Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Aspergillosen auf der ICU

PEG-Jahrestagung

2014

PD Dr. D. Wichmann
UKE - Hamburg

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Invasive Pilzinfektionen auf ICU

CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units

Bei 21% der Infektionen waren Pilze beteiligt (1995 = 17%)

Candida: 18,5%

Aspergillus: 1,4%

Andere: 0,8%

Vincent *JAMA* 200

Invasive Pilzinfektionen auf ICU

1995 EPIC-I Studie:

Bei 17% der Infektionen wurde Pilze als Erreger diagnostiziert

2009 EPIC-II Studie:

Bei 21% der Infektionen wurde Pilze als Erreger diagnostiziert

Vincent *JAMA* 200

Invasive Pilzinfektionen auf ICU

Clinical diagnoses and autopsy findings: Discrepancies in critically ill patients*

Eva Tejerina, MD, PhD; Andrés Esteban, MD, PhD; Pilar Ferr
José María Rodríguez-Barbero, MD; Federico Gordo, MD, Ph
José Aramburu, MD; Ángela Algaba, MD; Óscar Gonzalo Sal

834 obduzierte Patienten

Single Center, Madrid, Spanien

7,5% mit Klasse I Diagnosen

Table 3. Major discrepancies between clinical diagnoses and autopsy findings

Discrepant Autopsy Findings	N
Infectious disorders	
Pneumonia	23
Secondary peritonitis	12
Invasive aspergillosis	8
Pulmonary tuberculosis	3
Intra-abdominal abscess	3
Mediastinitis	2
Meningoencephalitis	2
Cardiovascular disorders	
Endocarditis	8
Myocardial infarction	8
Aortic dissection	3
Cardiac tamponade	2
Pulmonary disorders	
Pulmonary embolism	24
Aspiration pneumonitis	2
Gastrointestinal disorders	
Gastrointestinal hemorrhage	7
Mesenteric ischemia	6
Acute pancreatitis	5
Oncologic disorders	
Lymphangitis carcinomatosa	3
Lung cancer	2
Other	4

Tejerina *Crit Care Med* 20

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Pilzinfektionen haben die höchste Mortalität

Candida bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study*

Daniel H. Kett, MD; Elie Azoulay, MD, PhD; Pablo M. Echeverria, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM; and for the Extended Prevalence of Infection in the ICU Study (EPIC II) Group of Investigators

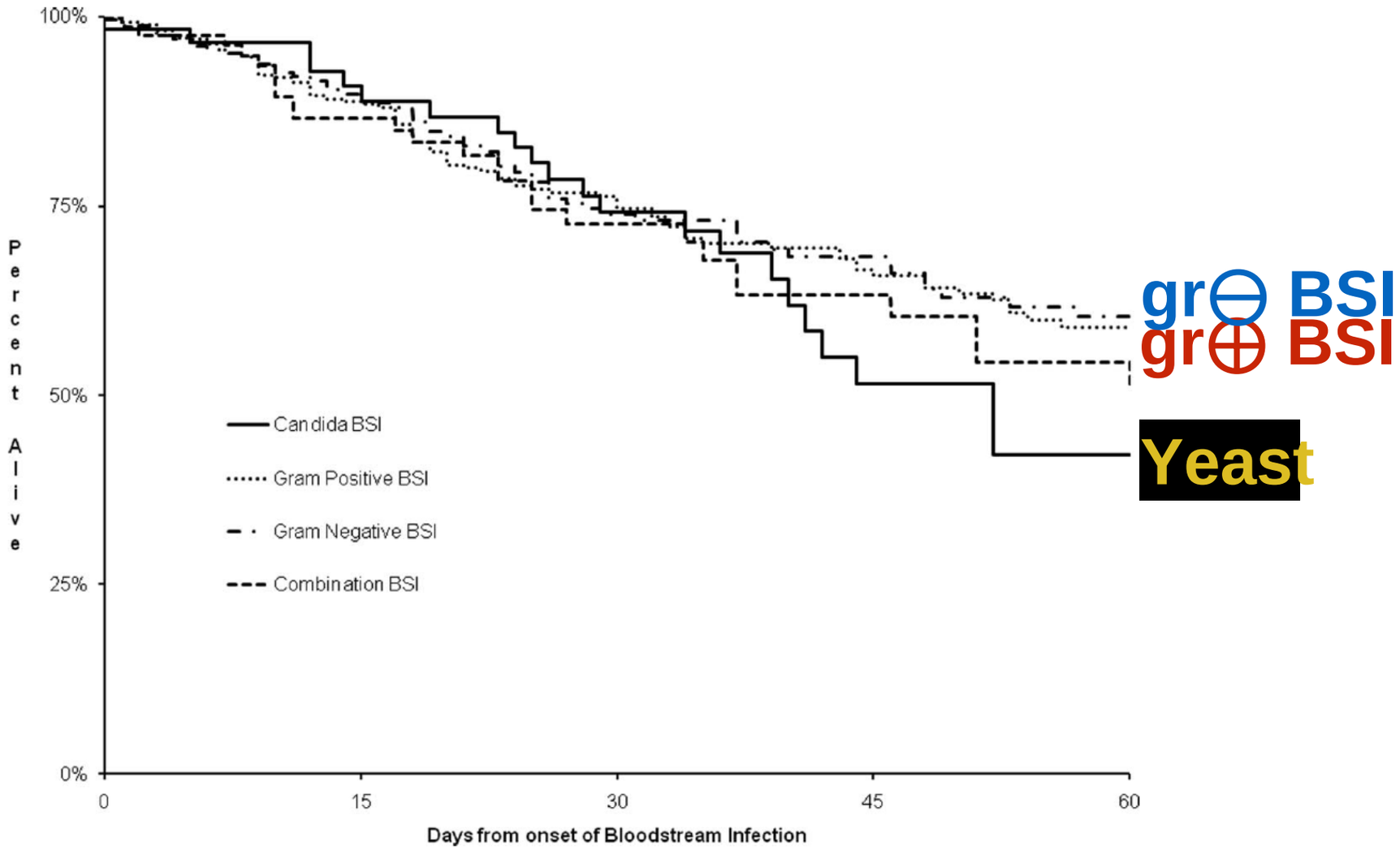


Figure 2. Kaplan-Meier survival for intensive care unit (*ICU*) survival. Patients with bloodstream infections (*BSIs*) were grouped by pathogen and censored at ICU discharge, death, or day 60.

