung der Lungenbläschen
Amplifikation	Erweiterung
Anämie.....	Blutarmut
Antimykotika	Medikamente gegen Pilze
Aplasia	hier: Fehlen der Bildung bestimmter Blutzellen
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
Biopsie	Entnahme einer Gewebeprobe durch Punktion
Bronchoskopie	Endoskopische Untersuchung der tiefen Atemwege
Cochrane Review	Systematische Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration
Dissemination	Ausbreitung
EORTC	European Organization on Research and Treatment of Cancer
FAP	Fabriksabgabepreis
FDA	Food and Drug Administration
Febril.....	fiebrhaft
Fibrinogen.....	Blutgerinnungsfaktor
Granulozyten	Untergruppe der weissen Blutkörperchen
GVHD.....	Graft Versus Host Disease, Abstoßungsreaktion
Hämoptysen	Bluthusten
HEPA.....	High Efficiency Particulate Air
HIV	Human Immuno Deficiency Virus
Hypae	Pilzfaden
Idiosynkrasie	Überempfindlichkeit
Immunsuppression	Unterdrückung von Abwehrreaktionen
Infarzierung.....	Absterben des Gewebeteils nach Unterbrechung der Blutzufuhr
Inkubationszeit.....	Zeit zwischen der Ansteckung und den ersten Krankheitserscheinungen
Inzidenz.....	Anzahl der Neuerkrankungen
IPA.....	Invasive Pulmonale Aspergillose
KBE	Koloniebildende Einheiten
KMT	Knochenmarktransplantation
Konidien	ungeschlechtlich gebildete Sporen
Kutan.....	Haut ...
LAF.....	Laminar Air Flow
Letalität.....	Gestorbene bezogen auf Erkrankte

Liquor	Gehirn-Rückenmarkflüssigkeit
Leukämie	Erkrankung der weissen Blutkörperchen („Blutkrebs“)
Leukozyten.....	weisse Blutkörperchen
Lymphom.....	Lymphknotenvergrößerung („Lymphknotenkrebs“)
Monozyten	Untergruppe der weissen Blutkörperchen
MR	Magnetresonanz-Tomografie
Nadelaspirat	Ansaugen von Flüssigkeit/Gewebe mittels Nadel
Nephrotoxisch.....	nierenschädigend
Neutropenie.....	Verminderung der neutrophilen weißen Blutkörperchen
Neutrophile	Untergruppe der Granulozyten, haben wichtige Abwehrfunktion!
NHL.....	Non-Hodgkin-Lymphome
Nosokomial.....	Infektion im Krankenhaus erworben
Parenteral	unter Umgehung des Magen-Darm-Kanals
PCR.....	Polymerase Chain Reaction
Perforation	Durchbruch
Prädisponiert.....	gefährdet, begünstigt
Prophylaxe	Vorbeugung
Randomisiert.....	zufällige Auswahl
(Rhinu-)Sinusitis	(Nasen-)Nasennebenhöhlenentzündung
Sensitivität	Diagnostische Sensitivität gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der durch ein positives Testergebnis die richtige Diagnose bei Kranken gestellt wird.
Spezifität.....	Diagnostische Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der durch ein negatives Testergebnis Nichtkranke erkannt werden können.
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
Thrombozyten.....	Blutplättchen
Trachea	Luftröhre
Ubiquitär	überall
Ulzeration	Geschwürbildung
Zerebral.....	im Gehirn
Zytokine	haematopoetische Wachstumsfaktoren vgl. auch Pschyrembel

Diagnosekriterien im Detail (EORTC)

Gesicherte invasive Aspergillose („proven“)

Die histologische bzw. zytologische Untersuchung einer steril gewonnenen Gewebeprobe (Nadelaspirat oder offene Biopsie) zeigt die für Aspergillen typischen im Winkel von 45° verzweigten Hyphae zusammen mit einer Gewebeerkrankung

oder

aus einer normalerweise sterilen Gewebe- und/oder Flüssigkeitsprobe, die von einem klinisch und radiologisch-sichtbar krankhaft verändertem Areal steril gewonnen wurde, lässt sich Aspergillus kultivieren.

Wahrscheinliche invasive Aspergillose („probable“)

Mindestens 1 Patientenkriterium

und

1 mikrobiologisches Kriterium

und

1 Major- oder 2 Minorkriterium aus der Gruppe der klinischen Kriterien.

Patientenkriterien:

- Neutropenie $<500/\mu\text{l}$ für mehr als 10 Tage
- Persistierendes Fieber $>38^\circ\text{C}$ trotz Breitbandantibiotika für mehr als 96 Stunden
- Körpertemperatur $>38^\circ\text{C}$ oder $<36^\circ\text{C}$ zusammen mit prädisponierenden Faktoren wie prolongierte Neutropenie (>10 Tage) in den letzten 60 Tagen, immunsuppressive Therapie in den letzten 30 Tagen, invasive Pilzinfektion in der Anamnese oder bestehende HIV-Infektion
- Symptome einer Graft-versus-Host-Disease
- Behandlung mit Kortikosteroiden für mehr als 3 Wochen.

