

Petra Jacob und Natalie Kim

Dres. med. dent.

**Retrospektive Analyse 70 invasiver Aspergillosen in Heidelberg 1990-1997
(inklusive experimenteller Nachuntersuchungen)**

Petra Jacob:

Geboren am 26. 04. 1970 in Karlsruhe

Reifeprüfung am 25. 04. 1989 in Karlsruhe

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1992/93 bis SS 1998

Physikum am 29. 09. 1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Staatsexamen am 24. 07. 1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene

Doktorvater: Prof. Dr. med. R. Kappe

Natalie Kim:

Geboren am 17. 02. 1971 in Tschimkent, Kasachstan

Reifeprüfung am 29. 08. 1991 in Moskau

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1992/93 bis SS 1998

Physikum am 29. 09. 1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Staatsexamen am 24. 07. 1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene

Doktorvater: Prof. Dr. med. R. Kappe

In dieser Dissertation wurde mit 70 gesicherten invasiven Aspergillosen (IA) im Großraum Heidelberg 1990-1997 das weltweit größte monozentrische Patientenkollektiv zusammengestellt und umfassend analysiert. Die Arbeit wurde von zwei Doktorandinnen angefertigt: Natalie Kim analysierte Materialien (Entnahme, Transport und Vorbereitung) und labordiagnostische Methoden (Mikroskopie, Kultur, Resistenztestung, Serologie und Pathohistologie), Petra Jacob untersuchte klinische Aspekte (klinische Daten der Patienten, Radiologie und Therapie). Die 70 Fälle wurden durch Screening von 3200 Sektionsberichten, 3000 Biopsieprotokollen und Monitoring der laufenden infektiologischen Befunde nach einer strikten Falldefinition erfaßt: 64 IA wurden histologisch gesichert, sechs zweifelsfrei klinisch und mikrobiologisch diagnostiziert.

41% der IA wurden erst post mortem erkannt. 40 Männer und 30 Frauen waren betroffen, das Durchschnittsalter betrug 48,8 Jahre (16 Tage bis 80 Jahre). Prädisponierende Grunderkrankungen waren hämatologische Erkrankungen (44,3%), Tuberkulose (10%), Lebertransplantationen (8,6%), Bronchialkarzinome (7,1%), u.a. Von sechs Kindern mit IA hatten fünf hämatologische Grunderkrankungen, das sechste einen angeborenen Immundefekt. 54 IA (82,8%) wurden nosokomial erworben. Eine jahreszeitliche Häufung war nicht nachweisbar. Die Lunge war bei 90% der IA betroffen. Von dort erfolgte bei 25 Patienten (35,7%) eine hämatogene Disseminierung in Herz (n=13), Gehirn (n=11), Niere (n=9) und weitere Organe; nur zwei dieser Patienten überlebten (8%). Dagegen überlebten 40% der Patienten mit fokalen IA. Die Gesamtleblichkeit lag bei 81,4% (z. T. auch methodisch bedingt, Auswahl durch Pathologie). Die zuschreibbare Letalität lag bei 40,4%. 58,3% der Patienten mit IA und AML überlebten. Gründe hierfür waren frühzeitige Diagnose durch engmaschiges Screening von Serumproben und gute Prognose der Grunderkrankung aufgrund der modernen Therapieverfahren mit Wiederanstieg der Granulozyten. Bei 68,8% der IA traten radiologische Veränderungen als erste Manifestationen auf, bevor mikrobiologische Methoden ein positives Ergebnis erbrachten. Zu Beginn zeigten sie sich oft unspezifisch als flächige oder noduläre Verschattungen. Retrospektiv wurden bei 21 von 30 Patienten entweder das „Halozeichen“ oder pleuranahe keilförmige Verschattungen oder beides gefunden (Sensitivität 70%). Bei der mikrobiologischen Diagnostik ergaben sich folgende Sensitivitäten: Biopsie 86,9% (20/23), Sputum 68,2% (15/22), Trachealsekret 63,6% (7/11), Bronchialsekret 50% (5/10) und Bronchiallavage 37,5% (3/8). Da die

pulmonalen Materialien nicht zum gleichen Zeitpunkt entnommen wurden, lassen sich jedoch keine Schlüsse daraus ziehen. Die direkte mikroskopische Diagnostik (Calcofluorweiß-Präparat) war sehr unempfindlich, nur bei 4/49 (8,1%) positiv. Die Kultur war in 32 von 49 Fällen (64,3%) positiv: *Aspergillus fumigatus* (n=25), *A. niger* (n=2), *A. terreus* (n=3), *A. nidulans* (n=1), *A. fum.* und *A. flavus* (n=1). Bei der Resistenztestung war *A. fumigatus* gegenüber Amphotericin B durchweg empfindlich (11/11) und ein Stamm von *A. terreus* einmal resistent. Die Sensitivität eines neuen Enzymimmunoassays (PLATELIA® *Aspergillus* Sanofi Pasteur) war mit 65% signifikant höher und ca. 10,8 Tage früher positiv als das Vorläufertestformat Pastorex® *Aspergillus* Latex Agglutinationstest (Sanofi Pasteur) mit einer Sensitivität von 32%. Die Antikörpernachweissysteme (HAT und EIA) sprachen nur bei sechs Patientinnen an, deren Grunderkrankung in Remission war. Der von Dr. Weig entwickelte Anti-Restrictocin-Test war in acht von 19 Fällen positiv (42,1%). Bei einem verstorbenen Patienten wurde erst im Rahmen dieser Arbeit durch die Grocott-Gomoris-Färbung *Aspergillus* nachgewiesen; dies belegt die Notwendigkeit der Grocott-Gomoris-Färbung für histologische Untersuchungen.

Alle 17 nicht antimykotisch therapierten Patienten verstarben, in sieben Fällen muß der Tod der Mykose zugeschrieben werden. 11 Patienten wurden lobektomiert oder segmentektomiert, 6 davon mit zusätzlicher antimykotischer Chemotherapie. Zwei davon starben. 31 Patienten wurden mit AmB in verschiedenen Zubereitungen und Kombinationen behandelt. Sechs der 31 Patienten überlebten, drei davon wurden operiert. Von den übrigen 25 starben 15 an ihrem infausten Grundleiden und 10 an der IA. Die liposomale Formulierung von AmB brachte keinen Erfolg. Sieben Patienten erhielten AmBisome, keiner überlebte. Nur eine Patientin mit disseminierter subkutaner IA wurde durch Itraconazol geheilt. Bei zehn der 31 IA mit hämatologischen Grundleiden stellte sich eine partielle oder völlige Remission ein. Fünf davon überlebten die IA (50%). Für die Heilung der IA erwies sich die Entwicklung der Grunderkrankung entscheidender als die antimykotische Therapie. Die Empfehlungen der CDC 1997 zur Prophylaxe (HEPA-Filter, Atemschutzmasken der Schutzstufe FFP2) sollten umgesetzt werden.