

**Pilzinfektionen –
eine neue Bedrohung
oder
alte Bekannte?**

PD Dr. med. Helene Häberle



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Developing definitions for invasive fungal diseases in critically ill adult patients in intensive care units.
Protocol of the FUNGal infections Definitions in ICU patients (FUNDICU) project.

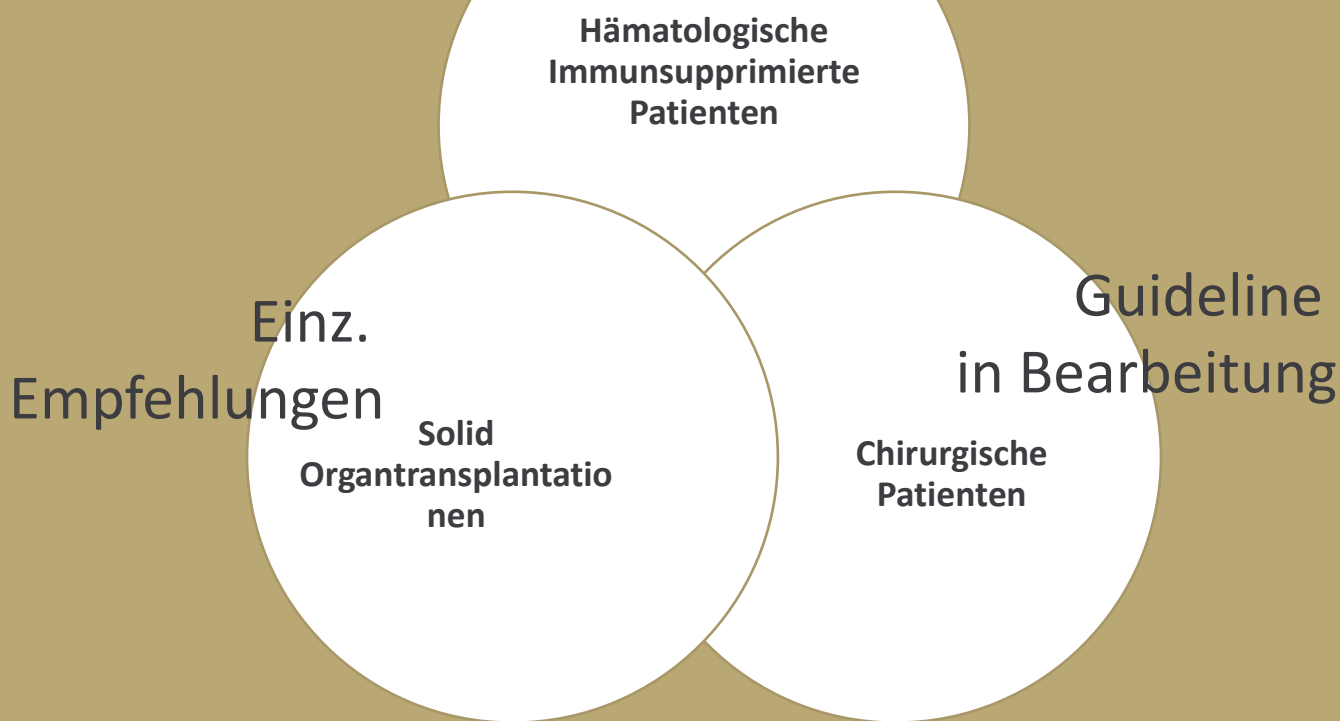
M. Bassetti^{1*}, L. Scudeller², D.R. Giacobbe^{3,4}, F. Lamoth^{5,6}, E. Righi¹, V. Zuccaro², C. Grecchi², C. Rebuffi², M. Akova⁷, A. Alastruey-Izquierdo⁸, S. Arikan Akdagli⁹, E. Azoulay¹⁰, S. Blot¹¹, O. Cornely¹², C. Lass-Flörl¹³, P. Koehler¹², M. Cuenca-Estrella⁸, D.W. de Lange¹⁴, F.G. De Rosa¹⁵, J.J. De Waele¹⁶, G. Dimopoulos¹⁷, J. Garnacho-Montero¹⁸, M. Hoenigl^{19,20}, S.S. Kanj²¹, J. Maertens²², I. Martin-Loeches²³, P. Muñoz²⁴, B.J. Kullberg²⁵, C. Agvald-Ohman²⁶, G. Poulakou²⁷, J. Rello²⁸, M. Sanguinetti²⁹, F.S. Taccone³⁰, J-F. Timsit^{31,32}, A. Torres³³, J.A. Vazquez³⁴, T. Calandra⁵

	Jul-18	Aug	Sept	Oct	Nov	Dec	Jan-19	Feb	Mar	Apr	May	Jun	July	Aug
Task	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Preparation of protocol	x													
Building search string	x	x												
Abstract screenings		x	x	x										
full text retrieval			x	x										
full text screening			x	x	x									
Data extraction				x	x	x								
Data synthesis & Analysis					x	x	x	x						
Drafting of definitions							x	x						
Consensus development									x	x	x			
Write final paper												x	x	
Submit paper														x



Klare Empfehlung

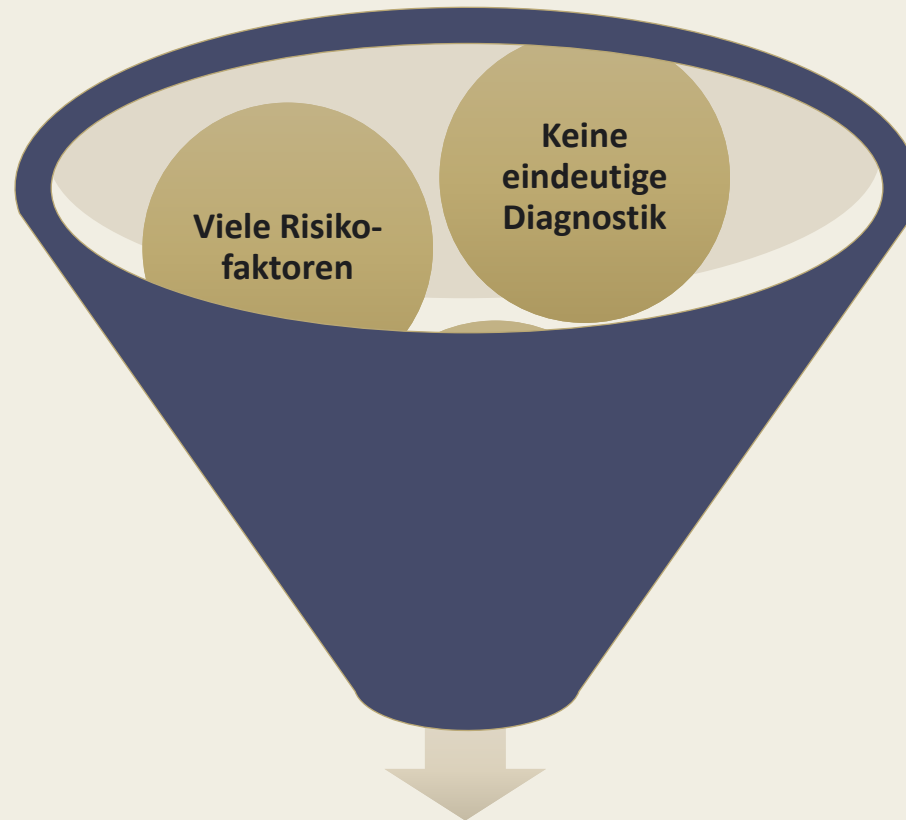
✓ Guideline



Sollten Ihnen meine Aussagen zu klar gewesen sein, dann müssen Sie mich missverstanden haben.
Alan Greenspan



Aktuelle Problematik



Therapie =>?



Definitionen

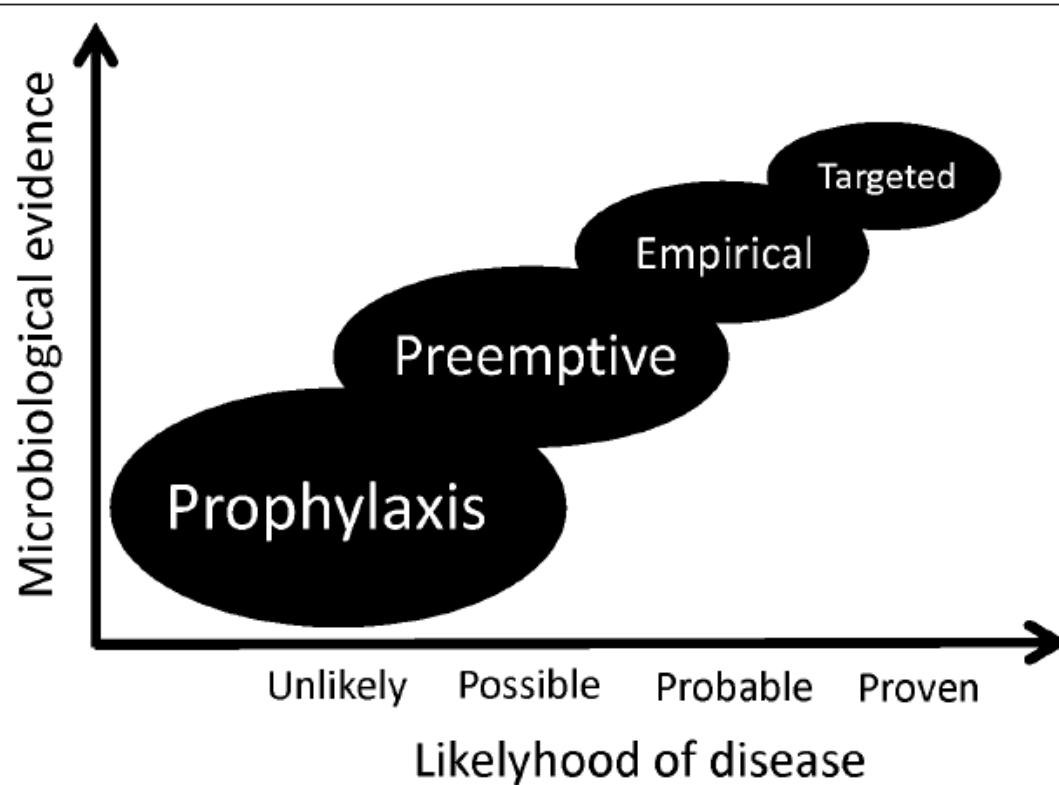
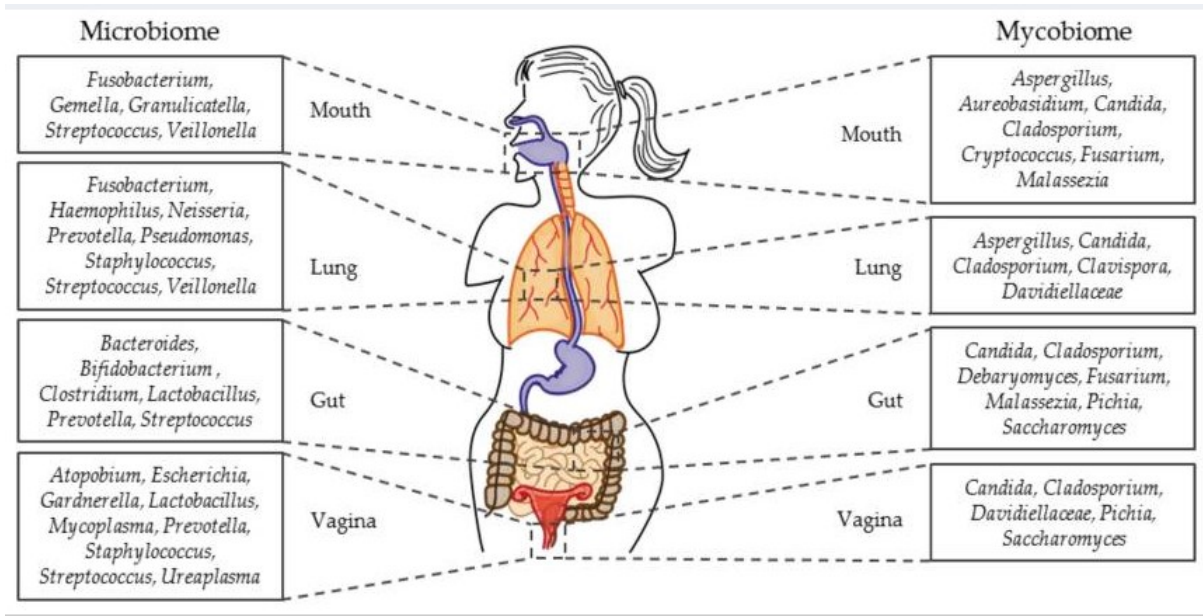