Mikrobiologische Kriterien:

- Positive Kultur von Aspergillus aus Sputum und/oder BAL
- Positive Kultur oder Mikroskopie aus Sinus-Aspirat
- Positiver Nachweis von Aspergillus-Antigen in BAL, Liquor oder >2 Blutproben
- Pathologische Lungenveränderungen ohne kulturellen Nachweis von bakteriellen Erregern in Blut, Sputum, BAL.

Klinische Kriterien:

- Major-Kriterien: Neu aufgetretene Lungeninfiltrate mit typischer Konfiguration in der Computertomografie („halo-sign“, „air-crescent sign“ oder kavernöse – Läsion in einem Konsolidierungsareal), radiologische Zeichen einer invasiven und/oder destruierenden Sinusitis, radiologische Zeichen einer ZNS-Infektion
- Minor-Kriterien: Klinische Symptome einer Infektion der unteren Atemwege (Husten, Brustschmerz, Atemnot, Hämoptysis), Pleurareiben im Auskultationsbefund, neu aufgetretene pulmonale Infiltrate, die die Major-Kriterien

nicht erfüllen, klinische Symptome einer Sinusitis, Ulzerationen der Nasenschleimhaut, periorbitale Schwellung, nekrotische Herde am Gaumen und/oder Perforation des Gaumens, fokale neurologische Symptome, Meningismus, Bewußtseinsveränderungen oder abnormer Liquorbefund ohne Nachweis bakterieller bzw. viraler Erreger oder maligner Zellen.

Klinische Kriterien einer hämatogen disseminierten Pilzinfektion: papuläre oder noduläre Hautveränderungen ohne andere Erklärung, Zeichen der Chorioretinitis oder Endophthalmitis mit für eine disseminierte Pilzinfektion typischem Erscheinungsbild.

Mögliche invasive Aspergillose („possible“)

Mindestens 1 Patientenkriterium

und

1 mikrobiologisches Kriterium oder 1 Major- bzw. 2 Minorkriterien aus der Gruppe der klinischen Kriterien.

Aussagekraft radiologischer Befunde im Detail

Befunde, die als Hinweis auf eine IA gelten:

Tabelle A: Häufigkeit typischer CT-Befunde bei gesicherter und wahrscheinlicher IPA (Mehrfachnennung möglich)

Autor	Pat. zahl	Halo sign	Noduläre Läsion, ev. mit Cavitat.	Keilförmige Konsolidierr. Atelektase	Air crescent sign
Kuhlman et al. 1985	9 ¹	22 %	100 %	11 %	6 %
Horvath et al. 1996	49		73 % ²		
Von Eiff et al. 1995	19	36 %	58 %	42 %	21 %
Blum et al. 1994	30	63 %	100 %	k. A.	6 %
Caillot et al. 1997	33	82 %	k. A.	k. A.	18 %
Barnes et al. 1999	12		75 % ²		
Yeghen et al. 2000	57		100 % ²		

¹ gesicherte und wahrscheinliche IPA entsprechend der EORTC-Definition nur in 6 Patienten

² Angabe bezieht sich auf die typischen CT-Befunde bei IPA in ihrer Gesamtheit

Typische CT bzw. MR-Befunde können bei einer zerebralen Aspergillose erhoben werden (Boes et al. 1994, vgl. Anhang):

- multiple Herde von niedriger Strahlendichte ohne signifikante Kontrastmittelverstärkung
- Infarktareale mit oder ohne Hämorrhagie
- parenchymale und subdurale Blutungen
- lokalisierte meningeale Signalverstärkung
- Normalbefund möglich.