Kett *Crit Care Med* 20

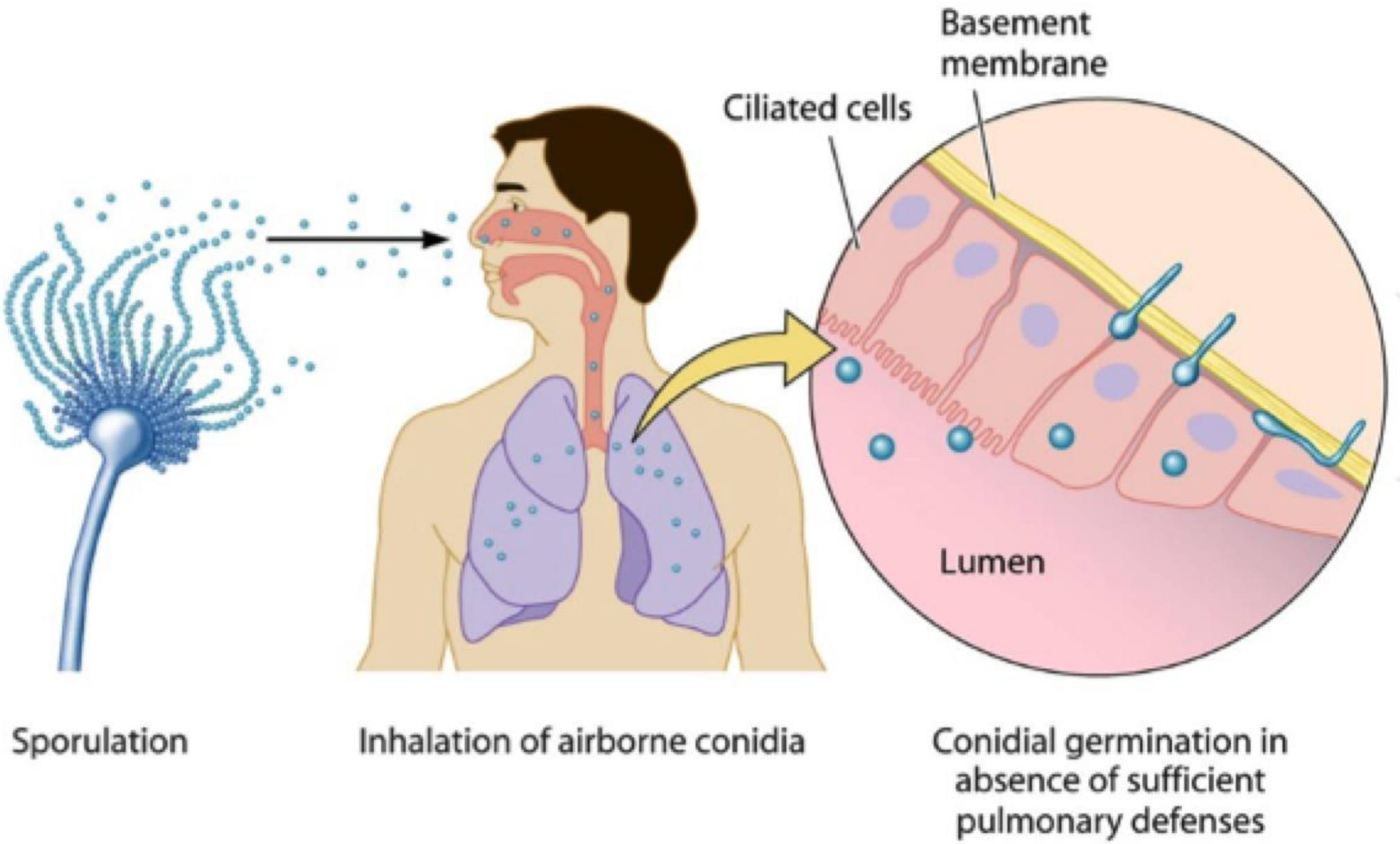
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Warum nehmen invasive Mykosen auf ICU zu?

- **steigende Anzahl immunsupprimierter Patienten**
- **medizinischer Fortschritt**
- **mehr intensivmedizinische Komplexbehandlungen**
- **Zunahme von Multimorbidität**
- **höhere Lebenserwartung**

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Pathogenese der Aspergillose



Dagenais *Clin Microbiol Rev* 2009

Durch Aspergillen verursachte Erkrankungen

Allergische bronchopulm. Aspergillose (ABPA)

Sinonasale Aspergillose

Aspergillom (Wachstum in präformierter Höhle)

Chronisch nekrotisierende Aspergillose

Aspergillen-Tracheobronchitis

Invasive pulmonale Aspergillose

Disseminierte invasive Aspergillose

Schweregrad

Invasive Aspergillosen - Klassische Risikofaktoren

- **prolongierte Neutropenie**
- **Transplantation (Lunge, HSCT, Herz, Leber, Niere)**
- **schwere Immunsuppression**

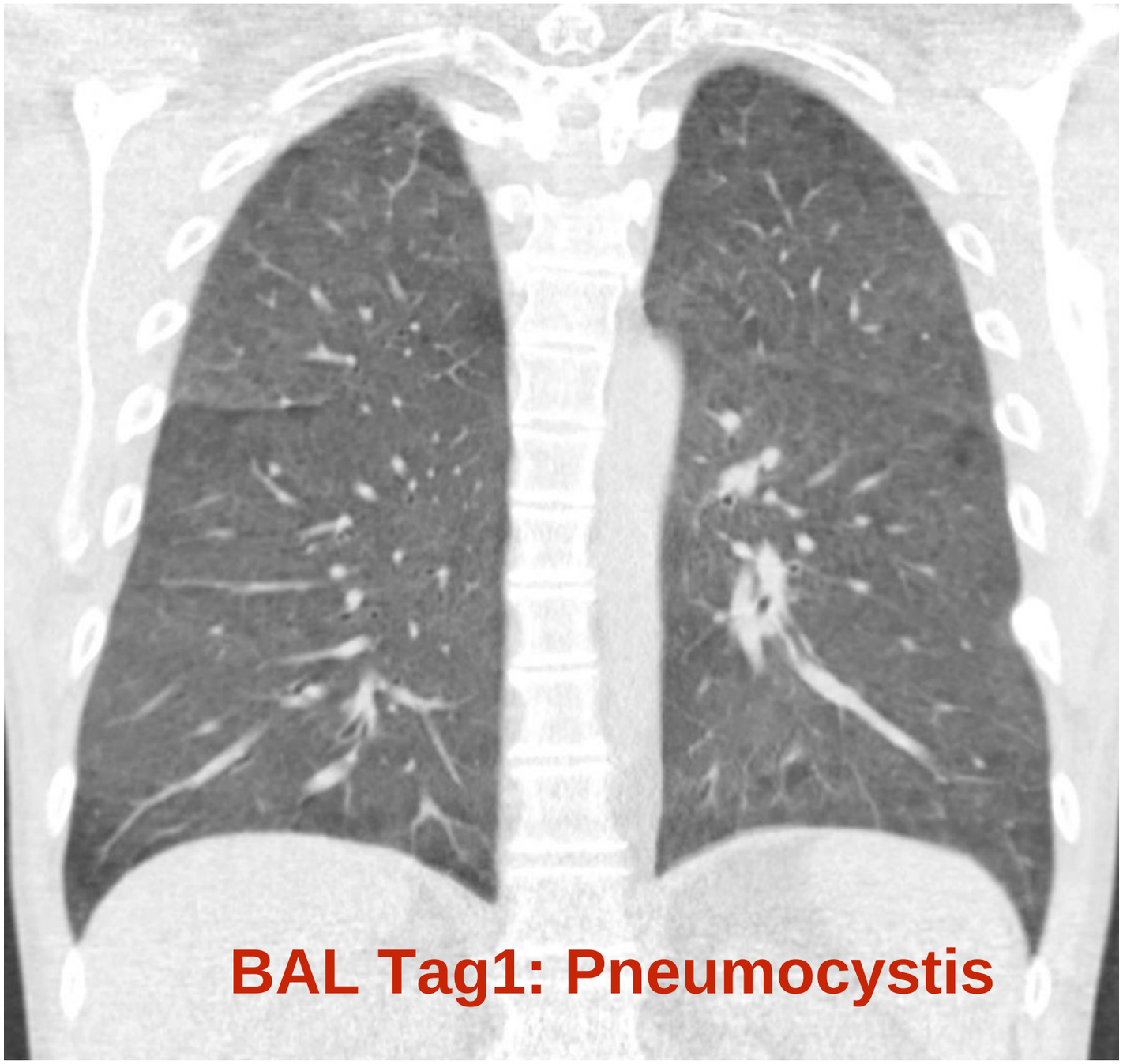
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Kasuistik