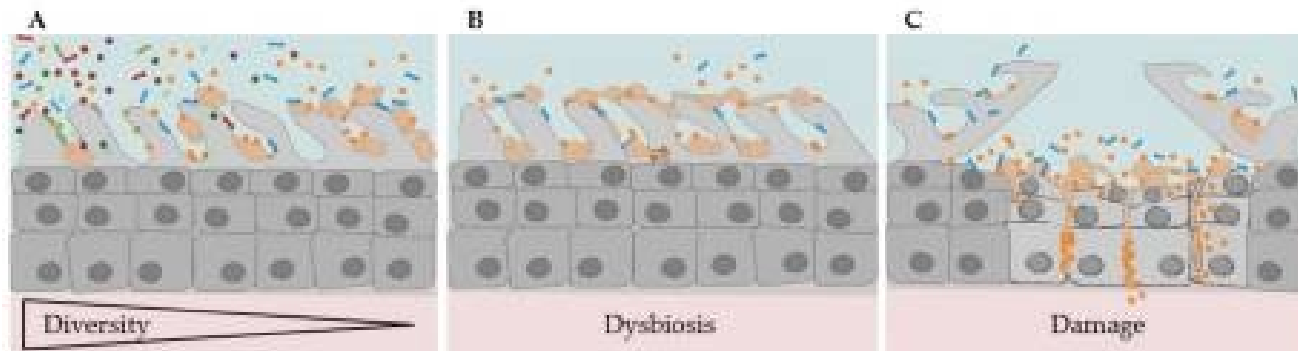
Figure 2 Concept of antifungal treatments in critically ill patients.



Mikrobiom



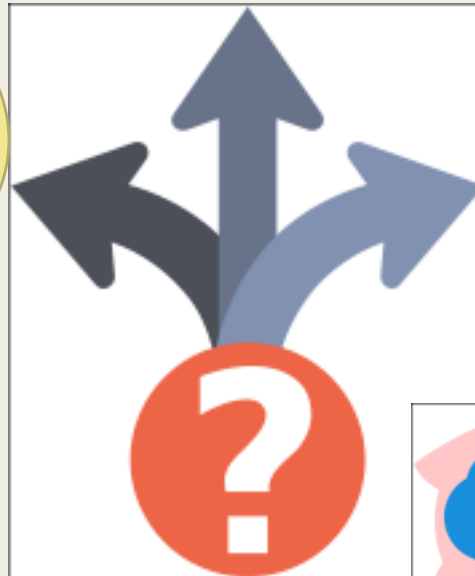
Interaktion Bakterien - Pilze



Selektion von
Aspergillen
Mukor?

Extracorporal
Devices
Biofilm?

Entwicklung
Pilzsepsis
ohne
Therapie?



Empirische Therapie?

Wie würden SIE entscheiden?



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Case Report

K., G. geb. 16.09.1948; Aufnahme 19.03. zur ECMO Implantation

Diagnosen:

- ARDS bei Pneumonie
- In BAL vom 14.03.2016: Nachweis von Legionellen, PJP und CMV
- Septisches Nierenversagen
- IL-6: 543 ng/l (< 4 ng/l)
- CRP: 50 mg/dl
- Leukozyten 6940/ μ l; Lymphopenie
- PCT 14,9 ng/ml

Vor- / Begleiterkrankungen:

1. Spinale Blutung im Bereich BWK1 ungeklärter Ätiologie,
2. V.a. Ependymom 01/2016
3. Cholangitis bei Choledocholithiasis 10/2008
4. Cholezystolithiasis
5. Erosive Duodenitis 10/2008
6. Duodenaldivertikel



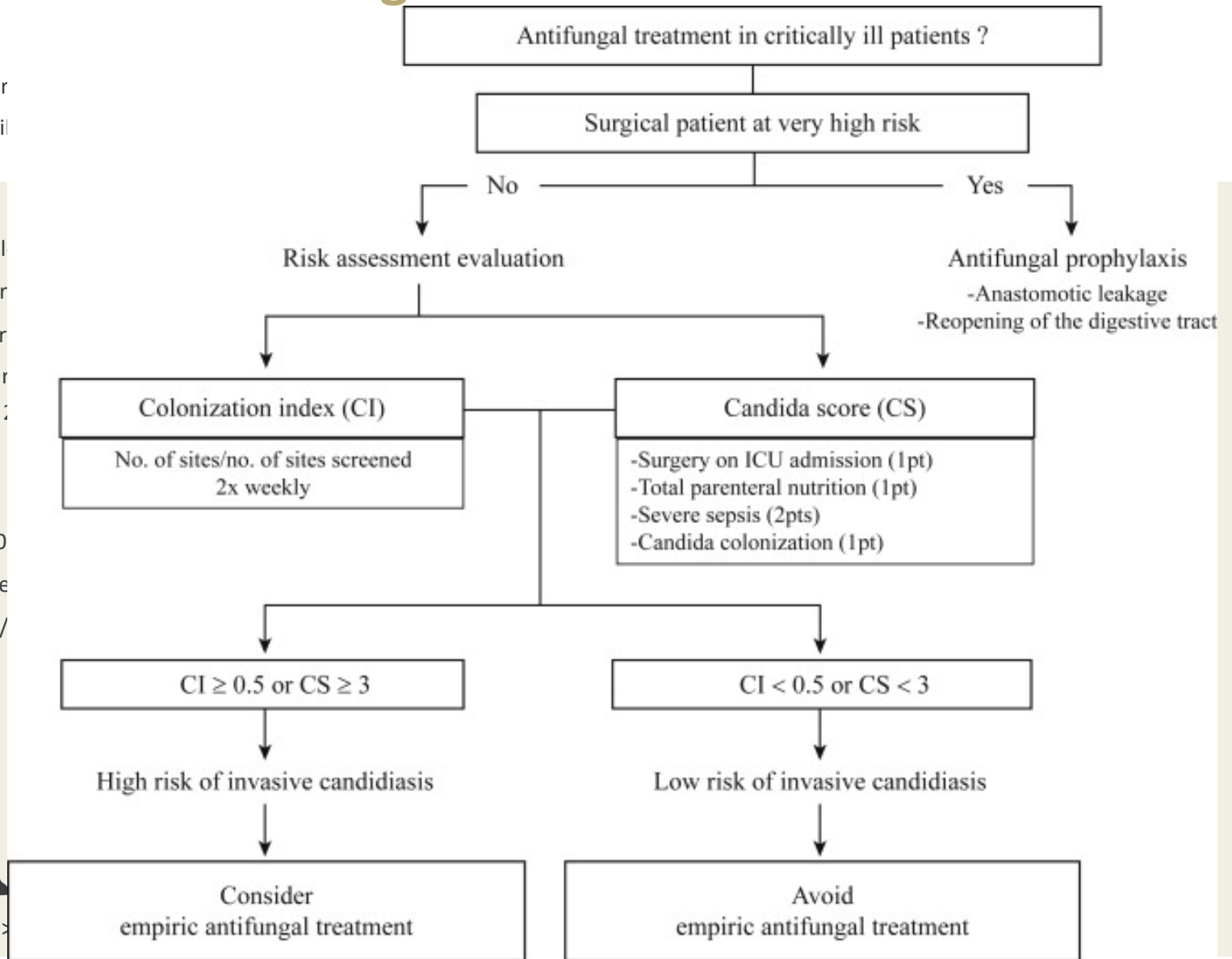
Risikofaktoren



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Chirurgisches Patientengut

- Colonization of sever
- Broad-spectrum anti
- Neutropenia
- Burns (> 50%)
- Disruption of physiolo
- Major abdominal sur
- Surgery of the urinar
- presence of candidur
- Major trauma (ISS > 2
- Parenteral nutrition
- Hemodialysis 🖱
- APACHE score II > 20
- Central venous cathe
- Candiduria > 10⁵ cfu/
- Young and old ages
- Diabetes
- Renal failure 🖱
- Recent surgery
- Urinary catheter 🖱
- Vascular catheters 🖱
- Prolonged ICU stay (>
- Multiple transfusions 🖱



RISIKOFAKTOREN – Lebertransplantation

INVASIVE CANDIDIASIS

PRÄOPERATIV

- ICU Aufenthalt 90 Tage vor Tx
- Multifocale Candida spp. Colonisation/infection
- MELD score >30 Bzw.20 - 30
- fulminantes Leberversagen
- Lebensspende, Splitleber

INTRAOPERATIV

- Choledochojejunostomy
- Transfusion > 40 Blutprodukte
- Lange OP-Zeit

POST-OPERATIV

- AKIN +/- RRT
- Abstoßung innerhalb ersten 2 Wochen
- CMV-DNAemia >100000 copies/mL
- Re-Operation
- Re-Transplantation

INVASIVE ASPERGILLOSE

PRÄOPERATIV

- fulminantes Leberversagen

INTRAOPERATIV

- Multiviszeraltransplantation
- Komplexe Op

POST-OPERATIV

- AKIN +/- RRT
- Abstoßung mit Indikation für ATG, OKT3, Alemtuzumab
- >6 g kum.Prednisone in 3 Monaten post-transplant
- Re-Operation
- Re-Transplantation
- Leukopenie (<500/mm³)
- Chronisches Transplantversagen



