



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



Pilzinfektionen nach Lebertransplantation

Stephan Eschertzhuber

Frühjahrstagung der Sektion „Antimykotische Therapie“
der Paul Ehrlich-Gesellschaft

Bonn, 11. Mai 2019

Anästhesie und Intensivmedizin
LKH Hall in Tirol
Tirol-Kliniken GmbH

Transplantationsreferat West
Salzburg, Tirol, Vorarlberg, Südtirol
GÖG / ÖBIG

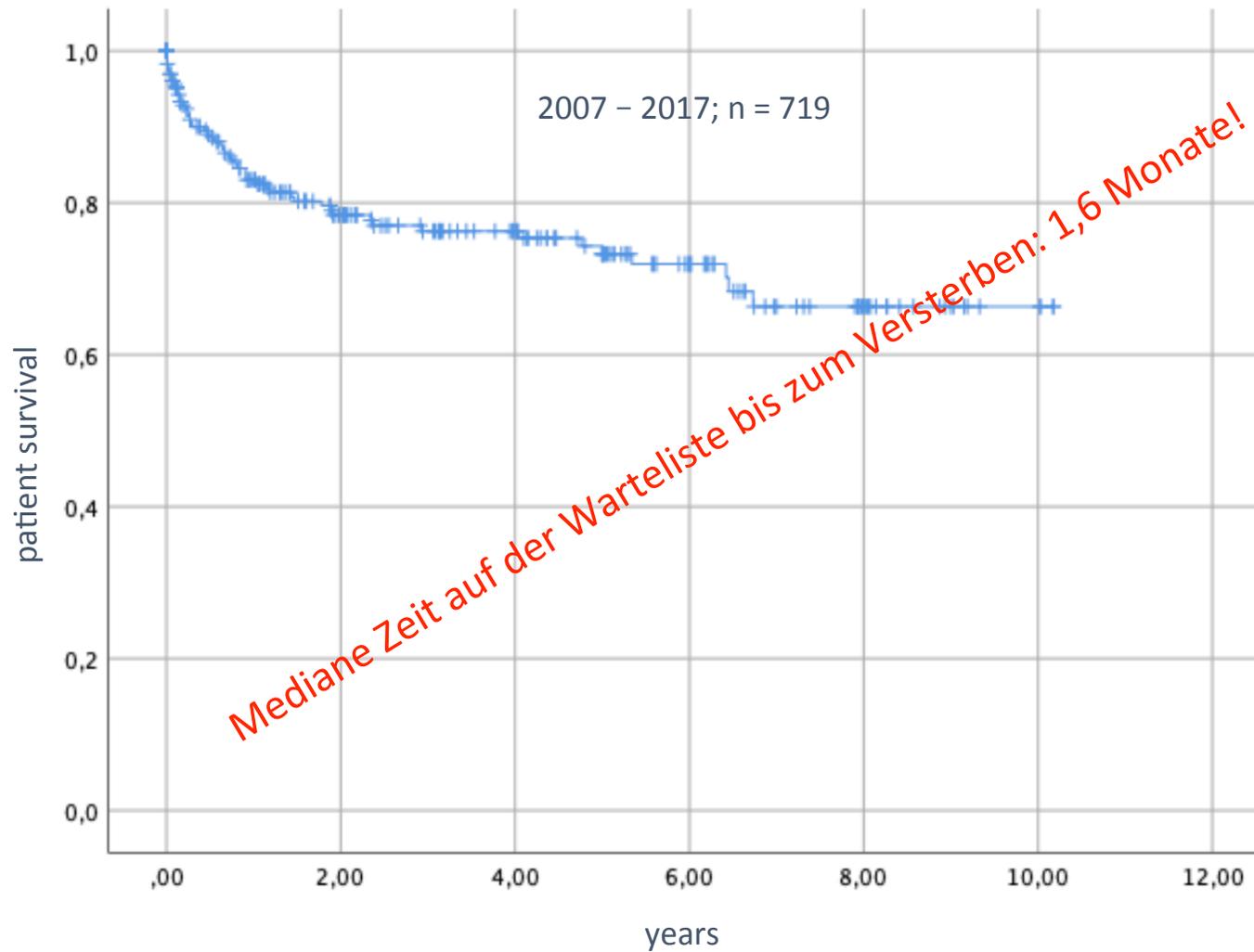
Lebertransplantationen

Anzahl der Lebertransplantationen (LTX)

- Eurotransplant 2018
 - 1.687 LTX
 - 12,4 TX PMP
 - Active waiting: 1.390
- Deutschland 2018
 - 818 LTX
 - 9,9 TX PMP
 - Active waiting: 820
- Österreich 2018
 - 182 LTX
 - 20,6 TX PMP
 - Active waiting: 87



