

COVID gerelateerde Aspergillose

RESULTATEN VAN DE CAPA 2.0 STUDIE

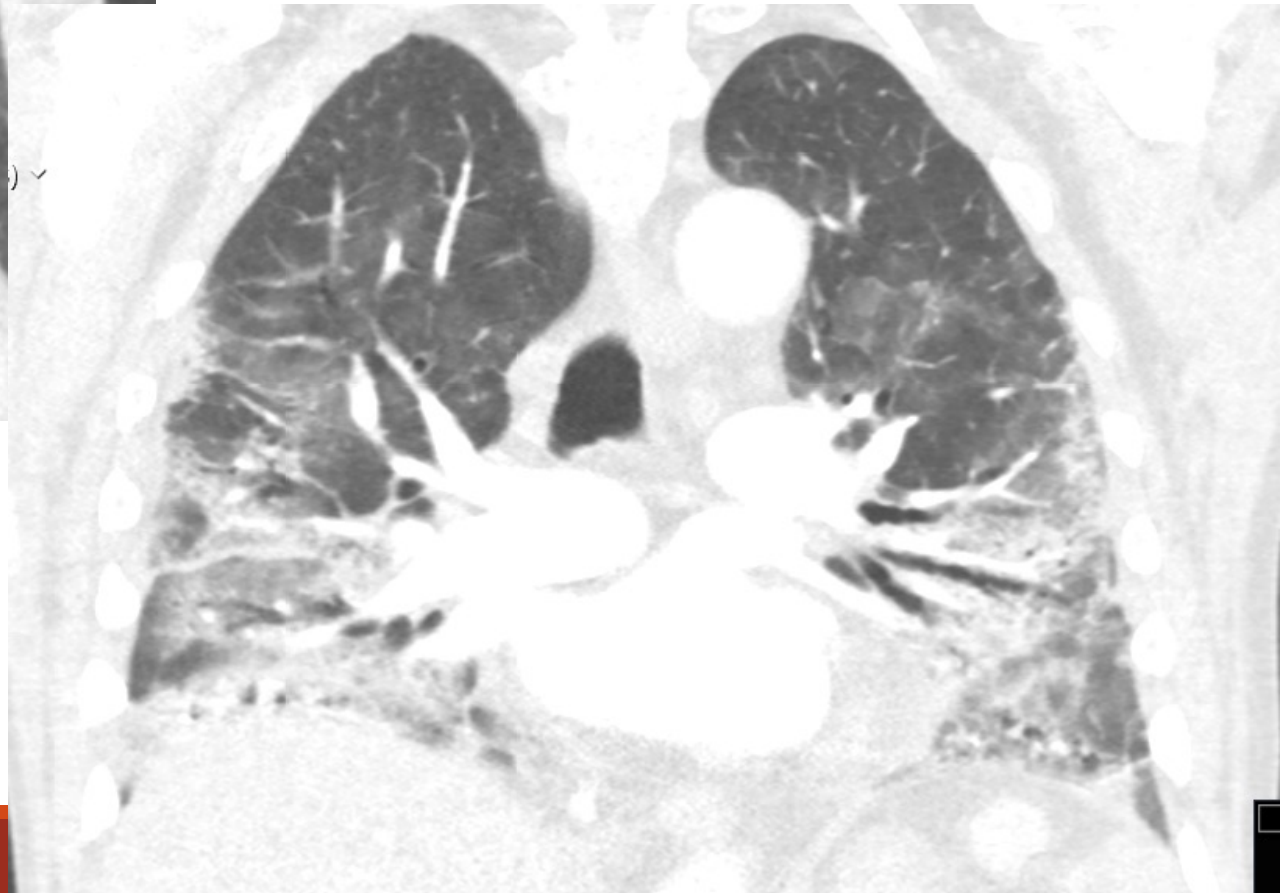
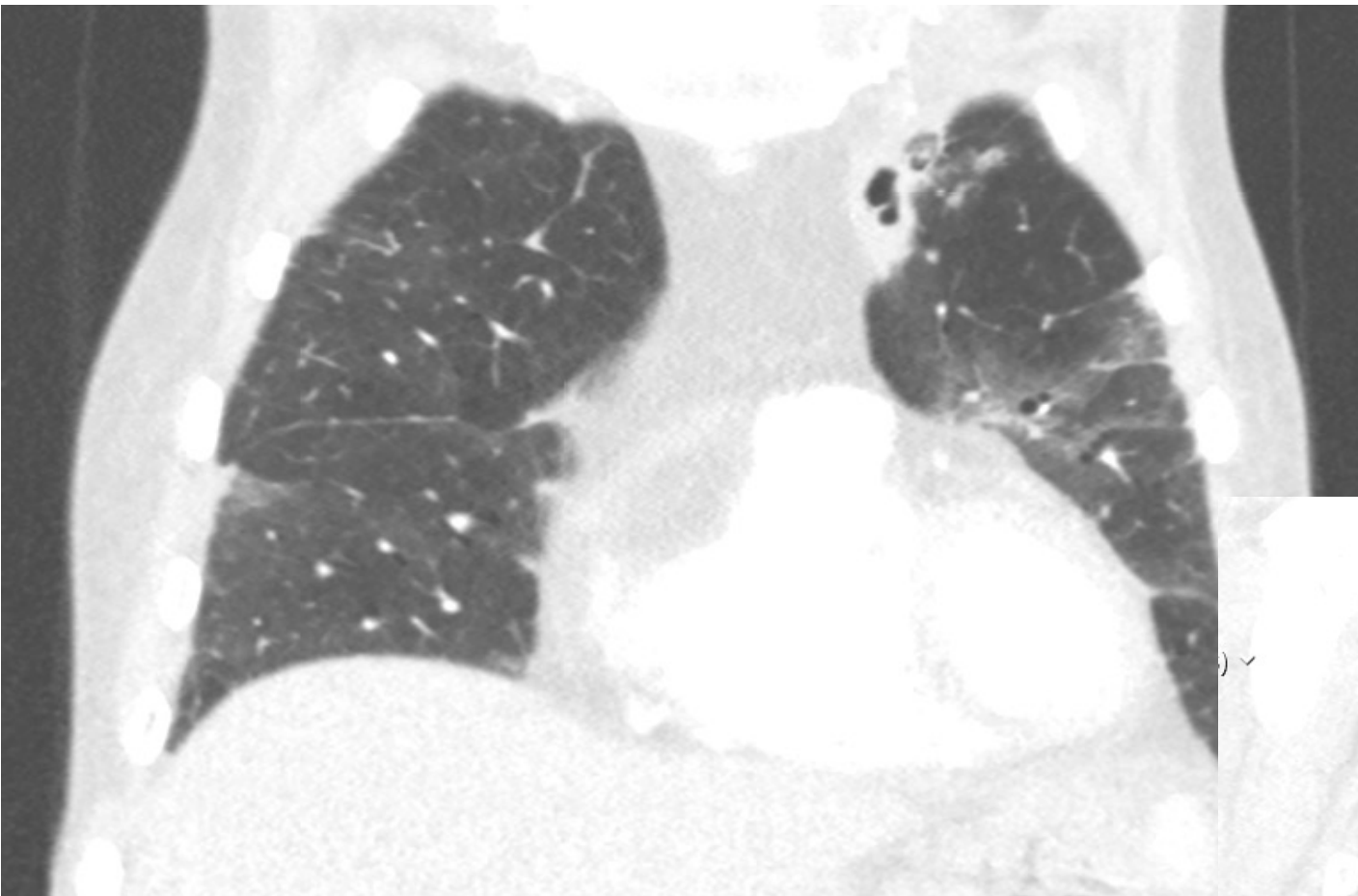
Disclosure belangen spreker