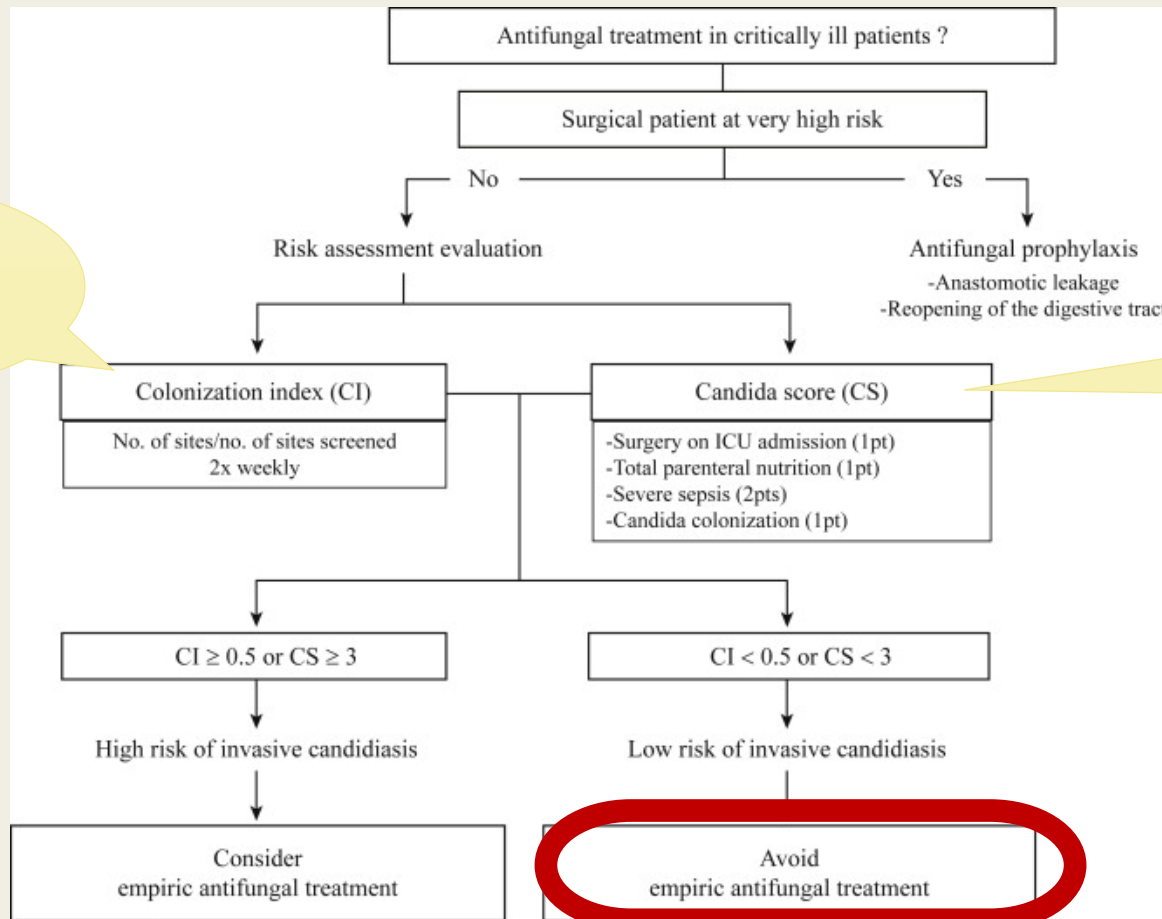
RISIKOFAKTOREN – Nierentransplantation

INVASIVE ASPERGILLINOSIS

MERKE- Transplantation:
Bei komplexem Verlauf Diagnostik für Pilzinfektion
inkl. Aspergillendiagnostik integrieren



Bezogen auf den Fall



CI: 0

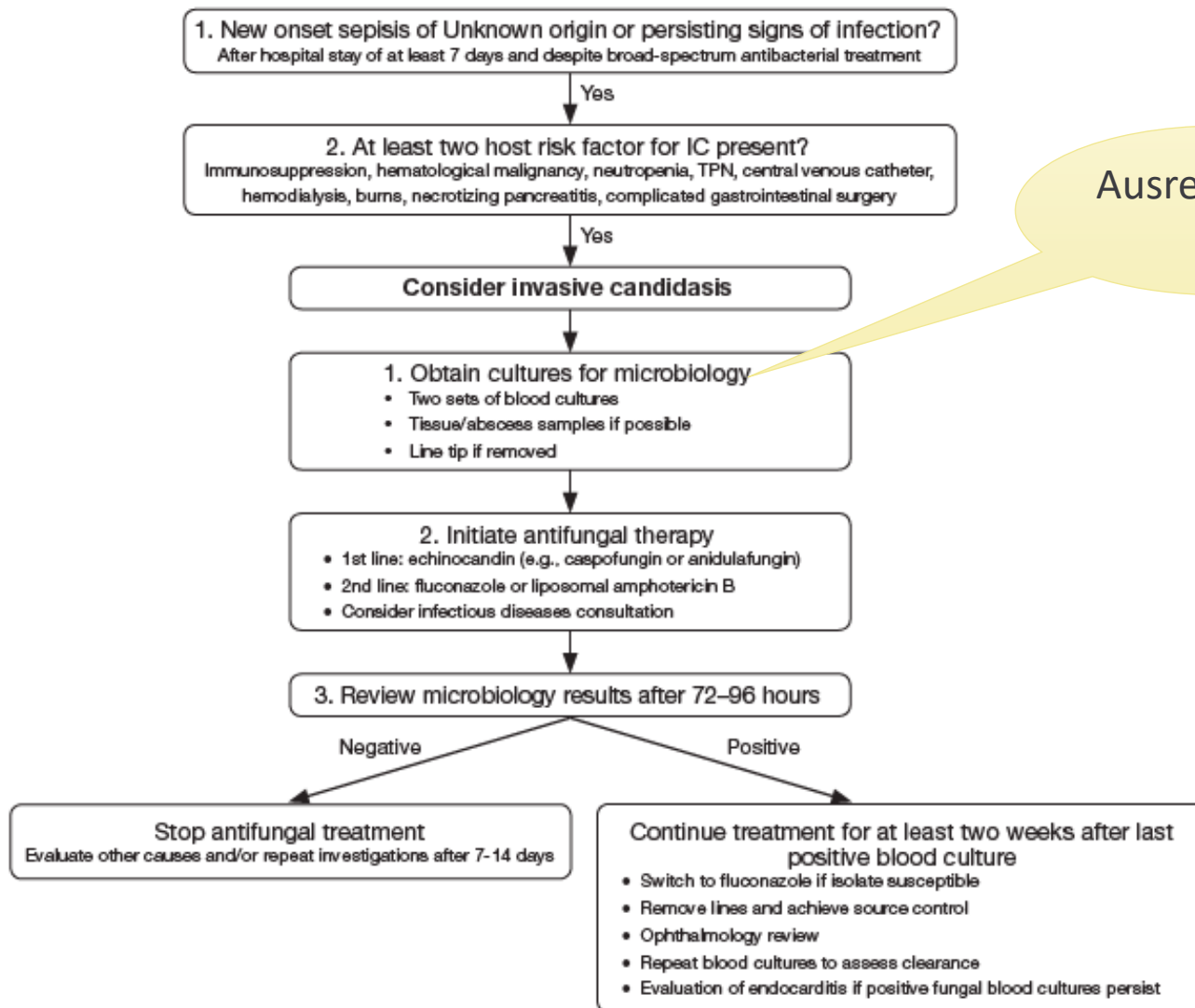
CS: 2



DIAGNOSTIK



**Universitätsklinikum
Tübingen**



Ausreichend?
?



Blutkulturen

1. Lediglich 50-80% der in der Autopsie gesicherten Candidosen werden durch Blutkulturen diagnostiziert
2. Mindestens 2 Blutkulturen (peripher und zentralvenös) sind zu entnehmen
3. Mindestens 1x anerorb und 1x aeorob pro Entnahme
 - >C. glabrata wächst schneller in anaerober Kultur
4. Aspergillen können meist NICHT per Blutkulturen erfasst werden
5. Bei pos. Blutkulturen müssen mind. 2-3 weitere Blutkulturen bei Fieberspitzen erfolgen; auch nach Initiierung der Therapie zudem einmal tgl Blutkultur bis mind. 3 Kulturen negativ bleiben



Serologische Untersuchungen

1. Schnellere Ergebnisse als durch Kultur
2. Sehr variable Sensitivität und Spezifität
3. Kombination von Tests ggf. erforderlich
4. Candida Mannan Ag + anti-Candida Mannan Ak
5. Galactomannan Ag unspezifisch für Aspergillen
6. Falsch po. Wert durch Interaktion mit Antibiotika
7. Falsch neg. unter antifungaler Therapie
8. Negativ Prädiktiver Wert zum Ausschluss bis zu > 90%



(1->3) β -D-glucan

1. Positiv für *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Acremonium* spp., *Pneumocystis jirovecii*
2. NICHT pos bei Cryptococcal Infektionen, Mucormycosis
3. Keine Differenzierung zw. *Candida* und Aspergillen
4. Hohe Interferenzquote mit Ernährungslösungen, Infusionen etc.
5. Positiv prädiktiver Wert 40-84%
6. Negativ prädiktiver Wert: 75-100%



PCR

1. EINE negative PCR reicht zum Ausschluss einer Infektion
2. Es bedarf ZWEI pos. PCR Ergebnissen um Infektion zu bestätigen
3. Pos PCR unter antifungaler Therapie: unzureichender Effekt oder Resistenz
4. Für Mucor Microarray bzw andere Primer notwendig



Bezogen auf den Fall

geb.: 16.09.1948 (M)
 Pat-ID: 00049808291 Pat-Fall: 120859749

Labor-Nr.: VB13072 14.03.2016 14.03.2016
 12:58 14:04

Untersuchungsmaterial Bronchoalveoläre Lavage
Diagnose: Pneumonie
 Untersuchung auf allgemeine Bakterien (aerob, anaerob)
 Untersuchung auf Pilze
 Untersuchung auf Legionellen
 Hemmstofftest: Nachweis antimikrobieller Substanzen

Mikroskopie
 Grampräparat grampositive Kokken

Kultureller Befund

Xx1 +++ **Legionella pneumophila**
 Serogruppe 2-14
 K1 + **Staphylococcus aureus**
 (MRSA molekularbiologisch ausgeschlossen)
 P1 + **Candida dubliniensis**
 Eine Resistenzbestimmung kann auf Anforderung (Tel.: 83013) durchgeführt werden. Isolat wird 7 Tage asserviert.
 + Flora des oberen Respirationstraktes
 Bislang kein Wachstum von Schimmelpilzen, bei späterem Wachstum erfolgt ggf. Nachmeldung.
 Kein Nachweis von Anaerobiern.

Antibiogramm	K1				
Gentamicin	S				
Oxacillin	S				
Cefazolin	S				
Tetrazyklin	S				
Cotrimoxazol	S				
Erythromycin	S				
Clindamycin	S				
Ciprofloxacin	S				
Vancomycin	S				
Rifampicin	S				

Legende: S = sensibel I = intermediär R = resistent
 P = positiv N = negativ MHK in µg/ml



Bezogen auf den Fall.....