Alter/Geschlecht: 42 Jahre / männlich

Vorerkrankung/-medikation: Glomerulonephritis / Kortikoide + Everolimus

Symptome: unproduktiver Husten und Dyspnoe



BAL Tag1: Pneumocystis

Invasive Aspergillosen - Neue Risikofaktoren

Neue Risikopatienten:

TABLE 2. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITHOUT HEMATOLOGICAL MALIGNANCY WITH PROVEN OR PROBABLE IA

	All (*n* = 67)	COPD (*n* = 33)	Systemic Disease (*n* = 14)	Liver Cirrhosis (*n* = 3)	Solid Organ Transplants (*n* = 9)	Other (*n* = 8)
		69	60	55	51	73
SAPS II, mean	52	49	50	64	47	66
Predicted mortality, %	48	43	44	71	40	73
Observed mortality, %	91	85	93	100	100	100
Length of stay, d	21	23	18	13	22	14
Culture positive*	56/67	31/33	10/14	1/3	6/9	8/8
Asp Ag** Positive*	27/51	12/25	7/11	0/0	4/9	4/6
Autopsy positive*	27/41	12/19	6/9	3/3	3/6	3/4

* Tested positive/tested.
** Serum aspergillus antigen (galactomannan assay by means of ELISA).

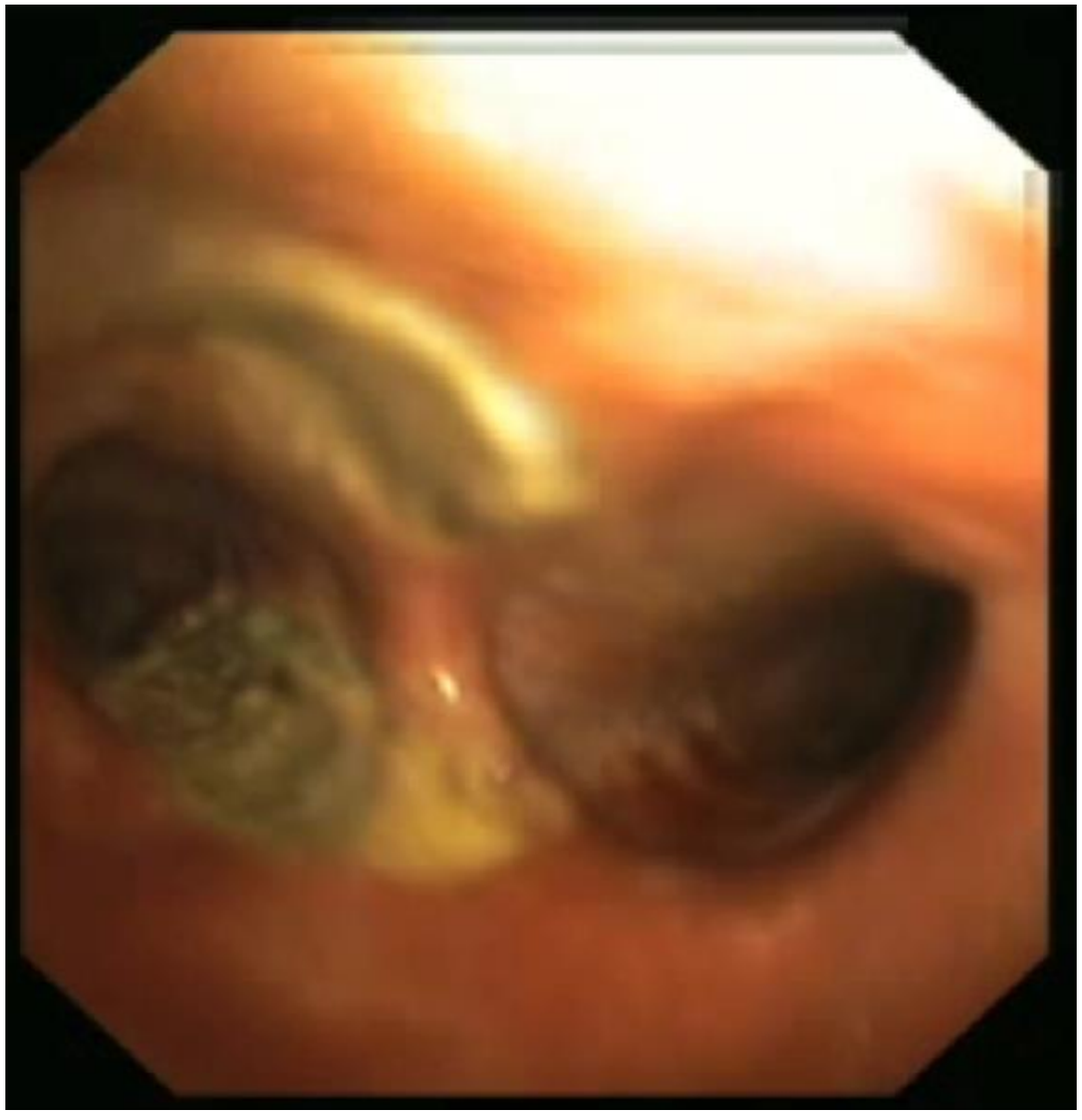
Meerssemann *Am J Resp Crit Care Me*

Das diagnostische Dilemma

Kolonkarzinom oder Divertikulitis

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

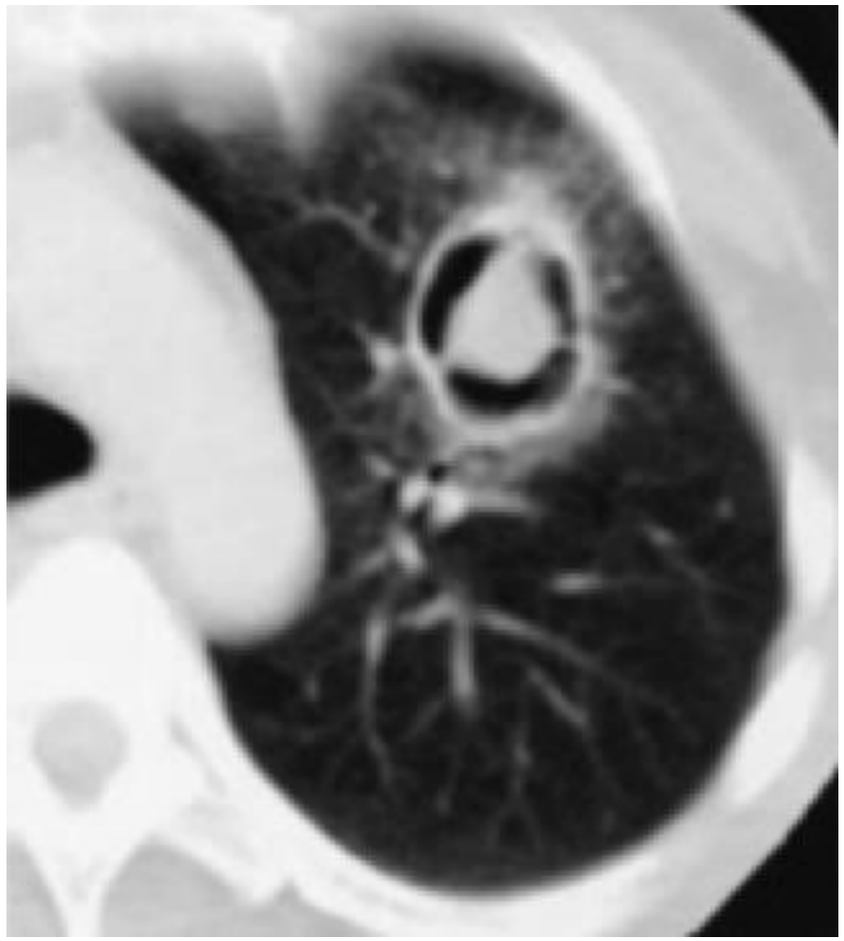
Makroskopische Kriterien



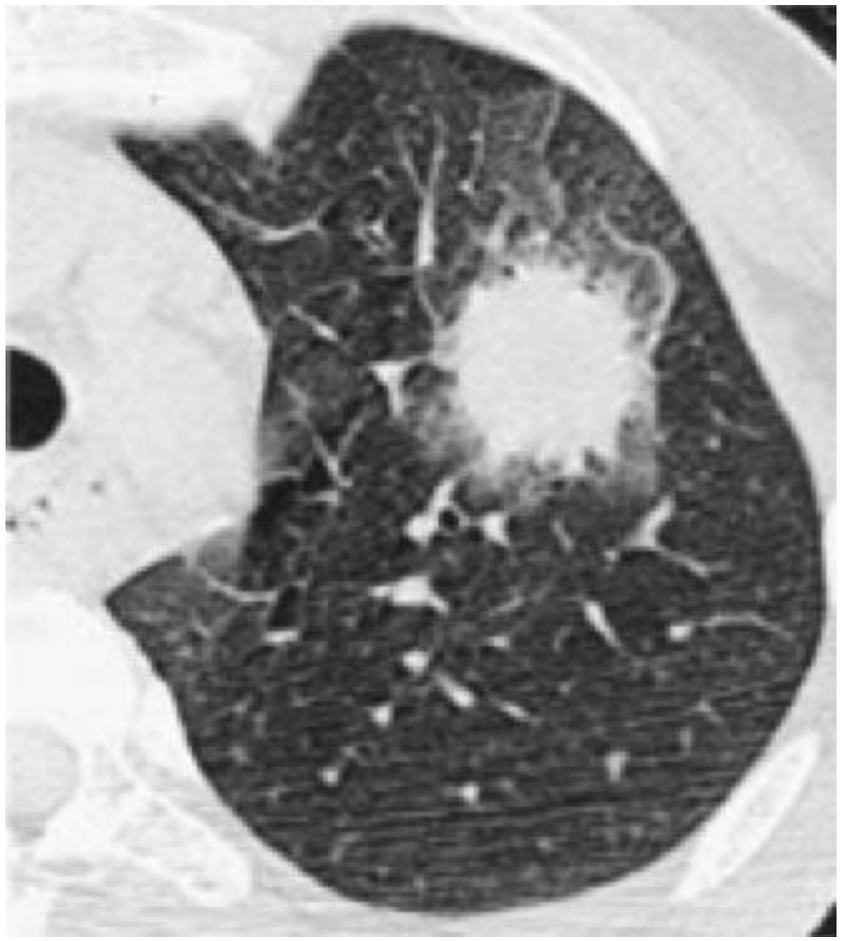
Bronchoskopische Darstellung eines *Aspergillus niger*-Befalls

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Radiologische Kriterien



Halo-sign



Air-crescent-sign

Caillot *Clin Oncol* 20

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

„Serologische“ Kriterien

Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid
A Tool for Diagnosing Aspergillosis in Intensive Care Unit Patients

Wouter Meersseman[1], Katrien Lagrou[2], Johan Maertens[3], Alexander Wilmer[1], Greet Hermans[1], Steven Vanderschueren[1], Isabel Spriet[4], Eric Verbeken[5], and Eric Van Wijngaerden[1]

[1]Medical Intensive Care Unit and Infectious Diseases Unit, Department of General Internal Medicine; [2]Department of Medical Diagnostic Sciences; [3]Department of Hematology, [4]Department of Pharmacy; and [5]Department of Pathology, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium

