

Diagnostic Stewardship - Pilzinfektionen



Jörg Steinmann

Global incidence and mortality of severe fungal disease

David W Denning

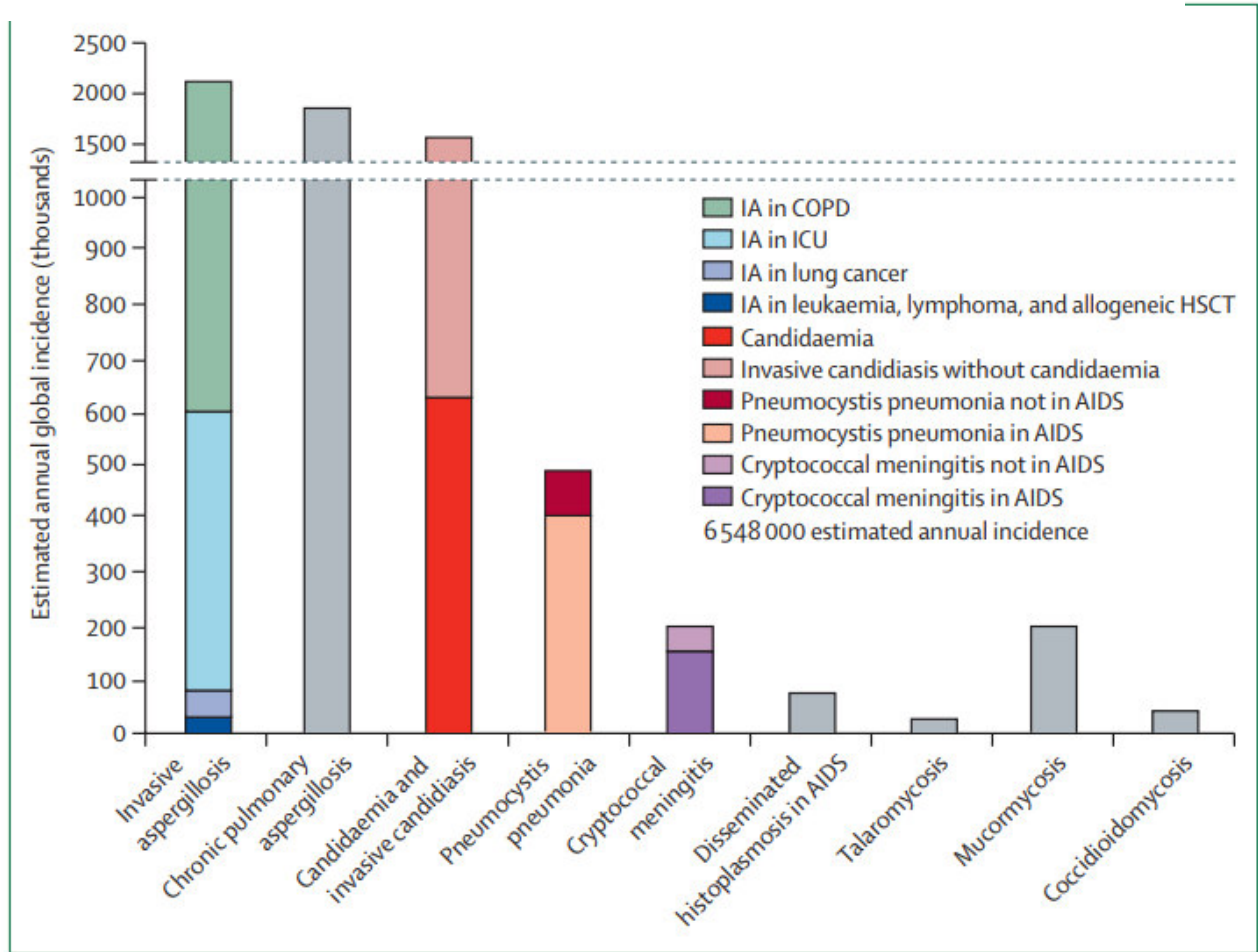


Figure 1: Estimated annual incidence of life-threatening invasive mycoses, together with chronic pulmonary aspergillosis

Lancet Infect Dis 2024
 Published Online
 January 12, 2024
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00692-8)

WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action

Fig. 1. WHO fungal priority pathogens list (WHO FPPL)

Critical Priority Group



Cryptococcus neoformans



Aspergillus fumigatus



Candida auris



Candida albicans

High Priority Group



Nakaseomyces glabrata
(Candida glabrata)



Eumycetoma causative agents



Fusarium spp.



