



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Klinische Evaluation der diagnostischen Untersuchung von bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit, Liquor, Pleuraergüssen und Gewebeproben von Patienten mit hohem Risiko für invasive aspergilliosis mit einem Zweischnitt-Aspergillus-PCR-Assay

Autor: Elena Kovalevskaya
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. D. Buchheidt

Die Inzidenz lebensbedrohlicher invasiver Infektionen mit *Aspergillus*-Spezies bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, ist in den letzten Jahren angestiegen. Die konventionellen Diagnostikverfahren und Surrogat-Marker zur Infektionsdiagnostik haben nur eingeschränkte Sensitivitäts- und/oder Spezifitätsraten.

Um die diagnostische Wertigkeit eines Zweischnitt-*Aspergillus*-PCR-Assays zu evaluieren, untersuchten wir BAL (bronchoalveoläre Lavage), Liquor, Erguss- und , Gewebepunktate und andere klinische Proben.

400 klinische Proben (231 BAL-, 99 Liquor- und 70 andere Proben (Pleuraergüsse, Sputum, Leberbiopsate, Aszites, Knochenmark, Nasennebenhöhlenaspirate, Lungen-/Milz-/Gehirn-/Muskelgewebe, Tracheal- und Bronchialsekret und Rachenabstriche) von 285 neutropenischen Patienten, überwiegend mit malignen hämatologischen Erkrankungen, hauptsächlich während der Induktionstherapie bei akuter Leukämie oder nach allogener peripherer Blutstammzelltransplantation wurden mittels unseres Zweischnitt-*Aspergillus*-PCR-Assays untersucht.

Die Bewertung der Validität und Sicherheit der Diagnose einer invasiven *Aspergillus*-Infektion (IA) erfolgte gemäß den EORTC/MSG-Diagnostikkriterien. Die Patienten wurden entsprechend der Evidenz einer Infektion in Gruppen eingeteilt: 15 Patienten hatten eine nachgewiesene („proven“), 23 Patienten eine wahrscheinliche („probable“), 126 Patienten eine „mögliche“ („possible“) IA, und 119 Patienten zeigten keinerlei Evidenz für das Vorliegen einer IA (no „IA“).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine Übereinstimmung der Befunde des Zweischnitt-*Aspergillus*-PCR-Assays mit positiven mikrobiologischen und/oder histopathologischen Befunden in 43% der Fälle und in 20% der Fälle mit einem positiven Galaktomannan – ELISA.

Die Sensitivität des Zweischnitt-*Aspergillus*-PCR-Assays war:

- bei Patienten mit „proven IA“: für BAL-Proben 20%, für Liquor-Proben 33%, für Gewebeproben 0%,
- bei Patienten mit „probable IA“: für BAL-Proben 42%, für Liquor-Proben 35%, für Gewebeproben 100%.

Die Spezifität des Zweischnitt-*Aspergillus*-PCR-Assays betrug 93% für BAL-Proben, 90% für Liquor-Proben und 90% für Gewebeproben.

Basierend auf diesen Daten kann die Untersuchung entsprechender klinischer Proben bei Patienten aus der Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer systemischen *Aspergillus*-Infektion empfohlen werden, da die Sensitivität und/oder Spezifität anderer Tests zur frühen Diagnostik dieser Infektion nicht überlegen sind, insbesondere unter empirischer und/oder präemptiver antimykotischer Therapie. Neben Blutproben können BAL- und Liquorproben sowie Pleuraergüsse von Hochrisikopatienten untersucht werden. Wiederholte Untersuchungen sind zu befürworten. Die Konversion der PCR-Ergebnisse von negativ zu positiv (während einer antimykotischen Behandlung) scheint mit einer erhöhten Sterblichkeit zu korrelieren: bei 4 von 5 Patienten war diese Konstellation mit einem ungünstigen klinischen Verlauf assoziiert.

Zusammengefasst kann die diagnostische Untersuchung entsprechender klinischer Proben von Patienten der Hochrisikogruppe für invasive *Aspergillus*-Infektionen mittels eines Zweischnitt-*Aspergillus*-PCR-Assays die individuelle diagnostische Aufarbeitung in Zusammenschau mit den Befunden der sonstigen Diagnostikverfahren verbessern und Hinweise auf eine Optimierung der antimykotischen Therapie geben.