Geen (potentiële) belangenverstrengeling [of:]	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie nl.....	<ul style="list-style-type: none">• nvt• Gilead• nvt• nvt• nvt

Casus

- 69 jarige man
- VG: Folliculair lymfoom stadium IV waarvoor tweemaal R-CHOP
- 5 maanden geleden positieve SARS-CoV-2 test, langdurig positief gebleven
- 3 maanden geleden PJP-infectie, SARS-CoV-2 negatief
- 3 weken geleden opname met O₂-behoefte bij recidief COVID-infectie, bacteriële superinfectie?
 - Dexamethason + antibiotica
- Sinds 4 dagen heropgenomen met respiratoire insufficiëntie bij persisterende COVID-infectie
 - Antibiotica, dexamethason, tocilizumab, high flow zuurstoftherapie
- Achteruitgang waarvoor BAL en CT-thorax
- Opname IC



CAPA 2.0

- Incidentie en risicofactoren voor CAPA
- Retrospectief, observationeel, multicenter onderzoek
 - September 2020-April 2021
- Inclusie van alle patiënten waar diagnostiek naar CAPA is verricht
 - Demografische factoren, comorbiditeit, EORTC/MSGERC host factoren, APACHE IV, COVID-19 behandeling, CAPA diagnostiek en behandeling, LOS en overleving
- Classificatie o.b.v. 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria
 - BAL PCR altijd als relevant beschouwd
 - Alle patiënten beschouwd als afwijkende beeldvorming
- Totaal aantal COVID-patiënten geregistreerd

EORTC/MSGERC criteria

Host factors

Recent history of neutropenia ($<0.5 \times 10^9$ neut/mm³) for >10 days) temporally related to the disease

Hematologic malignancy^a

Receipt of an allogeneic stem cell transplant

Receipt of a solid organ transplant

Prolonged use of corticosteroids (excluding anti-bronchopulmonary aspergillosis) at a therapeutic dose for ≥ 3 weeks in the past 60 days

Treatment with other recognized T-cell immunosuppressants: calcineurin inhibitors, tumor necrosis factor- α specific monoclonal antibodies, immunosuppressants during the past 90 days

Treatment with recognized B-cell immunosuppressants: tyrosine kinase inhibitors, eg, ibrutinib

Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease, STAT 3 deficiency, or severe combined immunodeficiency)

Acute graft-versus-host disease grade III or IV involving the liver that is refractory to first-line treatment with corticosteroids

Clinical features

Pulmonary aspergillosis

The presence of 1 of the following 4 patterns on CT:

Dense, well-circumscribed lesions(s) with or without air crescent sign

Air crescent sign

Cavity

Wedge-shaped and segmental or lobar consolidation

Tracheobronchitis

Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane seen on bronchoscopic analysis

Sino-nasal diseases

Acute localized pain (including pain radiating to the face)

Nasal ulcer with black eschar

Extension from the paranasal sinus across bony barrier to orbit

Central nervous system infection

1 of the following 2 signs:

Focal lesions on imaging

Meningeal enhancement on magnetic resonance imaging

Mycological evidence

Any mold, for example, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* species or Mucorales recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

Microscopical detection of fungal elements in sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate indicating a mold

Tracheobronchitis

Aspergillus recovered by culture of BAL or bronchial brush

Microscopic detection of fungal elements in BAL or bronchial brush indicating a mold

Sino-nasal diseases

Mold recovered by culture of sinus aspirate samples

Microscopic detection of fungal elements in sinus aspirate samples indicating a mold

Aspergillosis only

Galactomannan antigen

Antigen detected in plasma, serum, BAL, or CSF

Aspergillus PCR

Any 1 of the following:

Plasma, serum, or whole blood 2 or more consecutive PCR tests positive

BAL fluid 2 or more duplicate PCR tests positive

At least 1 PCR test positive in plasma, serum, or whole blood and 1 PCR test positive in BAL fluid