Candida parapsilosis



Histoplasma spp.

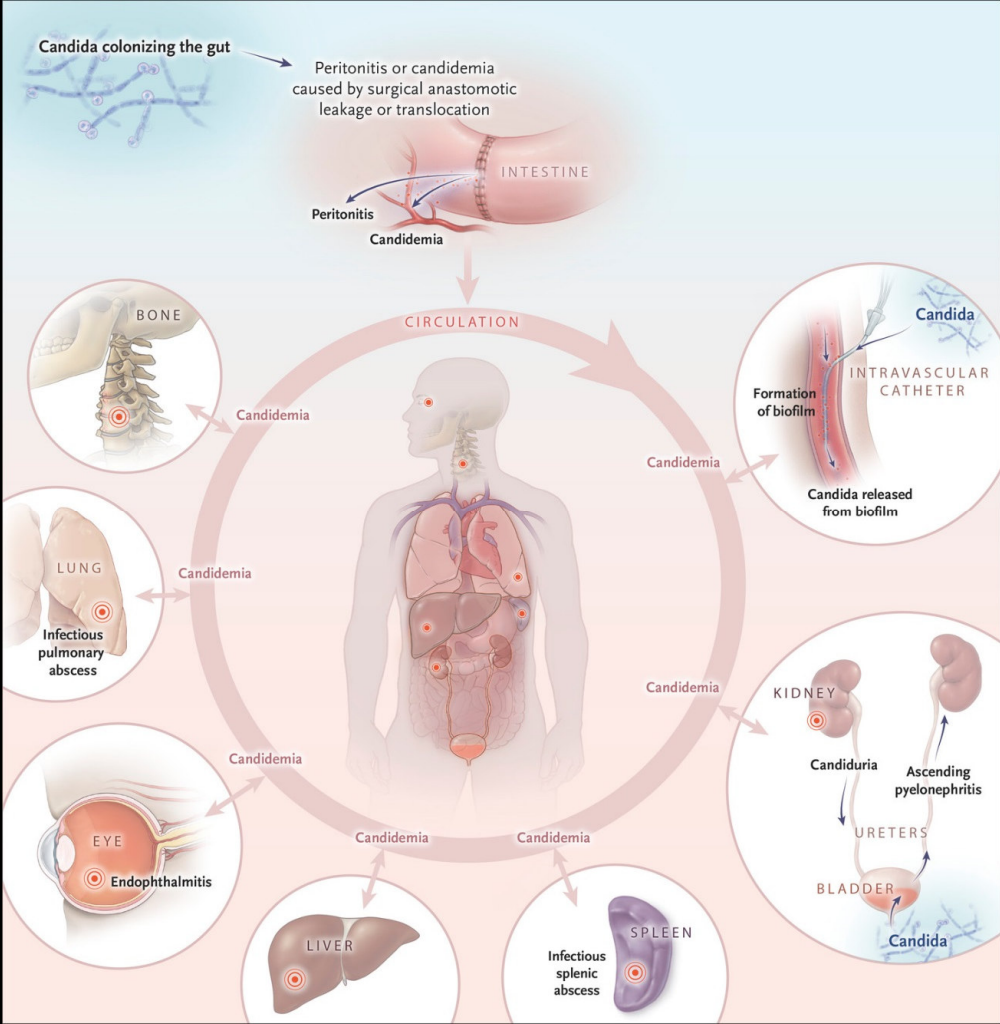


Mucorales



Candida tropicalis