Sensitivität in BAL: 88%

Spezifität in BAL: 87%

Sensitivität im Serum: 42%

Meerssemann *Am J Resp Crit Care Med*

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf **Klinisch-Diagnostischer Algorithmus**

A Clinical Algorithm to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients

Stijn I. Blot[1], Fabio Silvio Taccone[2], Anne-Marie Van den Abeele[3], Pierre Bulpa[4], Wouter Meersseman[5], Nele Brusselaers[1], George Dimopoulos[6], José A. Paiva[7], Benoit Misset[8], Jordi Rello[9], Koenraad Vandewoude[1], Dirk Vogelaers[1], and the *Asp*ICU Study Investigators*

Alternative clinical algorithm

Proven invasive pulmonary aspergillosis
  Idem EORTC/MSG criteria
Putative invasive pulmonary aspergillosis (all four criteria must be met)
  1. *Aspergillus*-positive lower respiratory tract specimen culture (= entry criterion)
  2. Compatible signs and symptoms (one of the following)
    - Fever refractory to at least 3 d of appropriate antibiotic therapy
    - Recrudescent fever after a period of defervescence of at least 48 h while still on antibiotics and without other apparent cause
    - Pleuritic chest pain
    - Pleuritic rub
    - Dyspnea
    - Hemoptysis
    - Worsening respiratory insufficiency in spite of appropriate antibiotic therapy and ventilatory support
  3. Abnormal medical imaging by portable chest X-ray or CT scan of the lungs
  4. Either 4a or 4b
    4a. Host risk factors (one of the following conditions)
      - Neutropenia (absolute neutrophil count $<500/mm^3$) preceding or at the time of ICU admission
      - Underlying hematological or oncological malignancy treated with cytotoxic agents
      - Glucocorticoid treatment (prednisone equivalent, >20 mg/d)
      - Congenital or acquired immunodeficiency
    4b. Semiquantitative *Aspergillus*-positive culture of BAL fluid (+ or ++), without bacterial growth together with a positive cytological smear showing branching hyphae
Aspergillus respiratory tract colonization
  When ⩾1 criterion necessary for a diagnosis of putative IPA is not met, the case is classified as *Aspergillus* colonization.

