

# COVID gerelateerde Aspergillose

---

RESULTATEN VAN DE CAPA 2.0 STUDIE

# Disclosure belangen spreker

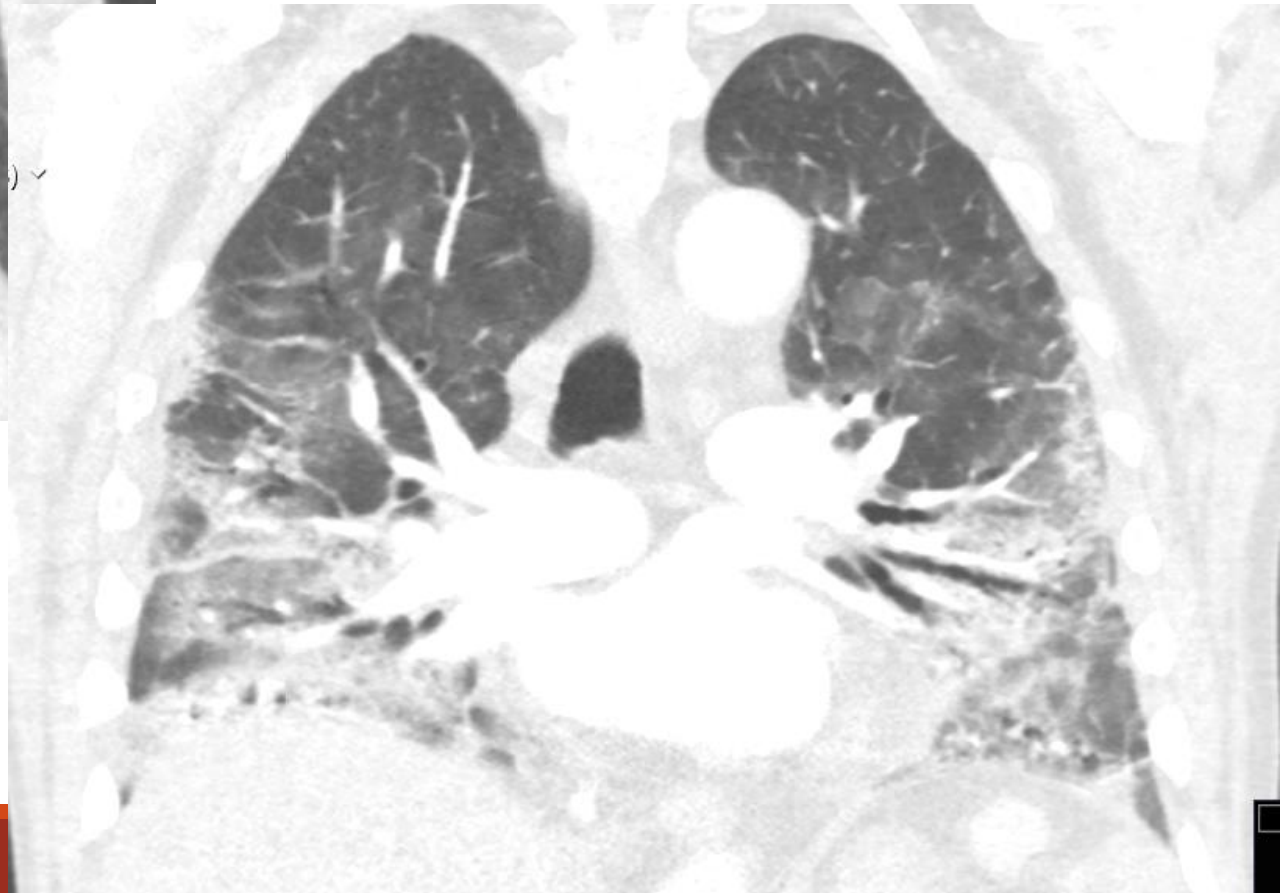
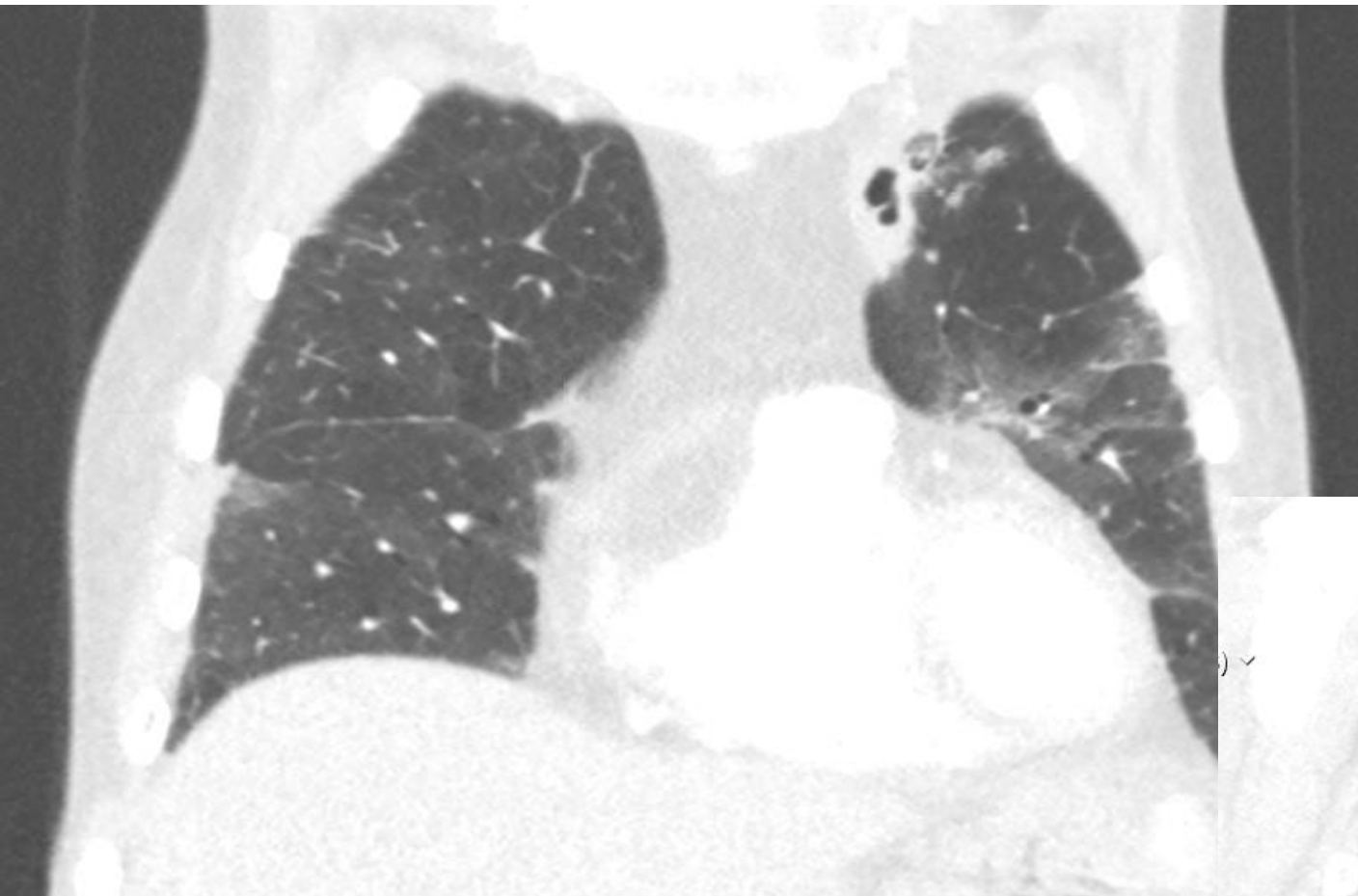