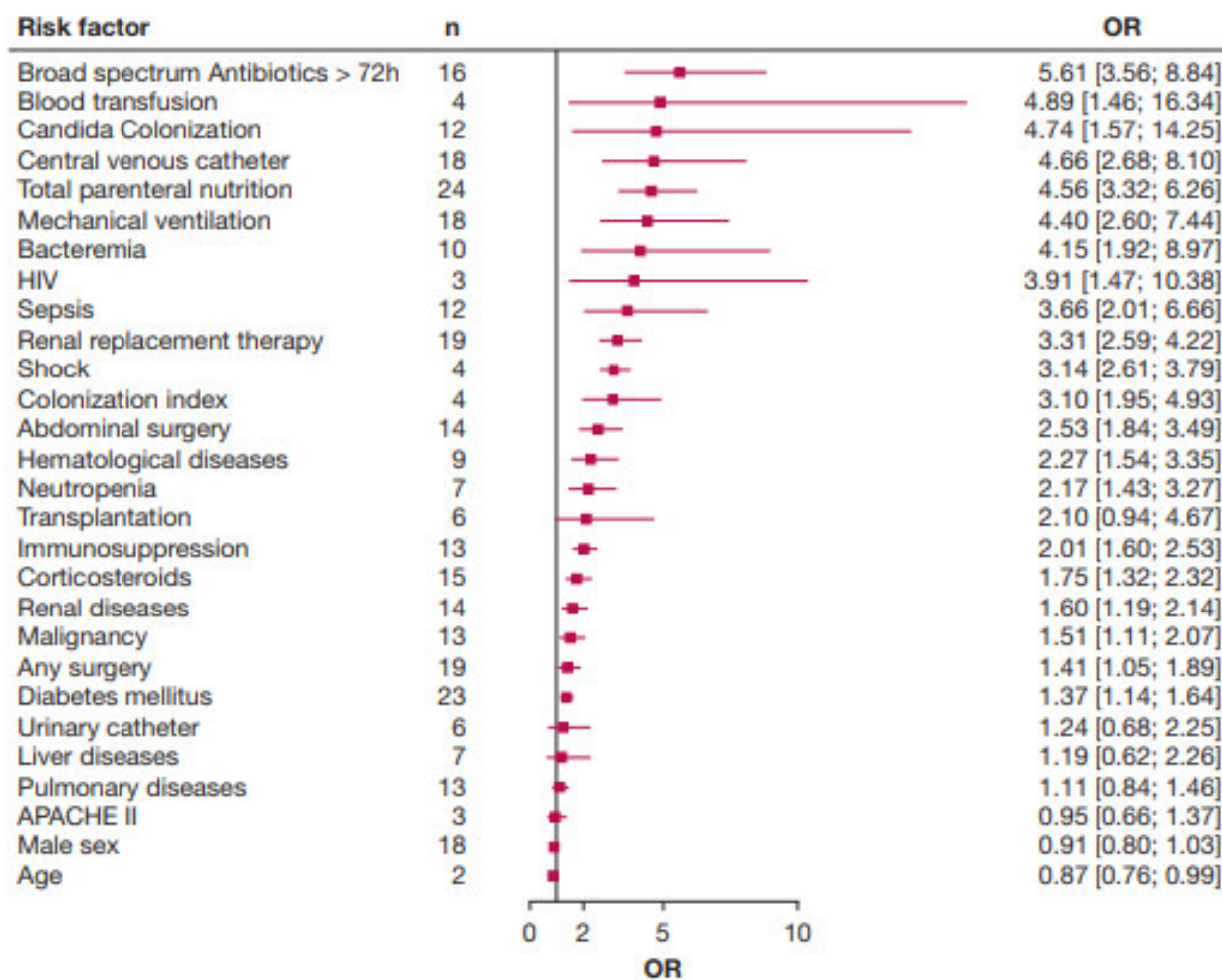
Pathogenesis of candidiasis



Kullberg BJ, Arendrup MC. N Engl J Med 2015;373:1445-1456.