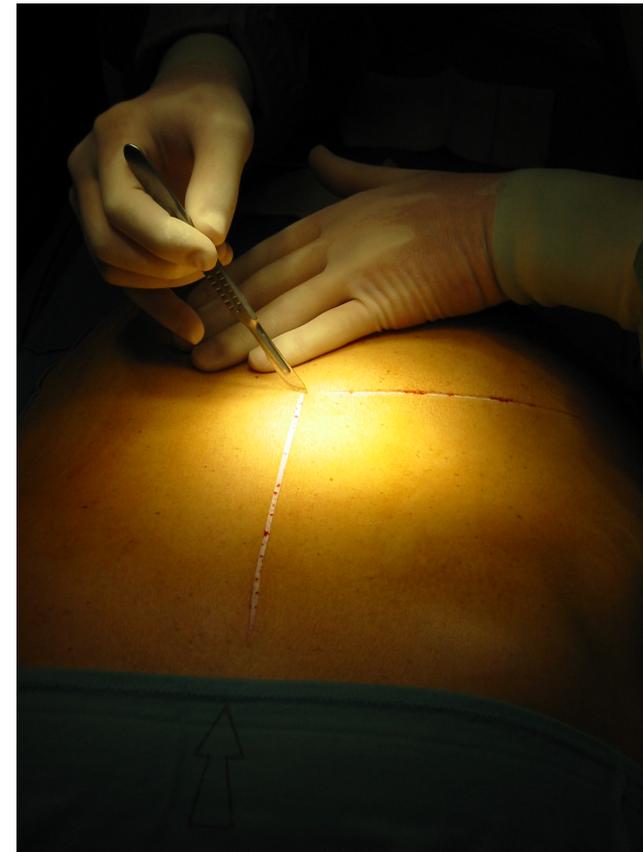
Outcome nach LTX



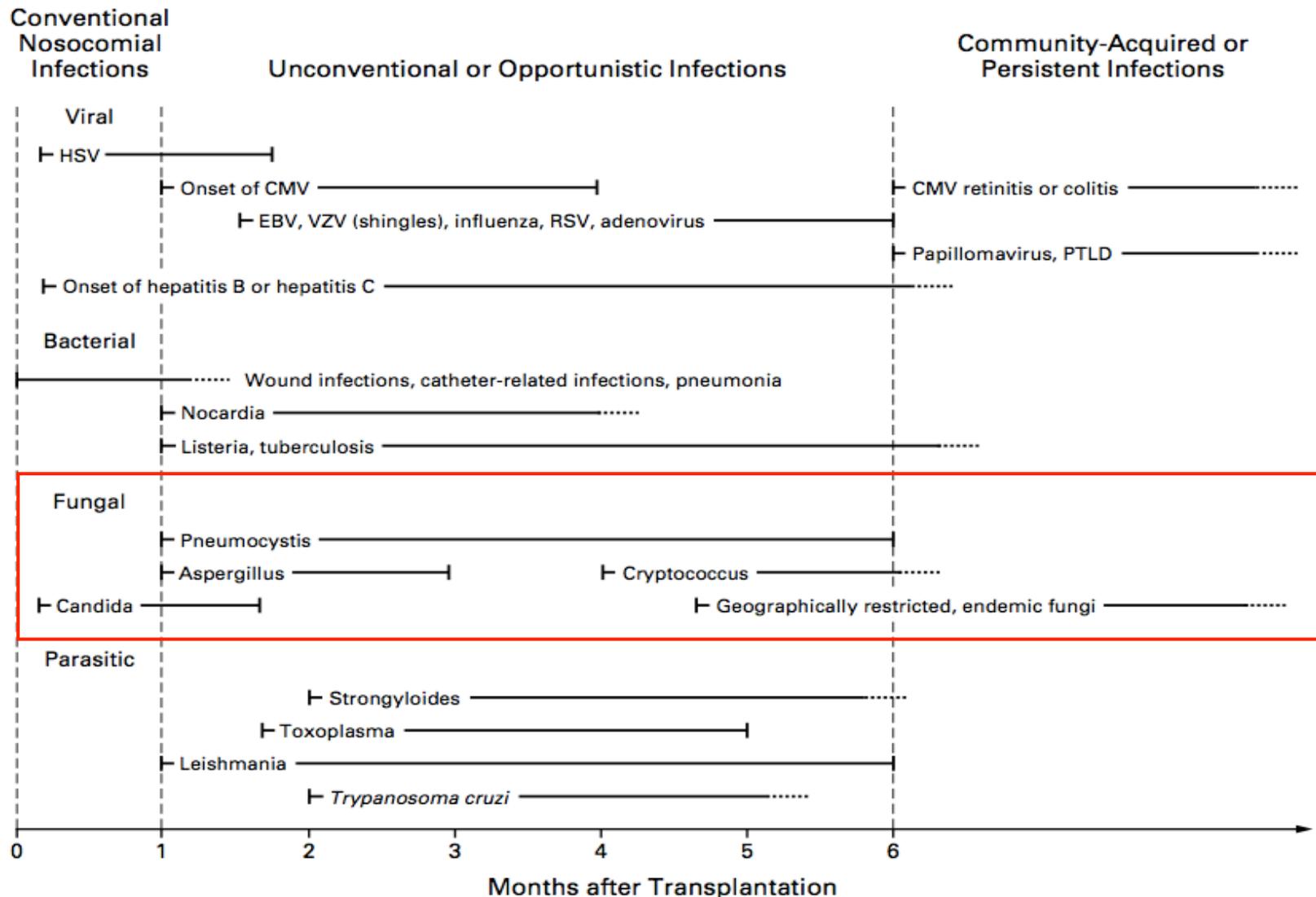
Infektionen nach Lebertransplantation

Infektionen nach LTX

- Erster Monat nach TX:
 - Opportunistische Infektionen
 - Donor derived infections
 - Surgical site infections (SSI)
- 2 – 12 Monat nach TX:
 - Opportunistische Infektionen
 - Community acquired infections
- > 12 Monate nach TX:
 - Seltene opportunistische Infektionen
 - Bsp.: TB, Cryptococcus, Nocardia, etc.