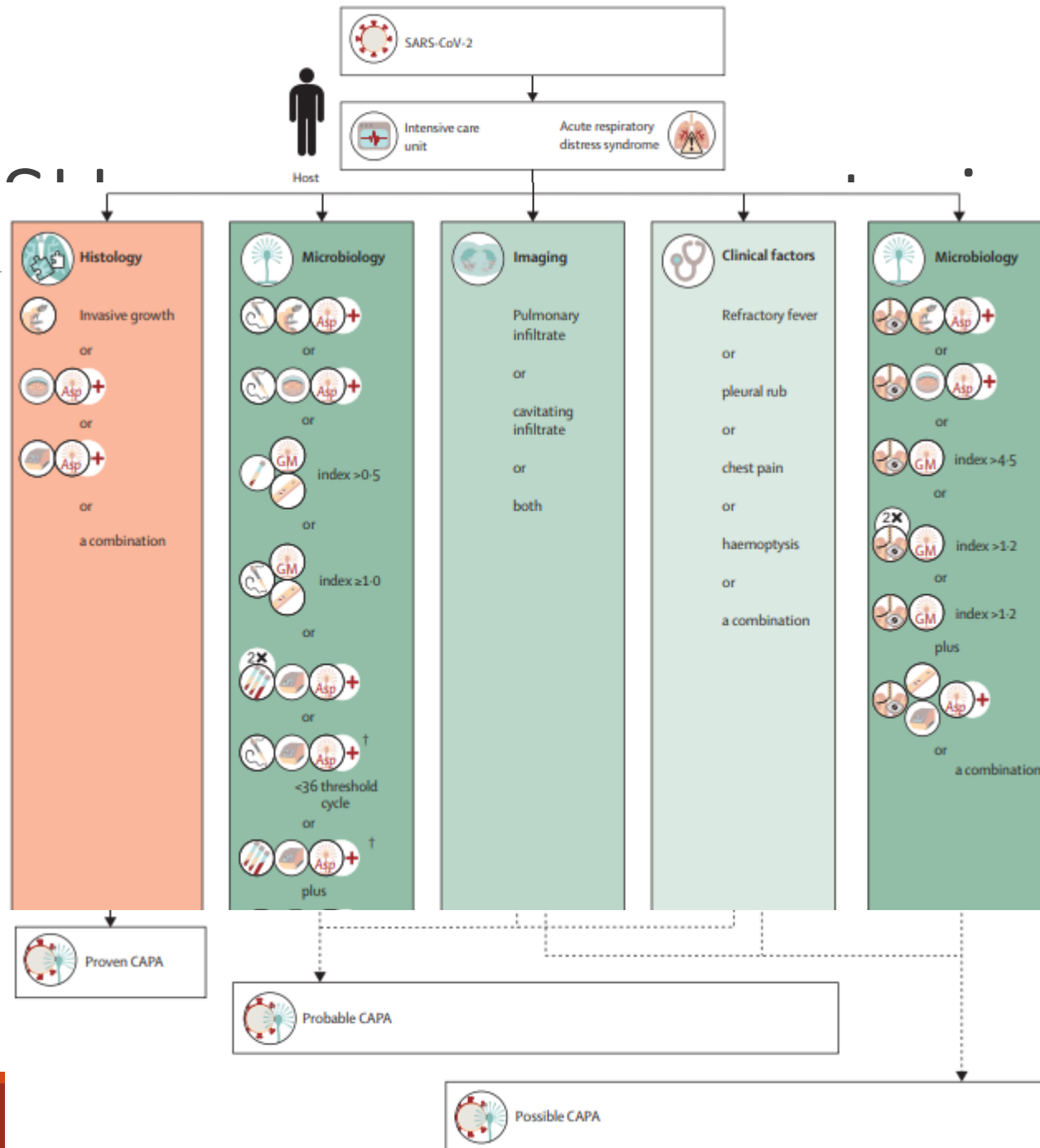
Aspergillus species recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

Hoe toe te passen voor IC-patiënten?

Hostfactoren

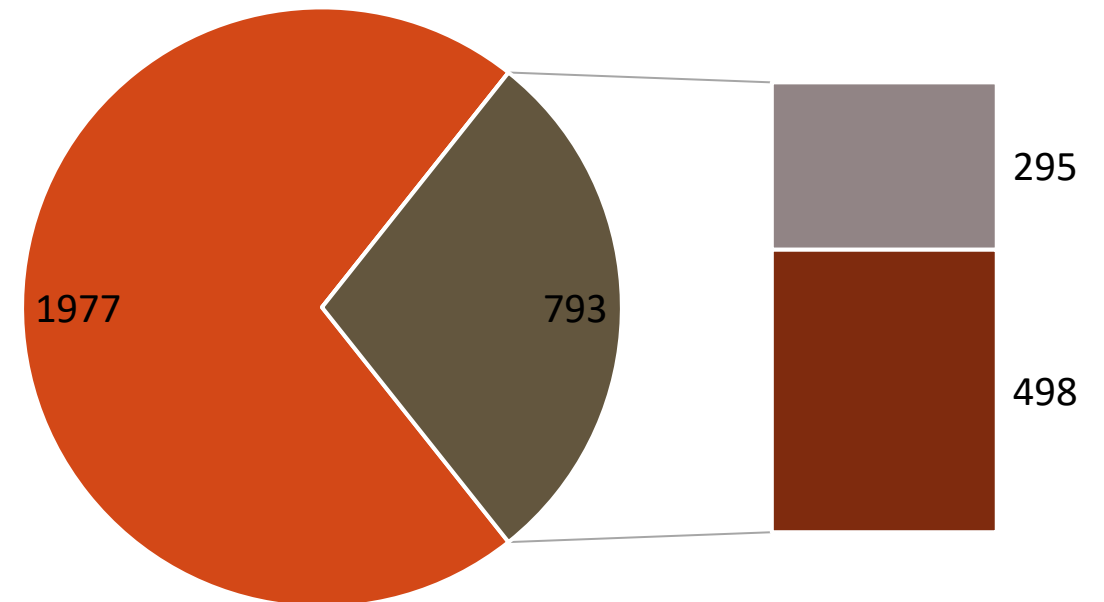
1. Glucocorticoid treatment with prednisone equivalent of 20 mg or more per day
2. Qualitative or quantitative neutrophil abnormality (inherited neutrophil deficiency, absolute neutrophil count of ≤ 500 cells/mm³)
3. Chronic respiratory airway abnormality (chronic obstructive lung disease, bronchiectasis)
4. Decompensated cirrhosis
5. Treatment with recognized immunosuppressants (eg, calcineurin or mammalian target of rapamycin [mTOR] inhibitors, blockers of tumor necrosis factor [TNF] and similar antifungal immunity pathways, alemtuzumab, ibrutinib, nucleoside analogues) during the past 90 days
6. Hematological malignancies/HSCT
7. SOT
8. Human immunodeficiency virus infection
9. Severe influenza (or other severe viral pneumonia, such as coronavirus disease 2019 [COVID-19])