Risk Factors for Invasive *Candida* Infection in Critically Ill Patients

A Systematic Review and Meta-analysis

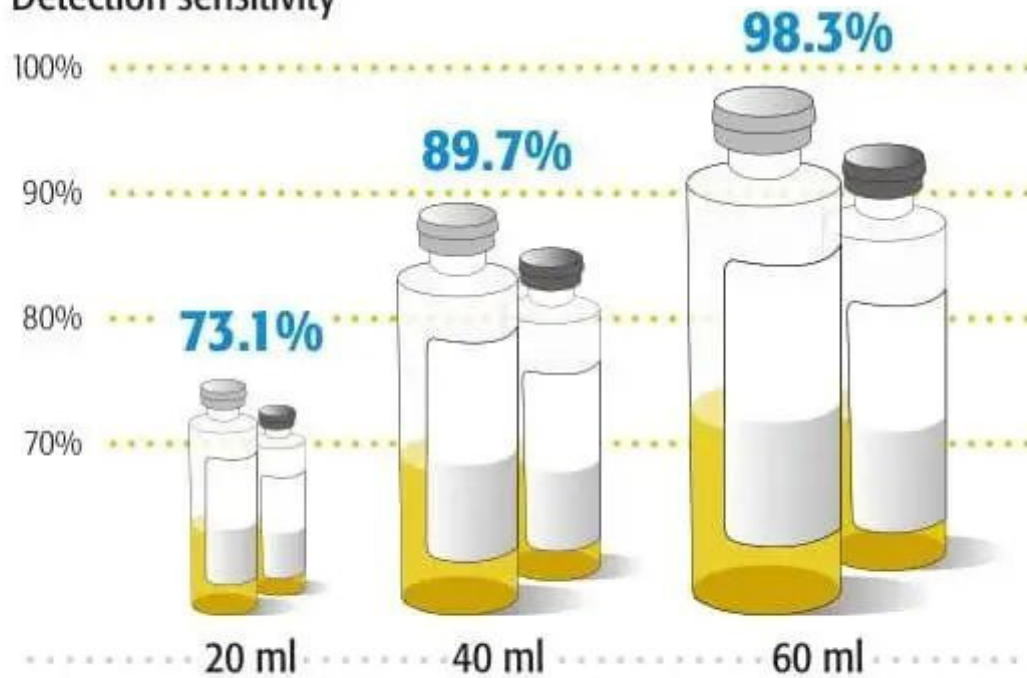




Cumulative sensitivity of blood culture sets

Adapted from Lee *et al.* Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed? J Clin Microbiol. 2007; 45:3546-3548

Detection sensitivity



Ist eine Pilzflasche sinnvoll?

 Klinikum Nürnberg Institut für Klinikhygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektiologie	Blutkultur Diagnostik	 Klinikum Nürnberg Hygienebeauftragte Ärzte am Klinikum Nürnberg
---	----------------------------------	---

Indikation

- Vorliegen einer Sepsis/schweren Sepsis/septischer Schock
- Schwere Infektion (klinisch oder laborchemisch)
- jede Infektion bei Immunsuppression/Immunkompetenz
- Endokarditis
- Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$, cave: ältere Patienten entwickeln eine Bakteriämie auch bei Temperaturen $< 38^{\circ}\text{C}$)

Indikation für zusätzliche Pilz-BK-Flasche

- nach großer abdominalchirurgischer OP, Patienten an ECMO
- Immunsupprimierte Patienten (Transplantierte, Neutropenie, Immunsuppressiva, Schwerbrandverletzte)
- Hämato-onkologische Patienten

Abnahme

- vor Beginn der Antibiotika-Therapie oder in Therapiepause (keine Verzögerung der Antibiose bei kritisch Kranken; kein Abwarten eines Fieberanstiegs nötig)

Anzahl der Blutkulturen (BK) (Eine Blutkultur = aerobe + anaerobe BK-Flasche)

- 2 BK als Minimum
- 3 BK bei Sepsis (Sensitivität 95-98%, kann nicht beliebig gesteigert werden)
- 4 BK bei V.a. Endokarditis (separate Punktion für jede BK im zeitlichen Abstand)
zusätzlich eine Pilz-BK-Flasche (s. Indikation)

Blutmenge

- je 8-10 ml pro BK-Flasche (selbstregulierend mit Vacutainer-System)/Kinder (PÄD)-BK 1-3 ml



1,3-β-D-Glucan



Nicht spezifisch:

Candida, Aspergillus, P. jirovecii,...