<b>Geen (potentiële) belangenverstrengeling [of:]</b>	
<b>Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties</b>	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie nl.....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

# 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 O<sub>2</sub>-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/mm<sup>3</sup>] for >10 days) temporally related to the disease

Hematologic malignancy<sup>a</sup>

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  $\geq 3$  weeks in the past 60 days

Treatment with other recognized T-cell immunosuppressants: calcineurin inhibitors, tumor necrosis factor- $\alpha$  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 orbit)

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?

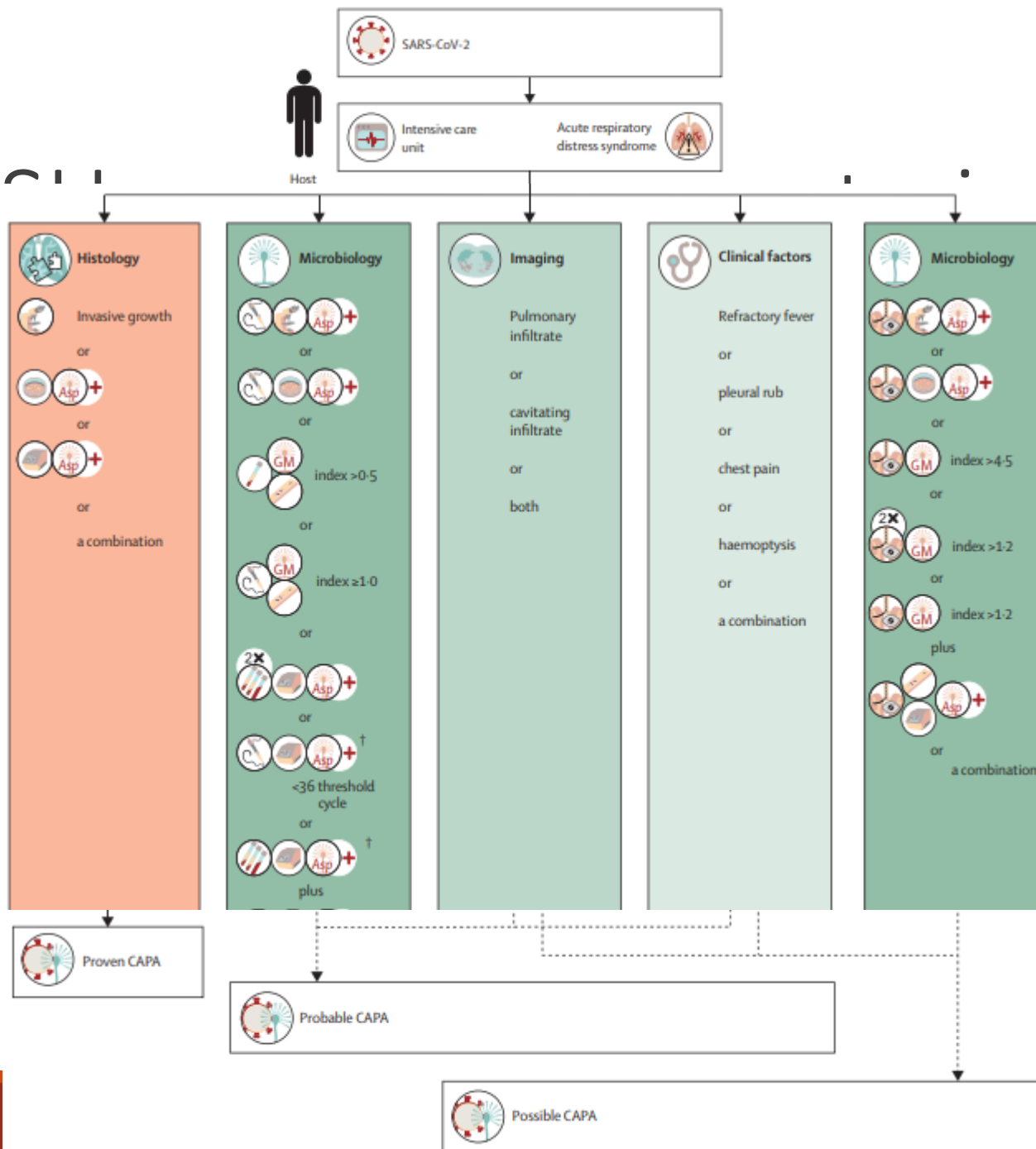
---

## 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  $\leq 500$  cells/mm<sup>3</sup>)
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])