Patientenauswahl		Befundübersicht		Dokumentübers.		Einzelbefund		Kumulativbefund			
Dokument								Datum			
Fall 120859749 Aufnahme 14.03.2016 Entlassung 26.03.2016											
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mikrobiologie Serologie					22.03.2016	14:14			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mikrobiologie PCR-Labor					22.03.2016	07:03			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mikrobiologie PCR-Labor					22.03.2016	07:03			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mikrobiologie PCR-Labor					22.03.2016	07:03			
*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Bronchoalveoläre Lavage Legionellapneumophila vom 22.03.2016 07:03					22.03.2016	07:03		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Bronchoalveoläre Lavage Legionellapneumophila vom 22.03.2016 07:03					22.03.2016	07:03		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Rektalabstrich vom 20.03.2016 10:13					20.03.2016	10:13			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Nasenabstrich vom 20.03.2016 10:11					20.03.2016	10:11			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Trachealsekret vom 20.03.2016 10:08					20.03.2016	10:08			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mikrobiologie PCR-Labor					20.03.2016	07:55			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Bronchoalveoläre Lavage Legionellapneumophila vom 20.03.2016 07:55					20.03.2016	07:55		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Bronchoalveoläre Lavage Legionellapneumophila vom 20.03.2016 07:55					20.03.2016	07:55		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Nasenabstrich vom 15.03.2016 07:41					15.03.2016	07:41			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Katheterurin vom 15.03.2016 07:27					15.03.2016	07:27			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Nasenabstrich vom 14.03.2016 15:42					14.03.2016	15:42			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Blutkultur vom 14.03.2016 15:31					14.03.2016	15:31			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Bronchoalveoläre Lavage vom 14.03.2016 14:12					14.03.2016	14:12			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Bronchoalveoläre Lavage vom 14.03.2016 14:12					14.03.2016	14:12			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Blutkultur vom 14.03.2016 14:10					14.03.2016	14:10			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Bronchoalveoläre Lavage vom 14.03.2016 14:04					14.03.2016	14:04			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Bronchoalveoläre Lavage vom 14.03.2016 14:04					14.03.2016	14:04			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mikrobiologie PCR-Labor					14.03.2016	14:04			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mikrobiologie PCR-Labor					14.03.2016	14:04			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mikrobiologie PCR-Labor					14.03.2016	14:04			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mikrobiologie PCR-Labor					14.03.2016	14:04			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mikrobiologie PCR-Labor					14.03.2016	14:04			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mikrobiologie PCR-Labor					14.03.2016	14:04			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	externes MB-Dokument					14.03.2016	14:04			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Bronchoalveoläre Lavage Legionellapneumophila vom 14.03.2016 14:04					14.03.2016	14:04		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Bronchoalveoläre Lavage Legionellapneumophila vom 14.03.2016 14:04					14.03.2016	14:04		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MB Bronchoalveoläre Lavage Legionellapneumophila vom 14.03.2016 14:04					14.03.2016	14:04		
Fall 120169530 Aufnahme 26.01.2016 Entlassung 11.02.2016											



Bezogen auf den Fall.....

	Beginn	Ende	Anzahl Tage	Wirkstoff
Aufnahme	14.03.2016	15.03.2016	2	Piperacillin4g/Tazobactam 0,5g
	14.03.2016	15.03.2016	2	Clarithromycin
	15.03.2016	26.03.2016	12	Levofloxacin
	15.03.2016	20.03.2016	6	Clindamycin
	15.03.2016	26.03.2016	12	Ganciclovir
	19.03.2016	20.03.2016	2	Meropenem
	19.03.2016		1	Vancomycin
→	20.03.2016	24.03.2016	4	Anidulafungin
	20.03.2016	26.03.2016	7	Trimethoprim/Sulfamethox azol
	20.03.2016	22.03.2016	2	Linezolid
	22.03.2016	26.03.2016	5	Flucloxacillin
	23.03.2016	26.03.2016	4	Erythromycin
→	24.03.2016	26.03.2016	3	Voriconazol



Bezogen auf den Fall

geb.: **16.09.1948** (M) Labor-Nr.: **SE2497** **22.03.2016** **22.03.2016**
Pat-ID: **00049808291** Pat-Fall: **120859749** 12:00 14:14

Untersuchungsmaterial Serum

Untersuchung	Methode	Ergebnis	Einheit	Grenzwert	Bewertung
--------------	---------	----------	---------	-----------	-----------

Candida-Antigen

Candida-AG (Serum)

EIA	<62.5	pg/ml	<62,5	negativ
-----	-------	-------	-------	---------

Befundinterpretation

Kein Nachweis von Candida-Antigen. Bei klinischem Verdacht auf invasive Candidiasis bzw. zur Überwachung von Risikopatienten Kontrollen 1-2x wöchentlich empfohlen.

Aspergillus-Galaktomannan-Antigen

Aspergillus-AG (Serum)

EIA	4.9	+ Index	<0,5	positiv
-----	------------	---------	------	----------------

Befundinterpretation

Nachweis von Aspergillus-Antigen. Hochsignifikanter Hinweis auf invasive Aspergillose bei Nachweis in mindestens zwei aufeinander folgenden Proben. Sofortige Kontrolle empfohlen.



Immunistatus Patient

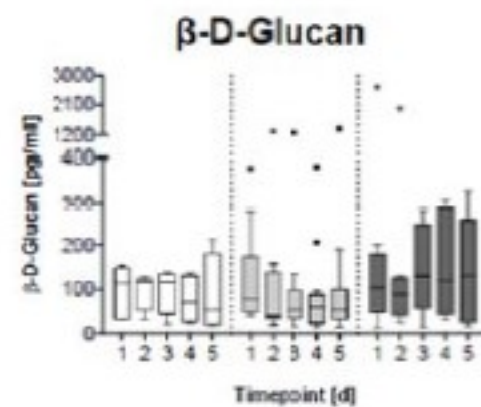
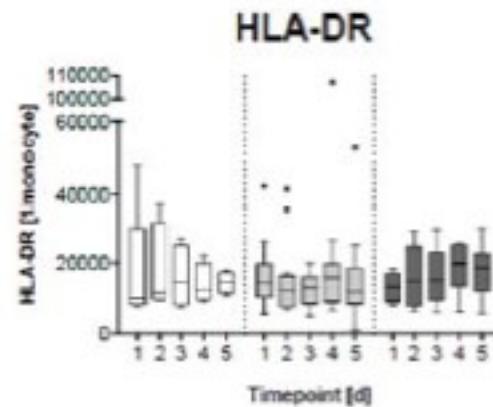
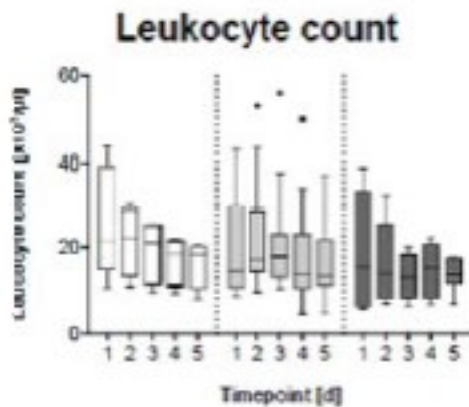
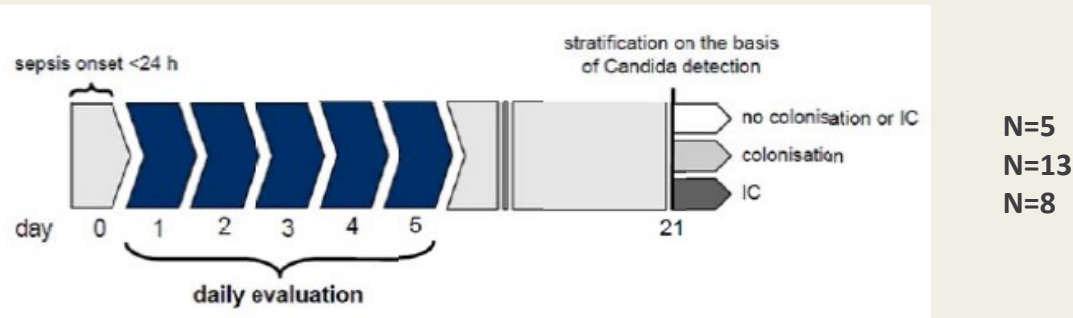


**Universitätsklinikum
Tübingen**

Association of Immune Cell Subtypes and Phenotype with Subsequent Invasive Candidiasis in Patients with Abdominal Sepsis

Arens, Christoph; Kramm, Timo; Decker, Sebastian; [More](#)

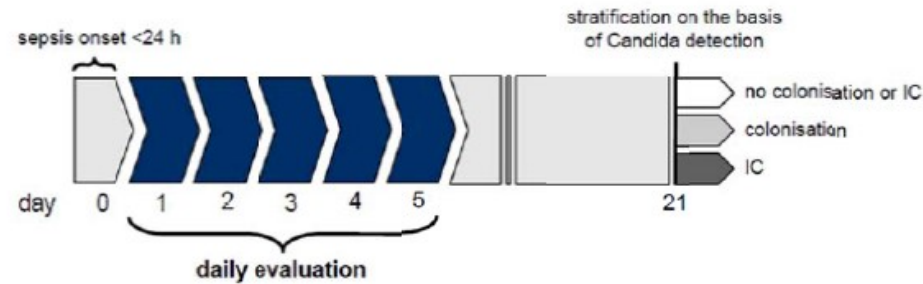
Shock. , Post Acceptance: August 22, 2018



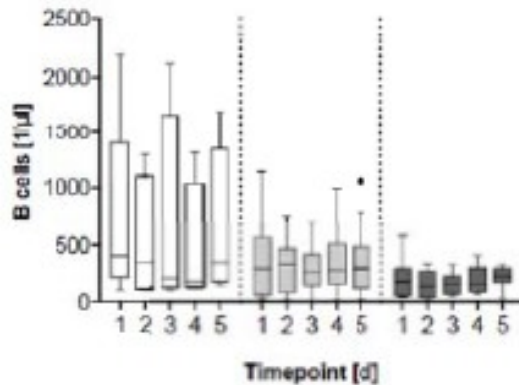
Association of Immune Cell Subtypes and Phenotype with Subsequent Invasive Candidiasis in Patients with Abdominal Sepsis

Arens, Christoph; Kramm, Timo; Decker, Sebastian; [More](#)

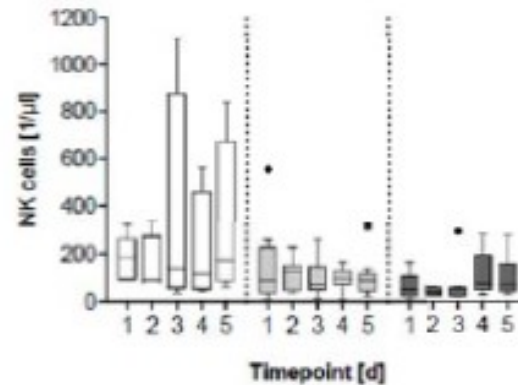
Shock. , Post Acceptance: August 22, 2018



B cells



NK cells





Prospective evaluation of lymphocyte subtyping for the diagnosis of invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients

Jiahui Zhang^a, Na Cui^{a,*}, Yun Long^a, Hao Wang^a, Wen Han^a, Yuanfei Li^b, Meng Xiao^{c,d}

^a Department of Critical Care Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

^b Department of Critical Care Medicine, Changsha Central Hospital, Changsha 410004, China

^c Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

^d Beijing Key Laboratory for Mechanisms Research and Precision Diagnosis of Invasive Fungal Diseases, Beijing 100730, China

Analysis of immune parameters in critically ill patients according to IC diagnosis.

