

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Hämatologie

Effekt der Atemluftreinigung mit *High-efficiency particulate air filtration/Laminar air flow* zur  
Verhinderung einer invasiven Aspergillose bei hämatologischen Patienten in der Neutropenie

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Christina Friese, geb. Bogs  
aus  
Essen, Deutschland  
2023

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/81388

**URN:** urn:nbn:de:hbz:465-20240201-121104-1

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. A. Hüttmann  
2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. D. Strumberg

Tag der mündlichen Prüfung: 14. November 2023

## Publikation

Friese C., Breuckmann, K., Hüttmann A., Eisele L., Dührsen U. (2023)

Neutropenia-related aspergillosis in non-transplant haematological patients hospitalised under ambient air versus purified air conditions.

Mycoses. 2023 Feb 14. doi: 10.1111/myc.13576. Epub ahead of print

## Inhaltsverzeichnis

Publikation	- 3 -
Inhaltsverzeichnis	- 4 -
1 Einleitung	- 5 -
1.1 Charakteristika der akuten Leukämien und der aplastischen Anämie	- 6 -
1.2 Invasive Aspergillose	- 7 -
1.2.1 Epidemiologie invasiver Aspergillosen	- 7 -
1.2.2 Charakteristika der Aspergilleninfektion	- 8 -
1.2.3 Diagnostik der Aspergillose	- 9 -
1.3 Infektionsprävention bei Immunsupprimierten	- 10 -
2 Methoden	- 12 -
2.1 Bauliche Gegebenheiten und HEPA/LAF-Anlage	- 12 -
2.1.1 Bauliche Gegebenheiten	- 12 -
2.1.2 HEPA und LAF auf WTZ1	- 12 -
2.2 Patienten	- 13 -
2.3 Behandlung der Grunderkrankungen	- 15 -
2.4 Antimykotische Prophylaxe und Therapie	- 16 -
2.5 Diagnosekriterien für eine invasive Aspergillose	- 16 -
2.6 Statistische Analyse	- 17 -
3 Ergebnisse	- 18 -
3.1 Zahl und Charakteristika der Krankenhausaufenthalte unter nicht HEPA/LAF im Vergleich zu HEPA/LAF Bedingungen	- 18 -
3.2 Invasive Aspergillose in Bezug auf Patienten-, Krankheits- und Behandlungsmerkmale	- 25 -
3.3 Invasive Aspergillose im Zusammenhang mit HEPA/LAF - Krankenhausaufenthaltsbezogene Analyse	- 30 -
3.4 Invasive Aspergillose im Zusammenhang mit HEPA/LAF – Patientenbezogene Analyse	- 34 -
4 Diskussion	- 37 -
5 Zusammenfassung	- 43 -
6 Literaturverzeichnis	- 44 -
7 Anhang	- 51 -
7.1 Tabellen	- 51 -
7.2 Abbildungen	- 51 -
8 Abkürzungsverzeichnis	- 52 -
9 Danksagung	- 54 -
10 Lebenslauf	- 55 -

## 1 Einleitung

Diese Dissertationsschrift befasst sich mit der Frage, ob eine Luftreinigung mittels Schwebstofffilter und laminarer Luft-Strömung (*high-efficiency particulate air filtration/laminar air flow*, HEPA/LAF) Patienten mit akuter Leukämie (AL) und aplastischer Anämie (AA) vor einer invasiven Aspergillose (IA) schützt. Zur Beantwortung der Frage wurden in einer retrospektiven Kohortenstudie Patienten, die krankheits- oder therapiebedingten Neutropenie-Episoden ausgesetzt, aber nicht zur Stammzelltransplantation (SZT) vorgesehen waren, miteinander verglichen: 1. Patienten, die unter Bedingungen der HEPA/LAF-Filtrierung behandelt wurden und 2. Patienten die unter nicht-HEPA/LAF-Bedingungen behandelt wurden. Am Universitätsklinikum Essen wurden Patienten mit AL und AA bis zum Jahr 2012 stationär in Gebäuden untergebracht, die in den 1950er und 1960er Jahren des letzten Jahrhunderts errichtet worden waren. Die Behandlung fand unter Umgebungsbedingungen ohne Einsatz von HEPA/LAF statt. Im Jahr 2012 wurde die Klinik für Hämatologie in einen Neubau mit HEPA/LAF verlagert. Diese besonderen Umstände erlaubten die Identifikation von zwei Patientenkohorten, die hinsichtlich ihrer Grunderkrankungen einheitlich behandelt wurden, aufgrund der baulichen Gegebenheiten aber der Gruppe ohne bzw. mit Unterbringung unter HEPA/LAF-Bedingungen zugeordnet werden konnten (nachfolgend nicht-HEPA/LAF bzw. HEPA/LAF). Als Erfassungszeitraum wurde eine Periode von 2008 bis 2014 gewählt, in der Akute Myeloische Leukämie (AML)-Patienten, die die größte Diagnosegruppe in beiden Kohorten bildeten, eine Aspergillus-wirksame Prophylaxe mit Posaconazol erhielten (Cornely et al., 2007).

Hämatologische Patienten mit krankheits- oder therapiebedingter Neutropenie sind einem hohen IA-Risiko ausgesetzt. Die Inzidenz einer IA in dieser Patientengruppe beträgt bis zu 22% (Denning, 1998). Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist hoch. Die Letalität wird mit 60-70% angegeben (Denning, 1996), bei Patienten nach einer SZT vom Fremdspender sogar mit über 80% (Lin et al., 2001). Wurde eine allogene SZT unter HEPA/LAF-Bedingungen durchgeführt, fiel die Transplantations-assoziierte Mortalität im ersten Jahr nach Transplantation im Vergleich zu nicht HEPA/LAF-Bedingungen statistisch hochsignifikant niedriger aus (relatives Risiko 0,65-0,76)

(Passweg et al., 1998). Die Datenlage bei hämatologischen Patienten mit krankheits- oder therapiebedingter Neutropenie, die sich keiner allogenen SZT unterziehen mussten, ist weniger eindeutig. Durch die HEPA/LAF-vermittelte Reduktion aero-gen übertragbarer Pilzsporen konnte in dieser Patientengruppe bislang kein eindeutig günstiger Einfluss auf die Inzidenz einer IA oder auf das Gesamtüberleben gezeigt werden (Eckmanns et al., 2006). Aus diesem Grund ist die Notwendigkeit einer Luftreinigung mit HEPA/LAF bei nicht transplantierten Patienten umstritten und die Schutzmaßnahmen zur Verhinderung einer IA sind nicht einheitlich geregelt (Lequilliec et al., 2017).

### 1.1 Charakteristika der akuten Leukämien und der aplastischen Anämie

Der Begriff akute Leukämie fasst eine heterogene Gruppe maligner Erkrankungen des blutbildenden Systems zusammen. Die Einteilung erfolgt nach der 4., revidierten Fassung der World Health Organisation (WHO)-Klassifikation der Tumoren des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes und berücksichtigt klinische, genetische, morphologische und immunologische Faktoren (Swerdlow et al., 2017). Aufgeführt werden 7 Haupt- und 23 Untergruppen der AML, 7 Hauptgruppen akuter Leukämien nicht eindeutiger Linienzugehörigkeit sowie 4 Haupt- und 10 Untergruppen der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL). Gemeinsam ist allen Krankheitsbildern eine Verdrängung der normalen Hämatopoese mit konsekutiver Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie durchaus unterschiedlichen, aber häufig profunden Schweregrades. Über die WHO-Klassifikation hinaus erlauben weitere krankheits- und patientenspezifische Parameter die Zuordnung zu unterschiedlichen Prognosegruppen und bilden in zunehmendem Maße die Grundlage für eine an unterschiedliche Risikoprofile angepasste Therapiestrategie (Döhner et al., 2017; Gökbuget, 2017). Hingegen ist die AA nicht durch eine Verdrängung der Blutbildung, sondern durch den Zustand des Organversagens, in diesem Fall einem Knochenmarkversagens mit Hypoplasie der Hämatopoese, gekennzeichnet (Young, 2018). Die Inzidenzrate für die AML beträgt in Deutschland 3,1/100.000, für die ALL 1,3/1000 (Nennecke et al., 2014). Die AML betrifft überwiegend ältere Personen (medianes Erkrankungsalter: 72 Jahre). Hingegen zeigt die ALL eine Altersverteilung mit zwei Gipfeln. Beobachtet wird eine Häufung im Kleinkindalter sowie zwischen dem 65. und 85.

Lebensjahr, woraus ein medianes Erkrankungsalter von 20 Jahren resultiert (Kraywinkel & Spix, 2017). Bei der AA zeigt sich ebenfalls eine Altersverteilung in zwei Gipfeln mit Häufung zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr einerseits sowie bei über 60-Jährigen andererseits. Die Inzidenzrate fällt mit 0,2-0,3/100.000 allerdings noch einmal deutlich niedriger als bei der ALL aus (Heimpel, 1999). Das 5-Jahres-Überleben in Deutschland im Jahr 2010 betrug bei der AML 24,7% und 42,9% bei der ALL (Nennecke et al., 2014). Bei der AA beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate 51% (Montane et al., 2008).

## 1.2 Invasive Aspergillose

Gegenstand dieser Arbeit ist der Effekt einer HEPA/LAF-Luftreinigung und deren Auswirkung auf aerogen übertragbare Aspergillus-Erkrankungen. Primär betroffenes Organ einer IA ist die Lunge. Weitere primäre Befallsorte nach aerogener Übertragung sind die Kiefer- bzw. Nasennebenhöhlen. Eine Aspergillus-Besiedelung anderer Organe, z.B. des zentralen Nervensystems, erfolgt überwiegend hämatogen, nachdem sich die Infektion an einer der beiden genannten anatomischen Lokalisationen bereits manifestiert hat.

### 1.2.1 Epidemiologie invasiver Aspergillosen

Die Inzidenz der IA ist schwer zu bestimmen, da von Institution zu Institution unterschiedlich effektive Überwachungs- und Prophylaxestrategien angewendet werden (Warnock, 2007). Der Anteil hämatologischer Patienten an der Gesamtzahl aller nachgewiesenen Fadenpilzinfektionen ist mit ca. 50% aber auffallend hoch. 75% dieser per Polymerase-Kettenreaktion (*Polymerase Chain Reaction* [PCR]) -Test oder Kultur nachgewiesenen Fadenpilzinfektionen wurden als IA klassifiziert, die zu 83% die Lunge betrafen (Montagna et al., 2014). Eine 20 Jahre überspannende Autopsiestudie an hämatologischen Patienten berichtet eine IA-Inzidenz von 0,12-0,14 Fällen/100 Autopsien in den Jahren 1989-2003 und von 0,07 Fälle/100 Autopsien von 2004-2008. Mit 92% war die Lunge ebenfalls das am häufigsten betroffene Organ.

## 1.2.2 Charakteristika der Aspergilleninfektion

Aspergillen sind mit über 200 Spezies opportunistische Krankheitserreger, die ubiquitär in der Umwelt vorhanden sind und ganz überwiegend über Inhalation in den menschlichen Organismus gelangen. Pulmonale Aspergillosen gehören zu den filamentösen Pilzkrankungen und lassen sich in vier Manifestationsformen, i) die allergische bronchopulmonale Aspergillose, ii) das Aspergillom, iii) die chronische nekrotisierende Aspergillose und iv) die invasive pulmonale Aspergillose/Aspergillus-Pneumonie unterteilen. Am weitesten verbreitet ist *Aspergillus fumigatus*. Die Sporen haben eine Größe von 2-3 Mikrometer ( $\mu\text{m}$ ), können die Abwehrmechanismen der oberen Atemwege umgehen und die Alveolen der Lunge erreichen (Chabi et al., 2015). Die Sporenkonzentration in der Atemluft beträgt 10-400 koloniebildende Einheiten/ Kubikmeter ( $\text{m}^3$ ) und es wird vermutet, dass täglich mehrere hundert Konidien eingeatmet werden, die unter günstigen Bedingungen innerhalb weniger Stunden zu keimen beginnen (O’Gorman & Fuller, 2008). Als exogene Gefahrenquellen für eine Infektion nennt das Robert Koch-Institut (RKI) unter anderem raumluftechnische Anlagen ohne ausreichende Filterung, Abriss-, Bau- und Renovierungsarbeiten in Krankenhäusern und Umgebung, und viele weitere mehr. Endogene Quellen sind die Kolonisation des Respirationstraktes, der paranasalen Sinus und selten ein bereits bestehendes Aspergillom (Lass-Flörl & Dierich, 2004).

Phagozytierende Alveolarmakrophagen und dendritische Zellen sind der zuerst aktivierte Abwehrmechanismus nach Inhalation von Aspergillus-Sporen. Eine effektive Aspergillusbekämpfung hängt aber entscheidend von der zusätzlichen Aktivierung humoraler Faktoren und der Chemotaxis neutrophiler Granulozyten ab, die über die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies und Granulafreisetzung die keimenden Sporen abtöten (Braem et al., 2015). Kommt es zu einer Beeinträchtigung der Phagozytose und der Aktivierung humoraler Faktoren, z.B. unter Steroidtherapie, führt dies ebenso zu einer unzureichenden oder gar ausbleibenden Aspergillusbekämpfung wie nach einer Chemotherapie mit nachfolgender Neutropenie. Dieser Zusammenhang veranschaulicht, warum die beiden genannten Zustände der Immunsuppression

entscheidende Risikofaktoren für den Erwerb einer IA, insbesondere einer pulmonalen Aspergillose, sind (Schaffner et al., 1982).

### 1.2.3 Diagnostik der Aspergillose

Goldstandard bei der Diagnose einer IA ist die histopathologische Untersuchung von Gewebebiopsien oder der kulturelle Nachweis in üblicherweise sterilem Probenmaterial. Computertomographisch-gesteuerte perkutane Lungenbiopsien haben bei Verdacht auf eine IA bei hämatologischen immunsupprimierten Patienten eine Sensitivität von 80% und einen positiven prädiktiven Wert von 100% (Carrafiello et al., 2006).

Gerade die Gewinnung von Gewebeproben oder Lavagematerial steht bei immunsupprimierten, häufig panzytopenen Patienten der frühzeitigen und zuverlässigen Diagnose einer IA häufig entgegen. Neben den mikroskopischen und kulturellen Nachweisverfahren kommen in der Aspergillusdiagnostik auch serologische Methoden zur Anwendung. Der Galactomannan-Test zum Aspergillus-Antigen-Nachweis weist eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen prädiktiven Wert auf (Maertens et al., 2001). Die Messung von 1,3- $\beta$ -D-Glucan im Serum ist bei ebenfalls hohem negativem prädiktivem Wert wenig spezifisch für pulmonale Aspergillosen, da auch *Candida species pluralis (spp.)*, *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.* und *Pneumocystis jirovecii* erfasst werden (Odabasi et al., 2004). Methoden, die auf der PCR beruhen, finden mangels Standardisierung kaum Anwendung (Morton et al., 2017). Bei Verdacht auf eine pulmonale Aspergillose wird allgemein eine Computertomographie der Lunge empfohlen (Patterson et al., 2016).