Infektionen nach Organtransplantationen



Donor derived fungal infections

Donor derived mycoses

- USA 2005 - 2011
- ca. 200.000 Transplantationen
- 31 nachgewiesene Mykosen durch Spender
- Inzidenz: 0,016 %

Infection Type	Donor Reports (n)	Recipients With Confirmed Transmission (n)	Recipient Deaths Attributable to Donor-Derived Infections (n)
Viruses*	166	48	16
Bacteria [†]	118	34	9
Fungi [‡]	75	31	10
Mycobacteria [§]	53	10	3
Parasites	35	22	7

Donor derived mycoses

- Österreich: 795 Organtransplantationen im Jahr 2018
- Keine vom Spender übertragene Pilzinfektion nachgewiesen
- Inzidenz der fungalen Kontaminationen: 0,0 bis 0,25 %

Ursachen für die Vigilanzmeldungen für die Jahre 2016–2018

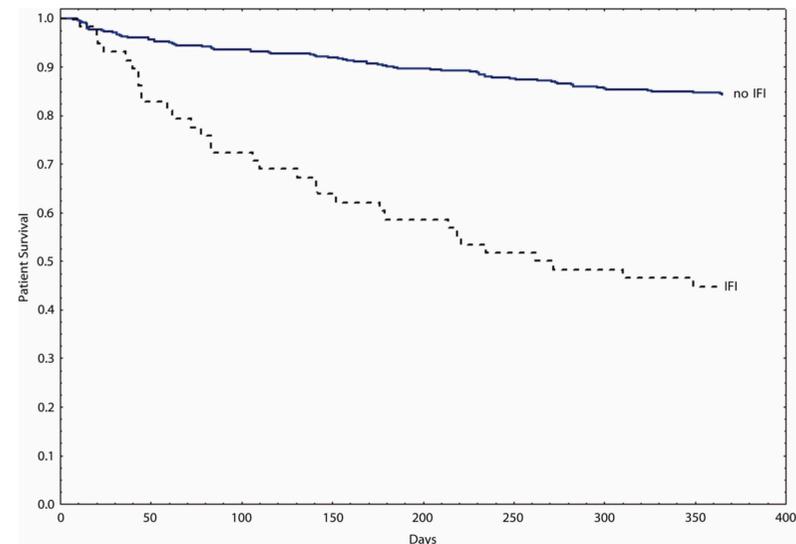
Verdacht auf	2016	2017	2018
bakterielle Verunreinigung der Perfusionslösung	6	2	2
Pilzbefall	2	1	0
bakterielle Kontamination	4	5	4
virale Kontamination	1	2	1
Verdacht auf Karzinom	6	7	12
Gendefekt	0	0	1
Summe	19	17	20

Quelle und Darstellung ÖBIG-Transplant

Mykosen nach Lebertransplantation

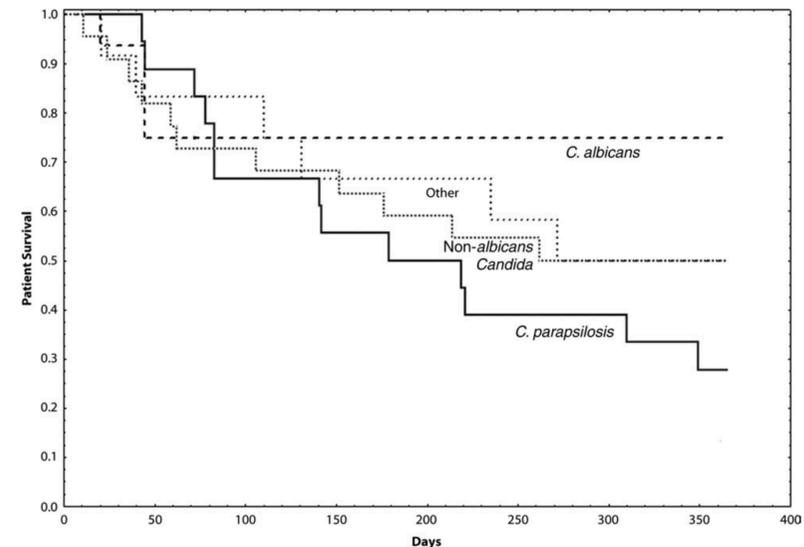
Inzidenz von Mykosen nach LTX

- Historische Inzidenz der IFI ohne Prophylaxe bis zu 42 %
- Aktuelle Inzidenz der IFI ca.10 %
- IFI
 - 55 % non-*albicans* *Candida* spp.
 - 23 % *C. parapsilosis*
- 1-Jahresüberleben IFI
 - *C. parapsilosis*: 28 %
 - Andere non-*albicans* *Candida* : 50 %
 - *C. albicans*: 75 %



Inzidenz von Mykosen nach LTX

- Historische Inzidenz der IFI ohne Prophylaxe bis zu 42 %
- Aktuelle Inzidenz der IFI ca.10 %
- IFI
 - 55 % non-*albicans* *Candida* spp.
 - 23 % *C. parapsilosis*
- 1-Jahresüberleben IFI
 - *C. parapsilosis*: 28 %
 - Andere non-*albicans* *Candida* : 50 %
 - *C. albicans*: 75 %



IFI nach Lebertransplantationen

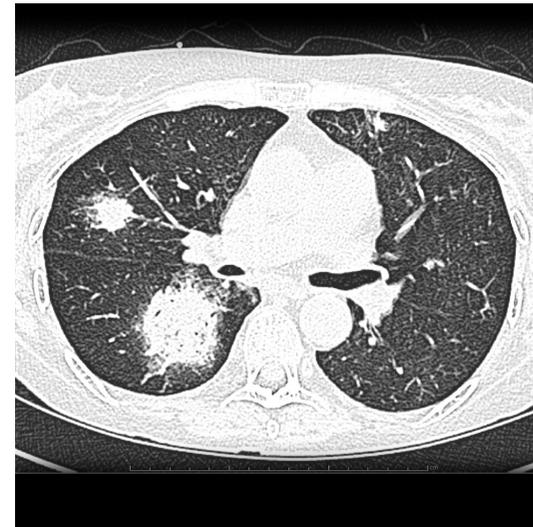
- Prä-MELD Ära (bis 2006): 43% IFI nach LTX
- MELD Ära (ab 2006): 2 – 20% IFI nach LTX
- Mortalität bei IFI nach LTX bis zu 67%
- Mortalität bei IA nach LTX bis zu 80%