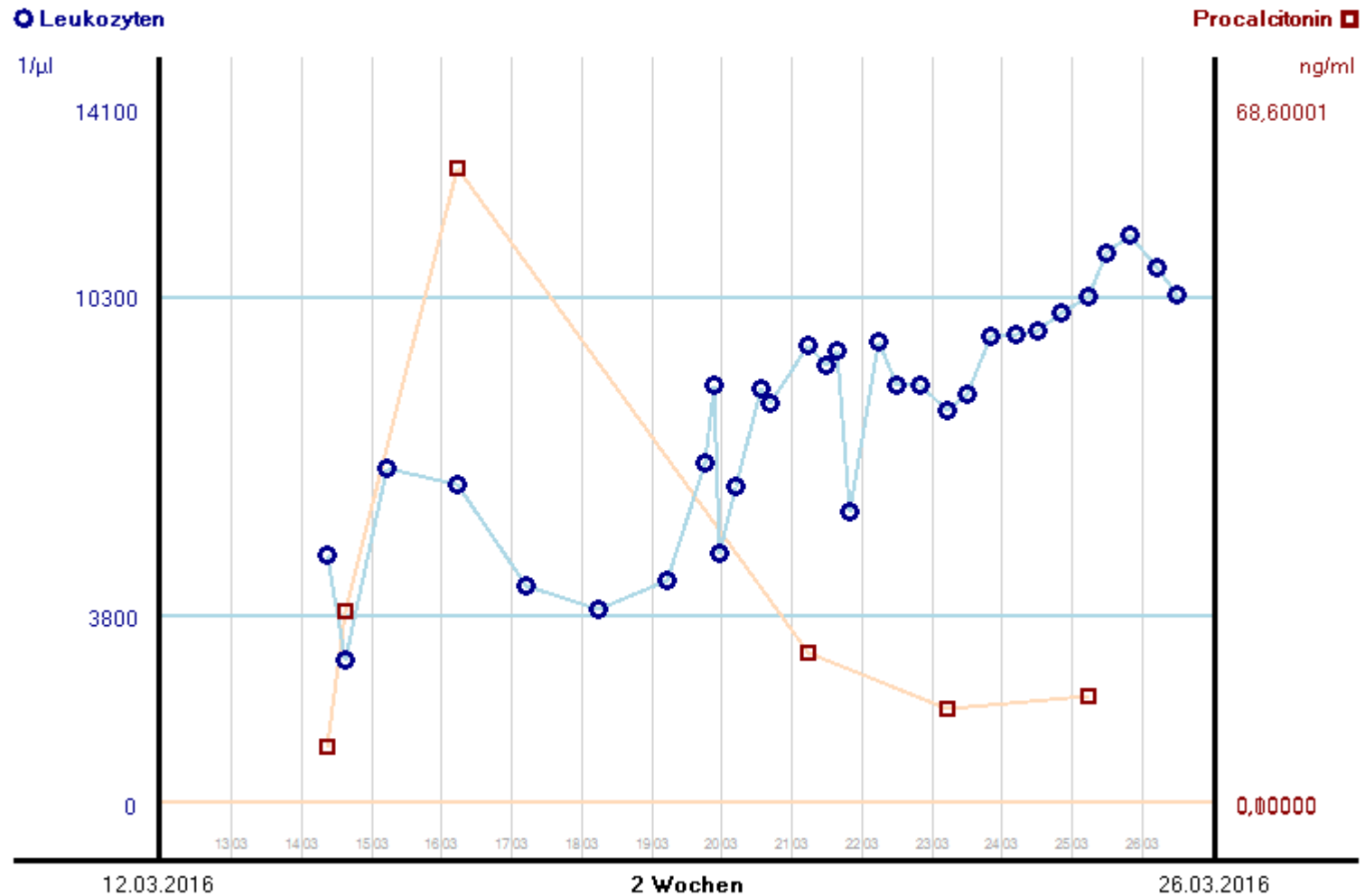
Parameters	All patients (n = 182)	No IC (n = 160, 87.9%)	IC (n = 22, 12.1%)	P value [*]
WBC (cells/mm ³)	12220 (9040)	12000 (8842.5)	14520 (9955)	0.580
LY (cells/mm ³)	993 (732.0)	1028 (716.3)	666 (528.5)	0.071
NK (cells/mm ³)	72.0 (93.5)	72.5 (95.3)	72.0 (105.5)	0.687
LB (cells/mm ³)	143.0 (163.5)	143.5 (170.0)	135.0 (115.5)	0.487
CD3+T (cells/mm ³)	724.0 (617.5)	758.0 (578.8)	428.0 (469.0)	0.072
CD4+T (cells/mm ³)	455.0 (423.5)	494.5 (412.3)	241.0 (329.5)	0.160
CD28+CD4+T (cells/mm ³)	436.0 (432.0)	456.5 (419.8)	203.0 (294.0)	0.163
CD8+T (cells/mm ³)	208.0 (239.0)	235.5 (233.8)	115.0 (119.5)	0.009
CD28+CD8+T (cells/mm ³)	108.0 (107.0)	121.5 (133.8)	47.0 (53.0)	< 0.001
C3 (g/L)	0.826 (0.370)	0.844 (0.349)	0.703 (0.484)	0.088
C4 (g/L)	0.174 (0.083)	0.175 (0.374)	0.148 (0.091)	0.074
IgA (g/L)	2.03 (1.61)	2.04 (1.59)	1.98 (1.78)	0.712
IgG (g/L)	9.09 (5.05)	9.08 (5.04)	9.20 (7.43)	0.845
IgM (g/L)	0.71 (0.63)	0.76 (0.68)	0.54 (0.52)	0.311

C3, complement factor 3; C4, complement factor 4; Ig, immunoglobulin; LB, B lymphocyte; LY, lymphocyte; NK, natural killer; WBC, white blood cell. Continuous variables are expressed as means ± SD or medians (IQR).

^{*} P value for the comparison between no IC and IC groups.



Bezogen auf den Fall.....



Bezogen auf den Fall.....

(Diff)-Blutbild: EDTA-Blut						
<input type="checkbox"/>	Leukozyten	6940	4540	3970	4420	1/ μ l 3800 - 10300
<input type="checkbox"/>	Neutrophile abs				4.22	Tausd/ μ l 1.8 - 7
<input type="checkbox"/>	Lymphozyten abs				0.13	Tausd/ μ l 1.1 - 3.2
<input type="checkbox"/>	Monozyten abs				0.03	Tausd/ μ l 0.26 - 0.87
<input type="checkbox"/>	Eosinophile abs				0	Tausd/ μ l 0.03 - 0.47
<input type="checkbox"/>	Basophile abs				0.04	Tausd/ μ l 0.02 - 0.11
<input type="checkbox"/>	Unreife Granulozyten abs				0.04	Tausd/ μ l 0 - 0.06
<input type="checkbox"/>	Neutrophile				95.5	% 40.0 - 80.0
<input type="checkbox"/>	Lymphozyten				2.9	% 20.0 - 45.0
<input type="checkbox"/>	Monozyten				0.7	% 2.0 - 13
<input type="checkbox"/>	Eosinophile				0	% 0.5 - 8
<input type="checkbox"/>	Basophile				0.9	% max. 2.0
<input type="checkbox"/>	Unreife Granulozyten				0.9	% 0 - 0.6
<input type="checkbox"/>	Normoblasten abs	0.15	0.07	0.04	0.03	Tausd/ μ l 0 - 0.1
<input type="checkbox"/>	Normoblasten	2.2	1.5	1.0	0.7	% 0 - 1



Result Name	%/Ratio	Abs Cnt (cells/ μ L)	Reference Range
T Lymphs % of Lymphs (CD3+/CD45+)	56.10		55% — 84%
T Suppressor % of Lymphs (CD3+CD8+/CD45+)	11.93 Lo		13% — 41%
T Helper % of Lymphs (CD3+CD4+/CD45+)	44.25		31% — 60%
CD3+CD4+CD8+ % of Lymphs (CD3+CD4+CD8+/CD45+)	1.64		
NK Lymphs % of Lymphs (CD16+56+/CD45+)	5.17		5% — 27%
B Lymphs % of Lymphs (CD19+/CD45+)	31.96 Hi		6% — 25%

Multi-tube QC

Lymphosum: 93.2
 CD3 % Lymph Difference: 2
 T Helper/Suppressor Ratio: 3.71

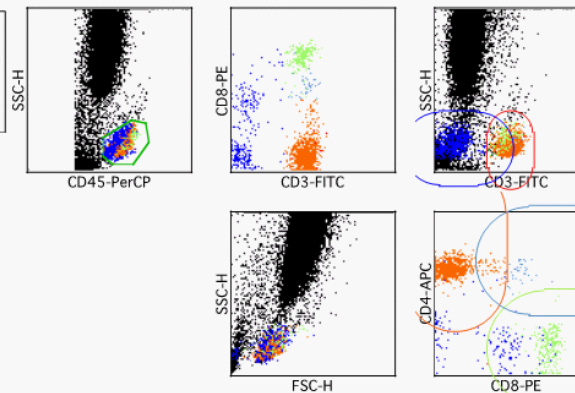
Panel Name: Immunstatus

CD3/CD8/CD45/CD4

Data Set [1] Data File: 2213383501.01
 Attr Def File: 3/8/45/4 MLT v2.0

Reagent Lot ID: 00000 Events Acquired: 94600
 File ID: 9414DC08-
 FOCC-11E5-8A78-00306549
 D26C

Lymph Events	2497
CD3+ %Lymph	55.15
CD3+CD8+ %Lymph	11.93 Lo
CD3+CD4+ %Lymph	44.25
CD3+CD4+CD8+ %Lymph	1.64
T H/S Ratio	3.71



QC Messages:

Code 4: The CD3+CD8+ %Lymph value lies outside the normal reference range.



Empirische Therapie von Nutzen?