ECMM/ICU



Resultaten

- 10 centra
 - 5 academisch
- 1977 patiënten opgenomen met COVID-19
- 793 geïncludeerd
- 295 CAPA
- 14,9% van totaal aantal patiënten
 - Vergelijkbaar met Dutch CAPA 1.0
 - Meta-analyse 10% (95% CI 7-14)



■ Total number of patients with COVID-19 admitted to ICU ■ Patients undergoing CAPA diagnostics ■ CAPA ■ No CAPA

CAPA 2.0 STUDY; UNPUBLISHED DATA

Baseline karakteristieken

Variabele	CAPA (n=295)	Non-CAPA (n=498)	p-waarde
Leeftijd	67 [61-72]	65 [56-72]	<0,001
Geslacht (man)	239 (81,0%)	356 (71,5%)	0,003
BMI	27,8 [25,5-31,5]	29 [25,4-33]	0,115
Roken	119 (63,3%)	151 (49,5%)	0,003
Diabetes mellitus	99 (33,6%)	136 (27,3%)	0,062
EORTC host factor	36 (12,2%)	64 (12,9%)	0,775
APACHE IV	59 [37-73]	53 [27-69]	0,008

Behandeling COVID-19

Behandeling	CAPA (n=295)	Non-CAPA (n=498)	p-waarde
Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> • Geen verschil in cumulatieve dosering steroiden/kg: <ul style="list-style-type: none"> • van IC-opname tot klinische CAPA diagnose • tot aan ziekenhuisopname • Van ziekenhuisopname tot IC-opname • Cumulatieve dosering steroiden/kg tijdens IC opname hoger voor patiënten met CAPA <ul style="list-style-type: none"> • 8,33 versus 5,73 mg; p=0,0015 		
Corticosteroïden			
Tocilizumab			
CS + tocilizumab			
Anakinra			

Risicofactoren

	Multivariate OR	95% CI
Leeftijd	1,025	1,007-1,043
Geslacht (man)	1,696	1,120-2,568
APACHE	1,004	0,997-1,010
Nierfunctievervangende therapie	1,718	1,131-2,611
Vasopressie/inotropie behoefte	2,36	1,141-4,877

EORTC host criteria en therapie met immuunmodulerende middelen voor COVID-19 geen risicofactoren voor ontwikkelen CAPA!

Terug naar de casus

- Intubatie
- Buikligging

Diagnostiek:

- Galactomannan BAL positief (4,3)
- Serum galactomannan negatief
- Aspergillus PCR BAL volgt
- PJP PCR negatief
- HSV PCR positief



Probable CAPA

Hoe werd diagnose gesteld?