- Auftreten der IFI:
 - 67% innerhalb des 1. Monats nach LTX
 - 81% innerhalb der ersten 3 Monate nach LTX
 - 91% innerhalb der ersten 6 Monate nach LTX

Schimmelpilzinfektionen nach LTX

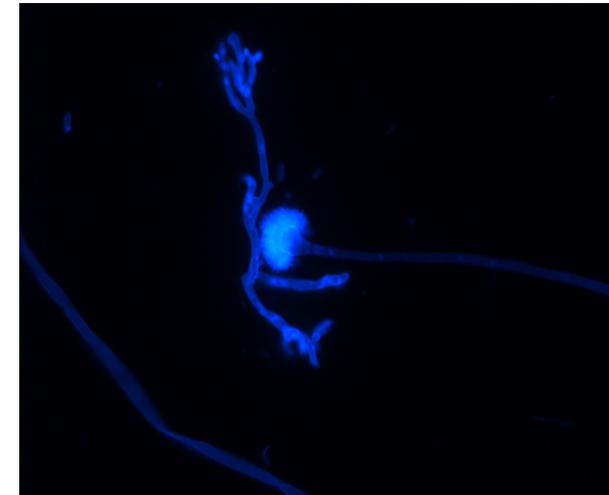
Schimmelpilzinfektionen nach LTX

- 15 % aller IFI *Aspergillus spp.*
- IFI in SOT (TRANSNET):
 - 1.208 proven or probable IFI
 - 227 *Aspergillus spp.*
 - 28 *Mucorales*
 - 11 *Scedosporium spp.*, 6 *Fusarium spp.*
- Auftreten von IMF
 - 30% nach 6 Monaten
 - 30% nach 2 Jahren
- 12 Wochen-Mortalität der IMF: 47,1%



Mucormycosis nach LTX

- Inzidenz abhängig von Eingriff und geographischer Lokalisation
- SOT: 0,4 % - 16 %
- HSCT: 0,1 % - 2,0 %
- Auftreten meist > 90 Tage post TX
- Früher onset bei LTX oder GvHD



Rare fungal infections - LTX

- Patientin, 69 a, LTX bei Fettleberzirrhose
- Impaired graft function => RE-LTX nach 40 d
- Empirische Therapie mit Fluconazol Tag 13 - 20
- Pkt. abd.: Nachweis von *C. krusei* => Echinocandin Tag 20 – 55

Kultur :

1. Enterococcus faecium

Kombinierte Resistenz gegenüber Vancomycin/Teicoplanin/Linezolid !

2. Pichia kudriazevii (Candida krusei)

Das Ergebnis der Anidulafungin-Sensibilitätstestung gilt auch für Caspofungin und Micafungin.

Antibiotikum	Nr.	1	2
Aminopenicillin		R	
Aminopen. + Clav.		R	
Piperac.-Tazobactam		R	
Imipenem		R	
Vancomycin		R	
Linezolid		R	
Amphotericin B			S
Fluconazol			R
Voriconazol			R
Teicoplanin		R	
Tigecyclin		S	
Anidulafungin			S

S = sensibel, I = intermediär, R = resistent

Rare fungal infections - LTX

sektion für hygiene und medizinische mikrobiologie

Medizinische Universität Innsbruck
Univ. Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Direktorin

BAKTERIOLOGIE

A-6020 Innsbruck, Schöpfstraße 41, 2.Stock
Telefon 0512/9003-70750, Fax 0512/9003-73750
hygiene-bakteriologie@i-med.ac.at, www2.i-med.ac.at/hygiene

Probenannahme	
Montag - Freitag	08:00 - 18:00 Uhr
Samstag	08:00 - 11:00 Uhr 16:00 - 17:00 Uhr
Sonn- und Feiertage	08:00 - 10:00 Uhr



Zertifiziert nach
ISO EN 9001-2008

DVR-Nr.: 0976059

Tilak	AZL / Pat.-ID. :
CHIRURGIE TRANSPLANT ICU	Patient :
	Vorname :
	geb. :
A 6020 Innsbruck	Krankenkasse :
	Material : Abstrich Bauch
Fax : 50422348 ()	Eingangsdatum : 09.03.2015
	Entnahmedatum : 09.03.2015

Teilbefund vom 11.03.2015	Lfd.-Nr. : 411667
----------------------------------	--------------------------

Untersuchungsauftrag : Kultur (aerob)

Pilzkultur : **Pilze gezüchtet, Spezies-/Resistenzbestimmung folgt**

Kultur :

1. Schimmelpilz

Material ungeeignet für anaerobe Kultur

Vielen Dank für Ihre Überweisung!