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Pilzinfektionen unter empirischer Micafungintherapie

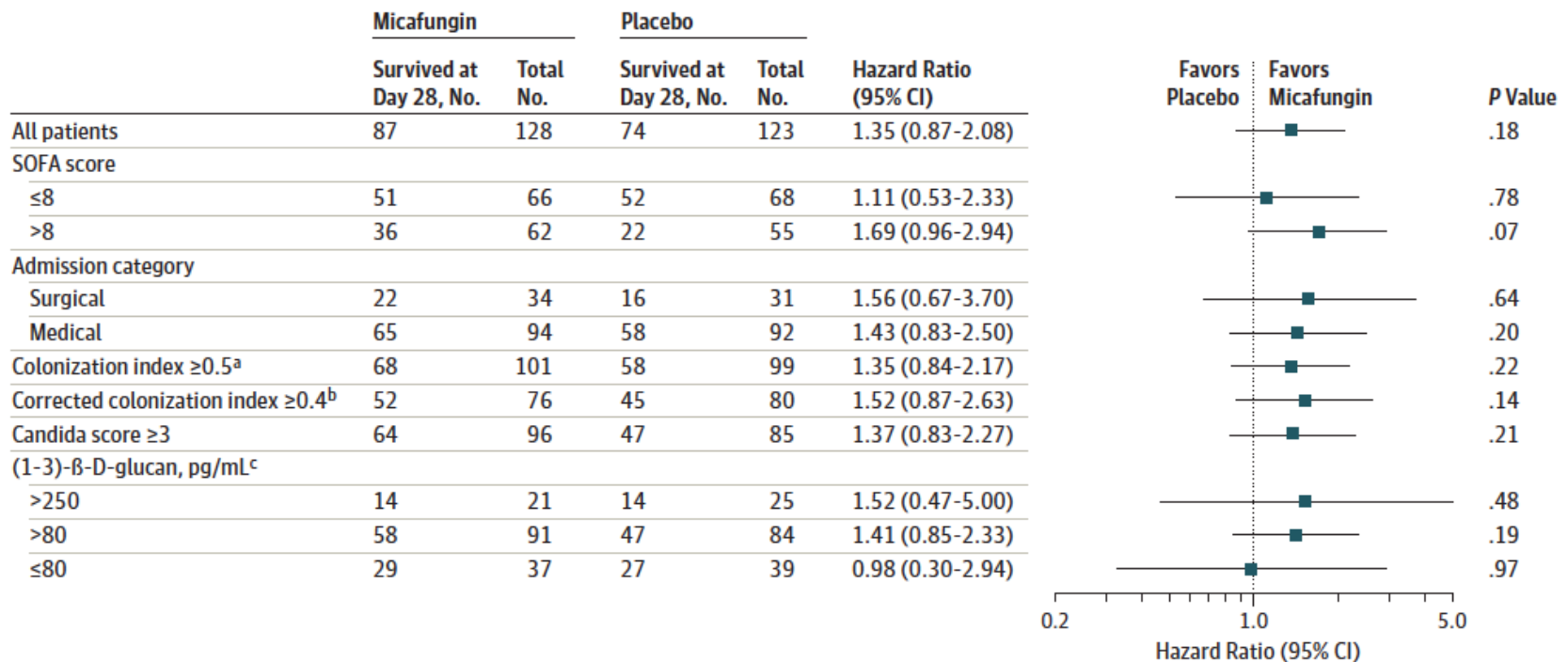
Table 2. Proven Invasive Fungal Infection at Inclusion and 28-Day Follow-up^a

	No. (%)			Absolute Difference (95% CI)
	All Patients (N = 251)	Micafungin (n = 128)	Placebo (n = 123)	
No. of Invasive fungal Infections from Inclusion to day 28^b				
≥1	27 (11)	12 (9)	15 (12)	2.82 (-5.0 to 10.8)
2	3 (1)	0	3 (2)	2.44 (-0.9 to 6.9)
Invasive fungal Infections by species at Inclusion				
<i>Candida albicans</i>	7 (50)	4 (44)	3 (60)	15.6 (-31.3 to 53.7)
<i>Candida glabrata</i>	5 (36)	4 (44)	1 (20)	24.4 (-25.1 to 57.7)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (7)	0	1 (20)	20.0 (-14.1 to 62.5)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1 (7)	1 (11)	0	11.0 (-36.2 to 82.4)
No. of Invasive fungal Infections at follow-up (day 28)^b				
≥1 ^c	19 (8)	4 (3)	15 (12)	9.1 (2.5 to 16.3)
2	2 (1)	0	2 (2)	1.6 (-1.5 to 5.7)
Invasive fungal Infections by species				
<i>Candida albicans</i>	13 (59)	3 (75)	10 (55)	19.4 (-29.7 to 49.4)
<i>Candida glabrata</i>	2 (9)	0	2 (9)	11.1 (-38.5 to 32.8)
<i>Candida parapsilosis</i>	3 (14)	0	3 (14)	16.7 (-33.5 to 39.2)
<i>Candida inconspicua</i>	1 (4)	1 (25)	0	25.0 (-2.0 to 69.9)
<i>Trichosporon^d</i>	2 (9)	0	2 (11)	11.1 (-38.5 to 32.8)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1 (4.5)	0	1 (6)	5.6 (-43.7 to 25.8)



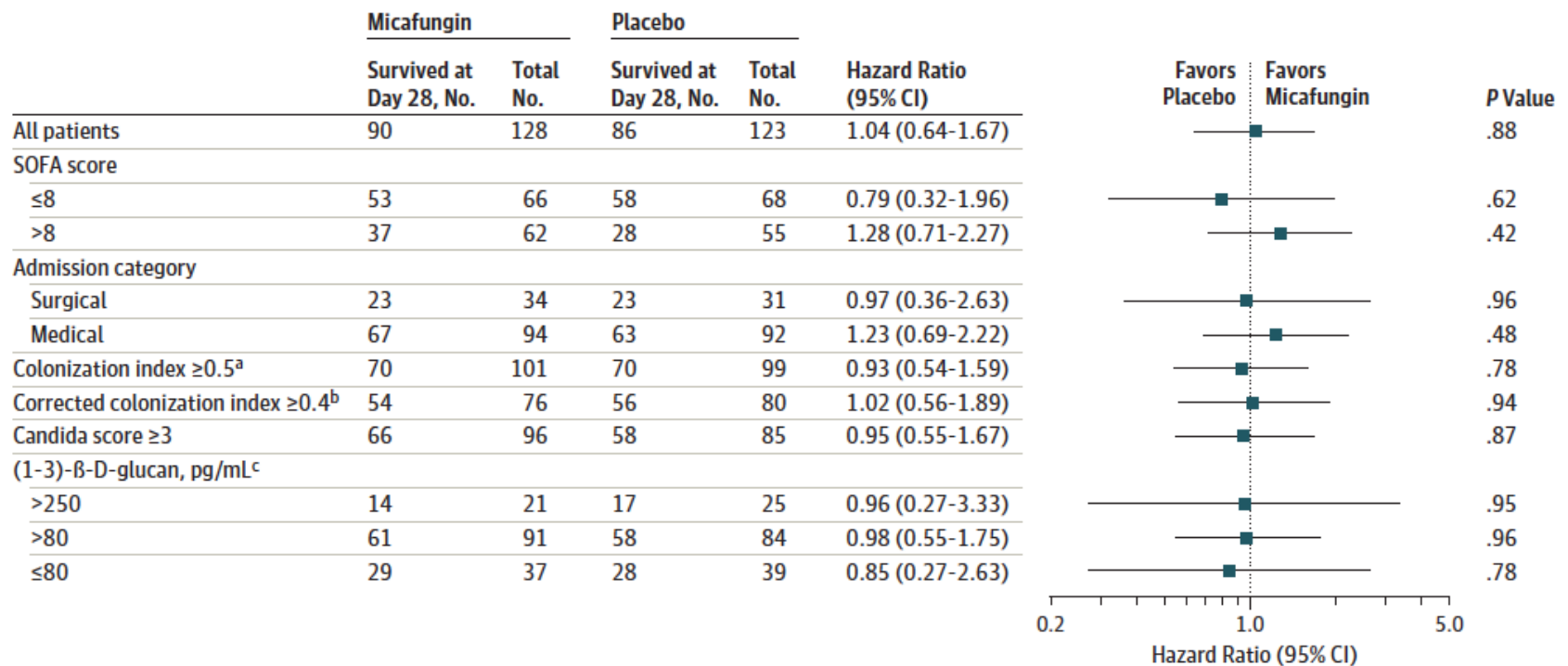
Überleben OHNE PILZINFEKTION unter empirischer Mycafungintherapie

Figure 2. Comparison of Fungal Infection-Free Survival at Day 28 in the Modified Intent-to-Treat Population and in Predefined Subgroups



28-TAGE ÜBERLEBENSRATE unter empirischer Mycafungintherapie

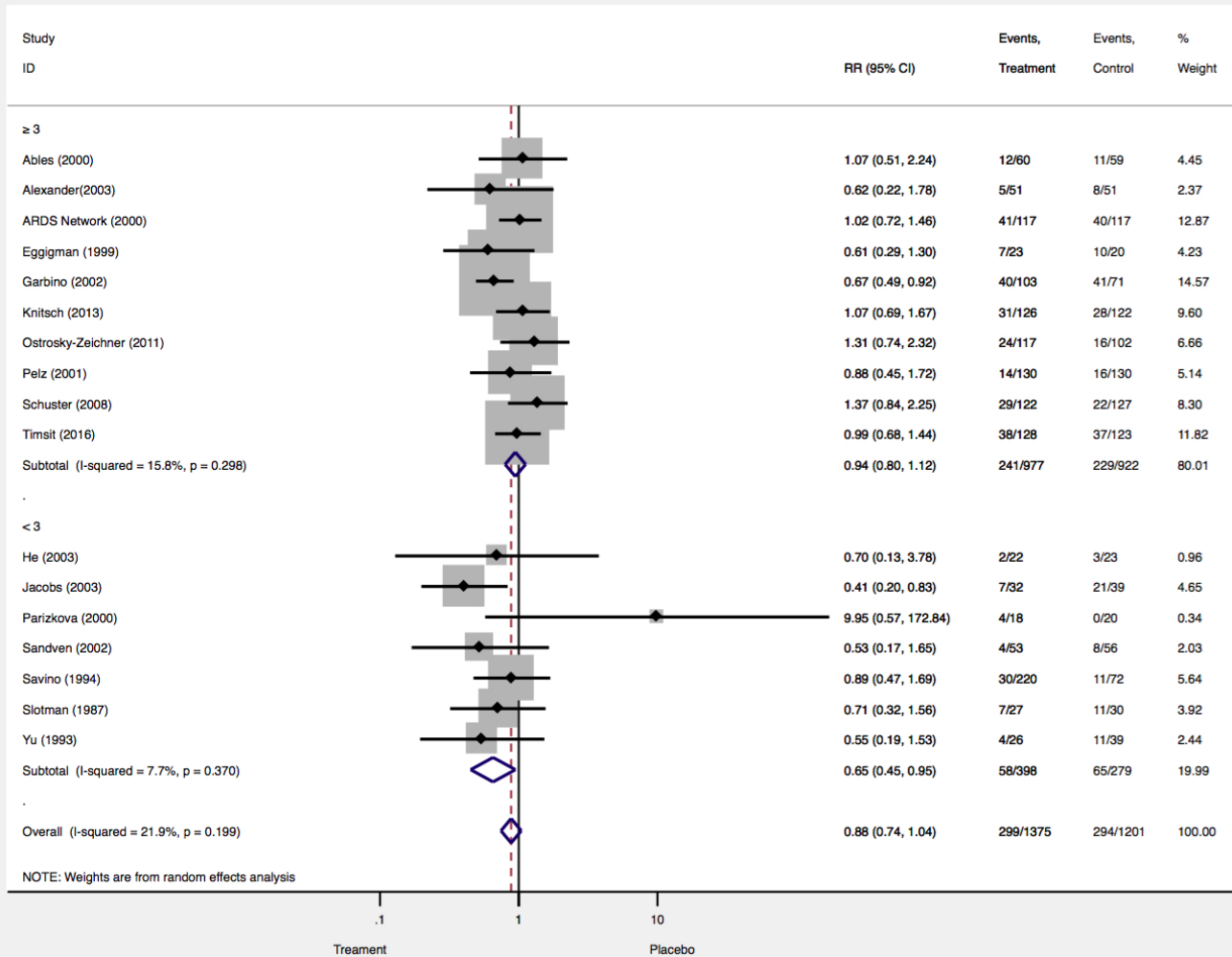
Figure 3. Comparison of Survival at Day 28 in the Modified Intent-to-Treat Population and in Predefined Subgroups