Definition of abbreviations: BAL = bronchoalveolar lavage; CT = computed tomography; EORTC/MSG = European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group; ICU = intensive care unit.

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinisch-Therapeutischer Algorithmus

Aspergillennachweis im Trachealsekret

↓

CT-Thorax **Bronchoskopie** **Galactomannan in BAL**

↓

Positiver Befund oder schwere Immunsuppression

↓

Antimykotische Therapie

Metschke *Intensiv-News* 2

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Risikofaktoren Invasiver Schimmelpilzinfektionen

Research

Open Access

Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome

José Garnacho-Montero[1], Rosario Amaya-Villar[2], Carlos Ortiz-Leyba[3], Cristóbal León[4], Francisco Álvarez-Lerma[5], Juan Nolla-Salas[6], José R Iruretagoyena[7] and Fernando Barcenilla[8]

- **36 von 1765 Patienten hatten *Aspergillus spp.* im Trachealsekret**
- **Hospitalmortalität verglichen mit nicht-kolonisierten Patienten 64% versus 33%**
- **Risikofaktoren: Steroidmedikation, COPD**

Garnacho-Montero *Crit Care* 20

Risikofaktoren Invasiver Schimmelpilzinfektionen

Prospektive Multi Center Studie

- **23 Italienische Krankenhäuser**
- **2009-2011**
- **„probable" und „proven“ Fälle**

	hämatologische Patienten *n* =113	**nicht-hämatologische Patienten *n* =119**
Hauptrisikofaktor	Neutropenie (89,4%)	Steroidtherapie (52,9%)
Häufigster Erreger	*A. fumigatus (53,6%)*	*A. fumigatus (76,1%)*
Häufigste Lokalisation	Pulmonal (83,2%)	Pulmonal (74,8%)
Agens mit höchster Mortalität	Mucormycose (57,1%)	Mucormycose (77,8%)
Gesamtmortalität	44,2 %	35,2 %

Montagna *Infection* 20

Antimykotische Alternativen

Amphotericin B (AmB)
Liposomales AmB
Abelect

Azole
Fluconazol (FCZ)
Itraconazol (ICZ)
Voriconazol (VCZ)
Posaconazol (PCZ)

Echinocandine
Caspofungin
Anidulafungin
Micafungin

Echinocandine
Flucytosin

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Therapieempfehlungen DGHO

Substanz	Empfehlungsgrad
First-line treatment	
Voriconazol	A-I
liposomal AmB	A-II
Caspofungin	C-II
Micafungin	C-II
ABCL	C-III
Anidulafingin + Voriconazol	C-III
D-AmB	E-III
Second-line treatment	
Voriconazol	B-II
Caspofungin	B-II
Posaconazol	B-II
liposomal AmB	B-II
ABCL	B-II
Micafungin	C-III
Voriconazol + Caspofungin	C-III

Mousset DGHO-Empfehlung *Ann Hematol* 2014

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Azole

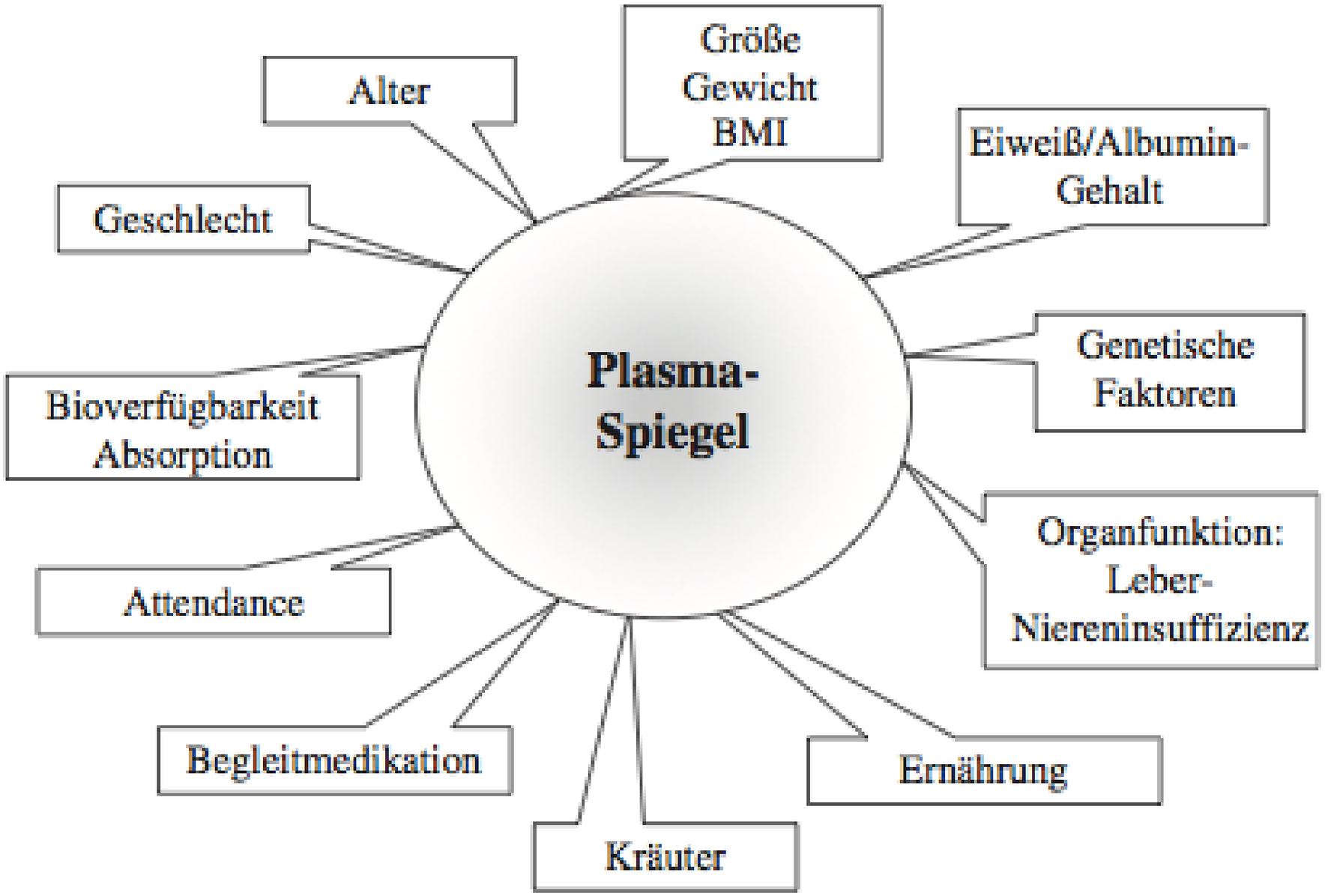
	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol
Spektrum	*C. albicans, C. tropicalis (+/-) C. glabrata* KEIN *C. krusei* KEIN *Aspergillus*	Wie Fluconazol plus *Aspergillus*	Candidaspezies (KEIN *C. paraspilosis*) *Aspergillus* *Fusarien* KEINE *Zygomykosen*	Candidaspezies *Aspergillus* *Fusarien* *Zygomykosen*
Galenik	- Tablette (>90%) - i.v.	- Kapsel (6-25%) - Suspension (20-60%) - i.v.	- Tablette (>90%) - Suspension - i.v. (Cyclodextrin)	- Suspension
Standarddosis	1 x 400 mg *1	i.v. 1 x 200mg *1 oral 2 x 200mg *1	i.v. 2 x 4mg/kg *2 oral 2 x 200-300mg	4 x 200 mg oder 2 x 400 mg
Metabolismus	renal (>80%)	hepatisch - CYP3A4 (Inhibition +)	hepatisch - CYP3A4 (Inhibition ++) - CYP2C19 (Inhibition +)	faecal (>80%) - CYP3A4 (Inhibition ++)
Serum HWZ (h)	24	24-30	6-24	8-24
ZNS-Penetration	++	-	++	?
Nebenwirkung	Lebertoxizität	Lebertoxizität Diarhoe	Lebertoxizität Neuro. Symptome Exanthem	Lebertoxizität Fieber
Interaktionen	Cyclosporin A⬆ Tacrolimus⬆ Everolimus ⬆	Cyclosporin A⬆ Tacrolimus⬆ Everolimus ⬆	Cyclosporin A⬆ Tacrolimus⬆ Everolimus ⬆	Cyclosporin A⬆ Tacrolimus⬆ Everolimus ⬆ ⬇ PPI / MCP