Insgesamt wird die Diagnose in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle anhand von Algorithmen erstellt, die neben histologischen oder kulturellen Befunden weitere Faktoren erfassen. Weit akzeptiert sind die Kriterien der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and Mycoses Study Group (MSG)*, die drei verschiedene Kategorien einer invasiven Pilzinfektion (*Invasive Fungal Disease, IFD*) erfassen (De Pauw et al., 2008):

- *Proven IFD*: Direkter Nachweis von Pilzen unter dem Mikroskop aus üblicherweise sterilem Material, in einer Kultur aus sterilem Material oder im Blut, unabhängig von klinischen Faktoren oder Wirtsfaktoren für eine IFD

- *Probable IFD*: Wirtsfaktoren plus klinische Kriterien plus mykologische Kriterien
- *Possible IFD*: Wirtsfaktoren plus klinische Kriterien

Als Wirtsfaktoren galten u.a. lange Einnahme von Kortikosteroiden, Behandlung mit T-Zell-Immunsuppressiva und Neutropenie  $<0,5/$  Nanoliter (nl) für mindestens 10 Tage im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Pilzerkrankung.

Klinische Kriterien umfassten u.a. sinunasale Infektionen, Tracheobronchitiden, disseminierte Pilzinfektionen und Pilzinfektionen der unteren Atemwege. Die klinischen Kriterien wurden als positiv gewertet, sofern der radiologische Befund einer Computertomographie mit einer IFD kompatibel war. Um eine pulmonale IA zu identifizieren, wurden die radiologischen Berichte aller Patienten auf Suggestivbefunde überprüft, anschließend von einer erfahrenen Radiologin nachbewertet und nach den im Studienzeitraum geltenden EORTC/MSG-Kriterien von 2008 klassifiziert (Computertomographie, Lungenfenster, 5mm Schichtdicke). Bei einer kleinen Anzahl von Patienten konnte aus medizinischen oder logistischen Gründen keine Computertomographie durchgeführt werden. In diesen Fällen stütze sich die Analyse auf (weniger empfindliche) konventionelle Röntgenaufnahmen des Thorax.

Mykologische Kriterien galten als erfüllt bei direktem zytologischem, mikroskopischem oder kulturellem Nachweis von Schimmelpilzen in Sputum, bronchoalveolärer Lavage (BAL), bronchialem Bürstenabstrich oder Sinusaspirat. Der Aspergillus Galactomannan-Test im Plasma, Serum, BAL (Index  $>0,5$ ) oder ein positives Screening auf 1,3- $\beta$ -D-Glucane im Serum wurden ebenfalls als mykologisches Kriterium gewertet.

### 1.3 Infektionsprävention bei Immunsupprimierten

Immunsupprimierte Patienten tragen generell ein hohes Risiko an einer Infektion mit obligat oder fakultativ-pathogenen Erregern zu erkranken. Das RKI hat Empfehlungen für diese Patientengruppe herausgegeben (RKI, 2010). Immunsupprimierte werden in 3 Risikogruppen eingeteilt (Tabelle 1). Neben allgemeinen Hygienemaßnahmen und Empfehlungen zur Wasseraufbereitung werden für die Risikogruppen 2 und 3, zu denen die Mehrzahl der intensiv behandelten hämatologischen Patienten gehört, auch Luftreinigungsmaßnahmen empfohlen. Beim Verlassen des HEPA/LAF-Bereichs

während der Neutropeniephase empfiehlt das RKI dicht anliegende Atemschutzmasken der *filtering face piece* (FFP) Klassen 2 oder 3, obwohl ein eindeutiger Nutzen nicht belegt ist. Ebenso wird ein Verzicht auf Innenraumpflanzen nahegelegt.

**Tabelle 1** Risikogruppeneinteilung des Robert Koch-Instituts für den Erwerb invasiver Infektionen nach dem Schweregrad der Immunsuppression (RKI, 2010).

AA, aplatische Anämie; CD, *cluster of differentiation*; GvHD, *graft versus host disease*; KM, Knochenmark;  $\mu\text{l}$ , Mikroliter; PBSC, *peripheral blood stem cell*; SZT, Stammzelltransplantation.

---

---

#### **Risikogruppe 1 (mittelschwere Immunsuppression/-defizienz)**

- Granulozytopenie  $<0,5 \times 10^9/\text{l}$  ( $<500/\mu\text{l}$ ) bis zu 10 Tage (analog Leukopenie  $<1 \times 10^9/\text{l}$ ;  $<1000/\mu\text{l}$ )
- Mangel an CD4-positiven T-Helfer-Zellen  $<250/\mu\text{l}$  (cave: altersentsprechende Normwerte bei Kindern); autologe SZT bis 3 Monate nach intensiver Therapiephase

Patienten, die mehr als 1 Merkmal der unter Risikogruppe 1 aufgeführten Immunsuppression/-defizienz aufweisen, kommen in Risikogruppe 2

---

#### **Risikogruppe 2 (schwere Immunsuppression/-defizienz)**

- Granulozytopenie  $<0,5 \times 10^9/\text{l}$  ( $<500/\mu\text{l}$ ) über mehr als 10 Tage (analog Leukopenie  $<1 \times 10^9/\text{l}$ ;  $<1000/\mu\text{l}$ )
- Schwere AA oder Makrophagen-Aktivierungssyndrom während einer intensiven immunsuppressiven Therapie
- Allogene KM- oder/SZT bis 6 Monate nach Abschluss der intensiven Therapiephase (wichtig: Ausmaß der GvHD und der anhaltenden iatrogenen Immunsuppression)
- Akute stationäre Behandlungsphase bei autologer SZT oder nach Transplantation solider Organe (bis zur Entlassung)

---

#### **Risikogruppe 3 (sehr schwere Immunsuppression/-defizienz)**

- Allogene KMT/PBSCT in intensiver Therapiephase (bis zum Engraftment = Regeneration der Granulopoese)
- Schwere GVHD Grad III oder IV unter intensiver Immunsuppression

Die Entscheidung über die Zuordnung zu Gruppe 3 bei Patienten nach allogener SZT wird letztlich in Zusammenschau aller Befunde von den behandelnden Onkologen getroffen.

## 2 Methoden

### 2.1 Bauliche Gegebenheiten und HEPA/LAF-Anlage

#### 2.1.1 Bauliche Gegebenheiten

Die Klinik für Hämatologie am Universitätsklinikum Essen ist die größte auf die Behandlung einer AML, ALL oder AA spezialisierte Einrichtung im Ruhrgebiet mit seinen 6 Millionen Einwohnern. Die hämatologischen Patienten waren bis zum 11. Januar 2012 auf drei Stationen in zwei verschiedenen Gebäuden untergebracht: Im 1952 errichteten Medizinischen Haus A auf Station M5 mit 23 Betten und auf der von mehreren internistischen Kliniken genutzte Station M6/7 mit einer variablen Bettenzahl. Die Station I2 befand sich im 1967 errichteten Gebäude der Strahlenklinik. Beide Bettenhäuser waren nicht mit Lüftungs- bzw. Klimaanlage ausgestattet. Am 11. Januar 2012 erfolgte die Schließung der vorgenannten Krankenstationen. Die hämatologischen Patienten wurden in das Gebäude „Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)-Stationen“ verlegt und auf die Stationen WTZ1 und WTZ2 verteilt. Patienten mit AML und ALL wurden nahezu ausschließlich auf der 41 Betten umfassenden Station WTZ1 behandelt, die mit einer HEPA-Anlage und LAF ausgestattet war. Patienten mit AA wurden ebenfalls auf WTZ1, häufig aber auch im nicht-HEPA/LAF-Bereich auf WTZ2 behandelt.

#### 2.1.2 HEPA und LAF auf WTZ1

Um die Luftbelastung mit Schwebstoffpartikeln, zu denen auch pathogene Aspergillus-Spezies gehören, möglichst gering zu halten, wurden auf der WTZ1 insgesamt 31 Filterplatten der HEPA-Klasse 13 (H13) in unterschiedlichen Größen in die LAF-Lüftungsanlage verbaut. Die Filter bestehen aus nassfesten Glasfaserpapieren mit Abstandhaltern aus thermoplastischem Schmelzkleber (Mini pleat Filterplatten, MFP; Trox GmbH, Neukirchen-Vluyn, Germany). Vorgeschaltet ist eine 2-stufige Anlagenvorfilterung mit Feinstaubfiltern der Klassen Filterklasse 7 (F7) und F9, die Partikel  $\geq 1 \mu\text{m}$  filtern. Dadurch erreichen die H13 Filterplatten, die Partikel  $< 1 \mu\text{m}$  zurückhalten, eine Standzeit von ca. 6 Jahren. Nach jedem Wechsel erfolgt durch die Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums

eine Partikelmessung zur Effizienzkontrolle. Die Filterleistung ist so ausgelegt, dass über 99,95% des Feinstaubes und der Schwebstoffe wie z. B. Aerosole, toxische Stäube, Viren, Pilzsporen und Bakterien aus der Zuluft abgeschieden werden.

Die Überwachung der LAF-Anlage erfolgt an verschiedenen Stellen durch Differenzdruck-Messeinrichtungen auf der Station. Hier gilt der Anfangsdruck der neu gewechselten Filter mal 3 als Richtwert. Der Unterdruck wird mit Volumenstromreglern justiert. Alle Patientenzimmer stehen im Überdruck zu den Fluren und es resultiert automatisch ein LAF. Bei speziell ausgewiesenen Isolations-Zimmern stehen die Schleusen jeweils im Unterdruck zum Flur und den Zimmern. Zur Aufrechterhaltung des Über- bzw. Unterdrucksystems und zur Reduktion des Schwebstoffeintrags von außen, waren auf der gesamten Station die Fenster abgeschlossen und konnten nicht geöffnet werden.

## 2.2 Patienten

Patienten der Klinik für Hämatologie am Universitätsklinikum Essen wurden mittels systematischer Suche im Krankenhausinformationssystem retrospektiv identifiziert und in die Studie eingeschlossen. Aus der Übergangsperiode zwischen Behandlung in den alten Gebäuden bzw. dem neuen Gebäude wurden ausschließlich stationäre Aufenthalte im alten Gebäude gewertet. So wurde sichergestellt, dass keine Patienten in die Auswertung einfließen, die sowohl unter nicht-HEPA/LAF als auch unter HEPA/LAF-Bedingungen behandelt wurden.

Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet:

- gesicherte Diagnose einer AML, einer ALL oder einer AA
- Erstdiagnose zwischen 01.01.2008 und 31.12.2014
- stationäre Behandlung auf den Stationen M5, M6/7, I2 (nicht-HEPA/LAF-Kohorte) oder WTZ1 (HEPA/LAF-Kohorte)
- kurativ intendierte Behandlung mit aplasiogener Chemotherapie oder mit Anti-Thymoglobulin

Folgende Ausschlusskriterien wurden angewendet:

- Verfehlen eines oder mehrerer Einschlusskriterien
- Aufenthalte mit allogener Stammzelltransplantation
- unvollständiger Datensatz

Die erhobenen Patienten- und Krankheits-spezifischen Merkmale umfassten

- Diagnose
- Behandlungsort (Station)
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- Geschlecht
- Alter
- Raucherstatus
- Überlebensstatus
- Dosis und Dauer der zytostatischen Therapie
- Dosis und Dauer der Leukozyten-wachstumsfördernden, antibiotischen, antiviralen und antimykotischen Prophylaxe und Therapie
- Tage mit Fieber  $\geq 38$  °Celsius
- radiologische Untersuchungsbefunde des Thorax und der Nasenneben- und Kieferhöhlen
- Laborparameter
  - Anzahl der Tage pro stationären Aufenthalt mit Leukozyten  $< 1/\text{nl}$  und  $0,5/\text{nl}$
  - Anzahl der Tage pro stationären Aufenthalt mit neutrophilen Granulozyten  $< 1/\text{nl}$  und  $0,5/\text{nl}$
  - Anzahl der Tage pro stationären Aufenthalt mit Hämoglobin (Hb)-Werten  $< 10$  Gramm (g)/ Deziliter (dl) und kleiner  $8$  g/dl

In der Regel wurden nach individueller ärztlicher Einschätzung alle 1 bis 3 Tage Blut- oder Differentialblutbilder angefordert und ausgewertet. Als Zeitraum lebensbedrohlicher Neutropenie wurden alle Tage aufaddiert, an denen die Neutrophilenzahl  $< 0,5/\text{nl}$  betrug. An Tagen ohne Differentialblutbild wurde ersatzweise

die Gesamtleukozytenzahl herangezogen, da die Neutrophilenzahl als Teilmenge nicht größer als die Gesamtleukozytenzahl sein kann. Der Zeitraum einer schwerwiegenden Anämie wurde durch Aufaddieren der Tage pro Aufenthalt bestimmt, an denen der Hämoglobinwert unterhalb 8 g/dl lag.

- Galactomannan-Test zum Aspergillus-Antigen-Nachweis (positiv: Index  $\geq 0,5$ )
- Mikrobiologische Untersuchungen von aerogen übertragbaren Schimmelpilzen

Die Datenerfassung erfolgte pro Aufenthalt, d.h. ein Patient konnte mit mehreren konsekutiven Aufenthalten in die Auswertung einfließen.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen geprüft und unter der Nummer 15-6290-BO zustimmend bewertet.

### 2.3 Behandlung der Grunderkrankungen

AML-Patienten, die für eine intensive Therapie mit kurativer Intention in Frage kamen, erhielten in der Regel zwei Zyklen aplasiogener Induktionstherapie mit Cytosin Arabinosid (AraC) und Daunorubicin. Bei Erfolg schlossen sich zwei bis drei Zyklen einer ebenfalls aplasiogenen Hochdosis-Chemotherapie mit AraC an. Patienten mit einer ALL wurden nach den komplexen Protokollen der *German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia* (GMALL) Studiengruppe behandelt. Patienten unterhalb des 55. Lebensjahres erhielten das GMALL07/2003-Protokoll (Gökbuget et al., 2007), ältere Patienten das GMALL 01/2003-Protokoll (Gökbuget et al., 2012). Bei reifzelliger ALL wurde nach dem GMALL B-ALL/ Non-Hodgkin-Lymphome -Protokoll behandelt (Hoelzer et al., 2014). Diese intensiven Chemotherapieprotokolle gliedern sich ebenfalls in eine Induktions- und Konsolidierungsphase. Charakteristisch ist die alternierende Abfolge von Alkylanzien, Anthrazyklinen, Antimetaboliten, Enzymen, Kortikosteroiden und Vincaalkaloiden, gegebenenfalls ergänzt um Antikörper und Tyrosinkinase-Hemmstoffe. Des Weiteren ist die prophylaktische Schädel- und ggfs. auch therapeutische Mediastinalbestrahlung ein Therapiebestandteil. Induktions- und Konsolidierungsphase werden bei

der ALL noch um eine 1½-jährige oral zu verabreichende Erhaltungskemotherapie ergänzt. Die übliche AA-Therapie setzte sich aus einer Induktionsphase mit Anti-Thymoglobulin, Cyclosporin A und Prednison, gefolgt von einer monate- bis jahrelangen Cyclosporin-Konsolidierung/-Erhaltung, zusammen. Aufenthalte, die in eine allogene SZT mündeten, wurden nicht erfasst und stellten ein Ausschlusskriterium dar.