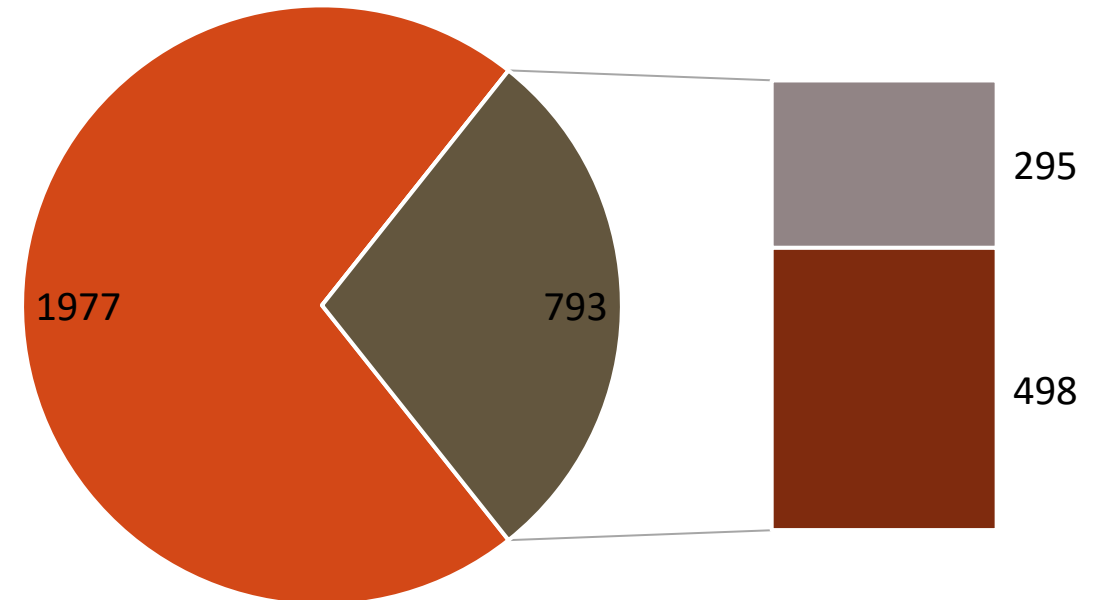
# ECMM/ICU





# 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"> <li>• Geen verschil in cumulatieve dosering steroiden/kg:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• van IC-opname tot klinische CAPA diagnose</li> <li>• tot aan ziekenhuisopname</li> <li>• Van ziekenhuisopname tot IC-opname</li> </ul> </li> <li>• Cumulatieve dosering steroiden/kg tijdens IC opname hoger voor patiënten met CAPA               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8,33 versus 5,73 mg; p=0,0015</li> </ul> </li> </ul>		
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%