*1 Tag 1: doppelte loadingdose

*2 Tag 1: 2x6mg/kg loadingdose

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Einflussgrößen für den VCZ-Plasmaspiegel



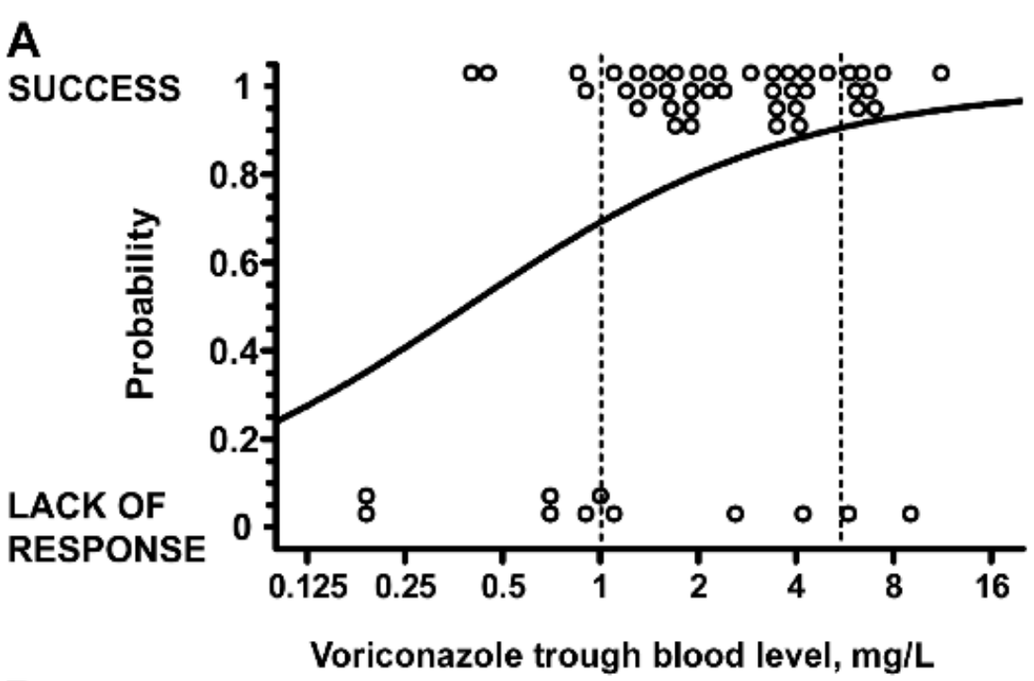
Heinz *J Lab Med* 201

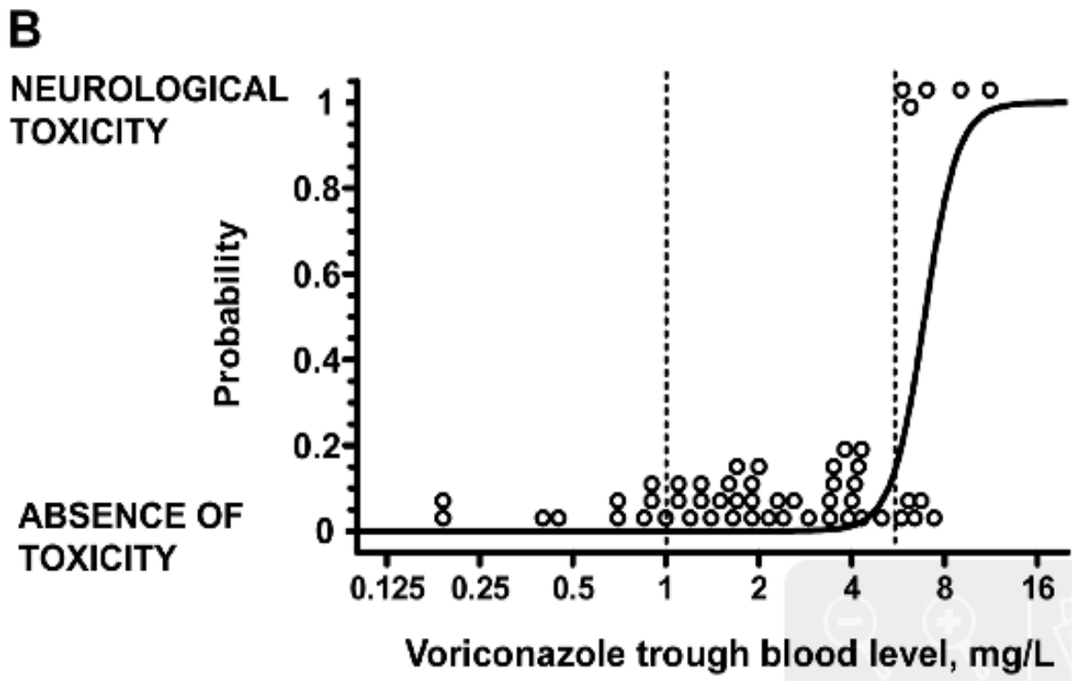
Abschätzung der Nebenwirkungen

Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Invasive Mycoses Improves Efficacy and Safety Outcomes