Während der Induktionstherapie einer akuten Leukämie wurden die Patienten in der Regel 3-6 Wochen lang stationär behandelt. Während der Konsolidierung wurden die Patienten oft unmittelbar nach der Behandlung entlassen und einige Tage später, zu Beginn der Aplasiephase, wieder aufgenommen. Patienten, die unter HEPA/LAF-Bedingungen behandelt wurden, wurde geraten, die Station bis zum Ende der schweren Neutropenie nicht zu verlassen. Das Entlassungsmanagement blieb während des Studienzeitraums unverändert.

#### 2.4 Antimykotische Prophylaxe und Therapie

Parallel zur Induktionstherapie der AML wurde zur Primärprophylaxe invasiver Pilzkrankungen das Triazol Posaconazol per os als Suspension verabreicht. Zweimal wöchentlich erfolgten Wirkspiegelkontrollen zur Überprüfung, ob der therapeutische Zielbereich erreicht und gehalten wurde. Bei der ALL und der AA erfolgte keine routinemäßige Verordnung einer Triazol-basierten Primärprophylaxe. Bei nachgewiesenen Aspergillosen wurde bei allen Patienten empirisch mit Voriconazol, liposomal verkapseltem Amphotericin B oder Caspofungin behandelt. Ebenfalls wurde allen Patienten zur Prophylaxe einer Candida-Stomatitis nicht resorbierbares Amphotericin B verordnet.

#### 2.5 Diagnosekriterien für eine invasive Aspergillose

Die Diagnose IFD, speziell einer invasiven Aspergillose, wurde gemäß der im Datenerhebungszeitraum gültigen Kriterien der EORTC und MSG gestellt (De Pauw et al., 2008).

## 2.6 Statistische Analyse

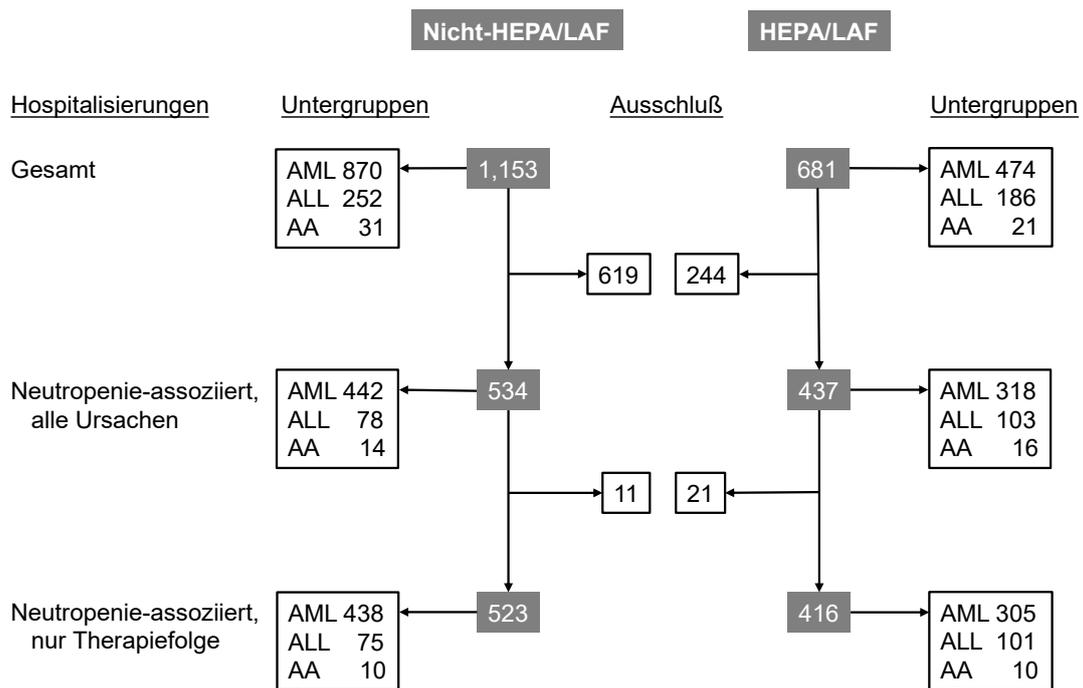
Primärer Endpunkt dieser Untersuchung war die Inzidenz einer IA unter nicht-HEPA/LAF und HEPA/LAF-Bedingungen. Sekundäre Endpunkte waren Einfluss der Neutropenie- und Anämiedauer auf die IA-Inzidenz. Stationäre Aufenthalte wurden als eine Beobachtungseinheit gewertet, d.h. einzelne Patienten konnten mit mehreren konsekutiven Aufenthalten in die Analyse einfließen. Jeder Aufenthalt wurde als unabhängiges Ereignis betrachtet. Inzidenzraten wurden mittels Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson verglichen, kontinuierliche Variablen mittels Mann-Whitney U-Test. Der Einfluss unabhängiger Variablen (Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Neutropeniedauer, Anämiedauer, HEPA/LAF-Bedingung, Behandlungsphase) auf die IA-Inzidenz wurde mittels multipler logistischer Regression untersucht. In Behandlungsphase-spezifischen Analysen entfiel die letztgenannte Variable. Untersuchungen, die sich auf die AML beschränkten, wurden um die Variable Posaconazol-Prophylaxe erweitert. p-Werte <0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Analysen erfolgten unter Anwendung des *International Business Machines (IBM) Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics*, Version 28.0 (Armonk, New York, United States of America).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Zahl und Charakteristika der Krankenhausaufenthalte unter nicht HEPA/LAF im Vergleich zu HEPA/LAF Bedingungen

Im Erfassungszeitraum zwischen Januar 2008 und Dezember 2014 wurden 340 Patienten mit AML, ALL oder AA stationär behandelt. Im Februar 2012 zog die Klinik für Hämatologie von den nicht-HEPA/LAF Stationen mit zusammen 30 Betten in das neu errichtete Gebäude mit einer 40 Betten HEPA/LAF Station um. Insgesamt wurden bei den 340 erfassten Patienten 1834 stationäre Aufenthalte gezählt. 213 Patienten aus der nicht-HEPA/LAF-Phase wurden 1153-mal stationär aufgenommen, 127 Patienten aus der HEPA/LAF-Phase trugen 681 Aufenthalte zu dieser Untersuchung bei (Abbildung 1, Tabelle 2). Sowohl in der nicht-HEPA/LAF als auch in der HEPA/LAF-Phase war die AML die häufigste Diagnose (160/213 bzw. 87/127), gefolgt von der ALL (39/213 bzw. 29/127) und der AA (14/213 bzw. 11/127). Dementsprechend fielen in beiden Gruppen auch die meisten Aufenthalte auf die Patienten mit AML (nicht-HEPA/LAF Gruppe 870, HEPA/LAF Gruppe 474). In der nicht-HEPA/LAF Gruppe war der Anteil der Männer geringfügig niedriger als in der HEPA/LAF Gruppe (43,2% zu 50,4%). Die Altersspanne der Patienten betrug 16 bis 89 Jahre, in der nicht-HEPA/LAF Gruppe lag der Altersmedian bei 56 Jahren, in der HEPA/LAF Gruppe bei 51 Jahren. Hinsichtlich des Raucherstatus fiel ein höherer Anteil aktiver Raucher in der HEPA/LAF Gruppe im Vergleich zur nicht-HEPA/LAF Gruppe auf (29,9% vs. 19,2%).

**Abbildung 1** Konsort-Diagramm mit Gesamtzahl der Krankenhausaufnahmen, Neutropenie-assoziierte Krankenhausaufnahmen jeglicher Ursache und Neutropenie-assoziierte Krankenhausaufnahmen ausschließlich als Therapiefolge für AML, ALL und AA unter nicht-HEPA/LAF und HEPA/LAF-Bedingungen.



**Tabelle 2** Patientencharakteristika.

	Nicht-HEPA/LAF	HEPA/LAF
Anzahl Patienten	213	127
AML	160 (75,1%)	87 (68,5%)
ALL	39 (18,3%)	29 (22,8%)
AA	14 (6,6%)	11 (8,7%)
Männliche Patienten / Patienten Gesamt (%)	92 / 213 (43,2%)	64 / 127 (50,4%)
AML	67 / 160 (41,9%)	39 / 87 (44,8%)
ALL	19 / 39 (48,7%)	18 / 29 (62,1%)
AA	6 / 14 (42,9%)	7 / 11 (63,6%)
Alter		
Jahre - Median (Spannweite)	56 (16-81)	51 (17-89)
AML	57 (16-78)	54 (18-73)
ALL	47 (17-78)	35 (17-77)
AA	66,5 (18-81)	56 (19-89)

	Nicht-HEPA/LAF	HEPA/LAF
<b>Raucherstatus</b>		
betroffene Patienten/ Patienten gesamt (%)		
Niemals	90 / 213 (42,3%)	43 / 127 (33,9%)
Gegenwärtig	41 / 213 (19,2%)	38 / 127 (29,9%)
Ehemals	51 / 213 (23,9%)	24 / 127 (18,9%)
Unbekannt	31 / 213 (14,6%)	22 / 127 (17,3%)
<b>Anzahl an Krankenhausaufnahmen</b>		
AML	870	474
ALL	252	186
AA	31	21
<b>Dauer Krankenhausaufenthalt</b>		
Tage - Median (Spannweite)		
AML	13 (2-146)	13 (2-142)
ALL	10,5 (2-110)	13 (2-142)
AA	11 (3-77)	11 (3-39)
<b>Anzahl Krankenhausaufnahmen pro Patienten</b>		
Median (Spannweite)		
AML	5,5 (1-16)	4 (1-17)
ALL	5 (1-15)	5 (1-15)
ALL	6 (1-16)	5 (1-17)
AA	2 (1-7)	1 (1-4)

Neben der räumlichen Unterbringung haben sich ab 2012 zwei weitere Änderungen in der Behandlungsdurchführung ergeben. Zusätzlich zum neuen Bettenhaus wurde ein weiteres Gebäude für ambulante Patienten errichtet. Wann immer es medizinisch vertretbar erschien wurden ab 2012 Teile der Behandlung, beispielsweise die Überwachung während der Neutropeniephase, vom stationären in den ambulanten Bereich verlegt. Des Weiteren wurde ab 2012 die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten restriktiver gehandhabt. Der Transfusionstrigger wurde von einem Hämoglobinwert <8 g/dl auf <7 g/dl abgesenkt.

Die bereits erwähnte Ausweitung der ambulanten Behandlungskapazitäten hatte im Beobachtungszeitraum unterschiedlich strenge Indikationsstellungen für die stationäre Aufnahme zur Folge. In der nicht-HEPA/LAF Gruppe waren 534 von 1.153 stationären Aufenthalten (46,3%) mit mindestens einem Tag einer schwerwiegenden Neutropenie verknüpft. In der HEPA/LAF Gruppe war der Anteil mit 437 von 681 (64,2%) stationären Aufenthalten mit mindestens einem Tag einer schwerwiegenden Neutropenie höher (Abbildung 1). Die Anzahl der Patienten pro Monat, die

aufgrund der Neutropenie aufgenommen werden mussten, war in beiden Beobachtungszeiträumen in etwa konstant (534 Patienten / 49 Monate [10,9 Patienten/Monat] versus 437 Patienten / 35 Monate [12,5 Patienten /Monat]). Da eine IA nur im Kontext einer Neutropenie beobachtet wurde, beschränkte sich die weitere Datenauswertung auf die Neutropenie-bezogenen Krankenhausaufenthalte (Tabelle 3). Der Großteil der stationären Aufenthalte betraf die Patienten mit AML (*number* [n]=243; 760 Krankenhausaufenthalte aufgrund von Neutropenie), ein geringer Anteil die Patienten mit ALL (n=67; 181 Krankenhausaufenthalte aufgrund von Neutropenie) und AA (n=20, 30 Krankenhausaufenthalte aufgrund von Neutropenie).

Die mediane Anzahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund von Neutropenie (3 versus 2) und die mediane Dauer der Neutropenie (12 versus 11 Tage) stiegen in der HEPA/LAF Periode im Vergleich zur nicht-HEPA/LAF Periode an (Tabelle 3). Diese Beobachtung wird durch Unterschiede in Studienprotokollen, in denen viele Patienten behandelt wurden, gut erklärt. Des Weiteren fiel im HEPA/LAF-Zeitraum der Anteil an männlichen Patienten (50,3% zu 39,5%) und an Rauchern (34,1% zu 20,4%) höher aus, hingegen lag der Altersmedian niedriger (51 Jahren versus 54,5 Jahre). Aufgrund des abgesenkten Transfusionstriggers fiel in der HEPA/LAF Periode die mediane Anämiedauer höher aus (5 Tage versus 1 Tag). Ebenso stieg der Anteil der Krankenhausaufenthalte mit zusätzlich bestehender schwerwiegender Anämie im zweiten Beobachtungszeitraum deutlich an (50,4% versus 88,1%). In beiden Behandlungsperioden wurden Patienten mit neu diagnostizierter oder rezidivierter AML während der Remissionsinduktion prophylaktisch mit Posaconazol behandelt, wobei die Verordnung in der nicht-HEPA/LAF Periode konsequenter erfolgte als in der HEPA/LAF Periode (81,5% versus 70,7%) und in der ersten Induktion häufiger verabreicht wurde als in nachfolgenden Induktionszyklen (Tabelle 3).