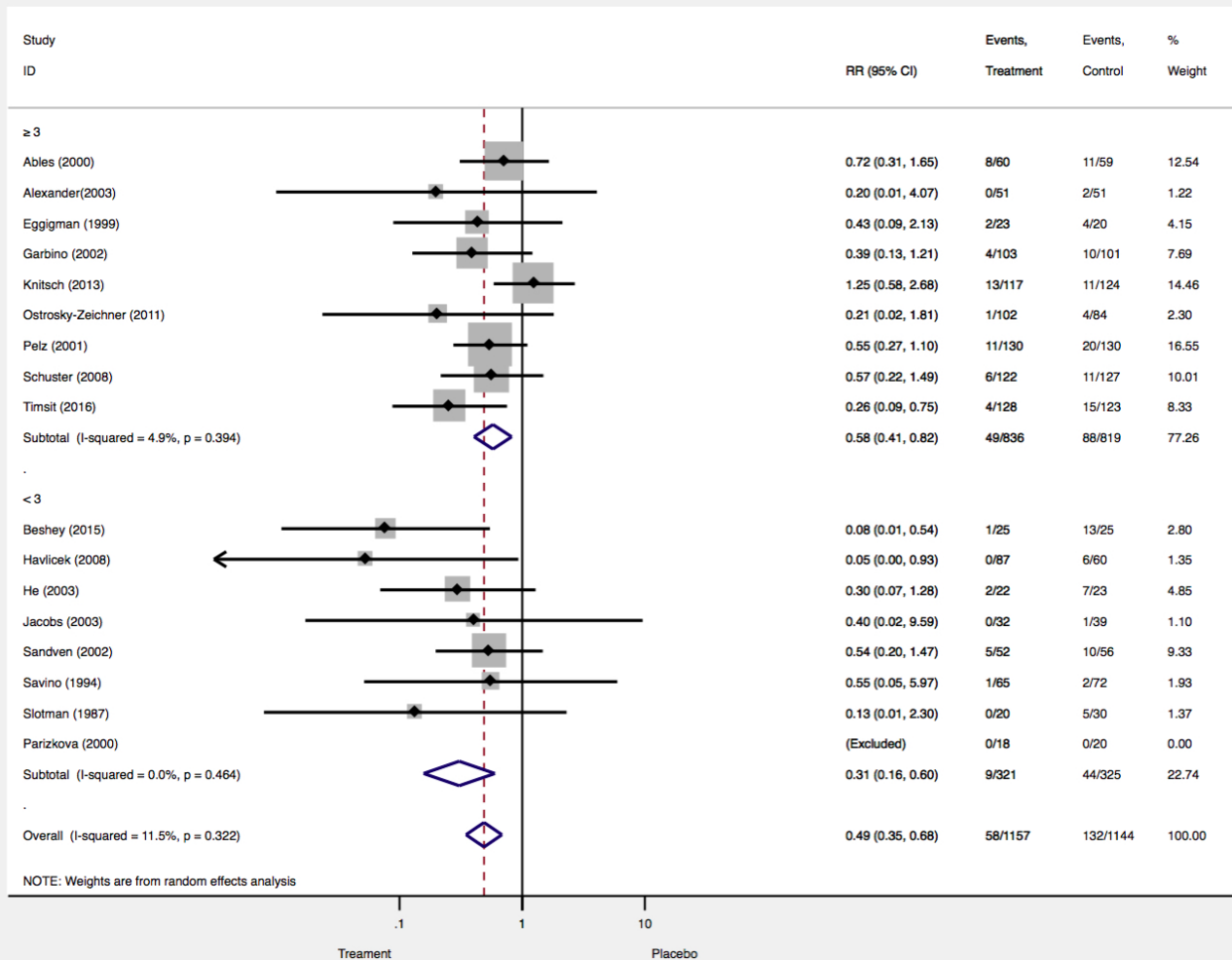
References	Number	Population	Patients	Treatment	Dose	Duration	Classification	Jaddad Score
Ables (28)	119	Surgical ICU	Central venous catheter, total parenteral nutrition, MV > 48hr, broad AB, colonization 24%	Fluconazole	400mg IV/orally	NA	Preemptive	3
Alexander (29)	102	ICU	High-risk ICU (score)	Micafungin	100mg IV	ICU LOS	Preemptive	4
ARDS Network (30)	234	Acute lung injury	No risk factors	Ketoconazole	400mg orally	48 hr after MV	Anti-inflammatory	5
Beshey (44)	75	ICU	Prolonged MV	Fluconazole	200mg orally	14 d	Prophylaxis	2
Eggimann (31)	49	Surgical ICU	Digestive surgery, colonization 40%	Fluconazole	400mg IV	16 d	Prophylaxis	3
Garbino (32)	220	ICU	Selective digestive decontamination, MV > 48hr, colonization 48%	Fluconazole	100mg IV	End MV	Preemptive	4
Havlicek (33)	147	ICU	Risk score ≥ 10	Itraconazole	200mg orally	48 hr	Preemptive	1
He (34)	75	Surgical ICU	Acute pancreatitis	Fluconazole	100mg IV	NA	Prophylaxis	1
Jacobs (35)	71	ICU	Septic shock, colonization 6%	Fluconazole	200mg IV	Shock duration	Anti-inflammatory	2
Knitsch (36)	241	Surgical ICU	Peritonitis	Micafungin	100mg IV	6 wk	Preemptive	5
Ostrosky-Zeichner (37)	219	ICU	High-risk ICU (score)	Caspofungin	50mg IV	ICU LOS	Preemptive	4
Parizkova (38)	38	ICU	MV > 48hr, AB > 24hr, ICU admission < 5 d	Fluconazole	100mg IV	ICU LOS	Prophylaxis	1
Pelz (39)	260	Surgical ICU	ICU LOS ≥ 3 d, colonization 75%	Fluconazole	400mg orally	ICU LOS	Prophylaxis	5
Sandven (40)	109	Surgical ICU	Peritonitis	Fluconazole	400mg IV	One dose	Prophylaxis	2
Savino (41)	292	Surgical ICU	ICU LOS ≥ 2 d	Ketoconazole	200mg orally	ICU LOS	Prophylaxis	2
Schuster (42)	270	ICU	ICU LOS ≥ 4 d, fever > 4 d, broad AB, colonization 21%	Fluconazole	800mg IV	14 d	Preemptive	5
Slotman (13)	74	Surgical ICU	Three risk factors/14, colonization 20%	Ketoconazole	200mg orally	ICU LOS	Preemptive	2
Timsit (45)	251	ICU	Colonization, MV > 5 d, Sequential Organ Failure Assessment ≥ 3 , broad AB > 4 d, colonization 100%	Micafungin	100mg IV	14 d	Preemptive	4
Yu (43)	56	ICU	Sepsis	Ketoconazole	200mg orally	ICU LOS	Anti-inflammatory	2



Mortalität



Candidainfektionen



Richtige antifungale Therapie von Vorteil

Characteristics	Survivors (n = 38)	Non-survivors (n = 15)	P
Demographics			
Age (years)	59.9 ± 18.0	67.4 ± 16.0	0.138
Male (gender)	25 (65.8%)	4 (26.7%)	0.015
Chronic diseases (number)	1.0 ± 0.9	0.9 ± 0.8	0.692
Diabetes mellitus	6 (15.8%)	3 (20.0%)	0.701
Chronic obstructive pulmonary disease	6 (15.8%)	2 (13.3%)	1.000
Chronic heart failure	3 (7.9%)	0 (0.0%)	0.550
Chronic renal failure	1 (2.6%)	1 (6.7%)	0.490
Malignancy	8 (21.1%)	4 (26.7%)	0.772
Corticosteroid use (within last month of ICU admission)	5 (13.2%)	1 (6.7%)	0.662
Obesity	9 (23.7%)	2 (13.3%)	0.482
Hospitalization data			
Infection during summer months (June–July–August)	13 (34.2%)	8 (53.3%)	0.227
APACHE II score upon admission	15.6 ± 6.9	21.3 ± 5.9	0.011
SAPS II upon admission	41.2 ± 11.7	47.7 ± 10.8	0.080
SOFA score upon admission	8.9 ± 3.3	11.1 ± 3.7	0.040
Prior emergency surgery	19 (50.0%)	5 (33.3%)	0.363
Prior abdominal surgery	7 (18.4%)	5 (33.3%)	0.286
Previous antifungal therapy	21 (55.3%)	8 (53.3%)	1.000
Infection data			
Septic shock	16 (42.1%)	14 (93.3%)	<0.001
SAPS II upon infection onset	41.2 ± 8.8	50.6 ± 12.2	0.008
SOFA score upon infection onset	7.9 ± 3.1	11.2 ± 3.3	0.003
Azole treatment	11 (28.9%)	2 (13.3%)	0.305
Echinocandin treatment	26 (68.4%)	8 (53.3%)	0.351
Liposomal amphotericin B treatment	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0.076
Appropriate antifungal treatment	35 (92.1%)	10 (66.7%)	0.033
Corticosteroid administration	27 (71.1%)	13 (86.7%)	0.305
Microbiologic data			
Infection due to <i>C. non-albicans</i>	24 (63.2%)	9 (60.0%)	1.000
Primary BSI	13 (34.2%)	4 (26.7%)	0.748