Kein Nachweis von

Cryptococcus, Zygomyceten

Falsch positiv

Hämodialyse

Immunglobuline

Albumin

Tupfer

(β-Laktame)

Intestinale Translokation

Schwere Mukositis

Darmischämie

Hämolyse

Verbrennungen

Sepsis

Falsch negativ

Hyperbilirubinämie

C. parapsilosis/C. auris

Time

2005

2010

2015

2020

Risk factors for invasive aspergillosis

Haematological malignancy
Neutropenia
Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation
Solid organ (lung) transplantation

Invasive aspergillosis in the ICU:

Prolonged treatment with corticosteroids before admission to the ICU
Chronic obstructive pulmonary disease
Liver cirrhosis

Critically ill with viral pneumonitis

Influenza
COVID-19

Meersseman W, et al. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):205–16;
Wauters J, et al. *Intensive Care Med*. 2012;38(11):1761–8;
Dewi IMW, et al. *Curr Opin Microbiol*. 2021;62:21–7.

Risiko für Aspergillose auf ICU: „6 C´s“



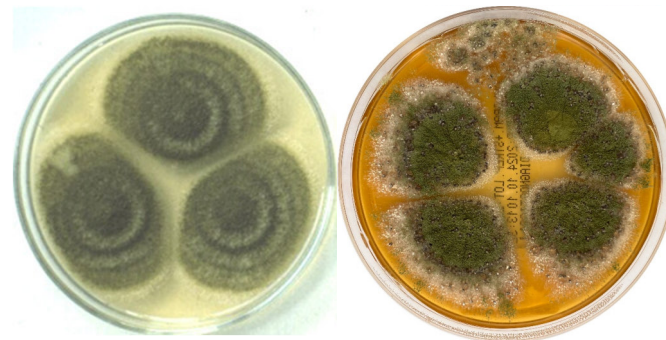
- **C** irrhose, **C**₂
- **C** OPD
- **C** orticosteroide
- **C** arcinom der Lunge
- **C** ritically ill
- **C** APA

Schimmelpilze - Kulturmedien und Bebrütungszeit

Tabelle 5: ausgewählte Beispiele von Kulturmedien in der mykologischen Diagnostik


Medien	Kommentar
Flüssigmedien für Anreicherung	
<ul style="list-style-type: none"> Sabouraud Glukose Bouillon (SAB) modifiziert nach Emmons mit 2% Glukose, pH 6,9 	
<ul style="list-style-type: none"> Herz Hirn Bouillon (BHI) 	Anzucht anspruchsvoller Pilze, z. B. <i>Histoplasma capsulatum</i>
Basismedien (Anzucht von Pilzen in primär sterilen Materialien)	
<ul style="list-style-type: none"> Malzextraktagar (MEA): 	Sporulation von Schimmelpilzen
<ul style="list-style-type: none"> Inhibitory mould Agar (IMA) 	Verbesserter Nachweis von Hefen und Schimmelpilzen im Vergleich zu Saboraud Agar
<ul style="list-style-type: none"> Sabouraud Glukose Agar mit oder ohne Chloramphenicol und/oder Gentamicin und Cycloheximid (SAB CG/C) (s.o.) 	Sensitivität für bestimmte Pilzarten gering [328]
<ul style="list-style-type: none"> Kimmig Agar mit oder ohne Cycloheximid 	Verwendung meist in der Dermatomykologie
Selektiv-/Identifizierungsmedien	
<ul style="list-style-type: none"> Mykologische Kulturmedien mit Hemmstoffen und chromogen Substraten 	Selektiver Nachweis von <i>Candida</i> und Differenzierung anhand der Koloniefärbung
<ul style="list-style-type: none"> Scedosporium Agar (Scesel-Agar) 	Selektiver Nachweis von <i>Scedosporium</i> spp. z. B. bei Mukoviszidosepatient*innen

- Bebrütungszeit: mind. 7 Tage
- Regelmäßige Inspektion der Kulturen
- Bei V.a. endemische Mykose oder Dermatophyten 4 Wochen inkubieren