**Tabelle 3 (1)** Charakteristika Neutropenie-assoziiierter Krankenhausaufnahmen. Fortsetzung auf der nächsten Seite.

	Nicht-HEPA/LAF*	HEPA/LAF*	p
Anzahl Patienten mit Neutropenie-assoziiierter Krankenhausaufnahme	204	126	
AML	156 (76,5%)	87 (69,1%)	0,286
ALL	38 (18,6%)	29 (23,0%)	
AA	10 (4,9%)	10 (7,9%)	
Anzahl Neutropenie-assoziiierter Krankenhausaufnahmen	534	437	
AML	442 (82,8%)	318 (72,8%)	<0,001
ALL	78 (14,6%)	103 (23,5%)	
AA	14 (2,6%)	16 (3,7%)	
Männliches Geschlecht (% von Neutropenie-assoziierten Krankenhausaufnahmen)	211 / 534 (39,5%)	220/437 (50,3%)	<0,001
AML	167 / 442 (37,8%)	147/318 (46,2%)	0,020
ALL	37 / 78 (47,4%)	64/103 (62,1%)	0,049
AA	7 / 14 (50,0%)	9/16 (56,3%)	0,732
Alter bei Neutropenie- assoziierter Krankenhausaufnahme, Jahre - Median (Spannweite)	54,5 (16-81)	51 (17–89)	0,015
AML	55 (16-79)	54 (18–74)	0,248
ALL	47,5 (18-79)	35 (17–77)	0,035
AA	62,5 (18-81)	72 (19–89)	0,142
Raucherstatus bei Krankenhausaufnahme	534	437	
Niemals	231 (43,3%)	142 (32,5%)	<0,001
Gegenwärtig	109 (20,4%)	149 (34,1%)	
Ehemals	109 (20,4%)	77 (17,6%)	
Unbekannt	85 (15,9%)	69 (15,8%)	

**Tabelle 3 (2)** Fortsetzung Tabelle 3:  
Charakteristika Neutropenie-assoziiierter Krankenhausaufnahmen.

	Nicht-HEPA/LAF*	HEPA/LAF*	p <sup>†</sup>
Dauer Neutropenie (<0,5/nl), Tage- Median (Spannweite)	11 (1–89)	12 (1–99)	<,001
AML	11 (1–89)	12 (1–99)	<,001
ALL	8 (1–44)	10 (1–85)	0,155
AA	6,5 (1–77)	9,5 (1–40)	0,110
Dauer der Neutropenie-assoziierten Krankenhausaufnahme, Tage - Median (Spannweite)	25 (9-146)	22 (3-142)	<0,001
AML	25 (9-146)	21 (3-133)	
ALL	26,5 (10-73)	25 (3-142)	
AA	15,5 (9-77)	14,5 (8-39)	
Anzahl Neutropenie-assoziierten Krankenhausaufnahmen pro Patient- Median (Spannweite)	2 (1-7)	3 (1-9)	0,005
AML	3 (1-7)	3 (1-9)	
ALL	2 (1-6)	3 (1-9)	
AA	1 (1-3)	1 (1-3)	
Anzahl Krankenhausaufnahmen mit begleitender Anämie (Hb <8g/dl) (% der Neutropenie-assoziierten Krankenhausaufnahmen)	269 / 534 (50,4%)	385 / 437 (88,1%)	<0,001
AML	236 / 442 (53,4%)	282 / 318 (88,7%)	<0,001
ALL	31 / 78 (39,7%)	7 / 103 (84,5%)	<0,001
AA	2 / 14 (14,3%)	16 / 16 (100%)	<0,001

**Tabelle 3 (3)** Fortsetzung Tabelle 3:  
Charakteristika Neutropenie-assoziiierter Krankenhausaufnahmen.

	Nicht-HEPA/LAF*	HEPA/LAF*	p
Dauer Anämie (Hb <8g/dl), Tage - Median (Spannweite)	1 (0-50)	5 (0-43)	<0,001
AML	1 (0-50)	5 (0-43)	<0,001
ALL	0 (0-26)	5 (0-38)	<0,001
AA	0 (0-7)	5,5 (1-20)	<0,001
Posaconazol-Prophylaxe	215 / 534 (40,3%)	124 / 437 (28,4%)	<0,001
AML	215 / 442 (48,6%)	122 / 318 (36,4%)	
ALL	0 / 78 (0%)	2 / 103 (1,9%)	
AA	0 / 14 (0%)	0 / 16 (0%)	
Posaconazol-Prophylaxe bei AML Induktionstherapie	207/254 (81,5%)	118/167 (70,7%)	0,010
1, Induktion bei neu diagnostizierter AML	120/133 (90,2%)	71/88 (80,7%)	0,043
2, Induktion bei neu diagnostizierter AML	57/74 (77,0%)	35/52 (67,3%)	0,226
Induktion bei rezidivierter AML	30/47 (63,8%)	12/27 (44,4%)	0,105

\* Anzahl Betroffene / Gesamtanzahl (%) (sofern nicht anders angegeben)

### 3.2 Invasive Aspergillose in Bezug auf Patienten-, Krankheits- und Behandlungsmerkmale

Invasive Aspergillosen (IAs) wurden ausschließlich bei Krankenhausaufenthalten mit einer lebensbedrohlichen Neutropenie  $\geq 1$  Tag beobachtet. Es gab 971 Neutropenie-bedingte Krankenseinweisungen bei 243 Patienten mit AML, 67 Patienten mit ALL und 20 Patienten mit AA innerhalb des 7-jährigen Studienzeitraums (Tabelle 4). Die radiologischen Berichte ergaben bei 143 Krankenhausaufenthalten Befunde, die auf eine pulmonale IA hindeuteten. Eine erneute Durchsicht der Schnittbilder bestätigte die Kompatibilität mit den EORTC/MSG-Kriterien in 77 Fällen (53,8 %) (Abbildung 2, Tabelle 5). Von den 77 IAs wurden 51 unter nicht-HEPA/LAF und 26 unter HEPA/LAF-Bedingungen stationär behandelt. Gemäß der EORTC/MSG-Kriterien wurden bei insgesamt 67 Patienten 73 Infektionen als "*possible*", drei als "*probable*" und eine als "*proven*" eingestuft. Am häufigsten wurden diese Infektionen während der Induktionsbehandlung einer Leukämie oder anlässlich einer Notaufnahme wegen AA (Tabelle 4) beobachtet. Die Häufigkeit einer IA war statistisch signifikant mit der Neutropeniedauer assoziiert und reichte von 1,8 % bei Neutropenieepisodes  $\leq 10$  Tage bis zu 43,5 % bei Episoden  $> 40$  Tage. Eine Korrelation bestand auch mit der Dauer der schweren Anämie und reichte von 3,2 % bei 0 Tagen bis zu 31,0 %  $> 20$  Tagen, (Tabelle 4). Neutropenie-bedingte Krankenhausaufenthalte, die durch eine IA kompliziert wurden, erforderten häufiger eine intensivmedizinische Behandlung als Aufenthalte ohne IA (9/77 Episoden [11,7 %] gegenüber 23/894 Episoden [2,6 %],  $p < 0,001$ ). Die durchschnittliche Dauer der Intensivbehandlung war bei den Patienten mit IA fast zehnmal länger als bei den Patienten ohne IA ( $2,51 \pm 10,27$  versus  $0,27 \pm 3,14$  Tage;  $p < 0,001$ ).

Bei Krankenhausaufenthalten mit IA kam es häufiger zum Einsatz von Granulozyten Kolonie-stimulierendem Faktor (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) als bei Krankenseinweisungen ohne IA (22/77 Episoden [28,6 %] versus 123 /894 Episoden [13,8 %],  $p < 0,001$ ). Hospitalisierungen mit tödlichem Ausgang waren bei Patienten mit diagnostizierter IA (AML, 3; ALL, 2; AA, 2) selten. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen IA und Geschlecht, Alter oder Rauchverhalten. Während der AML-Remissionsinduktion war die Posaconazol-Prophylaxe mit einer statistisch nicht signifikanten Verringerung der IA verbunden (Gesamtinzidenz

mit oder ohne Posaconazol, 59/325 [18,2 %] versus 20/96 [20,8], p=0,554; "probable" IA, 1/325 [0,3 %] versus 2/96 [2,1 %], p=0,132, exakter Fisher-Test).

IAs traten bei AML häufiger auf als bei ALL oder AA, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen (Tabelle 4). Bei neu diagnostizierten Leukämien trat eine IA am häufigsten während des ersten Behandlungszyklus auf. Elektive Krankenhauseinweisungen zur Anti-Thymoglobulin-Therapie einer AA wurden selten durch eine IA kompliziert. Der Hauptgrund für eine Krankenhauseinweisung von AA-Patienten, die nicht mit einer Anti-Thymoglobulin-Therapie zusammenhing, war eine Notfallaufnahme aufgrund einer Infektion (8/10, 3 IA).

**Tabelle 4 (1)** Invasive Aspergillose in Abhängigkeit von Patienten-, Behandlungs- und Krankheitscharakteristika – Neutropenie-assoziierte Krankenhausaufnahmen

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Invasive Aspergillose<sup>†</sup></b>	<b>p</b>
Geschlecht		0,318
Männlich	30 / 431 (7.0%)	
Weiblich	47 / 540 (8.7%)	
Alter		0,739
≤ 40 Jahre	16 / 233 (6.9%)	
41-60 Jahre	38 / 444 (8.6%)	
> 60 Jahre	23 / 294 (7.8%)	
Raucherstatus		0,735
Niemals	29 / 373 (7.8%)	
Gegenwärtig	21 / 258 (8.1%)	
Ehemals	12 / 186 (6.5%)	
Unbekannt	15 / 154 (9.7%)	

<b>Behandlungs- und Krankheitscharakteristika</b>	<b>Invasive Aspergillose<sup>†</sup></b>	<b>p</b>
Krankheit		0,253
Akute Myeloische Leukämie	65 / 760 (8.6%)	
Akute Lymphatische Leukämie	9 / 181 (5.0%)	
Aplastische Anämie	3 / 30 (10.0%)	
Akute Myeloische Leukämie, neu diagnostiziert		0,010
1. Induktionszyklus	28 / 221 (12.7%)	
2. Induktionszyklus	5 / 126 (4.0%)	
Konsolidierungszyklus	19 / 284 (6.7%)	
Aufnahme aus anderem Grund <sup>‡</sup>	0 / 16 (0.0%)	
Akute Myeloische Leukämie, rezidiert		0,875
Induktionszyklus	8 / 74 (10.8%)	
Nachfolgender Zyklus	5 / 38 (13.2%)	
Aufnahme aus anderem Grund <sup>‡</sup>	0 / 1 (0.0%)	
Akute Lymphatische Leukämie, neu diagnostiziert		0,387
Induktionszyklus	5 / 78 (6.4%)	
Nachfolgender Zyklus	2 / 85 (2.4%)	
Aufnahme aus anderem Grund <sup>‡</sup>	0 / 5 (0.0%)	
Akute Lymphatische Leukämie, rezidiert		0,224
Induktionszyklus	2 / 8 (25.0%)	
Nachfolgender Zyklus	0 / 5 (0.0 %)	
Aplastische Anämie		0,197
Anti-Thymoglobulin-Therapie	1 / 20 (5.0%)	
Aufnahme aus anderem Grund <sup>§</sup>	2 / 10 (20.0%)	

Behandlungs- und Krankheitscharakteristika	Invasive Aspergillose <sup>†</sup>	p
Neutropeniedauer (< 0.5 /nl)		< 0,001
1-10 Tage <sup>¶</sup>	8 / 445 (1,8%)	
11-20 Tage	28 / 289 (9,7%)	
21-30 Tage	13 / 126 (10,3%)	
31-40 Tage	9 / 57 (15,8%)	
41-50 Tage	10 / 23 (43,5%)	
> 50 Tage	9 / 31 (29,0%)	
Dauer einer begleitenden Anämie (Hb <8g/dl)		< 0,001
0 Tage	10 / 317 (3,2%)	
1-5 Tage	17 / 287 (5,9%)	
6-10 Tage	17 / 165 (10,3%)	
11-15 Tage	8 / 94 (8,5%)	
16-20 Tage	12 / 66 (18,2%)	
>20 Tage	13 / 42 (31,0%)	

<sup>†</sup> Anzahl invasiver Aspergillosen / Anzahl Neutropenie-assoziiierter Krankenhausaufnahmen (%)

<sup>‡</sup> Krankenhausaufnahmen ohne Bezug zur Leukämiebehandlung (keine invasive Aspergillose)

<sup>§</sup> Acht Krankenhausaufnahmen wegen Infektionen (davon 2 invasive Aspergillosen), eine wegen Cyclosporin-induziertem Nierenversagen, eine wegen Primärdiagnose

<sup>¶</sup> Ein Patient mit 'proven' Schimmelpilzinfektion direkt im Anschluss an 9 Neutropenie-Tage. Sieben Patienten qualifizierten sich für die Diagnose einer 'possible' Pilzinfektion gemäß 2008 EORTC/MSG Kriterien, da die Neutropeniedauer 14-33 Tag in einem vorausgehenden Behandlungszyklus betrug (n=6) oder weil dauerhaft Glukokortikosteroide wegen einer Autoimmunerkrankung während einer Neutropenie-Episode von mindestens 6 Tagen eingenommen wurden (n=1).

**Tabelle 5** Radiologische Befunde bei Patienten mit „possible“, „probable“ oder „proven“ IA

	Nicht-HEPA/LAF	HEPA/LAF	p
Infiltrat ohne Halo-Zeichen	23*	10	0,302
Infiltrat mit Halo-Zeichen	23 <sup>†,‡,§</sup>	16 <sup>‡</sup>	
Luftsichel	1 <sup>¶</sup>	0	
Kaverne	4 <sup>  </sup>	0	

\* Einschließlich zwei Fälle, die mittels Thorax-Röntgen diagnostiziert wurden (übrige Fälle: Computertomographie).

<sup>†</sup> *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus terreus* Nachweis im Sputum eines Patienten (Infektion „probable“)

<sup>‡</sup> Positiver *Aspergillus* galactomannan Serumtest bei jeweils einem Patienten (Infektion „probable“)

<sup>§</sup> Vier von 23 Computertomographien zeigte zusätzliche Infiltrate ohne Halo-Zeichen

<sup>¶</sup> Invasive Aspergillose histologisch gesichert, (Lobektomie; Infektion „proven“)

<sup>||</sup> Zwei von vier Computertomographien zeigten zusätzlich Infiltrate mit Halo-Zeichen

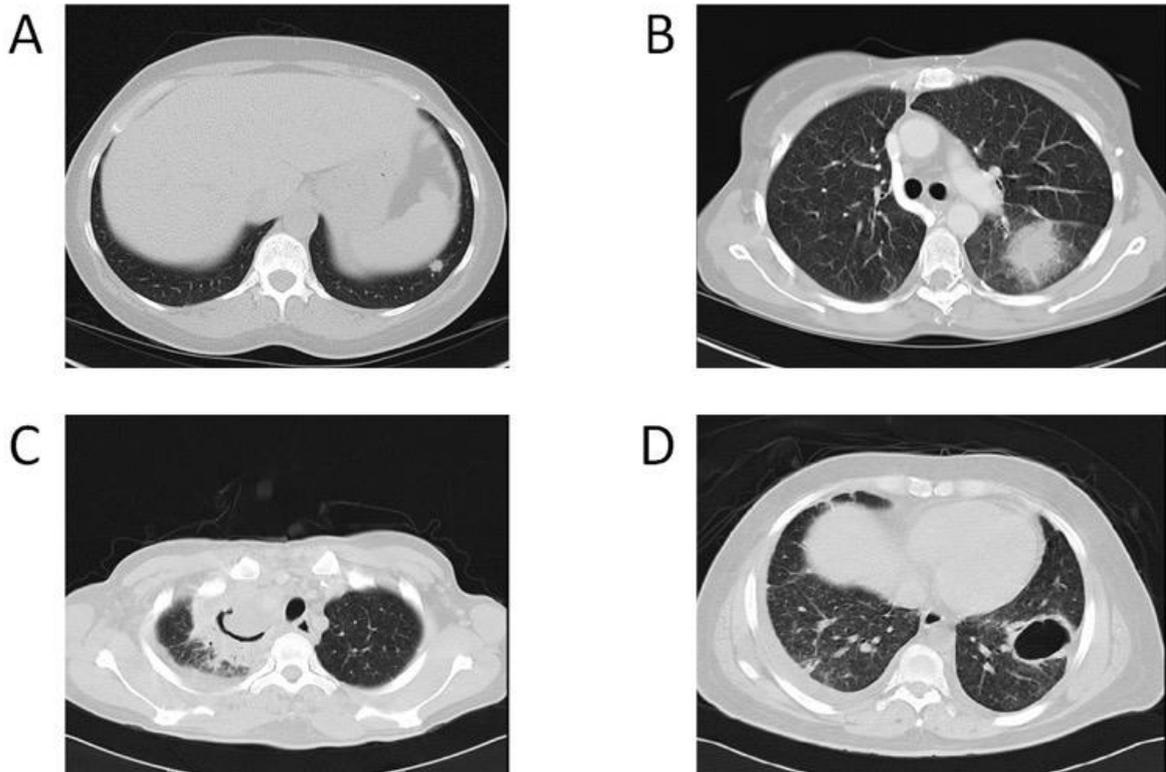
**Abbildung 2** Beispielhafte computertomographische Befunde bei Patienten mit invasiver Aspergillose.