246 patiënten met probable CAPA

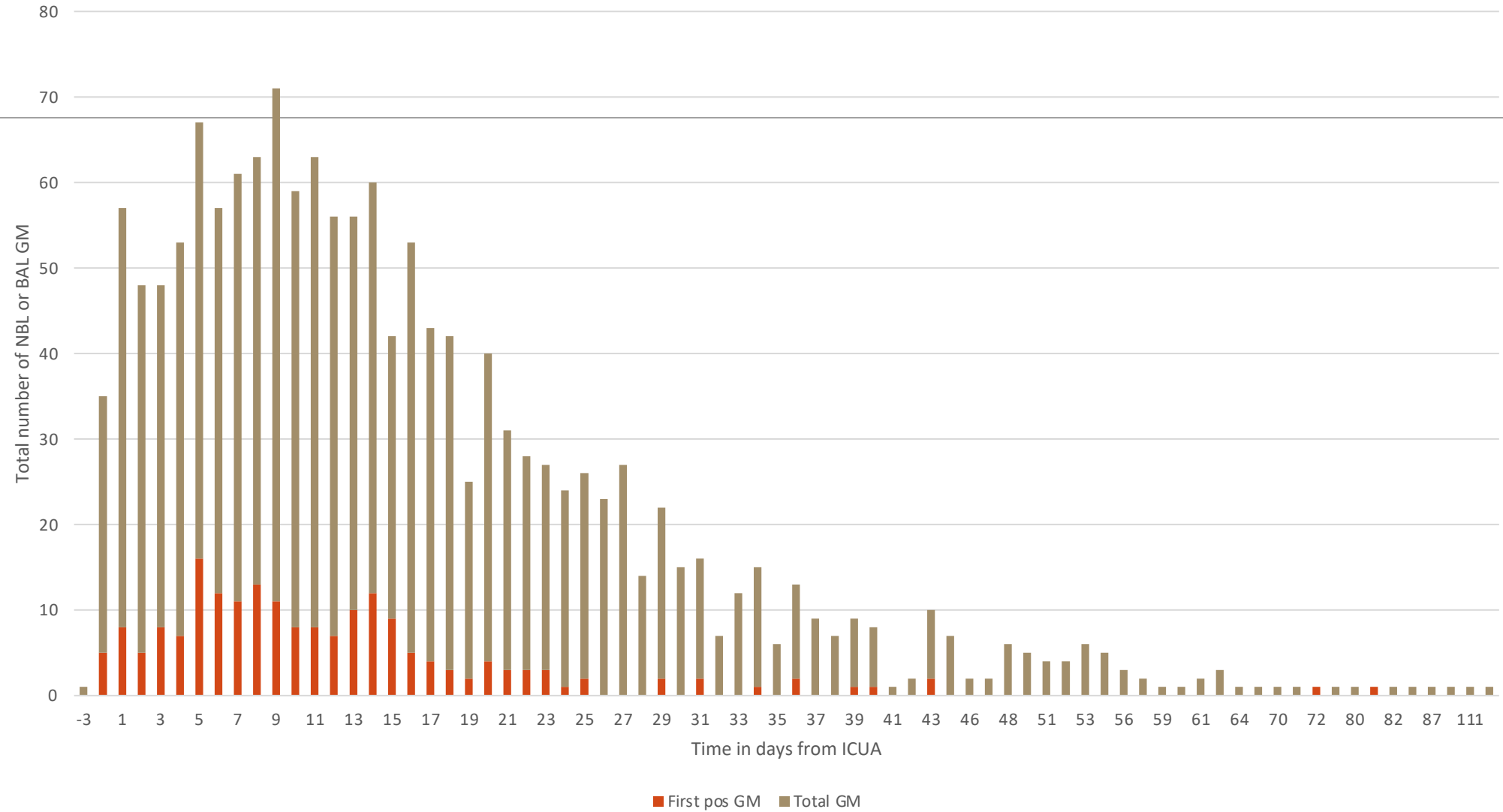
• Serum galactomannan (+/- onderstaande diagnostiek)	9	3,3%
• PCR op bloed (+/- onderstaande diagnostiek)	1	0,4%
• BAL microscopie (+/- onderstaande diagnostiek)	90	36,9%
• BAL kweek (+/- BAL PCR/GM)	51	20,9%
• BAL PCR (+/- BAL GM)	40	16,4%
• Uitsluitend BAL GM	55	22,5%

Tijd tot diagnostiek en diagnose

Variabele*	CAPA (n=295)	Non-CAPA (n=498)	p-waarde
Eerste positieve test	8 [4-13]	9 [3-15] n=75	0,95
Klinische verdenking CAPA	8 [5-12]	7 [4-11] n=194	0,162
Klinische diagnose CAPA	12 [7-16]	12 [9-16] n=22	0,729

*Dagen vanaf IC-opname

Eerste positieve NBL of BAL GM



Vervolg casus

- Dag 7 volgt de PCR uitslag → Negatief
- Er ontstaat twijfel over diagnose en indicatie antifungale therapie
- Nieuwe BAL → Galactomannan 1,41
- PCR opnieuw ingestuurd

Testkenmerken PCR

2 OBSERVATIONELE STUDIES

- Sensitiviteit 80% (95% CI 44-97)
 - Specificiteit 97% (95% CI 85-100)
 - 20% Intensive Care patiënten
- Sensitiviteit 88% (95% CI 64-99)
 - Specificiteit 98% (95% CI 94-100)
 - 23% Intensive Care patiënten

Testkenmerken PCR CAPA

- Retrospectief onderzoek
- 101 IC patiënten

TABLE 3 Sensitivity and specificity of *Aspergillus*-PCR for the diagnosis of IPA in different patient cohorts

Patients cohorts	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
All patients $n = 111$	64 (47–79)	99 (93–100)
ICU COVID-19, $n = 59$	40 (19–64)	97.7 (88–99)
ICU non-COVID-19, $n = 27$	66.7 (21–93)	100 (86–100)
Immunocompromised, $n = 25$	92.3 (66.6–98)	100 (75–100)