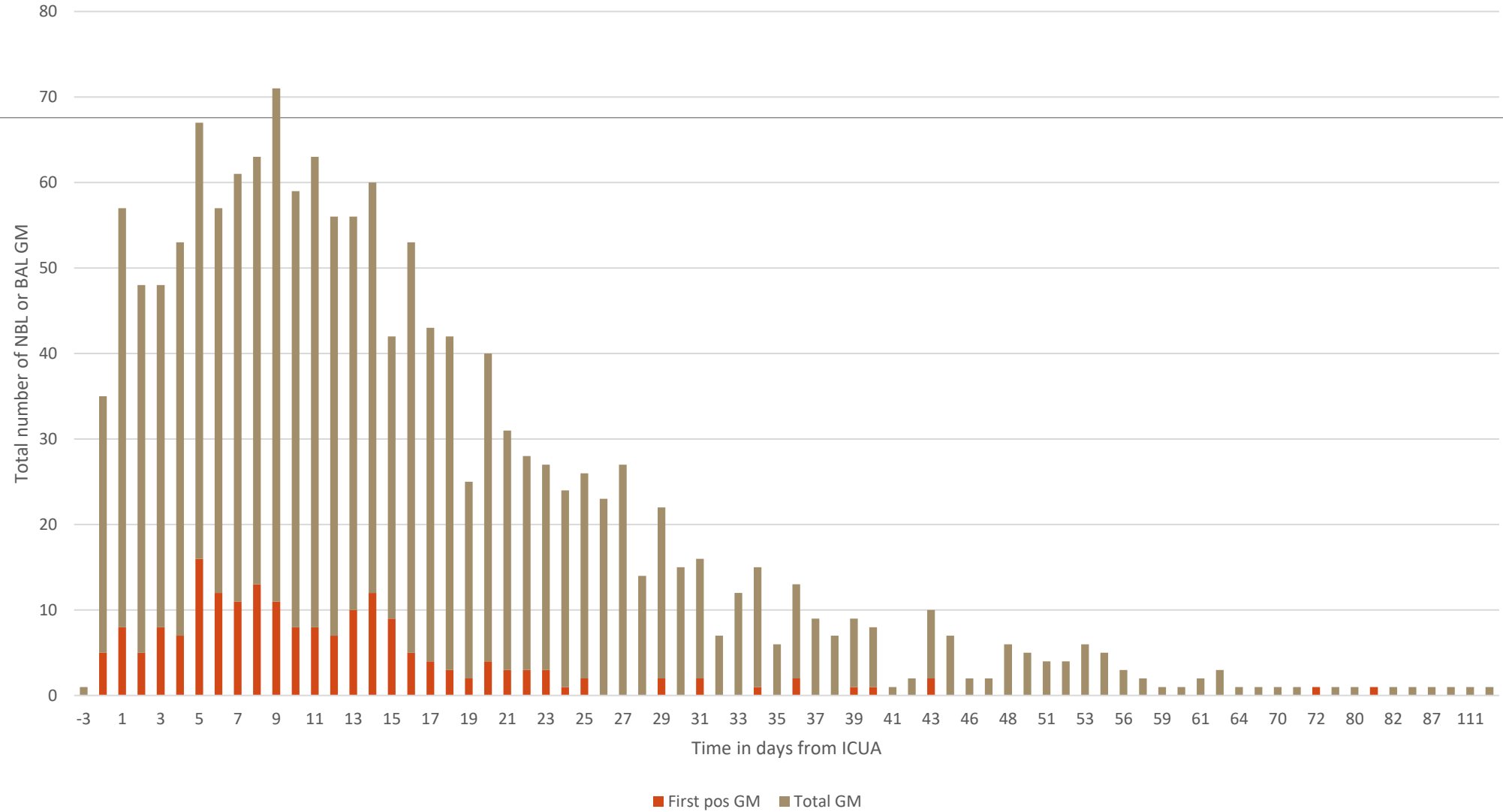
# Tijd tot diagnostiek en diagnose

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<sup>de</sup> BAL positief, maar onvoldoende DNA voor resistentiebepaling
- Hoe nu verder?

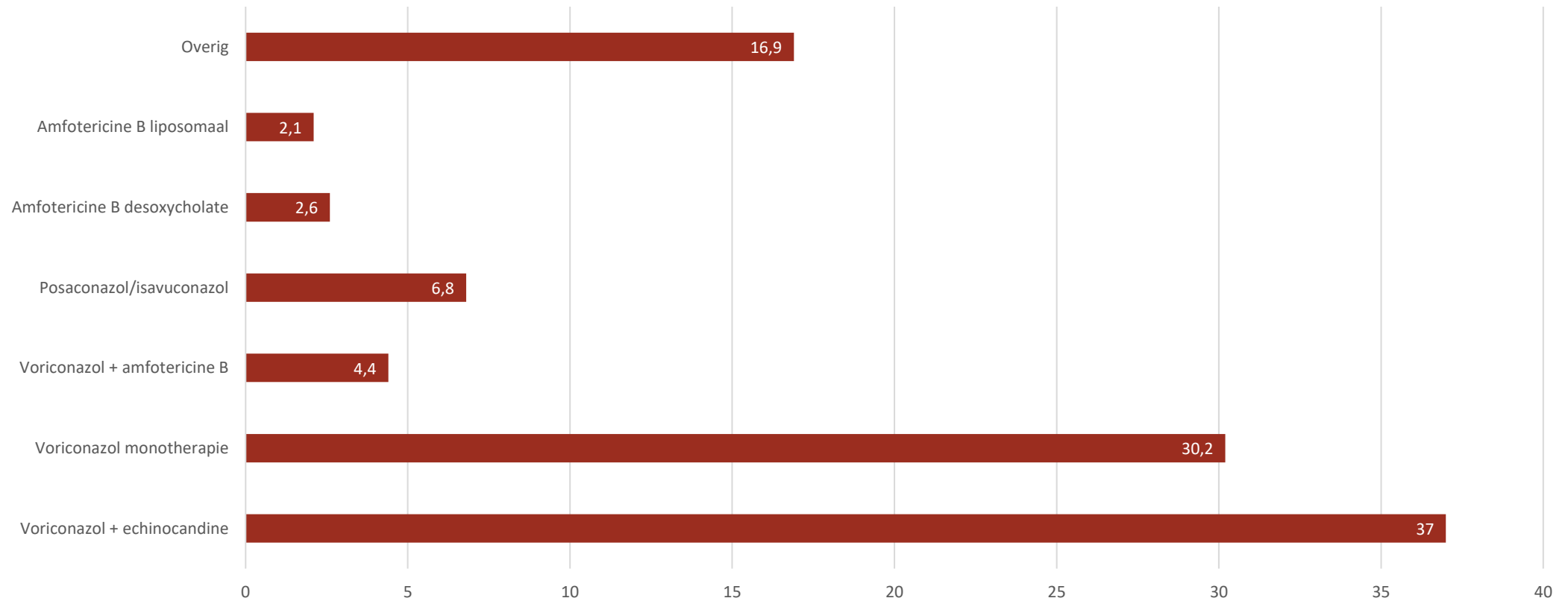
## **First-line therapy for aspergillosis with unknown susceptibility to voriconazole or isavuconazole**