Grafik der Verbrauchsentwicklung in der TILAK

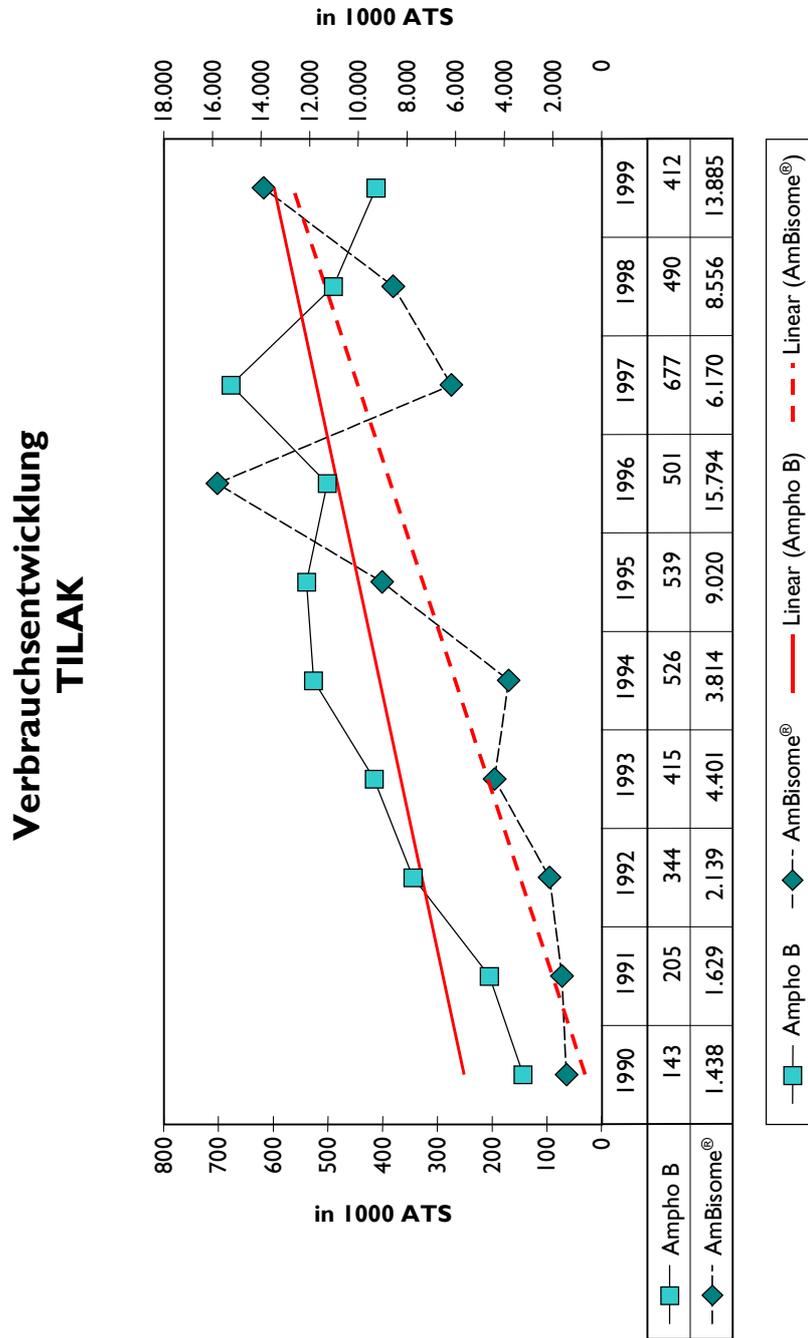


Abbildung A: Verbrauchsentwicklung TILAK

Evidence Based Guideline: Definitionen

Empfehlungsstärke

Kategorie	Definition
------------------	-------------------

- | | |
|---|--|
| A | gute Beweise, um eine Empfehlung zur Benützung zu unterstützen |
| B | moderate Beweise, um eine Empfehlung zur Benützung zu unterstützen |
| C | wenig Beweise, um eine Empfehlung für oder gegen Benützung zu unterstützen |
| D | moderate Beweise, um eine Empfehlung gegen Benützung auszusprechen |
| E | gute Beweise, um eine Empfehlungen gegen Benützung auszusprechen |

Qualität der Beweislage

Grad	Definition
-------------	-------------------

- | | |
|-----|---|
| I | Beweis von wenigstens einer randomisiert, kontrollierten Studie |
| II | Beweis von wenigstens einer gut geplanten klinischen Studie ohne Randomisierung, von Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien (von mehr als einem Zentrum bevorzugt), von vielen Zeitserienstudien oder von dramatischen Resultaten in unkontrollierten Experimenten |
| III | Meinungen von respektierten Autoritätspersonen auf der Basis von klinischer Erfahrung, beschreibenden Studien oder Berichten von Expertenkomitees |

Quelle: Stevens et al. 2000

Dokumentation der Informationsbeschaffung

Literatur und Informationen

wurden in folgenden Datenbanken gesucht und gefunden:

- Medline
- Healthstar
- Cochrane Library
- INAHTA/HTA-Database
- DARE
- EED
- ISTAHC-Database
- Medscape: www.medscape.com
- Aspergillus Web Site: www.aspergillus.man.ac.uk

Expertengespräche

- Prof. Dr. Renate Heinz, Hämatonkologin, Wien
- Dr. Cornelia Lass-Flörl,
Insitut für Hygiene und Sozialmedizin, Univ.Innsbruck
- Prof. Dr. Elisabeth Presterl,
Univ. Klinik für Innere Medizin I, Infektiologie, AKH Wien
- Prof. Dr. Erich Schmutzhard, Neurologische Univ. Klinik Innsbruck
- ag. Karin Silberhorn,
Österr. Zentralbibliothek für Medizin, AKH, Wien (Literatursuche!)
- Mag.Dr. Robert Terkola, Krankenhausapotheke Rudolfstiftung, Wien
- Dr. Agnes Wechsler-Fördös,
Hygieneteam, Krankenhaus Rudolfstiftung Wien
- Dr. Birgit Willinger, Klinisches Institut für Hygiene:
Abteilung für klinische Mikrobiologie, Univ. Wien
- Mag. Eva Wöber,
KAV-Leiterin der Projektgruppe „Klinische Pharmazie“, Wien