Andres Pascual,[1] Thierry Calandra,[1] Saskia Bolay,[1] Thierry Buclin,[2] Jacques Bille,[3] and Oscar Marchetti[1]

[1]Infectious Diseases Service, [2]Division of Clinical Pharmacology, and [3]Institute of Microbiology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland





Pascual *Clin Inf Dis* 20

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

MAJOR ARTICLE

The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial

Wan Beom Park,[1] Nak-Hyun Kim,[1] Kye-Hyung Kim,[1,a] Seung Hwan Lee,[2] Won-Seok Nam,[2] Seo Hyun Yoon,[2] Kyoung-Ho Song,[1] Pyoeng Gyun Choe,[1] Nam Joong Kim,[1] In-Jin Jang,[2] Myoung-don Oh,[1] and Kyung-Sang Yu[2]

[1]Department of Internal Medicine, and [2]Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea

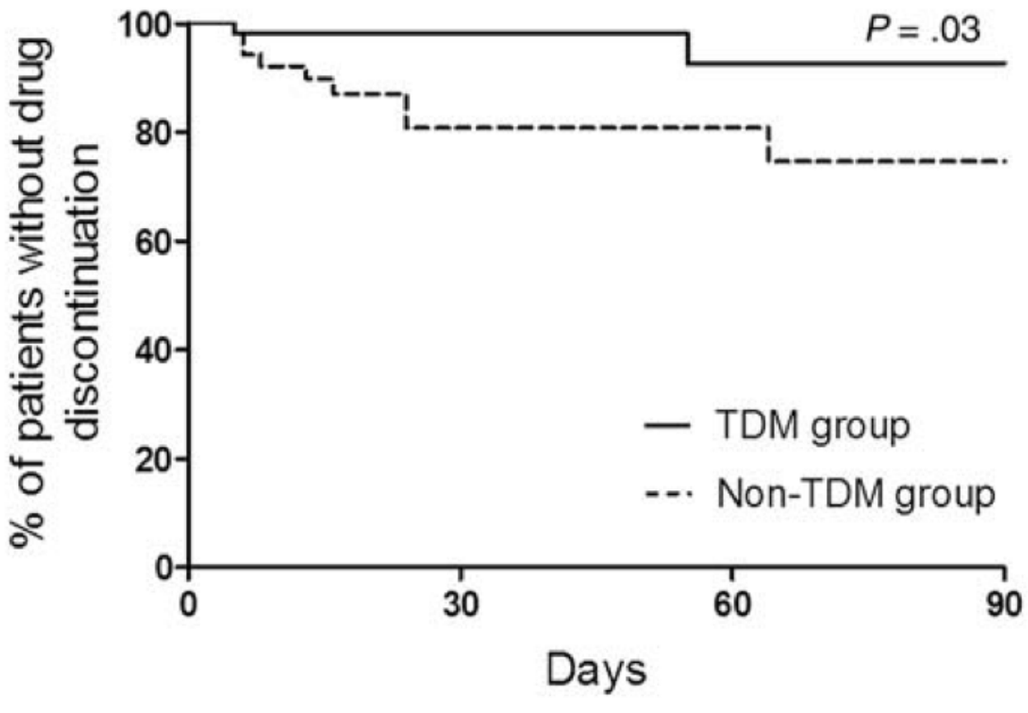


Table 4. Treatment Response in Therapeutic Drug Monitoring (TDM) vs Non-TDM Groups

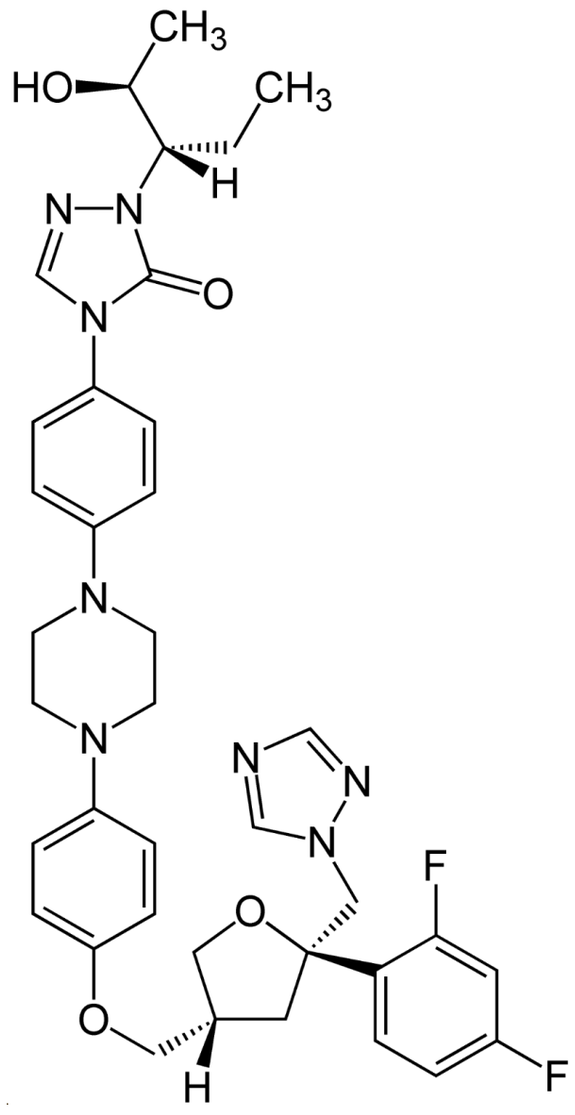
	TDM (n = 37)	Non-TDM (n = 34)	*P* Value
Treatment success	30 (81)	20 (59)	.04
Complete response	21 (57)	13 (38)	.12
Partial response	9 (24)	7 (21)	.71
Stable response	1 (3)	2 (6)	.60
Treatment failure	6 (16)	12 (35)	.07

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zusammenfassung TDM für VCZ

- Bestimmung im steady state (≈ Tag 4) ergibt reliablen Wert
- **TDM** ist nicht die Lösung aller Probleme, aber ein Ansatz
- **TDM** bei Voriconazol erscheint sinnvoll, da optimale Wirkspiegel mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert sind
- Der Effekt bleibt auch bei getrennter Betrachtung nach Pilzspezies (Candida vs. Aspergillus)
- **TDM** ist keine Einschränkung, sondern eine Option für mehr Wirkung und weniger Nebenwirkung

New Kid on the block - Posaconazol i.v.