Begutachtet und freigegeben :


Dr. med. Mango Molica

Rare fungal infections - LTX

- Patientin, 69 a, LTX bei Fettleberzirrhose
- Impaired graft function => RE-LTX nach 40 d
- Empirische Therapie mit Fluconazol Tag 13 - 20
- Nachweis von *C. krusei* => Echinocandin Tag 20 – 55
- Liposomales AmB Tag 42 – 98

Rare fungal infections - LTX

sektion für hygiene und medizinische mikrobiologie

Medizinische Universität Innsbruck
Univ. Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Direktorin

BAKTERIOLOGIE
A-6020 Innsbruck, Schöpfstraße 41, 2.Stock
Telefon 0512/9003-70750, Fax 0512/9003-73750
hygiene-bakteriologie@i-med.ac.at, www2.i-med.ac.at/hygiene

Tilak
CHIRURGIE TRANSPLANT ICU

A 6020 Innsbruck

Fax : 50422348 ()

Teilbefund vom 11.03.2015

Untersuchungsauftrag : Kultur (aerob)

Pilzkultur : Pilze gezüchtet,Spe

Kultur :

1. Schimmelpilz

Material ungeeignet für anaerobe Kultur

Vielen Dank für Ihre Überweisung!

Begutachtet und freigegeben :


Dr. med. Mango Monica

Probenannahme
Montag - Freitag 08:00 - 18:00 Uhr



sektion für hygiene und medizinische mikrobiologie

Medizinische Universität Innsbruck
Univ. Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Direktorin

BAKTERIOLOGIE
A-6020 Innsbruck, Schöpfstraße 41, 2.Stock
Telefon 0512/9003-70750, Fax 0512/9003-73750
hygiene-bakteriologie@i-med.ac.at, www2.i-med.ac.at/hygiene

Tilak
CHIRURGIE TRANSPLANT ICU

A 6020 Innsbruck

Fax : 50422348 ()

Teilbefund vom 11.03.2015

Untersuchungsauftrag : Kultur (aerob)

Pilzkultur : Pilze gezüchtet,Spezies-/Resistenzbestimmung folgt

Kultur :

1. Fusarium proliferatum

Material ungeeignet für anaerobe Kultur

Vielen Dank für Ihre Überweisung!

Begutachtet und freigegeben :


Dr. med. Aigner Maria

Probenannahme	
Montag - Freitag	08:00 - 18:00 Uhr
Samstag	08:00 - 11:00 Uhr 16:00 - 17:00 Uhr
Sonn- und Feiertage	08:00 - 10:00 Uhr



Zertifiziert nach
ISO EN 9001-2008

DVR-Nr.: 0976059

AZL / Pat.-ID. :
Patient :
Vorname :
geb. :
Krankenkasse :
Material : **Abstrich Bauch**
Eingangsdatum : **09.03.2015**
Entnahmedatum : **09.03.2015**

Lfd.-Nr. : 411667

Rare fungal infections - LTX

- Patientin, 69 a, LTX bei Fettleberzirrhose
- Impaired graft function => RE-LTX nach 40 d
- Empirische Therapie mit Fluconazol Tag 13 - 20
- Nachweis von *C. krusei* => Echinocandin Tag 20 – 55
- Liposomales AmB Tag 42 – 98
- Voriconazol Tag 57 – 98

Rare fungal infections - LTX

- Patientin, 69 a, LTX bei Fettleberzirrhose
- Impaired graft function => RE-LTX nach 40 d

- Empirisch

Mikroskopie (Calcofluor-White) :

septiertes Pilzmyzel
Hefepilze nachgewiesen

- Nachweis

Pilzkultur :

positiv

Aspergillus-PCR :

negativ

Panfungale PCR :

Panfungale-PCR positiv

Sequenzierung :

nicht möglich (Sequenzqualität zu gering)

Aspergillus-AG (Galaktomannan) :

zu wenig Material

- Liposoma

Kultur :

1. Pichia kudriazevii (Candida krusei)

Das Ergebnis der Anidulafungin-Sensibilitätstestung gilt auch für Caspofungin und Micafungin.

2. Fusarium proliferatum

- Voriconazol

Antibiotikum	Nr.	1	2
Amphotericin B		S	S
Fluconazol		R	
Voriconazol		R	S
Posaconazol			R
Micafungin			R
Anidulafungin		S	

S = sensibel, I = intermediär, R = resistent

Rare fungal infections - LTX

- Patientin, 69 a, LTX bei Fettleberzirrhose
- Impaired graft function => RE-LTX nach 40 d
- Empirische Therapie mit Fluconazol Tag 13 - 20
- Nachweis von *C. krusei* => Echinocandin Tag 20 – 55
- Liposomales AmB Tag 42 – 98
- Voriconazol Tag 57 – 98
- Exitus letalis Tag 98