(A) Dichte, gut umschriebene Läsion ohne Halo-Zeichen („possible“ Pilzinfektion, Krankenhausaufenthalt unter nicht-HEPA/LAF).

(B) Dichte, gut umschriebene Läsion mit Halo-Zeichen (Milchgläubung um ein Lungeninfiltrat herum; „possible“ Pilzinfektion, Krankenhausaufenthalt unter HEPA/LAF-Bedingungen).

(C) Luftsichel-Zeichen („proven“ Schimmelpilzinfektion, Krankenhausaufenthalt unter nicht-HEPA/LAF).

(D) Kaverne („possible“ Pilzinfektion, Krankenhausaufenthalt unter nicht-HEPA/LAF).



### 3.3 Invasive Aspergillose im Zusammenhang mit HEPA/LAF - Krankenhausaufenthalt-bezogene Analyse

Die HEPA/LAF-Periode war im Vergleich zur Periode ohne Luftreinigung durch ein signifikant niedrigeres Patientenalter, mehr Männer und aktuelle Raucher, eine längere Neutropeniedauer, mehr Krankenhauseinweisungen mit begleitender schwerer Anämie und eine längere Anämiedauer gekennzeichnet (Tabelle 3). Die Häufigkeit schwerer Anämie nahm nach 2012 zu, da gemäß aktualisierter Empfehlungen der Transfusionstrigger von 8 g/dl auf 7 g/dl reduziert wurde (Carson et al., 2012; Retter et al., 2013).

Eine IA wurde während 51 Krankenhausaufenthalten in der nicht-HEPA/LAF-Phase (44 Patienten) und 26 Krankenhausaufenthalten in der HEPA/LAF-Phase (23 Patienten) diagnostiziert. Die radiologische Diagnostik erfolgte fast ausschließlich computertomographisch (49/51 versus 26/26 Episoden; konventionelles Röntgen 2/51 versus 0/26 Episoden). Radiologische Untersuchungen wurden am häufigsten bei Vorliegen von Fieber angefordert (44/51 vs. 22/26 Episoden). Die bei

weitem häufigsten Röntgenbefunde waren dichte, gut umschriebene Läsionen mit oder ohne Halo-Zeichen (Abbildung 2, Tabellen 5 und 6).

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass IAs während Krankenhausaufenthalten unter HEPA/LAF signifikant seltener auftraten als unter Umgebungsluftbedingungen (5,9 % versus 9,6 %;  $p=0,039$ ) (Tabelle 6). Die mediane Neutropeniedauer fiel bei IAs, die unter HEPA/LAF-Bedingungen auftraten, signifikant länger aus als unter nicht-HEPA/LAF-Bedingungen (37 versus 19 Tage). Aspergillus-Galactomannan-Serumtests wurden mit ähnlicher Häufigkeit vor und nach der Implementierung von HEPA/LAF durchgeführt (425 Tests während 534 Krankenhausaufenthalten [79,6 %] gegenüber 362/437 [82,8 %],  $p = 0,200$ ) und waren tendenziell häufiger positiv bei nicht-HEPA/LAF-Krankenhausaufenthalten (Tabelle 6). Die Häufigkeit einer empirischen oder präventiven antimykotischen Behandlung bei Patienten, die die EORTC/MSG-Kriterien für eine IA nicht erfüllten, war in beiden Behandlungsphasen ähnlich (Tabelle 6). Letale Infektionen waren selten, wobei die Häufigkeit bei Patienten, die unter HEPA/LAF und nicht-HEPA/LAF-Bedingungen stationär behandelt wurden, ähnlich war (0,5 % versus 0,9 %,  $p=0,380$ ).

**Tabelle 6** Invasive Aspergillose (IA) in Bezug auf die HEPA/LAF-Bedingungen.

	Nicht-HEPA/LAF*	HEPA/LAF*	p
Gesamtanzahl IA	51/534 (9,6%)	26/437 (5,9%)	0,039
Tödliche Infektionen	5/534 (0,9%)	2/437 (0,5%)	0,380
AML, Anzahl IA	45/442 (10,2%)	20/318 (6,3%)	0,058
Induktionszyklen <sup>†</sup>	25/254 (9,8%)	16/167 (9,6%)	0,929
Konsolidierungszyklen <sup>†</sup>	20/184 (10,7%)	4/138 (2,9%)	0,007
Aufnahme aus anderem Grund	0/4 (0,0%)	0/13 (0,0%)	1,000
ALL, Anzahl IA	5/78 (6,4%)	4/103 (3,9%)	0,439
Induktionszyklen <sup>†</sup>	5/45 (11,1%)	2/41 (4,9%)	0,291
Konsolidierungszyklen <sup>†</sup>	0/30 (0,0%)	2/60 (3,3%)	0,312
Aufnahme aus anderem Grund	0/3 (0,0%)	0/2 (0,0%)	1,000
AA, Anzahl IA	1/14 (7,1%)	2/16 (12,5%)	0,626
Elektive Anti-Thymoglobulin-Therapie	1/10 (10,0%)	0/10 (0,0%)	0,305
Andere Krankenhausaufnahmen	0/4 (0,0%)	2/6 (33,3%)	0,197

	Nicht-HEPA/LAF*	HEPA/LAF*	p
IA-assoziierte Neutropeniedauer Tage - Median (Spannweite)	19 (3–89)	37 (2–72)	0,027
Positiver Galactomannan-Test	18/425 (4,2%)	7/362 (1,9%)	0,067
Empirische antiinfektive Therapie während Krankenhausaufenthalten ohne IA <sup>‡</sup>	53/483 (11,0%)	58/411 (14,1%)	0,156

Abkürzungen: AA, Aplastische Anämie; ALL, Akute Lymphatische Leukämie; AML, Akute Myeloische Leukämie; HEPA/LAF, *high-efficiency particulate air filtration/laminar air flow*; IA, Invasive Aspergillose.

\* Anzahl Betroffene/Gesamtzahl (%).

† Erstdiagnosen und Rezidivdiagnosen kombiniert.

‡ Erstlinien-antimykotische Therapie mit Voriconazol/Amphotericin B/Caspofungin in non-HEPA/LAF versus HEPA/LAF Krankenhausaufnahmen: 44/5/4 Episoden versus 55/2/1 Episoden (p = .129).

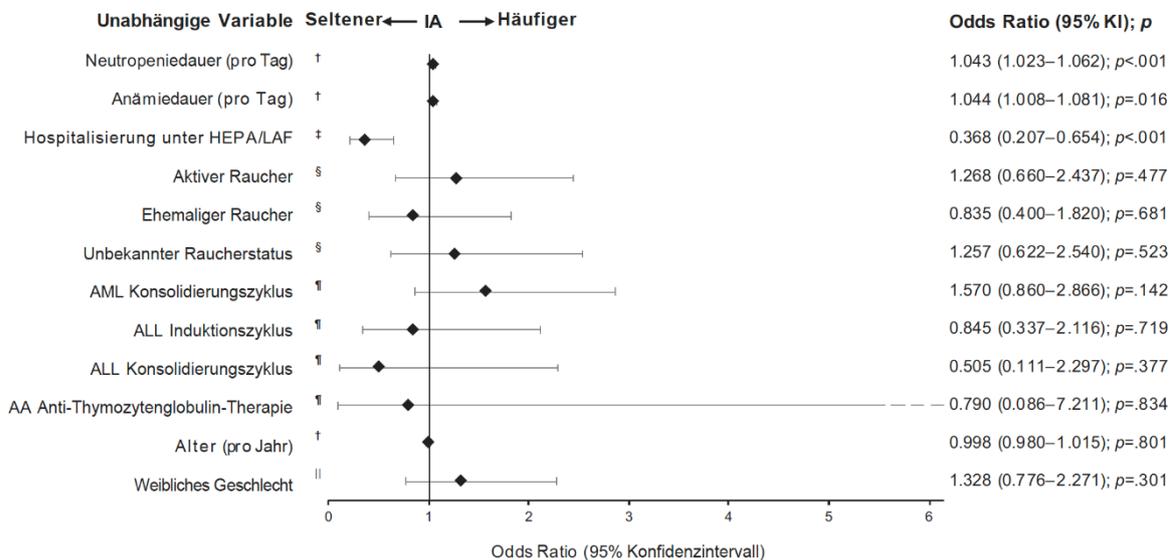
Während der AML-Remissionsinduktion erreichte die Posaconazol-bedingte IA-Reduktion sowohl unter HEPA/LAF als auch unter nicht-HEPA/LAF-Bedingungen keine statistische Signifikanz (IA-Inzidenz mit oder ohne Posaconazol während HEPA/LAF-Krankenhausaufenthalten, 22/118 [18,6%] versus 10/49 [20,4%], p=0,792; nicht-HEPA/LAF, 37/207 [17,9%] versus 10/47 [21,3%], p=0,588). Die multiplen logistische Regressionsanalyse, die Geschlecht, Alter, Rauchverhalten, Dauer der Neutropenie, Dauer der Anämie, HEPA/LAF Bedingung und Behandlungsphase einbezog, wurde auf behandlungsbedingte Krankenhausaufenthalte infolge Neutropenie beschränkt (n=939; Abbildung 1). Ausgeschlossen wurde eine kleine Anzahl von (meistens Notfall-)Einweisungen ohne Bezug zur Behandlung und häufig verursacht durch außerhalb des Krankenhauses erworbene Infektionen (n=32; Tabelle 4). Die Häufigkeit von IAs, die sich während des Krankenhausaufenthalts manifestierten, zeigte eine statistisch signifikante negative Korrelation mit HEPA/LAF (Odds Ratio [OR], 0,368 [95% Konfidenzintervall, 0,207-0,654; p<0,001), eine positive Korrelation mit der Dauer der Neutropenie (OR, 1,043 [1,023-1,062] pro Tag; p<0,001) und mit der Dauer der begleitenden Anämie (OR, 1,044 [1,008-1,081] pro Tag; p=0,016; Abbildung 3). Somit reduzierte HEPA/LAF das IA-Risiko um mehr als 50 %. Mit zunehmender Neutropeniedauer stieg auch die Zahl tödlich verlaufender Krankenhausaufenthalte bei IA-Patienten an (OR 1,068 [1,021-1,118], p = 0,004), mit tendenziell niedriger Inzidenz unter HEPA/LAF-Bedingungen (OR 0,077 [0,005-1,151],

p = 0,063). Es zeigte sich ein Trend zu einem 50%igen Anstieg des IA-Risikos bei aktiven Rauchern im Vergleich zu Patienten, die nie geraucht hatten (OR, 1,268 [0,660-2,437]; p=0,477) (Abbildung 3). Die Ergebnisse waren ähnlich, wenn wiederholte IA-Episoden beim selben Patienten (n=21) ausgeschlossen wurden (HEPA/LAF, OR 0,436 [0,269-0,709], p<0,001; Neutropeniedauer, OR 1,055 [1,037-1,073], p<0,001; Anämiedauer, OR 1,031 [0,999-1,063], p=0,058). Die tödliche IA stieg mit zunehmender Dauer der Neutropenie (OR 1,068 [1,021-1,118], p=0,004), und nahm nach der Verlegung auf die mit HEPA/LAF ausgestattete Station ab (OR 0,077 [0,005-1,151], p=0,063). Aufgrund der geringen Anzahl wurden ALL und AA von behandlungsphasenspezifischen Analysen ausgeschlossen. Bei der AML schien HEPA/LAF die IA-Häufigkeit in der Konsolidierung (n = 322, OR 0,102 [0,026-0,402], p = 0,001) wirksamer zu reduzieren als in der Induktion (n = 421, OR 0,671 [0,325-1,389], p=0,283). Um einen möglichen Einfluss der Posaconazol-Prophylaxe zu erfassen, wurde deren Einsatz bzw. nicht-Einsatz als unabhängige Variable in die Analyse der AML-Remissionsinduktion aufgenommen. Dort zeigte sich, dass sowohl HEPA/LAF als auch Posaconazol numerisch mit einer verringerten IA-Inzidenz verbunden war, aber dies erreichte keine statistische Signifikanz (HEPA/LAF, OR 0,656 [0,315-1,369], p = 0,262; Posaconazol, OR, 0,830 [0,357-1,932], p = 0,666; Neutropeniedauer, OR 1,035 [1,012-1,060], p = 0,003; Anämiedauer, OR 1,029 [0,985-1,075], p = 0,205). Bei Beschränkung der Analyse auf Krankenhauseinweisungen zur Remissionsinduktion mit Posaconazol-Prophylaxe (n = 325), zeigte HEPA/LAF keine statistisch signifikante Schutzwirkung (OR 0,856 [0,376-1,950], p = 0,711; Dauer der Neutropenie, OR 1,017 [0,990-1,044], p = 0,216; Anämiedauer, OR 1,027 [0,976-1,081], p = 0,299). Gleichermäßen ergab die Beschränkung der Analyse auf die AML-Remissionsinduktion unter Umgebungsbedingungen (n=254) keinen statistisch signifikanten Schutzeffekt von Posaconazol vor einer IA (OR 0,761 [0,239-2,418], p=0,643; Neutropeniedauer, OR 1,060 [1,026-1,096], p < 0,001, Dauer der Anämie, OR 0,991 [0,935-1,049], p = 0,750). Allerdings war die Anzahl der Patienten ohne Posaconazol-Prophylaxe gering (n = 47).