Behandeling patiënt

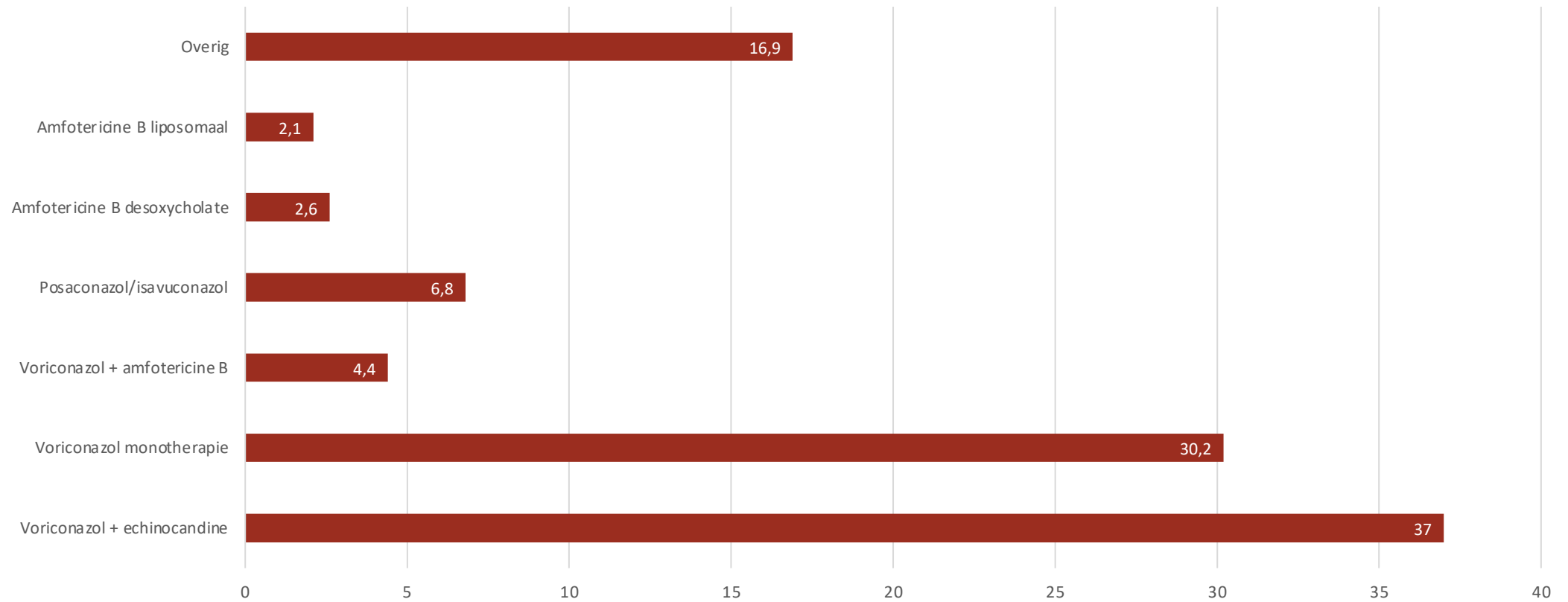
- Besloten dubbeltherapie te continueren
- Na 12 dagen gedetubeerd en op dag 16 overplaatsing naar verpleegafdeling
- PCR uit 2^{de} BAL positief, maar onvoldoende DNA voor resistentiebepaling
- Hoe nu verder?

First-line therapy for aspergillosis with unknown susceptibility to voriconazole or isavuconazole

For patients with invasive aspergillosis caused by isolates with unknown susceptibility to azoles, initial combination therapy with voriconazole/isavuconazole plus L-AmB, or voriconazole/isavuconazole plus an echinocandin is recommended.

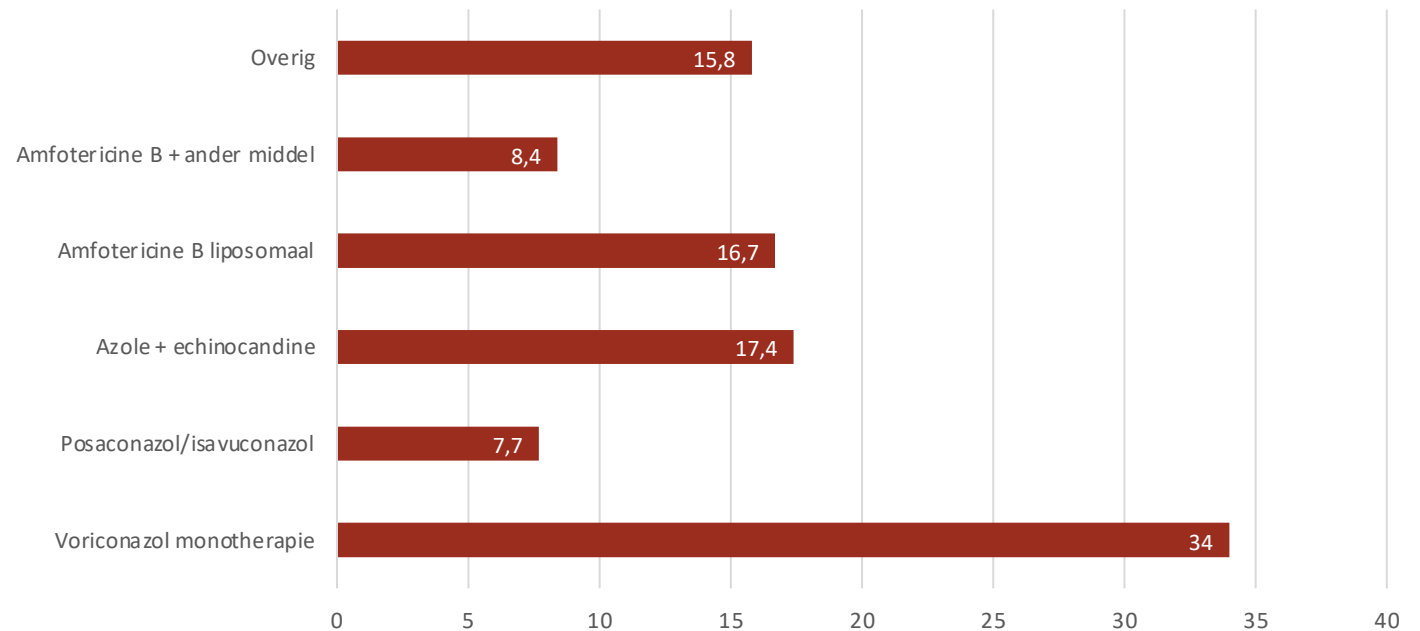
Monotherapy with L-AmB is considered as a second choice in these patients.