The Use of Galactomannan Antigen Assays for the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in the Hematological Patient: A Systematic Review and Meta-Analysis

Lydia M. P. Bukkems ^{1,*}, Laura van Dommelen ², Marta Regis ³, Edwin van den Heuvel ³
and Laurens Nieuwenhuizen ¹

Serum

OD 0.5: Sensitivität 92%

Spezifität 84%

OD 1.0: zu wenig Daten

BAL

OD 0.5: Sensitivität 75%

Spezifität 88%

OD 1.0: Sensitivität 75%

Spezifität 96%

J. Fungi 2023, 9, 674. <https://doi.org/10.3390/jof9060674>





Original article

Diagnosis of invasive fungal infections in haematological patients by combined use of galactomannan, 1,3- β -D-glucan, *Aspergillus* PCR, multifungal DNA-microarray, and *Aspergillus* azole resistance PCRs in blood and bronchoalveolar lavage samples: results of a prospective multicentre study

T. Boch¹, B. Spiess¹, O.A. Cornely^{2,3,4,5}, J.J. Vehreschild⁶, P.M. Rath⁷, J. Steinmann⁷, W.J. Heinz⁸, J. Hahn⁹, S.W. Krause¹⁰, M.G. Kiehl¹¹, G. Egerer¹², T. Liebregts¹³, M. Koldehoff¹³, M. Klein¹⁴, F. Nolte¹, M.C. Mueller¹, N. Merker¹, S. Will¹, M. Mossner¹, H. Popp¹, W.-K. Hofmann¹, M. Reinwald¹, D. Buchheidt¹

99 hämatologische Patienten, BAL und Serum

Galaktomannan (GM), (1-3)- β -D-Glukan (BDG), *Aspergillus*-PCR

	Sensitivität	Spezifität
GM (BAL) + BGD (Serum)	92 %	93 %
GM (BAL) + PCR (BAL)	85 %	97 %