Risikofaktoren für Mykosen nach LTX

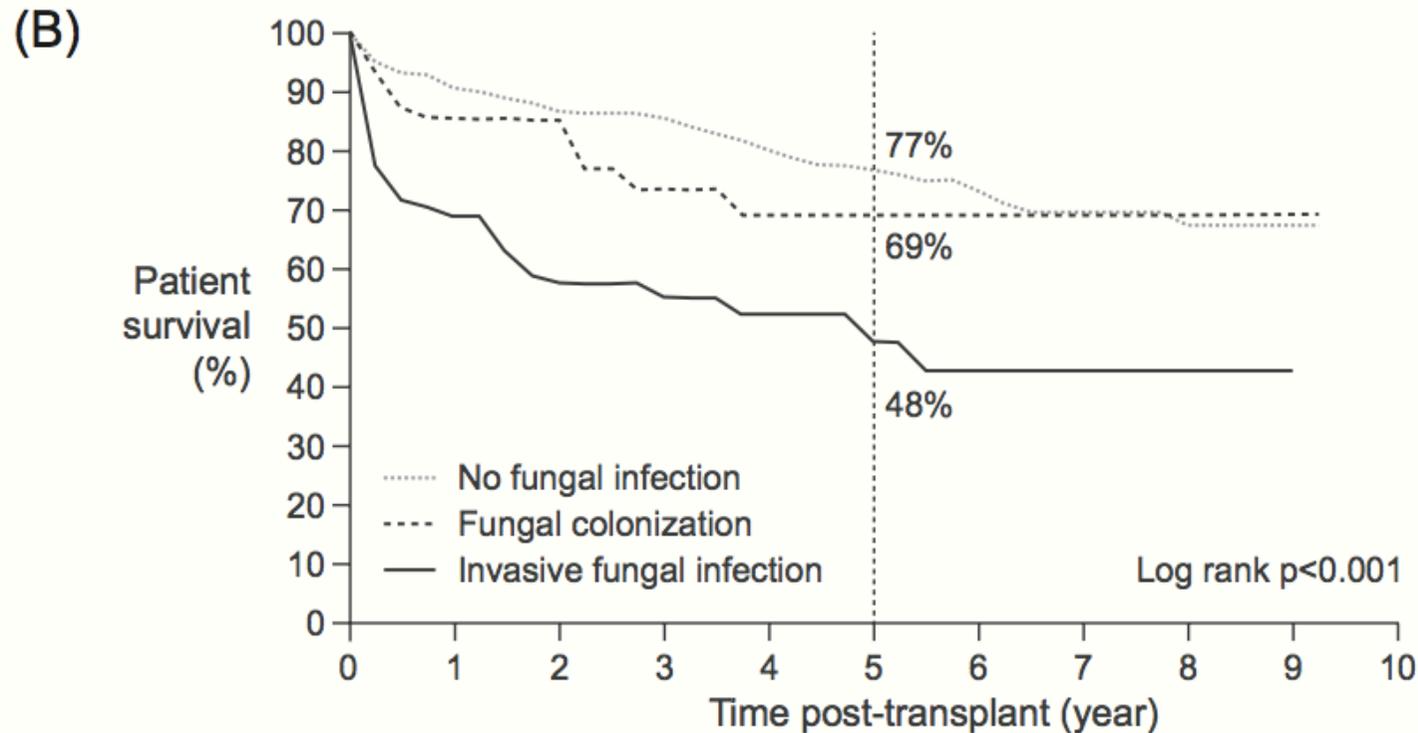
Risikofaktoren



Risikofaktoren

- Re-Transplantation
- Re-Laparotomie
- ≥ 40 Blutprodukte
- Impaired graft function
- Niereninsuffizienz, RRT
- Prä-Transplant ICU-Behandlung
- Prä-Transplant Antibiose
- Fungale Kolonisation

Risikofaktor Fungal Colonization



<i>N</i> (year)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
No fungal infection	468	421	340	269	202	139	102	61	32	12	0
Fungal colonization	49	41	33	21	13	10	7	3	2	1	0
Invasive fungal infection	68	47	35	24	14	10	7	3	3	1	0

Risikofaktoren

- Re-Transplantation
- Re-Laparotomie
- ≥ 40 Blutprodukte
- Impaired graft function
- Niereninsuffizienz, RRT
- Prä-Transplant ICU-Behandlung
- Prä-Transplant Antibiose
- Fungale Kolonisation
- Choledochojejunostomie
- SBP, CMV Infektionen
- Mehr als 6 g Kortison in den ersten 12 Wochen nach LTX
- MELD score $\geq 25 / 30$

Risikofaktor: MELD - Score

Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era

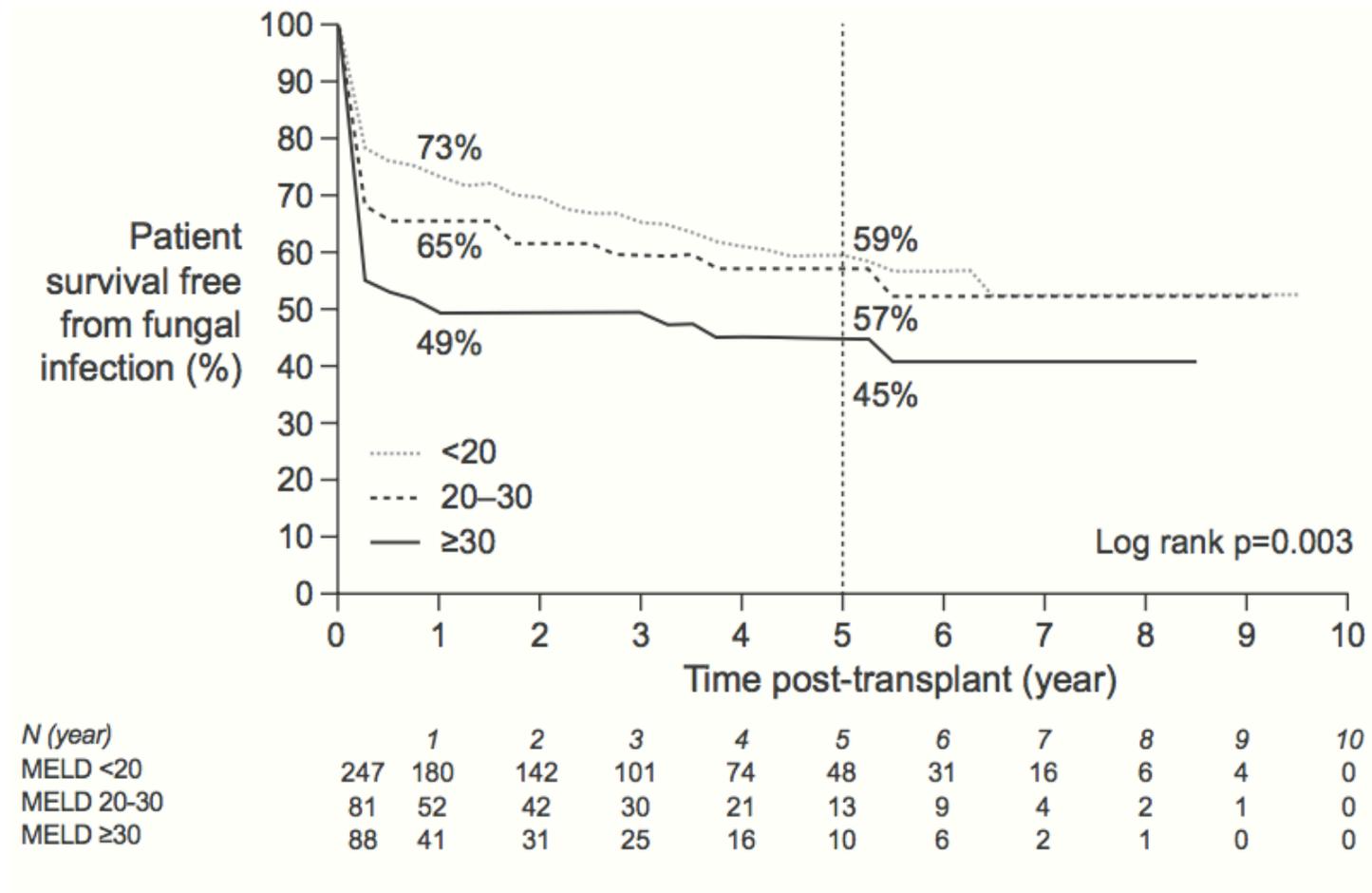
- Retrospektive, single center Studie
- 667 Lebertransplantationen, 1999 - 2005
- Antifungale Prophylaxe: 198 patients (29.4%)
- Follow-up (mean 43,6 Monate)
 - 263 Patienten (39.4%): Pilzinfektion
 - 187 Patienten (28.0%): probable or proven IFI