PCZ

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Phase 1B Study of the Pharmacokinetics and Safety of Posaconazole Intravenous Solution in Patients at Risk for Invasive Fungal Disease

Johan Maertens,[a] Oliver A. Cornely,[b] Andrew J. Ullmann,[c*] Werner J. Heinz,[d] Gopal Krishna,[e*] Hernando Patino,[e*] Maria Caceres,[e] Nicholas Kartsonis,[e] Hetty Waskin,[e] Michael N. Robertson[e]

University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium[a]; University Hospital, Cologne, Germany[b]; Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany[c]; Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, Germany[d]; Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA[e]

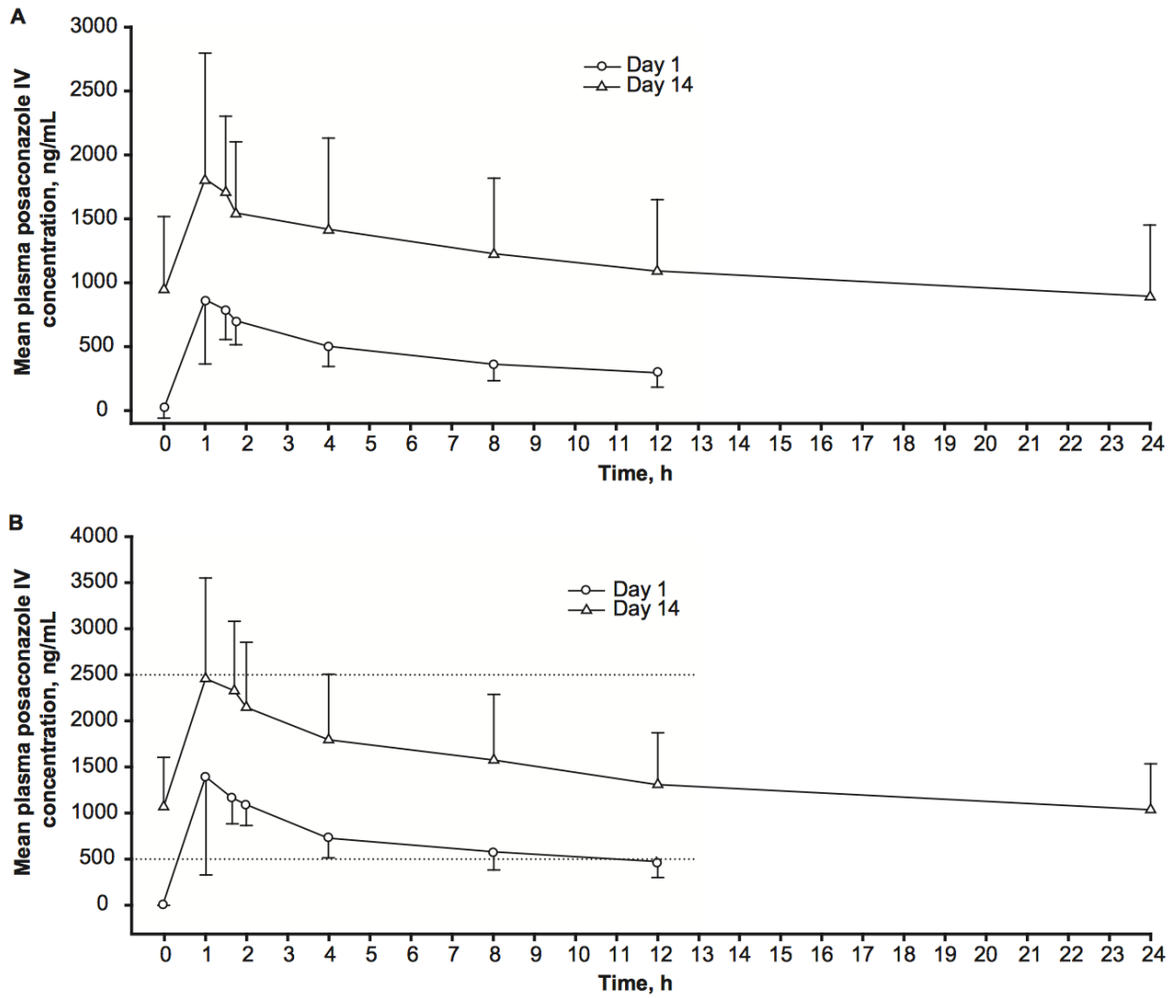


FIG 2 Mean (standard deviation) plasma concentration profiles (days 1 and 14). (A) Cohort 1: intravenous posaconazole 200 mg daily (after 200 mg twice daily on day 1) administered to subjects at high risk for IFD. (B) Cohort 2: intravenous posaconazole 300 mg daily (after 300 mg twice daily on day 1) administered to subjects at high risk for IFD. IV, intravenous.

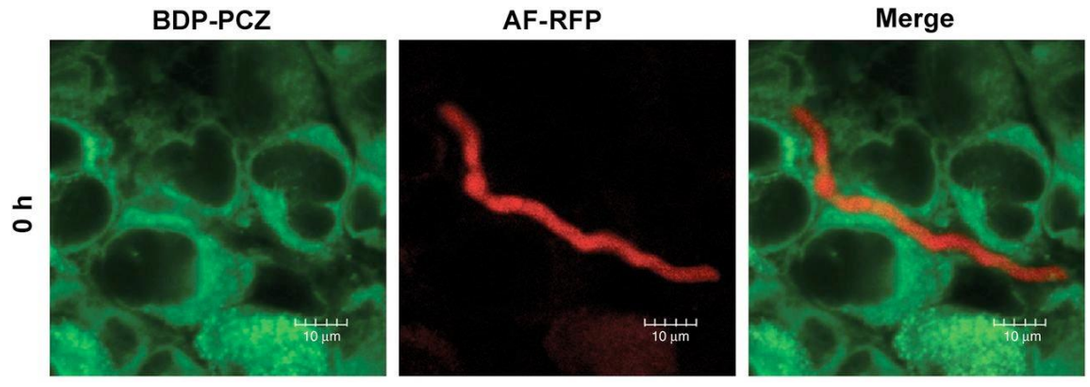
TDM für alle PCZ?

	PCZ	VCZ
Plasma	**2,1 µg/l**	**2,2 µg/l**
Alveolarzelle	**87,7 µg/l**	**14,4 µg/l**

VCZ erreicht höhere Plasma-, aber PCZ höhere intrazelluläre Spiegel

Conte *Antimicrob Agents Chemother*
Crandon *Antimicrob Agents Chemoth*

Aktive PCZ-Aufnahme durch die Hyphen



Campoli *J Infect Dis* 20

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zusammenfassung

Die Invasive Aspergillose auf ICU

- Ist mit einer hoher Letalität verbunden
- Gewinnt zunehmend an Bedeutung
- Stellt ein therapeutisches Problem dar (TDM, Galenik, Verträglichkeit)

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

THANK YOU FOR LISTENING

PD Dr. D. Wichmann
UKE - Hamburg