

Focus on Fungal Infections 18

5.-7.03.2008

San Antonio, Tx

2008er Guideline der IDSA

- Invasive Candidiasis
 - Peter Pappas

- Invasive Aspergillose
 - Thomas Walsh

Invasive Candidiasis IDSA Guideline 2008

- 14 internationale Experten überarbeiteten die Leitlinie im Frühjahr 2007
- Basis waren 15 Fragen an die Experten, die mit einem Evidenzgrad beantwortet und versehen wurden (z.B. A-I, B-II; C-III)
- Empfehlungen wurden mit einer Zusammenfassung zur Evidenz versehen

Evidenzen + Stärke der Empfehlungen der IDSA

Table 1. Infectious Diseases Society of America–United States Public Health Service Grading System for ranking recommendations in clinical guidelines.

| Category, grade | Definition |
|----------------------------|--|
| Strength of recommendation | |
| A | Good evidence to support a recommendation for use |
| B | Moderate evidence to support a recommendation for use |
| C | Poor evidence to support a recommendation |
| D | Moderate evidence to support a recommendation against use |
| E | Good evidence to support a recommendation against use |
| Quality of evidence | |
| I | Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial |
| II | Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments |
| III | Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees |

Behandlung der Candidämie bei nicht-neutropenen Patienten

1. Initialtherapie: Falls *Candida species* unbekannt ist entweder Fluconazol (800 mg loading dose, dann 400 mg/d) oder ein Echinocandin geeignet als Tx für die meisten Patienten (AI)
2. Echinocandin favorisiert bei Patienten mit
 - a. moderater bis schwerer Erkrankung oder
 - b. Patienten, die bereits ein Azol erhalten haben (AIII)
3. Fluconazol wird empfohlen wenn
 - a. Patienten, die weniger krank sind und
 - b. die keine kürzliche Azol Behandlung hatten (AIII)
4. Wechsel von einem Echinocandin auf Fluconazol bei nachgewiesener Empfindlichkeit auf Fluconazol bei klinisch stabilen Patienten (AIII)

Behandlung der Candidämie bei nicht-neutropenen Patienten

5. Bei Patienten mit nachgewiesener *C. glabrata* Infektion ist die Therapie mit einem Echinocandin die vorzugsweise Initialtherapie (BIII).

Der Wechsel auf Fluconazol oder Voriconazol wird ohne Empfindlichkeitsnachweis nicht empfohlen (BIII).

Bei Patienten, die initial Fluconazol oder Voriconazol erhalten haben und die sich klinisch unter dieser Medikation verbesserten und deren nachfolgende Blutkulturen negativ sind, ist die Fortsetzung der Azoltherapie bis zum Abschluß der Behandlung begründbar (BIII).

Behandlung der Candidämie bei nicht-neutropenen Patienten

6. Bei Patienten mit nachgewiesener oder vermuteter Infektion auf dem Boden von *C. parapsilosis* ist Fluconazol die bevorzugte Initialtherapie (BIII). Bei Patienten, die bereits unter einem Echinocandin stehen und die klinisch stabil sind, ist eine Weiterführung dieser Therapie o.k.
7. In Umgebungen in denen Echinocandine aufgrund von begrenzten Ressourcen nicht eingesetzt werden können oder in denen diese nicht verfügbar sind, ist Amphotericin B desoxycholat eine effektive Alternative zu einem Echinocandin (AI). Ein Wechsel auf Fluconazol wird bei diesen Patienten empfohlen, wenn sie sich klinisch stabilisiert haben und empfindliche Isolate auf Fluconazol aufweisen (AI).

Behandlung der Candidämie bei nicht-neutropenen Patienten

8. Voriconazol ist eine effektive Therapie bei Candidämie, aber bietet nur wenig Vorteile gegenüber Fluconazol als Initialtherapie der Candidämie, die Rolle ist beschränkt auf ausgewählte Fälle der invasiven Candidiasis mit einer oralen Therapie (z.B. *C. krusei*) (BIII).
9. Die Entfernung eines intravenösen Katheters wird für nicht neutropene Patienten mit Candidämie empfohlen (AII).
10. Die Therapie der Candidämie ohne persistierende Fungämie oder metastatischen Komplikationen empfiehlt sich 2 Wo über die letzte positive Blutkultur hinaus und der Auflösung von Symptomen, die auf die Candidämie zurückzuführen sind (AI).