**Abbildung 3** Krankenhausaufenthalt-bezogene multiple logistische Regressionsanalyse von Variablen mit potenziellem Einfluss auf die Inzidenz einer invasiven Aspergillose (IA) während der Therapie-assoziierten Neutropenie – Analyse aller Neutropenieepisoden (n=939).

AA, aplastische Anämie; ALL, akute lymphatische Leukämie; AML, akute myeloische Leukämie; KI, Konfidenzintervall; HEPA/LAF, *high-efficiency particulate air filtration/laminar air flow*.

†Als kontinuierlich Variable untersucht; ‡Referenz: Nicht-HEPA/LAF Krankenhausaufnahme; §Referenz: Niemals-Raucher; ¶Referenz: AML-Induktionszyklen; ‖Referenz: Männliches Geschlecht. Nagelkerke's  $R^2=0.164$ .



### 3.4 Invasive Aspergillose im Zusammenhang mit HEPA/LAF - Patientenbezogene Analyse

Wenn wiederholte IA-Episoden bei ein und demselben Patienten (n = 10) ausgeschlossen wurden, waren die Ergebnisse für die Gesamtpopulation ähnlich denen in Abbildung 3 (HEPA/LAF, OR 0,374 [0,203-0,688], p = 0,002; Neutropeniedauer, OR 1,041 [1,021–1,062], p < 0,001; Anämiedauer, OR 1,038 [1,000–1,078], p = 0,049).

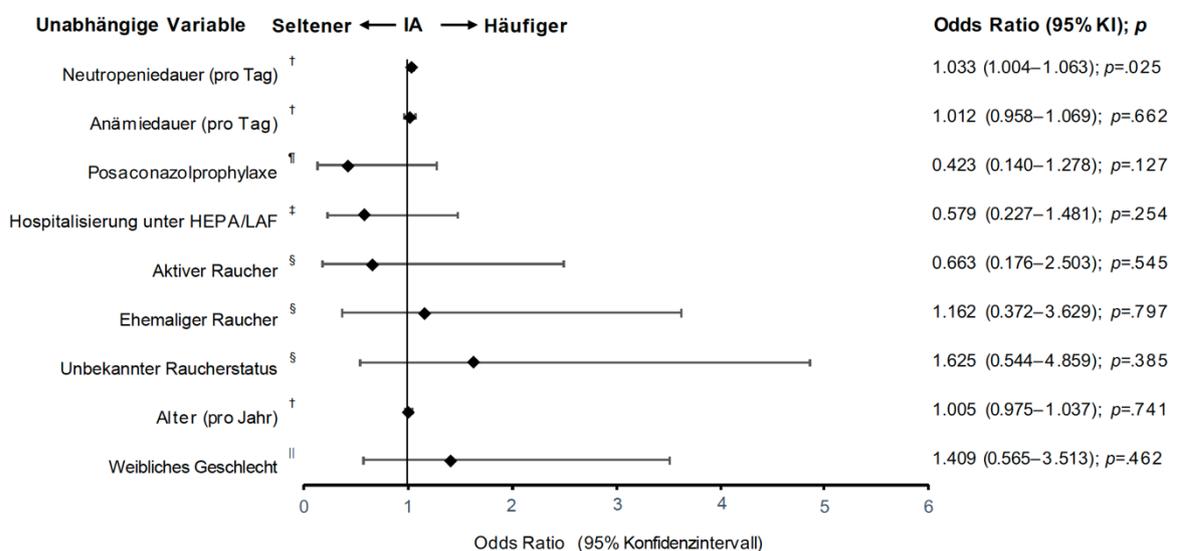
Weitere Analysen auf Patientenebene beschränkten sich auf neu diagnostizierte AML-Patienten, die den ersten Induktionszyklus (n=221) oder den ersten Konsolidierungszyklus (n=114) erhielten. Während des ersten Induktionszyklus führten sowohl HEPA/LAF als auch Posaconazol zu einer

nicht-statistisch signifikanten IA-Reduktion (HEPA/LAF, OR 0,579 [0,227-1,481],  $p=0,254$ ; Posaconazol, OR 0,423 [0,140-1,278],  $p = 0,127$ , Dauer der Neutropenie, OR 1,033 [1,004–1,063],  $p = 0,025$ , Dauer der Anämie, OR 1,012 [0,958–1,069],  $p = 0,662$ ) (Abbildung 4). Bei den Patienten, die eine Posaconazol-Prophylaxe erhielten ( $n=191$ ), zeigte HEPA/LAF keine signifikante Wirkung auf die IA-Inzidenz (OR 0,786 [0,283–2,186],  $p = 0,644$ ; Neutropeniedauer, OR 1,021 [0,989–1,054],  $p = 0,202$ ; Anämiedauer, OR 0,992 [0,930-1,059],  $p=0,820$ ). Der erste Konsolidierungszyklus wurde konsequent ohne Posaconazol durchgeführt. Hier war HEPA/LAF mit einer deutlichen IA-Reduktion verbunden (OR 0,097 [0,010–0,923],  $p=0,042$ ; Neutropeniedauer, OR 1,044 [0,939–1,161],  $p=0,428$ ; Anämiedauer, OR 1,097 [0,907– 1,327],  $p=0,340$ ) (Abbildung 5).

**Abbildung 4** Patienten-bezogene multiple logistische Regressionsanalyse von Variablen mit potenziellem Einfluss auf die Inzidenz einer invasiven Aspergillose (IA) während des ersten AML-Induktionszyklus ( $n=221$ ; mit Posaconazol-Prophylaxe, außer in Fällen von Unverträglichkeit, *Incompliance* oder vergessener Verordnung)

KI, Konfidenzintervall; HEPA/LAF, *high-efficiency particulate air filtration/laminar air flow*; IA, invasive Aspergillose.

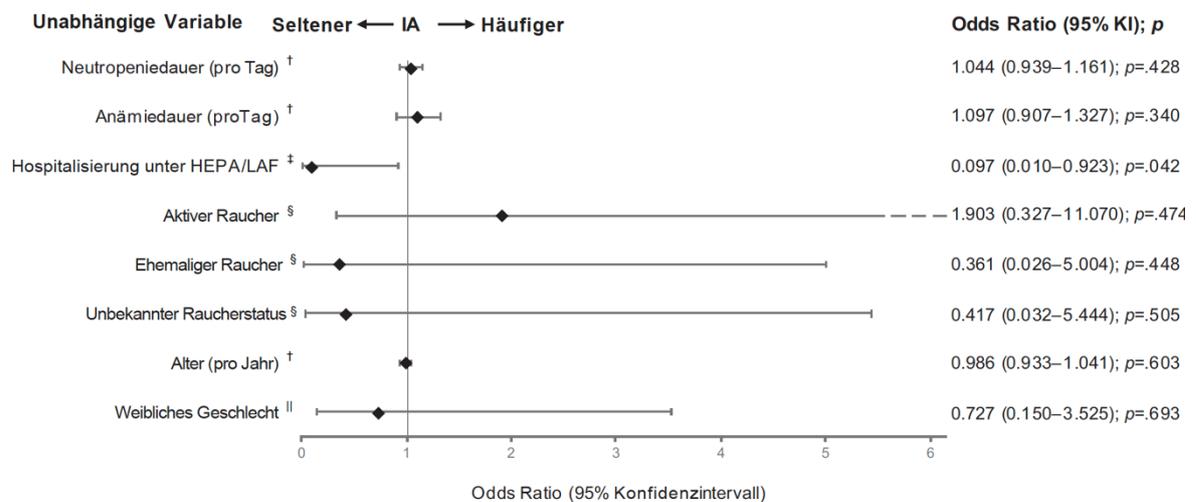
<sup>†</sup>Als kontinuierlich Variable untersucht; <sup>¶</sup>Referenz: Keine Posaconazol-Prophylaxe; <sup>‡</sup>Referenz: Nicht-HEPA/LAF Krankenhausaufnahme; <sup>§</sup>Referenz: Niemals-Raucher; <sup>||</sup>Referenz: Männliches Geschlecht. Nagelkerke's  $R^2=0.119$ .



**Abbildung 5** Patienten-bezogene multiple logistische Regressionsanalyse von Variablen mit potenziellem Einfluss auf die Inzidenz einer invasiven Aspergillose während des ersten AML-Konsolidierungszyklus.

KI, Konfidenzintervall; HEPA/LAF, *high-efficiency particulate air filtration/laminar air flow*; IA, invasive Aspergillose.

†Als kontinuierlich Variable untersucht; ¶Referenz: Keine Poscanazol-Prophylaxe; ‡Referenz: Nicht-HEPA/LAF Krankenhausaufnahme; §Referenz: Niemals-Raucher; ||Referenz: Männliches Geschlecht. Nagelkerke's  $R^2=0.215$ .



## 4 Diskussion

In der für diese Dissertationsschrift durchgeführten Untersuchung verringerte die Einführung von HEPA/LAF das Risiko einer im Krankenhaus erworbenen IA bei neutropenen nicht-Transplantationspatienten um mehr als 50%. Das IA-Risiko stieg nicht nur mit der Dauer der lebensbedrohlichen Neutropenie, sondern auch mit der begleitenden schweren Anämie.

Frühere Studien, die HEPA/LAF bei Patienten mit hämatologischen Malignomen untersuchten, waren Gegenstand zweier umfassender Übersichtsarbeiten (Eckmanns et al., 2006; Meneguetti et al., 2013). Die erste fasste den Zeitraum von 1966 bis 2005 zusammen, wobei die meisten ausgewerteten Untersuchungen sich auf die allogene Transplantationen konzentrierten (Eckmanns et al., 2006). Bei nicht transplantierten Patienten zeigten zwei von drei randomisierten Studien und drei nicht-randomisierte Studien einen nicht-signifikanten Trend zu weniger invasiven Pilzinfektionen (*invasive fungal infection*, IFI) unter HEPA/LAF-Bedingungen. In der dritten randomisierten Studie war die IFI-Häufigkeit unter HEPA/LAF-Bedingungen erhöht. Die zweite Übersichtsarbeit, die den Zeitraum von 1990 bis 2012 abdeckte, fokussierte sich auf die Konzentration aero-gen übertragbarer Pilzsporen in der Umgebungsluft und deren Auswirkungen auf die IFI-Häufigkeit (Meneguetti et al., 2013). In fünf von sechs nicht-randomisierten Studien aus hämatologischen oder onkologischen Einrichtungen wurde HEPA/LAF mit einer signifikanten Verringerung der Konzentration aero-gener Pilze in der Umgebungsluft in Verbindung gebracht. Bei Patienten, die unter HEPA/LAF-Bedingungen hospitalisiert wurden, wurden weniger IFI als im Vergleichskollektiv beobachtet. In der sechsten Studie konnte kein Zusammenhang zwischen aero-gener Pilzsporenkonzentration und IFI festgestellt werden. Im Vergleich zu diesen älteren Studien scheinen unsere Ergebnisse in sich konsistenter zu sein. Die Gründe dafür sind vermutlich methodischer Natur. Erstens haben wir unsere Analyse auf aero-gen übertragbare Schimmelpilze beschränkt und Pilzinfektionen mit anderen Übertragungswegen außer Acht gelassen. Zweitens war die Zahl der Patienten größer und der Untersuchungszeitraum länger als in den meisten früheren Untersuchungen. Drittens konzentrierten wir uns auf Krankenhausaufenthalte, die mit einer lebensbedrohlichen Neutropenie einhergingen, d.h. auf Situationen, in denen das Auftreten einer IA wahrscheinlich war. Dies minimierte die

Unterschiede zwischen den beiden in unserer Studie erfassten Behandlungszeiträumen und führte zu einer relativen Erhöhung der Zahl der IA-Ereignisse. Viertens bezogen wir die IA auf Krankenhausaufenthalte und nicht auf Patienten, wodurch sich die Stichprobengröße erhöhte. Fünftens verwendeten wir strenge Definitionen für die IA, einschließlich "*possible*" Infektionen. Zuletzt berücksichtigten wir auch Störfaktoren wie Rauchen sowie die Dauer von Neutropenie und Anämie.

In der univariaten Analyse war der HEPA/LAF-Effekt durch eine längere Neutropeniedauer, einen höheren Anteil an gleichzeitig vorliegender schwerwiegender Anämie und einen höheren Anteil an Rauchern unter den Patienten nicht erkennbar. Diese Faktoren wirkten sich nachteilig auf das IA-Risiko aus und verdeckten die positive Wirkung von HEPA/LAF. Erst die multiple logistische Regression zeigte deutlich den schützenden Einfluss der HEPA/LAF-Umgebung. Die Implementierung von HEPA/LAF korrelierte mit einer Verringerung sowohl der IA als auch der IA, die mit einem tödlichen verlaufenen Krankenhausaufenthalt verbunden war. Darüber hinaus sank der Bedarf an teuren Behandlungen wie Intensivpflege oder hämatopoetischen Wachstumsfaktoren.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen die Neutropenie als überaus wichtigen Risikofaktor beim Erwerb einer IA (Lien et al., 2018; Pagano et al., 2010). Dass bei Patienten ohne Neutropenie keine IA beobachtet werden konnte, war zu erwarten, da die EORTC/MSG-Kriterien von 2008 in Ermangelung anderer Risikofaktoren eine kürzlich aufgetretene Neutropenie  $<0,5/\text{nl}$  für  $>10$  Tage als Voraussetzung für die Diagnose einer "*possible*" oder "*probable*" Infektion vorsahen (De Pauw et al., 2008). Bei Anwendung der 2020 überarbeiteten EORTC/MSG-Definitionen, die ein behandeltes hämatologisches Malignom unabhängig von der Dauer der Neutropenie zu den Wirtsfaktoren zählen (Donnelly et al., 2020), wäre bei drei weiteren AML-Patienten (alle unter nicht-HEPA/LAF-Bedingungen hospitalisiert) eine "*possible*" IA diagnostiziert worden. Mit zunehmender Dauer der Neutropenie stieg die IA-Inzidenz an, wobei etwa ein Drittel der Patienten mit einer Neutropeniedauer von mehr als 40 Tagen eine IA entwickelte. Bei Patienten, die unter HEPA/LAF-Bedingungen an einer IA erkrankten, war die Dauer der Neutropenie deutlich länger als bei Patienten,

die unter nicht-HEPA/LAF-Bedingungen behandelt wurden. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die kumulative Exposition gegenüber Pilzsporen, die erforderlich ist, um eine IA zu verursachen, unter HEPA/LAF-Bedingungen später erreicht wurde.