---

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.

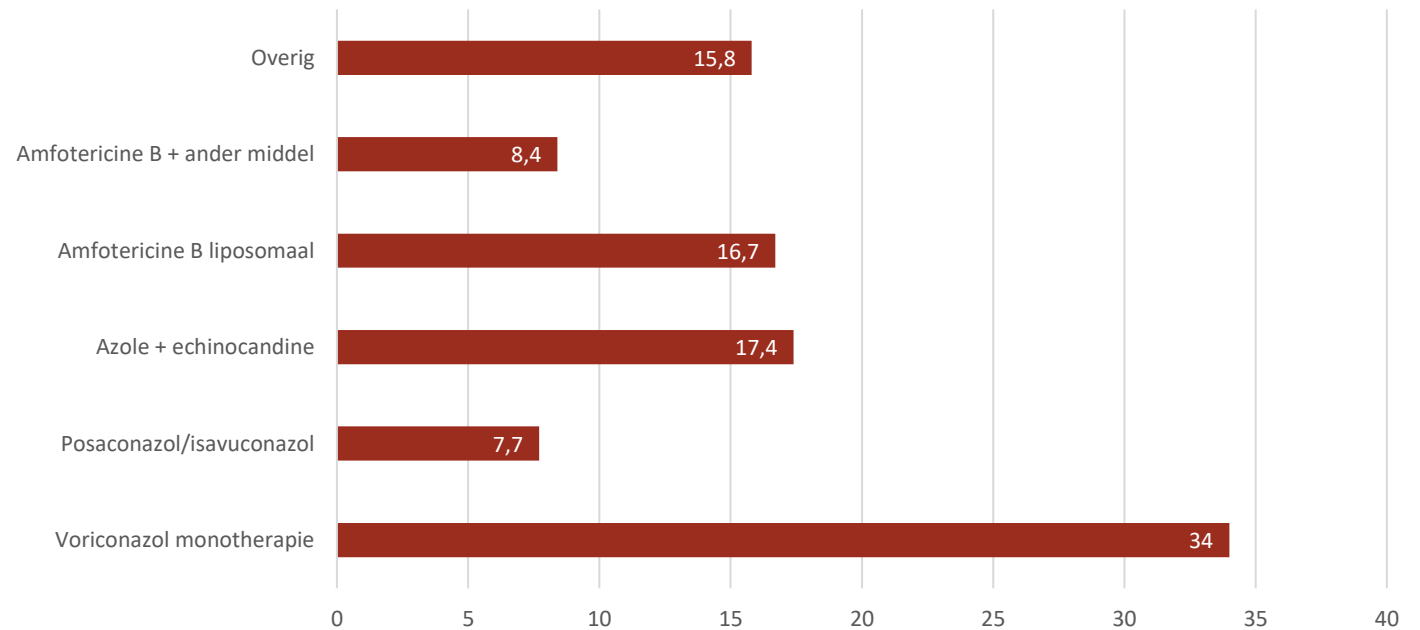
# Behandeling CAPA



# Gegevens behandeling

---

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





# Resistentie

---

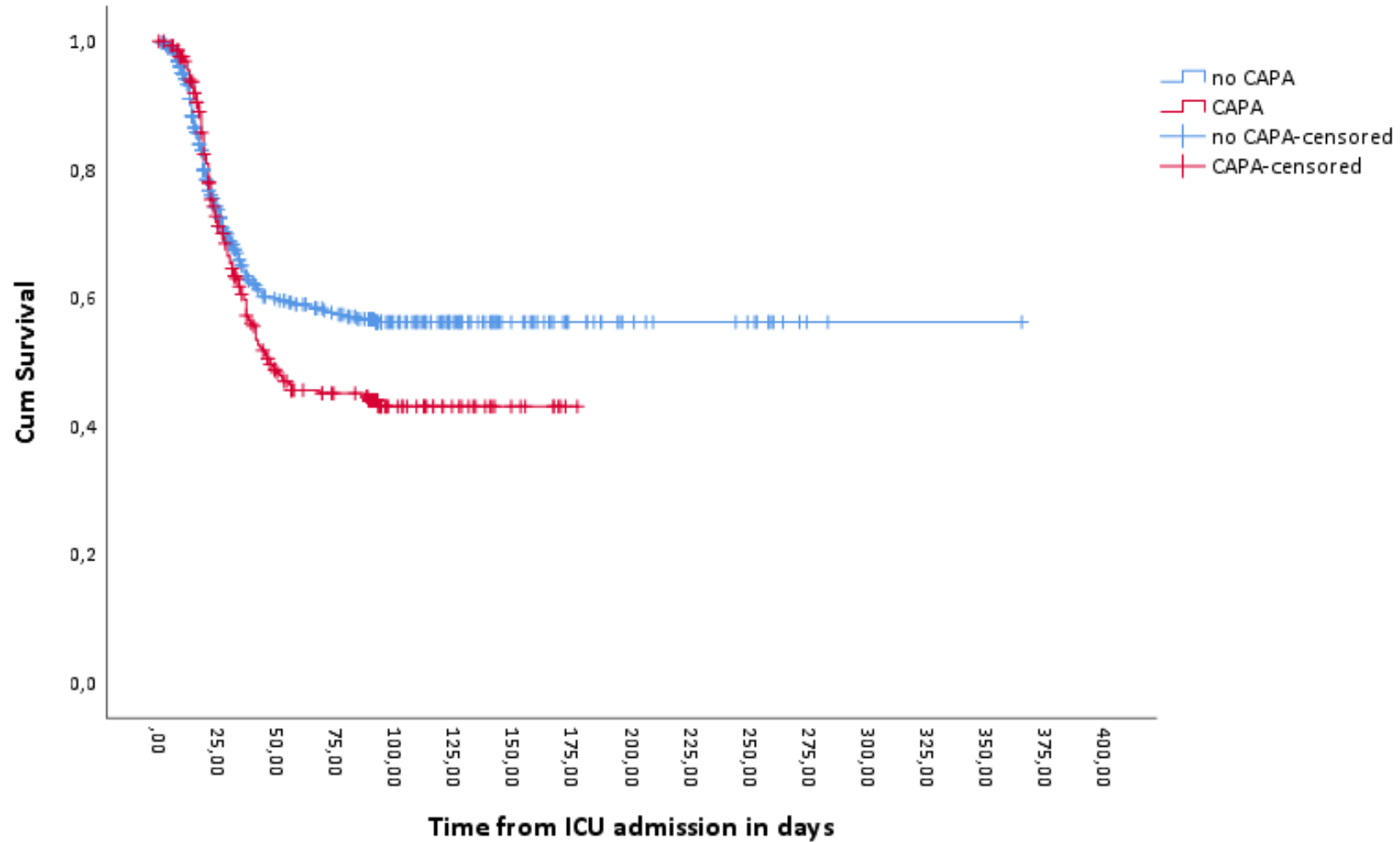
- Positieve kweek voor *Aspergillus spp* in 189 patiënten
  - 177 *Aspergillus fumigatus*
  - Resistentiebepaling uitgevoerd in 80/189 (42,3%)
  - Azole resistentie aangetoond bij 11/80 (13,8%)
- Bij 125 patiënten *Aspergillus* DNA aangetoond m.b.v. PCR
  - Resistentie in 29/125 (23,3%) te bepalen
  - 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