Behandlung der Candidämie bei neutropenen Patienten

1. Das Expertenpanel favorisiert ein Echinocandin (Caspofungin 70/50 mg; Micafungin 100mg; Anidulafungin 200/100mg) oder eine Lipidformulierung von Amphotericin B (3 mg(kg) für die meisten Patienten, wenn die C. species nicht bekannt sind (AII).
2. Bei Patienten, die weniger kritisch krank sind und die zuletzt nicht unter Azoleexposition standen, ist Fluconazol (800/400 mg i.v.) eine begründbare Alternative (BIII). Voriconazol kann auch in klinischen Situationen vertreten werden, wenn eine Abdeckung gegen Fadenpilze gewünscht ist (BIII).

Behandlung der Candidämie bei neutropenen Patienten

3. Bei Patienten mit *C. glabrata* ist ein Echinocandin oder ein lipidformuliertes Amphotericin B als Initialtherapie vorzuziehen (AII). Bei den Patienten, die bereits unter Fluconazol oder Voriconazol stehen und die sich klinisch verbessert haben und deren Blutkulturen negativ sind, ist die Fortsetzung der Azoltherapie eine begründbare Alternative (BIII).
4. Bei Patienten mit *C. parapsilosis* ist Fluconazol oder lipidformuliertes Amphotericin B die favorisierte Erstlinientherapie (BII). Bei Patienten mit *C. krusei* wird ein Echinocandin oder Voriconazol als Initialtherapie empfohlen (BII).

Behandlung der Candidämie bei neutropenen Patienten

5. Die empfohlene Behandlungsdauer der Candidämie ist 2 Wochen über die letzte positive Blutkultur und die Auflösung der klinischen Zeichen und Symptome der Infektion hinaus (AIII).
6. Falls möglich sollten intravenöse Katheter entfernt werden (BII).

Empfehlung für die empirische Therapie bei vermuteter Candidiasis nicht-neutropener Patienten

1. Die empfohlene empirische Behandlung bei nicht-neutropenen Patienten ähnelt dem Ansatz für Patienten mit nachgewiesener Candidiasis (s. Folie 4)
 - a. Fluconazol 800/400 mg oder
 - b. ein Echinocandin (BIII)
 - c. ein Echinocandin wird empfohlen bei Patienten, die kürzlich ein Azol erhalten haben oder die ein hohes Risiko für Infektionen von *C. glabrata* oder *C. krusei* aufweisen (BIII)

Empfehlung für die empirische Therapie bei vermuteter Candidiasis nicht-neutropener Patienten

2. Der Einsatz von Amphotericin B desoxycholat (0,5-1,0 mg/kg) und einer Lipidformulierung (3 - 5 mg/kg) sind akzeptable Alternativen zu Fluconazol oder einem Echinocandin bei diesen Patienten, sollten aber begrenzt werden auf klinische Situationen mit:
 - a. Intoleranz gegenüber anderen Antimykotika
 - b. begrenztem Zugang zu anderen verträglicheren Antimykotika aufgrund von Kosten (AmB desoxycholat) (BIII).

Empfehlung für die empirische Therapie bei vermuteter Candidiasis nicht-neutropener Patienten

3. Die spezifische Basis für die Auswahl nicht-neutropener Patienten die eine empirische Antimykotikatherapie erhalten ist unklar, sollte aber auf wenigstens einem der folgenden Gründe basieren: Erfassung klinischer Risikofaktoren, serologische Marker der invasiven Candidiasis und/oder Kulturdaten nicht-steriler Körperregionen (BIII).
4. Die Dauer einer empirischen antimykotischen Therapie ist nicht genau studiert; der Kliniker muss zwischen Vorteilen (frühe Therapie einer Candidainfektion) und den potentiellen Risiken einer fortgesetzten Behandlung, einschließlich der Toxizität und der Entwicklung einer Antimykotikaresistenz abwägen (BIII).

Prophylaxe und empirischer Antimykotikeinsatz auf der Intensivstation

- Weiterhin fehlen gute Daten für die empirische antimykotische Therapie bei nicht-neutropenen Patienten
- Serologische Marker, Überwachungskulturen und/oder Scoring-Systeme sollten genutzt werden, um einen geeigneten Einsatz für die Prophylaxe/empirische Therapie festzulegen
- Die Dauer der Prophylaxe ist genau bekannt, obwohl es geeignet erscheint die Prophylaxe bei stabilen Patienten und fehlenden positiven Kulturen oder serologischen Daten zu beenden
- Generell sollte AmB desoxycholat vermieden werden, außer bei fehlenden Ressourcen.
- Lipidbasiertes AmB bei Intoleranz gegen andere Antimykotika oder vermuteter Resistenz

Qualitätsverbessernde Maßnahmen

1. Fundoskopie bei allen Patienten mit nachgewiesener Candidämie
2. Start der Antimykotikatherapie innerhalb von 24 h nach positiver Blutkultur mit Candida
3. Bestätigung negativer Blutkulturen zur Effektivitätskontrolle nach Einleitung der Antimykotikatherapie