Behandeling CAPA



Gegevens behandeling

- Mediane behandelduur 13 dagen [6-26]
 - Bij therapie ≥ 7 dagen: mediane behandelduur 18 dagen [11-37,5]
- Initiële therapie gewijzigd in 42,2%
 - 28% escalatie
 - 53% de-escalatie



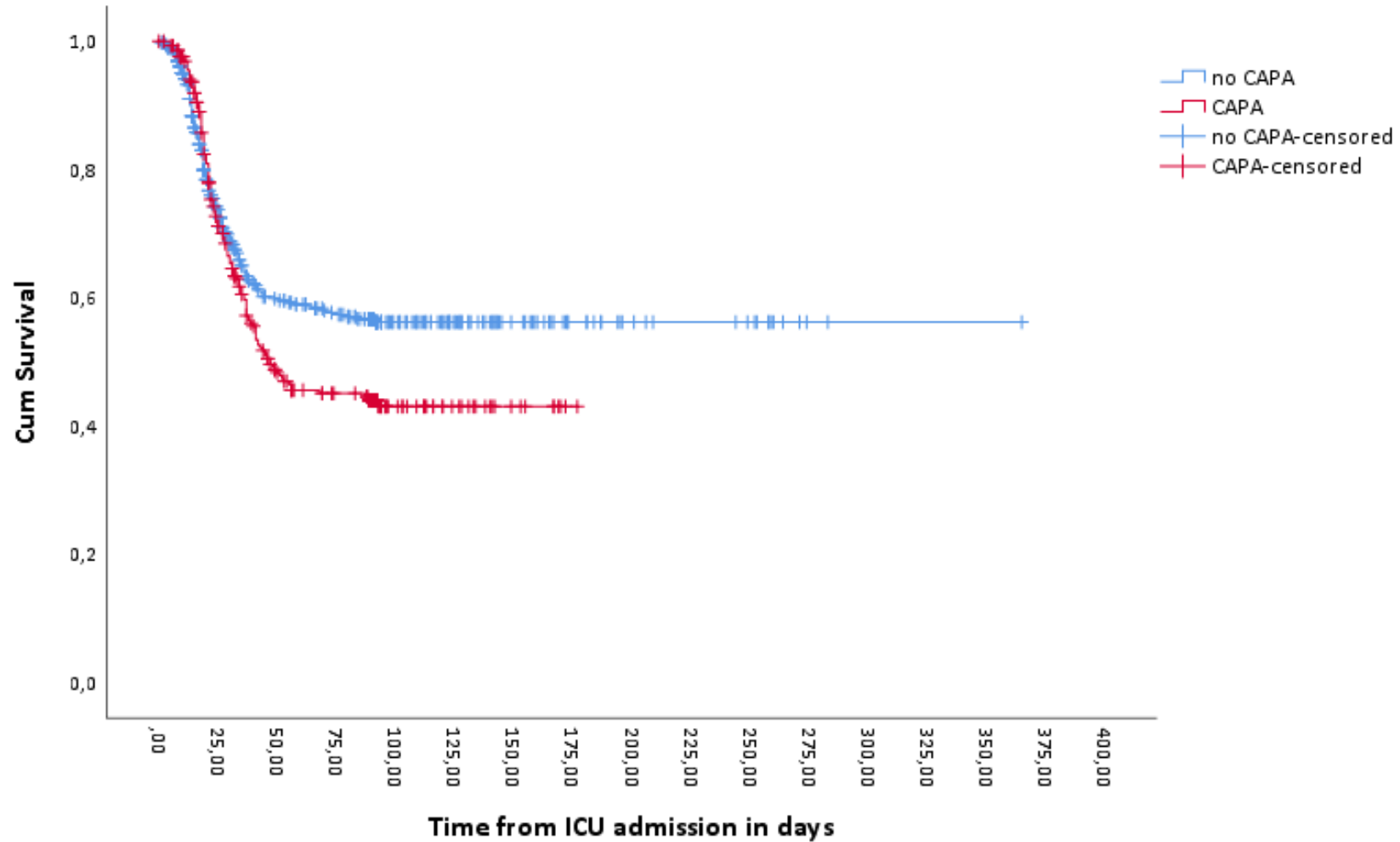
Resistentie

- Positieve kweek voor *Aspergillus spp* in 189 patiënten
 - 177 *Aspergillus fumigatus*
 - Resistentiebepaling uitgevoerd in 80/189 (42,3%)
 - Azole resistentie aangetoond bij 11/80 (13,8%)
- Bij 125 patiënten *Aspergillus* DNA aangetoond m.b.v. PCR
 - Resistentie in 29/125 (23,3%) te bepalen
 - 4/29 (13,8%) mutaties die met resistentie zijn geassocieerd
- Als kweek en PCR-uitslagen worden gecombineerd is er resistentie in 13,2% (12/91 patiënten)
 - Mortaliteit vergelijkbaar
 - 11/12 patiënten werden behandeld met antifungale behandeling (10 x liposomaal amfotericine B, 1x voriconazol)