100 hämato-onkologische Pat mit Infiltraten

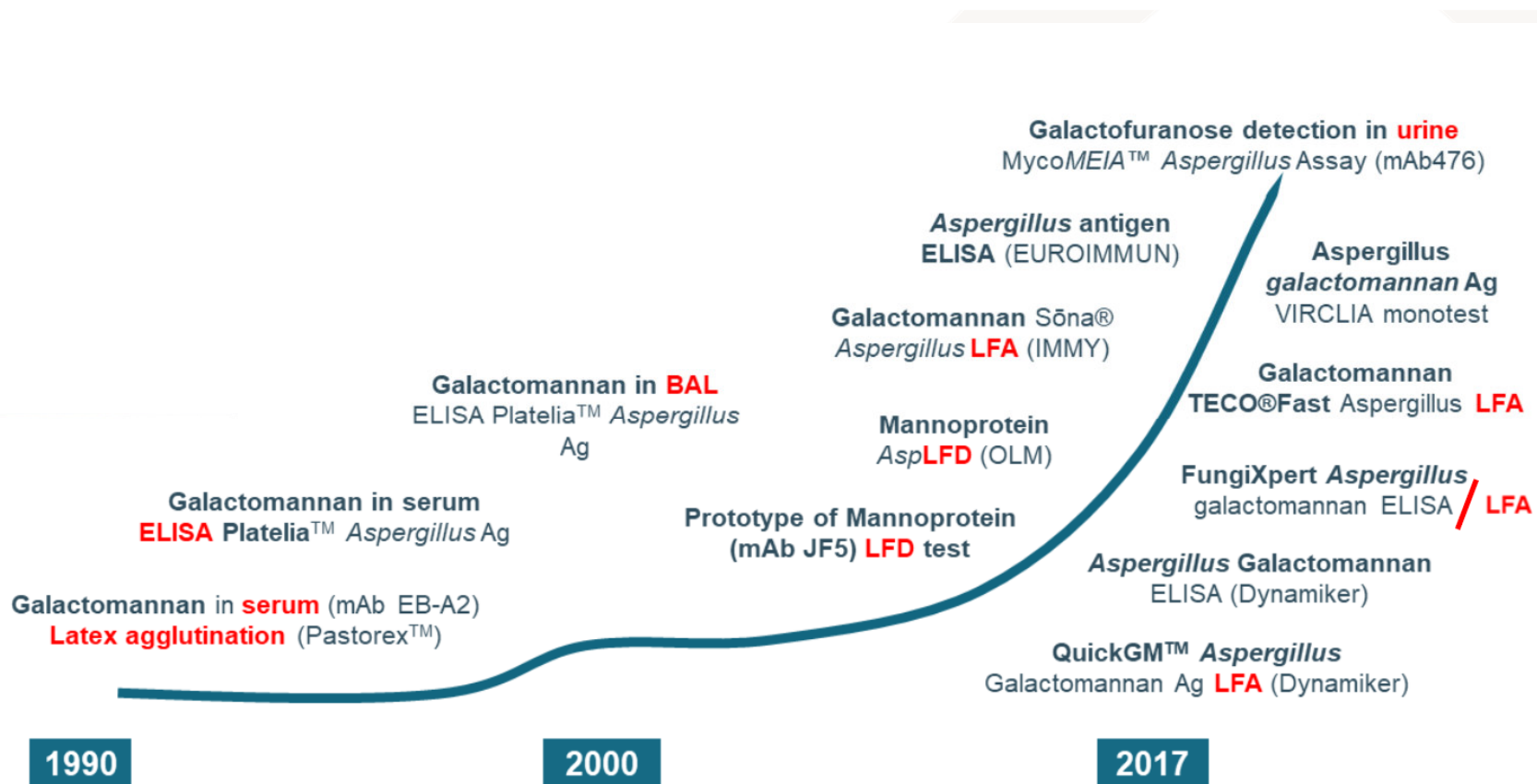
AsperGenius-PCR BAL: Sensitivität 65 %

AsperGenius-PCR + Galaktomannan in BAL

Sensitivität 96%, Spezifität 100%

13% ARAf

Antigen Detektionsassays für invasive Aspergillose



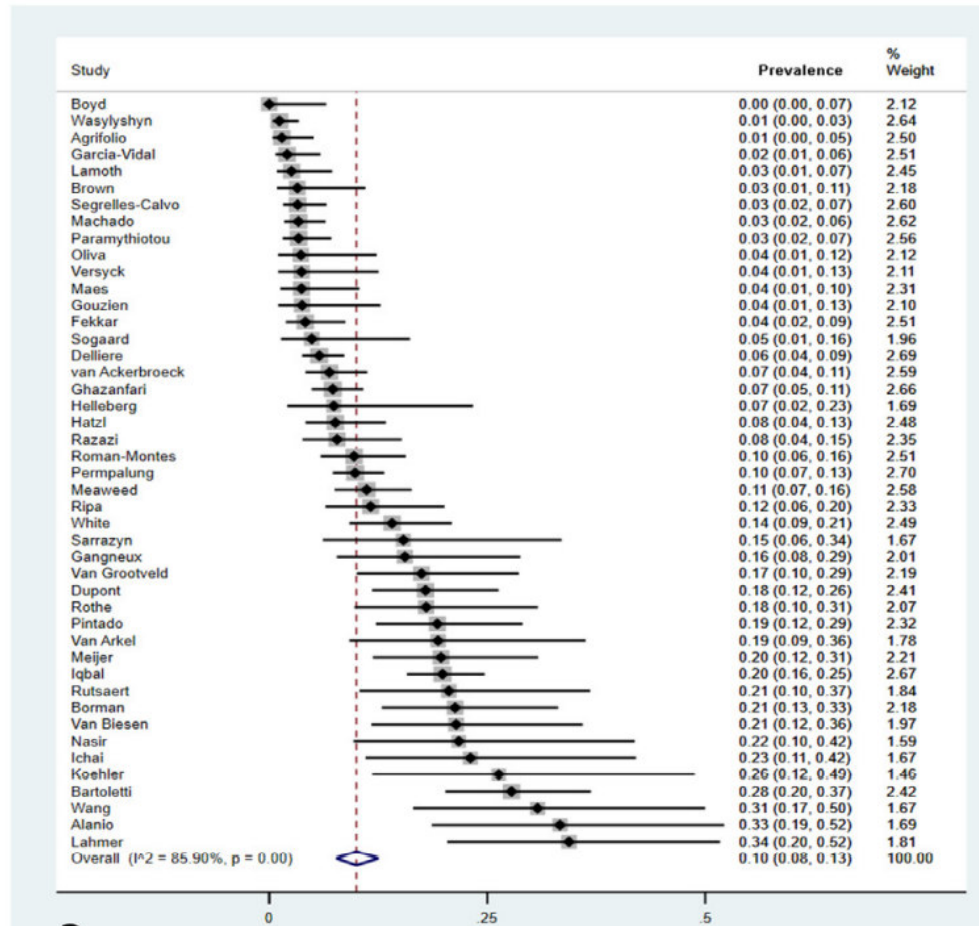
WHO essential diagnostic tests



- Clinical microbiology (direct microscopy, culture, blood culture, antifungal susceptibility testing)
 - Access to MALDI TOF MS
- Cryptococcus antigen
- (Histoplasma antigen)