Größere Abweichungen von der IDSA Guideline invasive Candidiasis 2004

Betonung von Fluconazol und den Echinocandinen als bevorzugte
Therapien der nachgewiesenen/vermuteten invasiven Candidiasis

Rückstufung von Amphotericin B desoxycholat und den lipidbasierten
AmB Formulierungen in den meisten Fällen mit Candidainfektion

Konzept der Step-down Therapie wird stark favorisiert

Voriconazol wird generell als step-down Therapie für bestimmte
Isolate empfohlen (z.B. *C. krusei*)

Wenige Unterschiede werden zwischen den Echinocandinen gesehen

Fluconazol als Prophylaxe in der Neonatologie wird eingeschränkt auf
Einheiten mit hohem Risiko

Empfehlungen für Umgebungen mit eingeschränkten Ressourcen

Minimale Abweichungen von der IDSA Guideline invasive Candidiasis 2004

Vulvovaginale Candidiasis (VVC)

Zentral nervöser Candidabefall

Chronisch disseminierte Candidiasis

Candida endocarditis/phlebitis

Candida endophthalmitis

Schleimhautbefall durch Candida

2008er Guideline der IDSA

- Invasive Aspergillose
 - Thomas Walsh

Einführung

- Aspergillus species stellen weiterhin eine Ursache von lebensbedrohlichen Infektionen bei immunkompromittierten Patienten dar
- Diese Patientenpopulation umfaßt Patienten mit langer und schwerer Neutropenie, allogener SCT, Lungentransplantation, fortgeschrittener HIV-Infektion und primärer Immundefizienz

Was sind die Hauptempfehlungen für die Behandlung der Aspergillose

- bei Infektionen durch *Aspergillus species* bzgl
 - Diagnose
 - Antimykotische Substanzen
 - Primärtherapie
 - Salvage Therapie
 - Prophylaxe
 - Kombinationstherapie
 - Zusätzlichen Maßnahmen
 - Chirurgie
 - Immunmodulation
- für die Behandlung der extrapulmonalen Aspergillose
- bei chronisch, saprophytären und allergischen Formen

Empfehlungen zur Diagnostik der IA

- Diagnosesicherung wann immer möglich
- Anwendung der EORTC-MSG Kriterien mit
 - Klinischen Infektionszeichen/Manifestationen
 - bei entsprechenden Wirtsfaktoren (der geeigneten Patienten)
 - Laborkriterien
- Bildgebender Diagnostik
- Direkter Nachweis, Kultur, Histologie
- Molekulare Marker
- Galactomannan, 1-3- β -D-Glucan und DNA (PCR)
 - Chirurgie
 - Immunmodulation

Aktuelle Entwicklungen der nicht-kulturellen Diagnostik der IA

- Bestimmung des Galactomannan-Antigens (GM) mittels EIA.
- Mikrobiologisches Kriterium vergleichbar mit der positiven Kultur für die Diagnose einer wahrscheinlichen IA.
- Beachte: Falsch positive Resultat sind bekannt bei
 - Piperacillin/Tazobactam
 - Plasmalyte
 - Laborkontamination
 - Kreuzreaktion mit anderen Pilzspecies

Aktuelle Entwicklungen der nicht-kulturellen Diagnostik der IA

- (1 - 3) - β - D - Glucan Nachweis
- Weist *Aspergillus* spp nach, ebenso wie andere Pilze, einschließlich *Fusarium* spp, *Candida* spp, und *Trichosporon* spp
- weniger Studien zur Diagnostik im Vergleich zum GM-AG
- PCR - Diagnostik
 - weiter experimentell
 - unterschiedliche genetische Ziele
 - nicht standardisiert

Antimykotische Substanzklassen zur Prophylaxe und Therapie der IA

- Polyene: Amphotericin B (desoxycholat) und Lipidformulierungen (L-AMB, ABLC, ABCD)
- Triazole: Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol
- Echinocandine: Caspo-, Mica-, Anidulfungin

Empfehlungen für ein Drug Monitoring

- Derzeit gibt es keine abschließende Bewertung für den Nutzen eines Drugmonitorings.
- Beim Versagen einer Therapie empfiehlt sich die Bestimmung von Plasmaspiegeln zusammen mit anderen Methoden der klinischen Wirksamkeitsbeurteilung, um suboptimale Plasmaspiegel oder Toxizitäten bestimmen zu können (BIII).