Überraschend war, dass eine protrahiert verlaufende, schwerwiegende Anämie als zusätzlicher IA-Risikofaktor bei neutropenen Patienten identifiziert wurde. Dieser Zusammenhang wurde bisher noch nicht berichtet. Es war jedoch bekannt, dass eine Anämie das Risiko für andere Infektionskrankheiten wie Tuberkulose (Gelaw et al., 2021), Infektionen der oberen und unteren Atemwege (Km et al., 2015; Levy et al., 2005), Diarrhoen (Km et al., 2015) und möglicherweise COVID-19 erhöht (Das et al., 2020). Diese in unserer Untersuchung gemachte Beobachtung wurde dadurch begünstigt, dass um die Zeit des Umzugs der Klinik in das neue Gebäude herum Empfehlungen veröffentlicht wurden (Carson et al., 2012; Retter et al., 2013), die zu einem Herabsetzen des Transfusionstriggers von einer Hämoglobinkonzentration von 8 g/dl auf 7 g/dl geführt haben. In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass jeder Tag mit einer Hämoglobinkonzentration <8 g/dl das IA-Risiko entsprechend einer Odds Ratio von 1,044 um 4,4 % erhöhte. Die erhöhte Häufigkeit einer schwerwiegenden Anämie in der HEPA/LAF-Periode war mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die neue Transfusionspolitik und nicht auf eine tiefere Knochenmarksuppression zurückzuführen, denn die mediane Dauer der schwerwiegenden Anämie stieg zwischen der ersten und der zweiten Behandlungsperiode um das Fünffache, während die Dauer der Neutropenie nur um weniger als 10 % zunahm.

Die Verfügbarkeit wirksamer Antimykotika hat das Überleben einer IA kontinuierlich verbessert (Caira et al., 2015). Weniger als 10 % der IA-Patienten in dieser Untersuchung sind ihrer Infektion erlegen. Die meisten Leukämiepatienten, die an einer IA starben, hatten eine primär refraktäre oder rezidierte Erkrankung, was frühere Beobachtungen bestätigt, die einen Zusammenhang zwischen einer tödlichen IA und fortgeschrittenen Leukämiestadien herstellten (Caira et al., 2015). Nach Bereinigung der Störfaktoren waren tödliche Infektionen unter HEPA/LAF-Bedingungen deutlich seltener als unter Nicht-HEPA/LAF-Bedingungen. Darüber hinaus nahm der Bedarf an teuren

medizinischen Behandlungen, wie Intensivpflege oder hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, in der HEPA/LAF-Periode deutlich ab.

Während eine IA am häufigsten in der Induktionstherapie einer Leukämiebehandlung auftrat, schien HEPA/LAF während der Konsolidierungsphase effektiver zu sein. Diese Beobachtung deckt sich mit Daten, die darauf hindeuten, dass die sich während der Induktion manifestierende IA auf eine Pilzexposition vor dem Krankenhausaufenthalt zurückzuführen sein könnte (Caira et al., 2015). HEPA/LAF im Krankenhaus kann außerhalb des Krankenhauses erworbene Infektionen nicht verhindern. Die Behandlung einer akuten Leukämie ist durch mehrere, rasch aufeinander folgende, stationäre Zyklen intensiver Chemotherapie gekennzeichnet, die mit häufigen Krankenhausaufenthalten und geringer Pilzexposition außerhalb des Krankenhauses einhergehen. Bei solchen Patienten kann Posaconazol eher als therapeutisch denn als prophylaktisch angesehen werden. Im Vergleich dazu ist HEPA/LAF rein prophylaktisch. Da die Posaconazol-Prophylaxe gemäß der Zulassung auf die AML-Remissionsinduktion beschränkt war, konnte eine umfassendere Analyse des relativen Nutzens von Posaconazol und HEPA/LAF nicht durchgeführt werden.

Die hier vorgelegte Untersuchung weist trotz der oben diskutierten, positiven Ergebnisse und Erkenntnisse mehrere Einschränkungen auf. Erstens handelte es sich bei der Mehrzahl der IAs um "*possible*" Infektionen, deren Diagnose mit erheblichen Unsicherheiten behaftet ist. "*Probable*" und "*proven*" IAs waren selten. Diese Unsicherheit war in beiden Untersuchungszeiträumen identisch und spiegelt die klinische Praxis außerhalb prospektiver Studien wider, die speziell für IFIs konzipiert wurden. Seit der Einführung gut verträglicher Antimykotika wurde vermutlich jeder neutropene Patient mit Verdacht auf eine IA empirisch behandelt, unabhängig davon, ob die EORTC/MSG-Kriterien erfüllt waren oder nicht. Durch dieses Vorgehen werden belastende diagnostische Maßnahmen auf ein Minimum reduziert, insbesondere wenn das Testergebnis keinen Einfluss auf die bereits begonnene Behandlung haben dürfte. Zweitens könnten einige der als IA eingestuften Episoden tatsächlich Infektionen anderer Ätiologie gewesen sein. Die diagnostischen Kriterien waren jedoch in beiden Studienzeiträumen identisch, sodass Fehlklassifikationen ähnlich häufig sein sollten. Drittens ist davon auszugehen, dass es zu einer Unterschätzung der

Neutropeniedauer kam, da Blutbilder nicht täglich durchgeführt wurden. Teilweise fehlte auch die Leukozytendifferenzierung zur exakten Bestimmung des Beginns und/oder des Endes der Neutropenie. Die Praxis der Blutbildanforderung blieb jedoch während des Studienzeitraums unverändert, so dass die Auswirkungen der Unterschätzung der Neutropeniedauer auf die Ergebnisse dieser Untersuchung vernachlässigbar sein dürften. Viertens könnte die Verlegung einer Station in ein neues Gebäude die IA unabhängig von HEPA/LAF beeinflussen (Bénet et al., 2007). Das Studiendesign erlaubte es nicht, diese Frage zu untersuchen, aber größere Veränderungen beim medizinischen oder pflegerischen Personal, Entlassungsmanagement, Behandlungsprotokollen oder unterstützende Pflege, einschließlich empirischer oder präventiver Anwendung von Antimykotika, wurden nicht implementiert. Fünftens schränkte die Tatsache, dass 10 von 77 IAs Reinfektionen waren, die bei ein und denselben Patienten auftraten, die Aussagekraft unserer Studie ein. Da die Bildgebung für die Definition einer möglichen IA entscheidend war, wurden einige der angenommenen Wiederholungsinfektionen möglicherweise, aufgrund radiologisch nachweisbarer Residuen einer früheren Infektion als solche klassifiziert. Um dieses Problem zu umgehen beschränkten wir die Analyse auf Erstinfektionen und einzelne Behandlungszyklen. Im Wesentlichen bestätigten alle Analysen, dass HEPA/LAF mit einer Verringerung der Inzidenz von IA assoziiert war. Statistische Signifikanz wurde in der Gesamtpopulation und in der Konsolidierungstherapie der AML erreicht. Abschließend sollte erwähnt werden, dass neutropene Patienten, die unter HEPA/LAF-Bedingungen untergebracht waren, geraten wurde auf der Station zu bleiben, aber die Einhaltung dieser Empfehlung wurde weder kontrolliert noch dokumentiert. Allerdings wäre die Assoziation von HEPA/LAF-Einsatz und einer reduzierten IA-Inzidenz schwer zu erklären, wenn die Patienten unseren Rat nicht befolgt hätten.

Zu den Stärken unserer Studie gehören die umfangreiche Stichprobengröße, die Verwendung anerkannter IA-Definitionen, die Quantifizierung der Neutropenie- und Anämiedauer, die Berücksichtigung von Störfaktoren und die Durchführung nach Einführung der Posaconazol-Prophylaxe.

Die wichtigste Frage, die sich aus unserer Studie ergibt, ist, ob alle Patienten mit therapiebedingter Neutropenie unter HEPA/LAF-Bedingungen hospitalisiert werden sollten. Neutropene Episoden mit einer Dauer von 10 Tagen oder weniger waren mit einem geringen Risiko für IA verbunden. HEPA/LAF kann in diesen Fällen entbehrlich sein. Bei einer Dauer von mehr als 10 Tagen war jeder sechste Krankenhausaufenthalt mit einer *"possible"* IA verbunden. Mit zunehmender Dauer der Neutropenie stieg das Risiko auf über 50%. IAs traten besonders häufig bei Patienten mit gleichzeitig bestehender schwerer Anämie auf, was mögliche Vorteile einer restriktiven Transfusionspolitik in Frage stellt. Im Hinblick auf eine IA kann es ratsam sein, den Hämoglobinwert bei lebensbedrohlicher Neutropenie über 8 g/dl zu halten. Generell wäre es von großem Wert, Patienten mit langer Neutropenedauer die Belastung durch eine potenziell tödliche Infektion zu ersparen. Die durch HEPA/LAF entstehenden Kosten werden - zumindest teilweise - durch geringere Ausgaben für intensivmedizinische Behandlung und andere kostspielige Therapien ausgeglichen.

## 5 Zusammenfassung

Krankheiten durch aerogen übertragbare Schimmelpilze wie die invasive Aspergillose (IA) sind eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität von Patienten mit krankheits- oder behandlungsbedingter lebensbedrohlicher Neutropenie. Die Luftreinigung durch hocheffiziente Partikelfilterung und laminare Luftströmung (HEPA/LAF) ist Standard bei allogenen Transplantationen, wird bei anderen hämatologischen Patienten aber nicht konsequent angewendet. Wir verglichen 437 Neutropenie-bedingte Krankenhausaufenthalte unter HEPA/LAF-Bedingungen mit 534 Neutropenie-bedingten Krankenhausaufenthalten in Umgebungsluft bei Nicht-Transplantationspatienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), akuter lymphatischer Leukämie oder aplastischer Anämie (AA).

Innerhalb des 7-jährigen Datenerfassungszeitraums beobachteten wir 73 "*possible*", drei "*probable*" und eine "*proven*" IA, am häufigsten während der Induktion einer akuten Leukämie (6,4-25,0 % der Behandlungszyklen). Die IA-Häufigkeit stieg mit zunehmender Dauer der lebensbedrohlichen Neutropenie (1-10 Tage, 1,8%; >40 Tage, 35,2%) und der begleitenden schweren Anämie (0 Tage, 3,2%; >20 Tage, 31,0%). Die multiple logistische Regressionsanalyse ergab eine starke Korrelation zwischen dem Auftreten einer IA und den Faktoren Hospitalisierung unter HEPA/LAF-Bedingungen (Odds Ratio [OR], 0,368 [95%-Konfidenzintervall, 0,207-0,654];  $p < 0,001$ ), Dauer der Neutropenie (OR, 1,043 [1,023-1,062] pro Tag;  $p < 0,001$ ) und Dauer der Anämie (OR, 1,044 [1,008-1,081] pro Tag;  $p = 0,016$ ). HEPA/LAF reduzierte nicht signifikant die letal verlaufende IA (OR, 0,077 [0,005-1,151];  $p = 0,063$ ). Die schützende Wirkung von HEPA/LAF wurde unter Posaconazol-Prophylaxe nicht beobachtet (OR, 0,856 [0,376-1,950];  $p = 0,711$ ).

Zusammenfassend bot HEPA/LAF einen signifikanten Schutz vor IA bei Nicht-Transplantationspatienten mit akuter Leukämie oder AA. Länger andauernde Neutropenie und Anämie waren die Hauptrisikofaktoren für den Erwerb einer IA.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Bénét, T., Nicolle, M. C., Thiebaut, A., Piens, M. A., Nicolini, F. E., Thomas, X., Picot, S., Michallet, M., Vanhems, P. (2007): Reduction of invasive aspergillosis incidence among immunocompromised patients after control of environmental exposure. *Clin Infect Dis* 45, 682-686.
2. Braem, S. G. E., Rooijackers, S. H. M., van Kessel, K. P. M., de Cock, H., Wösten, H. A. B., van Strijp, J. A. G., Haas, P. J. A. (2015): Effective neutrophil phagocytosis of *aspergillus fumigatus* is mediated by classical pathway complement activation. *J Innate Immun* 7, 364-374.
3. Caira, M., Candoni, A., Verga, L., Busca, A., Delia, M., Nosari, A., Caramatti, C., Castagnola, C., Cattaneo, C., Fanci, R., Chierichini, A., Melillo, L., Mitra, M. E., Picardi, M., Potenza, L., Salutari, P., Vianelli, N., Facchini, L., Cesarini, M., De Paolis, M. R., Di Blasi, R., Farina, F., Venditti, A., Ferrari, A., Garzia, M., Gasbarrino, C., Invernizzi, R., Lessi, F., Manna, A., Martino, B., Nadali, G., Offidani, M., Paris, L., Pavone, V., Rossi, G., Spadea, A., Specchia, G., Trecarichi, E. M., Vacca, A., Cesaro, S., Perriello, V., Aversa, F., Tumbarello, M., Pagano, L. (2015): Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). *Haematologica* 100, 284-292.
4. Carrafiello, G., Laganà, D., Nosari, A. M., Guffanti, C., Morra, E., Recaldini, C., D'Alba, M. J., Sonvico, U., Vanzulli, A., Fugazzola, C. (2006): Utility of computed tomography (CT) and of fine needle aspiration biopsy (FNAB) in early diagnosis of fungal pulmonary infections. Study of infections from filamentous fungi in haematologically immunodeficient patients. *Radiol Med* 111, 33-41.
5. Carson, J. L., Grossman, B. J., Kleinman, S., Tinmouth, A. T., Marques, M. B., Fung, M. K., Holcomb, J. B., Illloh, O., Kaplan, L. J., Katz, L. M., Rao, S. V., Roback, J. D., Shander, A., Tobian, A. A., Weinstein, R., Swinton McLaughlin, L. G., Djulbegovic, B., for the Clinical Transfusion Medicine Committee of the American Association of Blood Banks [AABB] (2012): Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 157, 49-58.

6. Chabi, M. L., Goracci, A., Roche, N., Paugam, A., Lupo, A., Revel, M. P. (2015): Pulmonary aspergillosis. *Diagn Interv Imaging* 96, 435-442.
7. Cornely, O. A., Maertens, J., Winston, D. J., Perfect, J., Ullmann, A. J., Walsh, T. J., Helfgott, D., Holowiecki, J., Stockelberg, D., Goh, Y. T., Petrini, M., Hardalo, C., Suresh, R., Angulo-Gonzalez, D. (2007): Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 356, 348-359.
8. Das, A., Das, M., Ghosh, S. (2020): Impact of nutritional status and anemia on COVID-19: Is it a public health concern? Evidence from National Family Health Survey-4 (2015-2016), India. *Public Health* 185, 93-94.
9. De Pauw, B., Walsh, T. J., Donnelly, J. P., Stevens, D. A., Edwards, J. E., Calandra, T., Pappas, P. G., Maertens, J., Lortholary, O., Kauffman, C. A., Denning, D. W., Patterson, T. F., Maschmeyer, G., Bille, J., Dismukes, W. E., Herbrecht, R., Hope, W. W., Kibbler, C. C., Kullberg, B. J., Marr, K. A., Muñoz, P., Odds, F. C., Perfect, J. R., Restrepo, A., Ruhnke, M., Segal, B. H., Sobel, J. D., Sorrell, T. C., Viscoli, C., Wingard, J. R., Zaoutis, T., Bennett, J. E. (2008): Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 46, 1813-1821.
10. Denning, D. W. (1996): Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 23, 608-615.
11. Denning, D. W. (1998): Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 26, 781-803.
12. Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., Dombret, H., Ebert, B. L., Fenaux, P., Larson, R. A., Levine, R. L., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G. J., Sanz, M., Sierra, J., Tallman, M. S., Tien, H. F., Wei, A. H., Löwenberg, B., Bloomfield, C. D. (2017): Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129, 424-447.
13. Donnelly, J. P., Chen, S. C., Kauffman, C. A., Steinbach, W. J., Baddley, J. W., Verweij, P. E., Clancy, C. J., Wingard, J. R., Lockhart, S. R., Groll, A. H., Sorrell, T. C., Bassetti, M., Akan, H., Alexander, B. D., Andes, D., Azoulay, E., Bialek, R., Bradsher, R. W., Bretagne, S., Calandra, T., Caliendo, A. M., Castagnola, E., Cruciani, M., Cuenca-Estrella, M., Decker, C.