Risikofaktor: MELD - Score

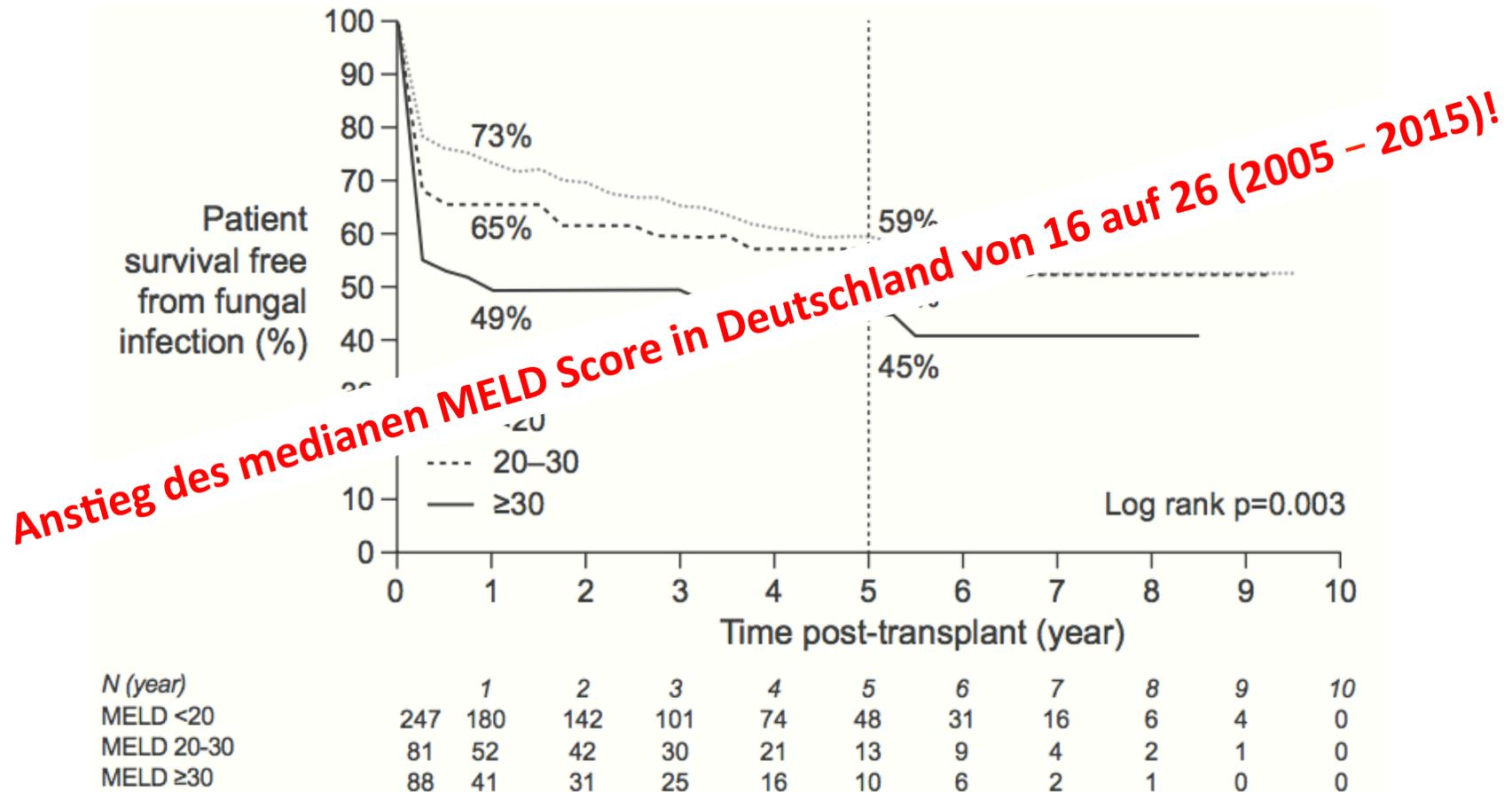
Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era