Empfehlungen für die Erstlinientherapie der IA

- Nur wenige kontrollierte Studien zur Erstlinientherapie
- Die größte Studie kommt von Herbrecht et al NEJM 2002.
- Voriconazol empfiehlt sich für die Erstlinientherapie bei den meisten Patienten (AI).
- Es kann allerdings Umstände geben, die eine andere antimykotische Therapie geeigneter erscheinen lassen

Alternativen für die Erstlinientherapie der IA

- Liposomales Amphotericin B 3 mg/kg
 - bei Kontraindikationen gegen Voriconazol
 - Die Indikation wird bei einzelnen Patienten gesehen
- Bei fehlenden wirtschaftlichen Ressourcen / Verfügbarkeit von Voriconazol oder lipidformuliertem AmB, ist Amphotericin B desoxycholat eine Alternative.

Kombinationstherapie in der 1st-line der IA

- In vivo, in vitro und durch Beobachtungsstudien gibt es Hinweise auf mögliche Vorteile der Kombination von Azolen und Echinocandinen.
- Allerdings kann ein genereller Einsatz der Kombination außerhalb von kontrollierten Studien nicht empfohlen werden (BII).
- In der Salvage Therapie könnte allerdings der Einsatz eines weiteren Antimykotikums zusätzlich oder die Kombination von Antimykotika mit unterschiedlichem Ansatz in der 1st-line Tx der IA erfolgen.

Empfehlungen für die Salvage Therapie der IA

- Zur Salvage Therapie empfohlen werden lipid-formuliertes Amphotericin, Posaconazol, Itraconazol, Caspofungin oder Micafungin.
- Bei Patienten die auf Voriconazol refraktär sind, gibt es nur wenige Daten die zur Empfehlung für das weitere Vorgehen vorliegen.
- Optionen umfassen u.a. den Wechsel der Substanzklasse auf eine AmB-Formulierung oder ein Echinocandin wie das Caspofungin.

Empfehlungen für die Salvage Therapie der IA

- Die Beurteilung des Ansprechens kann schwierig sein.
- Bei Evaluierung des Ansprechens sollte die Diagnose, falls vorher nicht erfolgt, gesichert oder aber erneut bestätigt werden, falls sie zuvor bekannt war.
- Die Dosierung der lfd. Therapie sollte überdacht werden.
- Therapieoptionen sind der Wechsel auf eine i.v. Therapie, Drug Monitoring, Wechsel auf eine andere Substanzklasse und/oder Kombinationstherapien.

Empfehlungen zur Prävention der IA

- Eine Prophylaxe mit Posaconazol wird empfohlen bei
 - alloSCT Patienten mit GvHD und hohem Risiko für IA
 - AML und MDS Patienten mit Neutropenie und hohem Risiko
- Die sekundäre Prophylaxe mit Voriconazol während erneuter laufender Immunsuppression könnte eine neue Durchbruchinfektion verhindern.

Empfehlungen für die chirurgische Behandlung der IA

- In bestimmten Situationen kann eine Resektion des Infektionsherdes gerechtfertigt sein (BIII).
- Diese Situationen schließen u.a. ein:
- Pulmonale Läsionen mit Einbeziehung der großen Gefäße und des Herzens
 - Invasion der Thoraxwand
 - Osteomyelitis
 - Pericardiale Infektionen
 - Endocarditis

Empfehlungen für die Immunmodulation in der Therapie der IA

- Die Erholung der Immunsuppression ist für den Ausgang der Infektionsepisode entscheidend (AIII).
 - Ende der Neutropenie, Reduktion der Steroiddosis
- Granulozytentransfusionen sind möglicherweise hilfreich bei der pulmonalen Aspergillose (BIII).
- In Einzelfällen mag eine Therapie mit Interferon- γ als additive Therapie der invasiven Aspergillose bei nicht neutropenen Patienten hilfreich sein (BIII).

Empfehlungen für die Behandlung chronischer und saprophytärer Formen der IA

- Einzelne Aspergillome in der Lunge können am besten durch chirurgische Resektion behandelt werden (BIII).
- Chronisch kavitätäre und chronisch nekrotisierende pulmonale Aspergillosen benötigen eine medikamentöse Langzeittherapie (BIII).
- Die Therapie der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose kann mit Itraconazol und Steroiden erfolgen (AI).

Zusammenfassung Guideline invasive Aspergillose 2008

- IDSA Guideline nimmt Stellung in der Empfehlung u.a. zur
 - Diagnose der IA
 - Antimykotika für die Therapie der IA
 - Primärtherapie der IA
 - Salvage Therapie
 - Prophylaxe
 - Kombinationstherapie
 - Additiven Therapie
 - Chirurgische Maßnahmen
 - Immunmodulation