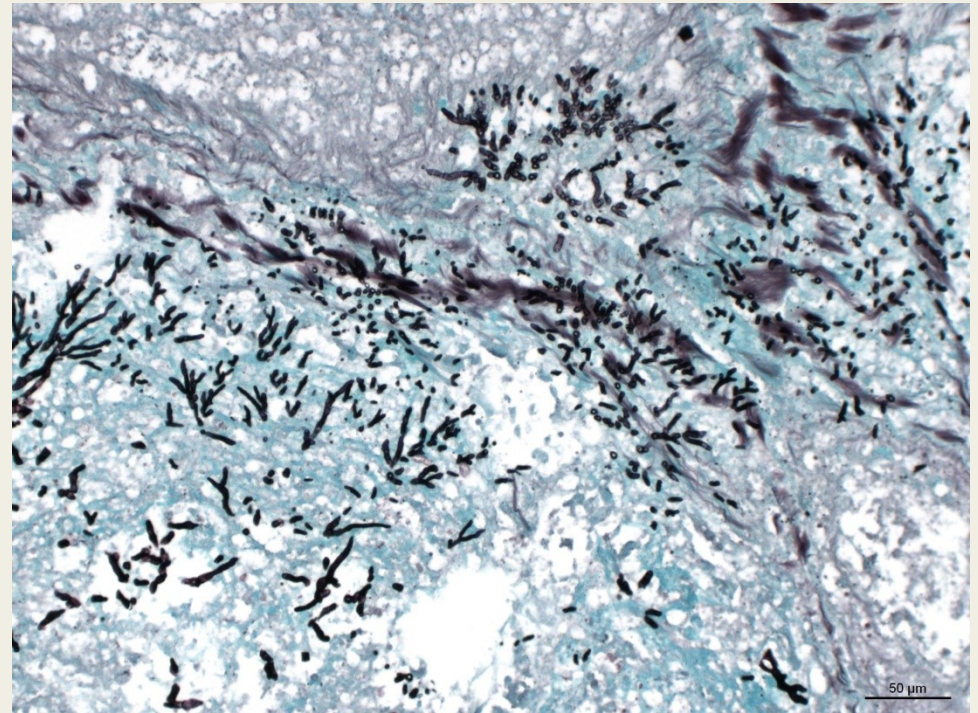
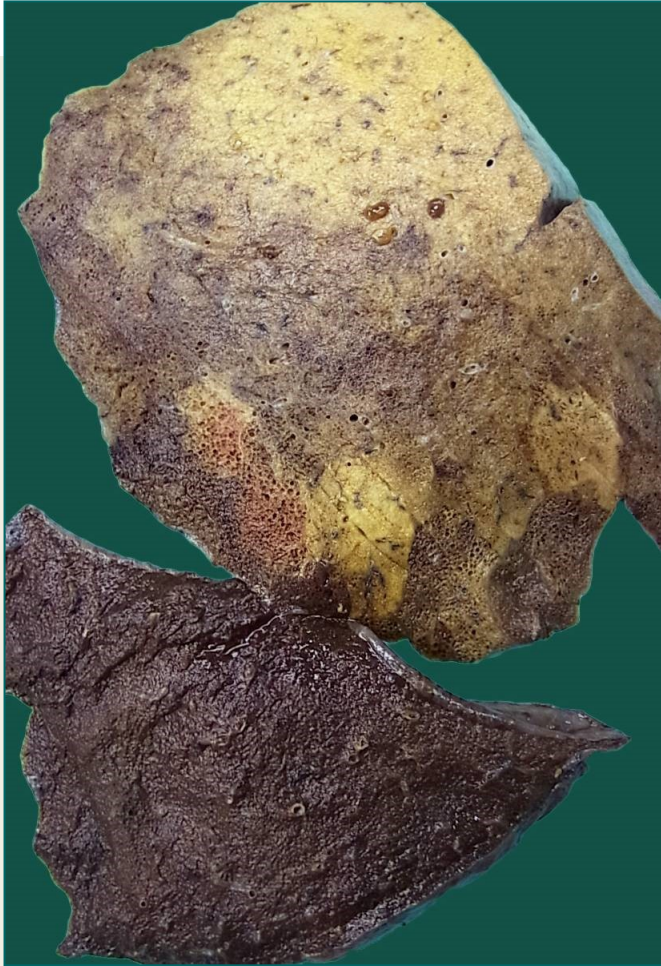


Auf den Fall bezogen



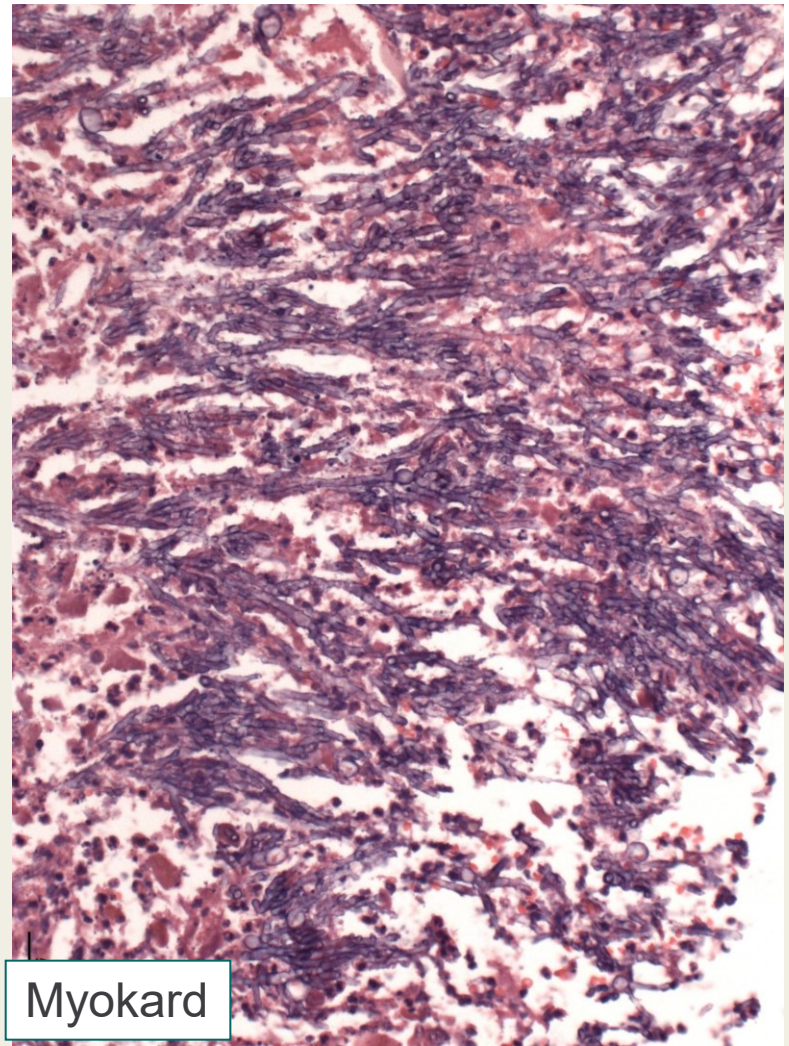
**Universitätsklinikum
Tübingen**

Lunge



Lunge





Myokard

Zusammenfassung



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Risikoscores

1. Bestehende Risikoscores sollen die Awareness für das Risiko einer Pilzinfektion erhöhen
2. Risikoscores sind bei jedem Intensivpatienten zu erheben
3. Risikoscores sind keine alleinige Rechtfertigung für die antifungale Therapie aber ein Richtwerk



Diagnostik bei nicht immunsupprimierten Patienten

1. Screening bei Risikoprofil erforderlich
 - > Scores
 - > Serologie?
2. Diagnostik
 - > Mannan-Ag/Ak + 2 x BK + PCR (BAL>BK)

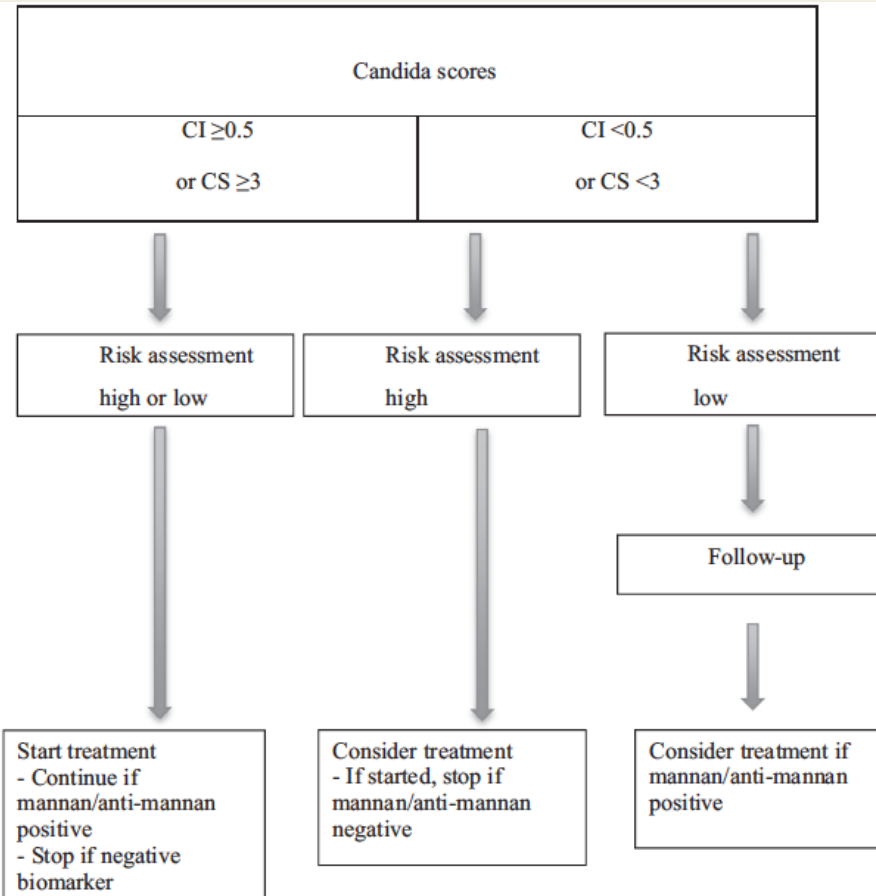




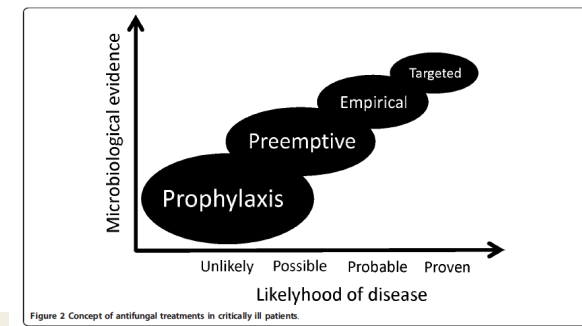
Review

Management of invasive candidiasis and candidaemia in critically ill adults: expert opinion of the European Society of Anaesthesia Intensive Care Scientific Subcommittee

R-A. O'Leary^a, S. Einav^b, M. Leone^c, K. Madách^d, C. Martin^e,
I. Martin-Loeches^{a,*}



Zusammenfassung



Prophylaxe:

Hochrisikopatienten

- > Immunsuppression, septische Schock, APACHE > 20
- > Welche Substanz?

Preemptive Therapie

Risikopatienten

- > Z.B. chirurgische Patienten mit mehreren abdominalen Eingriffen
- > Welche Substanz?

Empirische Therapie

V.a. Infektion

- > Echinokandine?

Therapie

Nachgewiesene Infektion

- > Nach Resistenzmuster



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