Mortaliteit

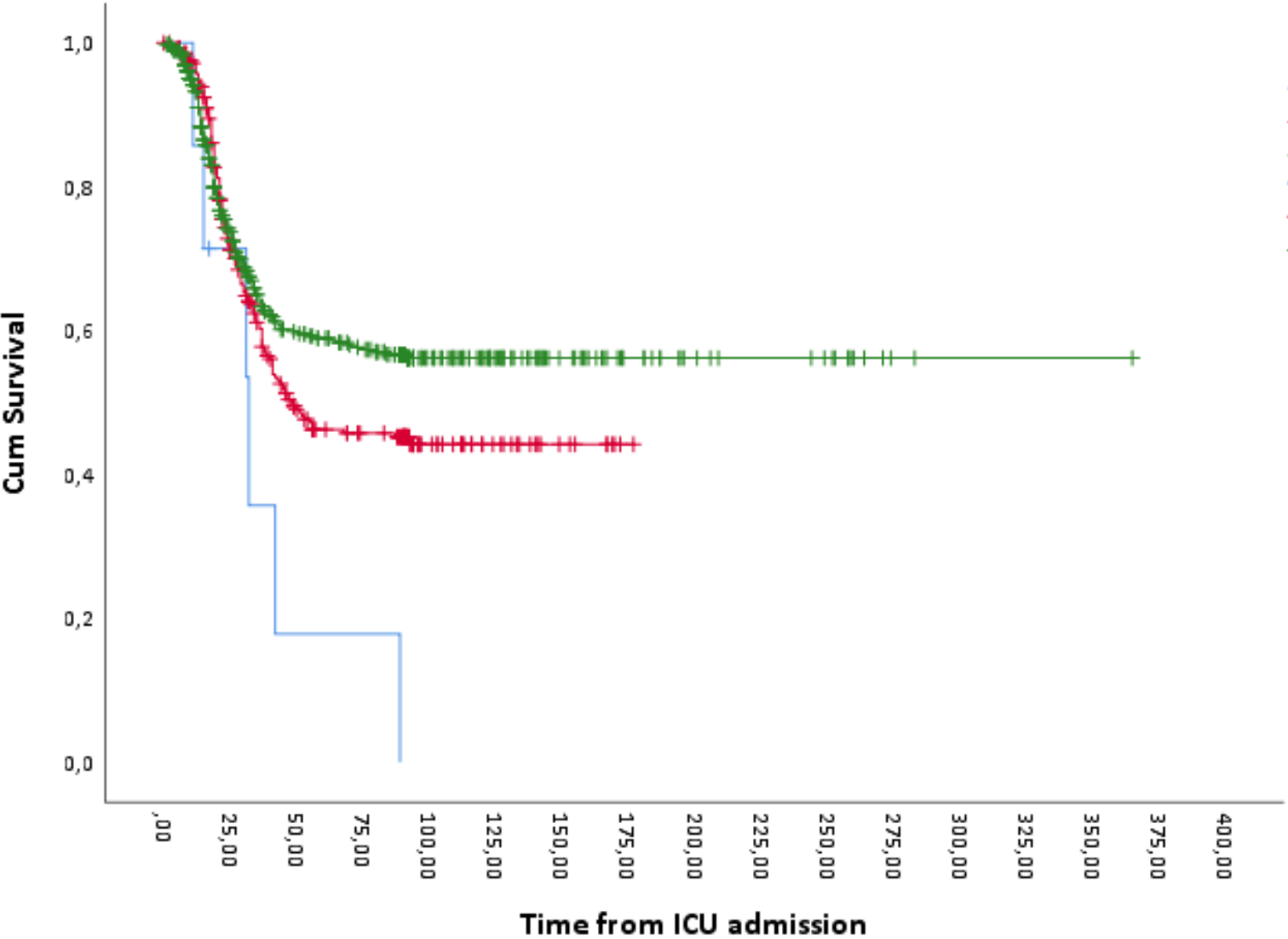
- Hogere 90-dagen mortaliteit in patiënten met CAPA 65,5% vs 53,7% ($p=0,006$)
- 192 van 295 patiënten met CAPA (65%) werd minimaal 3 dagen behandeld met antifungale therapie
 - Geen verschil in 30 en 90 dagen mortaliteit ongeacht classificering
- Opnameduur IC langer in patiënten met CAPA
 - Mediaan 28 [18-41] versus 20 [12-36] dagen ($p<0,001$)

Kaplan-Meier survival curve van patiënten met en zonder CAPA



	Timepoint									
Numbers at risk	0	25	50	75	100	125	150	175	200	
CAPA	295	185	107	88	32	18	8	1	0	
no CAPA	498	292	201	177	88	60	38	24	16	

Kaplan-Meier survival curve van patiënten geassocieerd als proven, probable/possible of geen CAPA



- proven
- probable/possible
- negative
- proven-censored
- probable/possible-censored
- negative-censored

	Timepoint				
	0	25	50	75	100
Numbers at risk	288	181	106	87	32
CAPA proven	7	4	6	6	0
CAPA probable/possible	498	292	201	177	88
no CAPA					

Screening zinvol?

Variabele	Screening (n=593)	Geen screening (n=200)	p-waarde
Leeftijd	65 [58-72]	67 [59-73]	0,043
EORTC criterium	86 (14,5%)	14 (7,1%)	0,006
APACHE IV	56 [29-70]	58 [34-69]	0,4
Eerste diagnostiek	6 [2-10]	10 [6-14]	<0,001
Eerste positieve test	9 [5-15]	10 [7-14]	0,362
Klinische verdenking CAPA	7 [4-11]	9 [5-12]	0,018
Klinische diagnose CAPA	11 [6-16]	13 [8-16]	0,17
Opnameduur tot therapie	10 [6-14]	12 [7-16]	0,056
Opnameduur ICU	21 [13-37]	28 [19-43]	<0,001
30-dagen mortaliteit	175 (37,6%)	53 (27,6%)	0,015
90-dagen mortaliteit	239 (63,1%)	81 (47,9%)	<0,001

Conclusie

- Incidentie van CAPA is 14,9%
- Klinische diagnose mediaan 12 dagen na IC-opname
- Leeftijd, mannelijk geslacht, APACHE IV/SOFA score bij opname, nierfunctievervangende therapie en vasopressie/inotropie zijn risicofactoren
 - Immunosmodulerende therapie en EORTC host criteria niet
- Mortaliteit is hoger bij patiënten met CAPA (65,5% vs 53,7%)
- Screening leidt niet tot eerdere diagnose of afname mortaliteit

Met dank aan

Radboudumc

Jeroen Schouten

Nico Janssen

Mehmet Ergün

Paul Verweij

Hélène Baak

LUMC

Martha van der Beek

Judith van Paassen

Rebecca van Grootveld

Ikazia Ziekenhuis

Susanne Stads

Jantine van Holten

Ziekenhuis Gelderse Vallei

Sjoerd van Bree

Amsterdam UMC

Karin van Dijk

Leo Heunks

Catherine Bouman

Gelre Ziekenhuis

Marnix Kuindersma

UMCG

Hetty Kranen

Charlotte van den Berg

Willem Dieperink

Medisch Spectrum Twente

Bert Beishuizen

UZ Leuven

Cato Jacobs

Joost Wauters

CAPA2.0 study group