- F., Desai, S. R., Fisher, B., Harrison, T., Heussel, C. P., Jensen, H. E., Kibbler, C. C., Kontoyiannis, D. P., Kullberg, B. J., Lagrou, K., Lamoth, F., Lehrnbecher, T., Loeffler, J., Lortholary, O., Maertens, J., Marchetti, O., Marr, K. A., Masur, H., Meis, J. F., Morrissey, C. O., Nucci, M., Ostrosky-Zeichner, L., Pagano, L., Patterson, T. F., Perfect, J. R., Racil, Z., Roilides, E., Ruhnke, M., Prokop, C. S., Shoham, S., Slavin, M. A., Stevens, D. A., Thompson, G. R., Vazquez, J. A., Viscoli, C., Walsh, T. J., Warris, A., Wheat, L. J., White, P. L., Zaoutis, T. E., Pappas, P. G. (2020): Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 71, 1367-1376.
14. Eckmanns, T., Rüden, H., Gastmeier, P. (2006): The influence of high-efficiency particulate air filtration on mortality and fungal infection among highly immunosuppressed patients: a systematic review. *J Infect Dis* 193, 1408-1418.
15. Gelaw, Y., Getaneh, Z., Melku, M. (2021): Anemia as a risk factor for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Prev Med* 26, 13.
16. Gökbuget, N. (2017): Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen. *Onkologie* 23, 522-531.
17. Gökbuget, N., Arnold, R., Böhme, A., Fietkau, R., Freund, M., Ganser, A., Kneba, M., Lipp, T., Ludwig, W.-D., Maschmeyer, G., Messerer, D., Rieder, H., Thiel, E., Hoelzer, D. (2007): Improved Outcome in High Risk and Very High Risk ALL by Risk Adapted SCT and in Standard Risk ALL by Intensive Chemotherapy in 713 Adult ALL Patients Treated According to the Prospective GMALL Study 07/2003. *Blood* 110, 12-12.
18. Gökbuget, N., Beck, J., Brüggemann, M., Burmeister, T., Buss, E. C., Frickhofen, N., Hüttmann, A., Morgner, A., Reichle, A., Schmidt-Wolf, I., Schwartz, S., Serve, H., Spriewald, B. M., Starck, M., Stelljes, M., Viardot, A., Wendelin, K., Hoelzer, D. (2012): Moderate Intensive Chemotherapy Including CNS-Prophylaxis with Liposomal Cytarabine Is Feasible and effective in Older Patients with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results of a Prospective Trial From the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Blood* 120, 1493-1493.

19. Heimpel, H. (1999): Epidemiology and etiology of aplastic anemia. In Schrezenmeier H. & Bacigalupo A. (Herausg.), *Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment*. Cambridge: Cambridge University Press; s. bes. S. 97-116
  
20. Hoelzer, D., Walewski, J., Döhner, H., Viardot, A., Hiddemann, W., Spiekermann, K., Serve, H., Dührsen, U., Hüttmann, A., Thiel, E., Dengler, J., Kneba, M., Schaich, M., Schmidt-Wolf, I. G. H., Beck, J., Hertenstein, B., Reichle, A., Domanska-Czyz, K., Fietkau, R., Horst, H.-A., Rieder, H., Schwartz, S., Burmeister, T., Gökbuget, N., for the German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (2014): Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 124, 3870-3879.
  
21. Km, R., Gupta, V., Ahmad, S., Ranhotra, S., Issrani, R., Prabhu, N. (2015): Assessment of Anemia as a Risk Factor for Acute Lower Respiratory Tract Infections in Children: A Case-Control Study. *Int J Clin Pediatr.*; 4, 149-153.
  
22. Kraywinkel, K., Spix, C. (2017): Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Onkologie* 23, 499-503.
  
23. Lass-Flörl, C., Dierich, M. P. (2004): Epidemiologie und Expositionsprophylaxe nosokomialer Aspergillus-Infektionen bei hämatoonkologischen Patienten. *Bundesgesundheitsbl* 47, 379-383.
  
24. Lequilliec, N., Raymond, R., Vanjak, D., Baghdadi, N., Boulestreau, H., Zahar, J. R., Gangneux, J. P. (2017): Practices of infectious control management during neutropenia: A survey from 149 French hospitals. *J Mycol Med* 27, 227-231.
  
25. Levy, A., Fraser, D., Rosen, S. D., Dagan, R., Deckelbaum, R. J., Coles, C., Naggan, L. (2005): Anemia as a risk factor for infectious diseases in infants and toddlers: results from a prospective study. *Eur J Epidemiol* 20, 277-284.
  
26. Lien, M. Y., Chou, C. H., Lin, C. C., Bai, L. Y., Chiu, C. F., Yeh, S. P., Ho, M. W. (2018): Epidemiology and risk factors for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study. *PLoS One* 13, e0197851.

27. Lin, S. J., Schranz, J., Teutsch, S. M. (2001): Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 32, 358-366.
28. Maertens, J., Verhaegen, J., Lagrou, K., Van Eldere, J., Boogaerts, M. (2001): Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 97, 1604-1610.
29. Meneguetti, M. G., Ferreira, L. R., Silva, M. F., Silva, A. S., Bellissimo-Rodrigues, F. (2013): Assessment of microbiological air quality in hemato-oncology units and its relationship with the occurrence of invasive fungal infections: an integrative review. *Rev Soc Bras Med Trop* 46, 391-396.
30. Montagna, M. T., Lovero, G., Coretti, C., Martinelli, D., Delia, M., De Giglio, O., Caira, M., Puntillo, F., D'Antonio, D., Venditti, M., Sambri, V., Di Bernardo, F., Barbui, A., Lo Cascio, G., Concia, E., Mikulska, M., Viscoli, C., Maximova, N., Candoni, A., Oliveri, S., Lombardi, G., Pitzurra, L., Sanguinetti, M., Masciari, R., Santantonio, T., Andreoni, S., Barchiesi, F., Pecile, P., Farina, C., Viale, P., Specchia, G., Caggiano, G., Pagano, L. (2014): SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients. *Infection* 42, 141-151.
31. Montane, E., Ibanez, L., Vidal, X., Ballarin, E., Puig, R., Garcia, N., Laporte, J. R.; Catalan Group for Study of Agranulocytosis and Aplastic Anemia (2008): Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica* 93, 518-523.
32. Morton, C. O., White, P. L., Barnes, R. A., Klingspor, L., Cuenca-Estrella, M., Lagrou, K., Bretagne, S., Melchers, W., Mengoli, C., Caliendo, A. M., Cogliati, M., Debets-Ossenkopp, Y., Gorton, R., Hagen, F., Halliday, C., Hamal, P., Harvey-Wood, K., Jatou, K., Johnson, G., Kidd, S., Lengerova, M., Lass-Flörl, C., Linton, C., Millon, L., Morrissey, C. O., Paholcsek, M., Talento, A. F., Ruhnke, M., Willinger, B., Donnelly, J. P., Loeffler, J.; The European *Aspergillus* PCR Initiative [EAPCRI] (2017): Determining the analytical specificity of PCR-based assays for the diagnosis of IA: What is *Aspergillus*? *Med Mycol* 55, 402-413.
33. Nennecke, A., Wienecke, A., Kraywinkel, K. (2014): Inzidenz und Überleben bei Leukämien in Deutschland nach aktuellen standardisierten Kategorien. *Bundesgesundheitsbl* 57, 93-102.

34. O’Gorman, C. M., Fuller, H. T. (2008): Prevalence of culturable airborne spores of selected allergenic and pathogenic fungi in outdoor air. *Atmos Environ* 42, 4355-4368.
35. Odabasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., Kantarjian, H., Saeki, F., Ridge, R. J., Ketchum, P. A., Finkelman, M. A., Rex, J. H., Ostrosky-Zeichner, L. (2004):  $\beta$ -d -Glucan as a Diagnostic Adjunct for Invasive Fungal Infections: Validation, Cutoff Development, and Performance in Patients with Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Clin Infect Dis* 39, 199-205.
36. Pagano, L., Caira, M., Candoni, A., Offidani, M., Martino, B., Specchia, G., Pastore, D., Stanzani, M., Cattaneo, C., Fanci, R., Caramatti, C., Rossini, F., Luppi, M., Potenza, L., Ferrara, F., Mitra, M. E., Fadda, R. M., Invernizzi, R., Aloisi, T., Picardi, M., Bonini, A., Vacca, A., Chierichini, A., Melillo, L., de Waure, C., Fianchi, L., Riva, M., Leone, G., Aversa, F., Nosari, A. (2010): Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 95, 644-650.
37. Passweg, J. R., Rowlings, P. A., Atkinson, K. A., Barrett, A. J., Gale, R. P., Gratwohl, A., Jacobsen, N., Klein, J. P., Ljungman, P., Russell, J. A., Schaefer, U. W., Sobocinski, K. A., Vossen, J. M., Zhang, M. J., Horowitz, M. M. (1998): Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 21, 1231-1238.
38. Patterson, T. F., Thompson, G. R., III, Denning, D. W., Fishman, J. A., Hadley, S., Herbrecht, R., Kontoyiannis, D. P., Marr, K. A., Morrison, V. A., Nguyen, M. H., Segal, B. H., Steinbach, W. J., Stevens, D. A., Walsh, T. J., Wingard, J. R., Young, J.-A. H., Bennett, J. E. (2016): Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 63, e1-e60.
39. Retter, A., Wyncoll, D., Pearse, R., Carson, D., McKechnie, S., Stanworth, S., Allard, S., Thomas, D., Walsh, T.; British Committee for Standards in Haematology (2013): Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 160, 445-464.
40. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI) (2010): Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. *Bundesgesundheitsbl* 53, 357-388.

41. Schaffner, A., Douglas, H., Braude, A. (1982): Selective Protection against Conidia by Mononuclear and against Mycelia by Polymorphonuclear Phagocytes in Resistance to Aspergillus: Observations on these two lines of defense in vivo and in vitro with human and mouse phagocytes. *J Clin Invest* 69, 617-631.
  
42. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [Revised 4th edition] (2017): Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. (Herausg.). Lyon: International Agency for Research on Cancer.
  
43. Warnock, D. W. (2007): Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi* 48, 1-12.
  
44. Young, N. S. (2018): Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 379, 1643-1656.

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellen

<b>Tabelle 1</b> Risikogruppeneinteilung des Robert Koch-Instituts für den Erwerb invasiver Infektionen nach dem Schweregrad der Immunsuppression	11
<b>Tabelle 2</b> Patientencharakteristika	19
<b>Tabelle 3</b> Charakteristika Neutropenie-assoziiertes Krankenhausaufnahmen	22
<b>Tabelle 4</b> Invasive Aspergillose in Abhängigkeit von Patienten-, Behandlungs- und Krankheitscharakteristika – Neutropenie-assoziierte Krankenhausaufnahmen	26
<b>Tabelle 5</b> Radiologische Befunde bei Patienten mit „possible“, „probable“ oder „proven“ IA	29
<b>Tabelle 6</b> Invasive Aspergillose in Bezug auf die HEPA/LAF-Bedingungen	31

### 7.2 Abbildungen

<b>Abbildung 1</b> Consort-Diagramm mit Gesamtzahl der Krankenhausaufnahmen, Neutropenie-assoziierte Krankenhausaufnahmen jeglicher Ursache und Neutropenie-assoziierte Krankenhausaufnahmen ausschließlich als Therapiefolge für AML, ALL und AA unter nicht-HEPA/LAF und HEPA/LAF-Bedingungen	18
<b>Abbildung 2</b> Beispielhafte computertomographische Befunde bei Patienten mit invasiver Aspergillose	29
<b>Abbildung 3</b> Krankenhausaufenthalt-bezogene multiple logistische Regressionsanalyse von Variablen mit potenziellem Einfluss auf die Inzidenz einer invasiven Aspergillose während der Therapie-assoziierten Neutropenie – Analyse aller Neutropenieepisoden	34
<b>Abbildung 4</b> Patienten-bezogene multiple logistische Regressionsanalyse von Variablen mit potenziellem Einfluss auf die Inzidenz einer invasiven Aspergillose während des ersten AML-Induktionszyklus	35
<b>Abbildung 5</b> Patienten-bezogene multiple logistische Regressionsanalyse von Variablen mit potenziellem Einfluss auf die Inzidenz einer invasiven Aspergillose während des ersten AML-Konsolidierungszyklus	36

## 8 Abkürzungsverzeichnis

µm	Mikrometer
AA	Aplastische Anämie
AL	Akute Leukämie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AraC	Cytosin Arabinosid
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
dl	Deziliter
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
g	Gramm
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
H13	HEPA-Filterklasse 13
Hb	Hämoglobin
HEPA	High efficiency particulate air filtration
IA	Invasive Aspergillose
IAs	Invasive Aspergillosen
IFD	Invasive fungal disease
IFI	Invasive fungal infection
LAF	Laminar Air Flow
MSG	Mycoses Study Group
n	number= Anzahl
nl	Nanoliter
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase chain reaction

RKI	Robert Koch-Institut
Spp.	species pluralis
SZT	Stammzelltransplantation
WHO	World Health Organisation
WTZ	Westdeutsches Tumorzentrum

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Andreas Hüttmann, für die hervorragende Betreuung und die enorme Unterstützung besonders in der letzten Phase der Dissertation.

Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Dührsen möchte ich für das Angebot der Dissertation in seiner Abteilung danken und für die enorme Hilfe bei der Publikation.

Frau Dr. med. Katharina Breuckmann danke ich für die schnelle Auswertung der radiologischen Befunde.

Außerdem möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Lewin Eisele meinen Dank aussprechen für die Bemühungen bei der statistischen Bearbeitung des Datensatzes.

Als Letztes möchte ich meinen Eltern für den emotionalen Support und die jahrelange Ermutigung danken, sein Ziel nie aus den Augen zu verlieren.

## 10 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.