- MELD score 20–30 => 2,0-faches Risiko für Infektion
- MELD score > 30 => 4,3-faches Risiko für Infektion
- MELD score 20–30 => 2,1-faches Risiko für IFI
- MELD score > 30 => 3,1-faches Risiko für IFI

Risikofaktor: MELD - Score



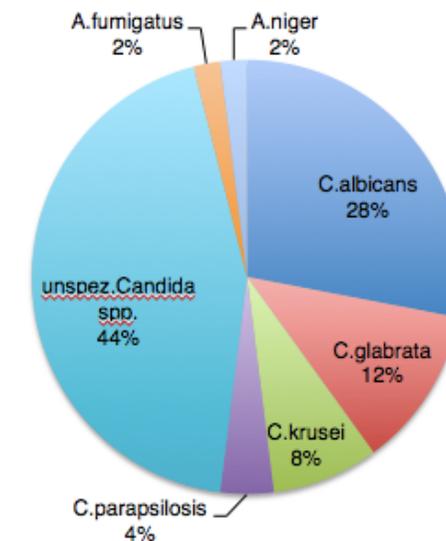
Risikofaktor: MELD - Score



Prophylaxe und Therapie

Antimykotische Prophylaxe

- LTX bei 386 erwachsenen Patienten, 2006 bis 2013
 - 335 (86,8%) aller Patienten zeigten weder eine Kolonisation noch eine invasive Infektion
 - 39 (10,1%) Patienten: IFI
 - 14 (36%) Pat. mit IFI: prim. Prophylaxe
 - 16 (4,1%) Patienten: IFI ohne RF
-
- MELD > 20 deutlich erhöhtes Risiko ($p < 0,02$)



Prophylaxe

- 30 % der LTX Zentren in US: universelle Prophylaxe
- Prophylaxe für 2 – 4 Wochen
- Echinocandin, Triazol oder AmB
- RCT: Fluconazol vs Caspofungin
 - Caspo n = 97; Fluco n = 98
 - 17 IFI (8,7%); 11 breakthrough IFIs; 6 IA
 - Kein Unterschied in der Inzidenz der IFI
 - Reduktion der breakthrough infections durch Caspo (2,1% versus 9,2%)
 - Geringere Rate von IA bei Caspo

Antimykotische Therapie nach LTX

Drug	Acute leukemia with neutropenia			Lung transplant recipients			Non-lung solid organ transplant recipients			Allogeneic stem cell recipients			Interactions		
	Pto	IA	IC	Pto	IA	IC	Pto	IA	IC	Pto	IA	IC	CsA	Tac	Sir
Anidulafungin	C4	C4	A3	C4	C4	A3	C4	C4	A3	C4	C4	A3	-	-	?
Amphotericin B, liposomal	C2	A1	A1	C4	A3	C4	A2	A3	C4	C4	A1	A3	++*	++*	++*
Amphotericin B, lipid complex	C4	C4	C4	C4	A4	C4	A2	A4	C4	C4	C4	C4	++*	++*	++*
Amphotericin B, aerosolized	B1 [‡]	C4	-	B2 [§]	C4	-	C4	C4	-	B1	C4	-	-	-	-
Caspofungin	C4	C2	A1	C4	C4	A1	A2	C4	A1	C4	C4	A3	+	+	+
Fluconazole	B1	E3	B1	B2	E3	B3	A1	E3	B3	A1 [¶]	E3	B1	+	+	+++
Itraconazole	B1	C2	C4	B2	C3	C4	A2	C3	C4	A2	C2	C4	+	++	+++
Micafungin	C4	C4	A1	C4	C4	A1	C4	C4	A1	A1	C4	A1	-	-	+
Posaconazole	A1	B3	C4	A3	B3	C4	B3	B3	C4	A1 [¶]	B3	C4	+	+	+++
Voriconazole	B2	A1	B3	A3	A1	B3	C4	A1	B3	B1	A1	B3	+	++	+++

Antimykotische Therapie nach LTX

- Herausforderungen
- Pharmakokinetik: Leberfunktion, RRT, Flüssigkeitsshifts
- Long-QT-Syndrome (hepat. Kardiomyopathie, Tac, Triazole)
- Diagnostik (Prophylaxe, fehlender host response, unspezifische Bildgebung, Mischinfektionen, Rejection...)
- Monitoring (TDM, mikrobiologische Verlaufsparemeter,...)

Recommendations

Recommendations

- University of Wisconsin - Key Practice Recommendations
- Liver transplant patients should be evaluated for risk of postoperative invasive fungal infection. (Class I, Level C)
- Liver transplant patients at high risk of invasive fungal infection should receive antifungal prophylaxis with either fluconazole or micafungin. (Fluconazole Class I, Level B; Micafungin Class IIb, Level C)
- Antifungal selection based on patient and microbiological factors may be reasonable. (Class IIb, Level C)

Recommendations

- TX-Zentrum Medizinische Universität Innsbruck
- Keine universielle Prophylaxe
- Prophylaxe: Fluconazol / Echinocandin iv für 7 – 14 d
- Indikation:
 - MELD > 20
 - Präoperative ICU-Therapie
 - Re-TX
 - RRT
 - Fulminate Hepatitis
 - Kolonisation





Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!