---

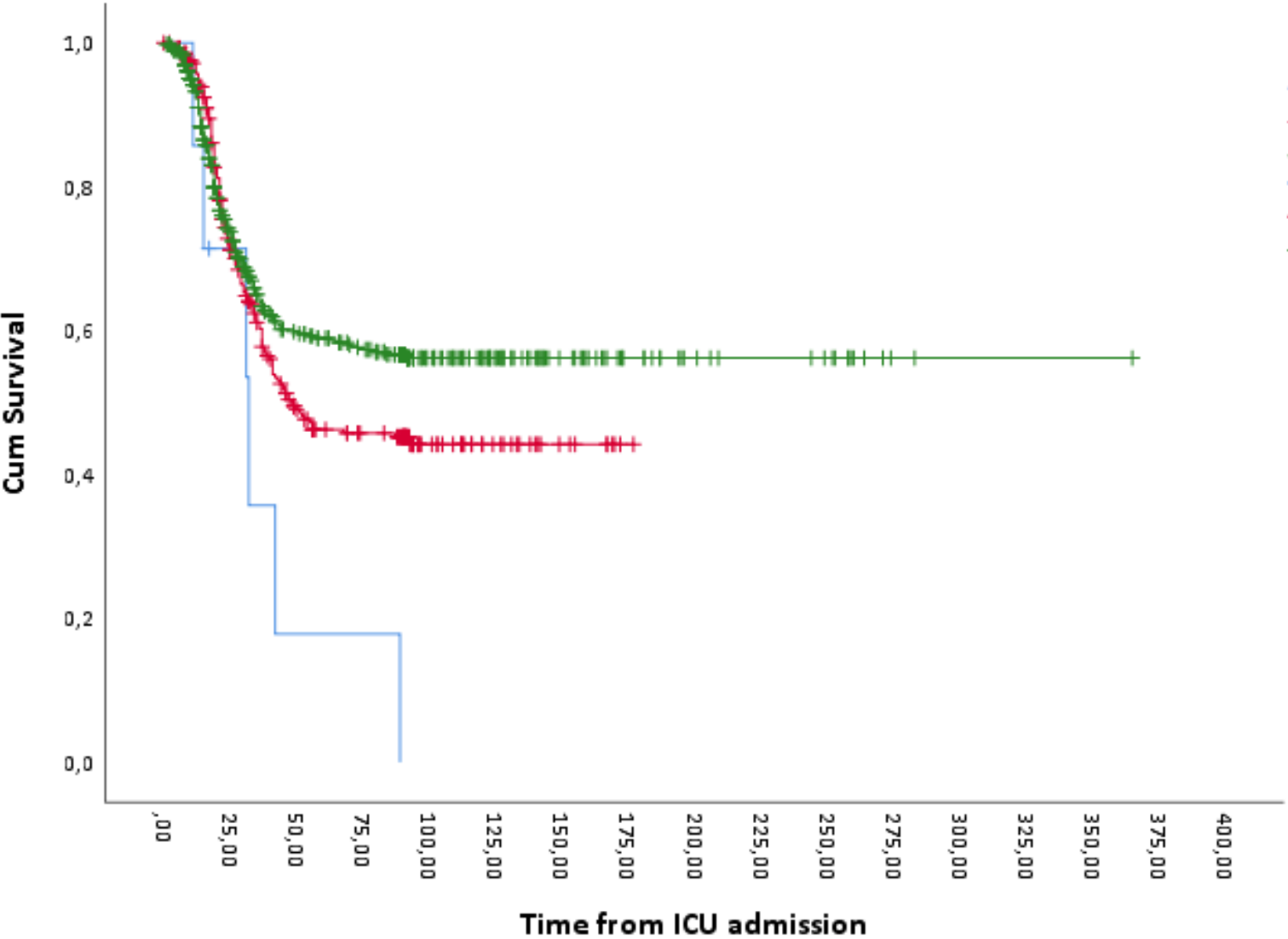
- Hogere 90-dagen mortaliteit in patiënten met CAPA 65,5% vs 53,7% ( $p=0,006$ )
- 192 van 295 patiënten met CAPA (65%) werd minimaal 3 dagen behandeld met antifungale therapie
  - Geen verschil in 30 en 90 dagen mortaliteit ongeacht classificering
- Opnameduur IC langer in patiënten met CAPA
  - Mediaan 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

# Screening zinvol?

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

# 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**