- *Pneumocystis jirovecii* PCR
- Aspergillus Antigen test
- Aspergillus IgG antibody
- Histopathology

Systematic review

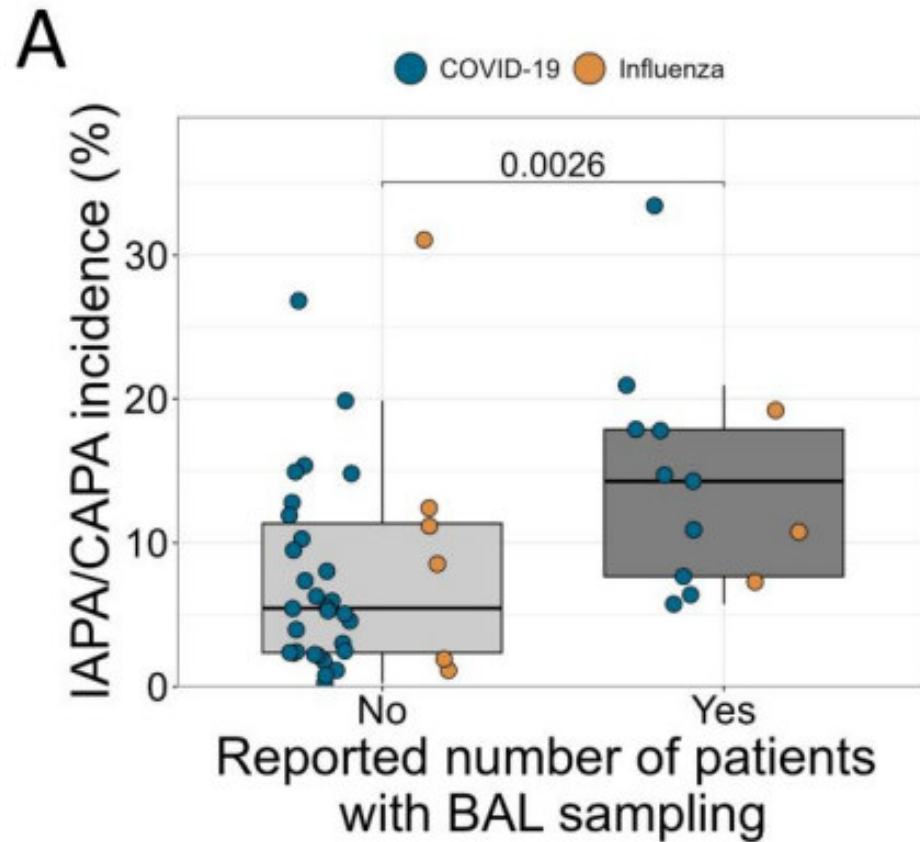
Defining COVID-19–associated pulmonary aspergillosis: systematic review and meta-analysis



Warum ist CAPA/IAPA Inzidenz in den Studien so heterogen?














Published November 16, 2023 as 10.1164/rccm.202310-1815VP



Core Recommendations for Antifungal Stewardship: A Statement of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

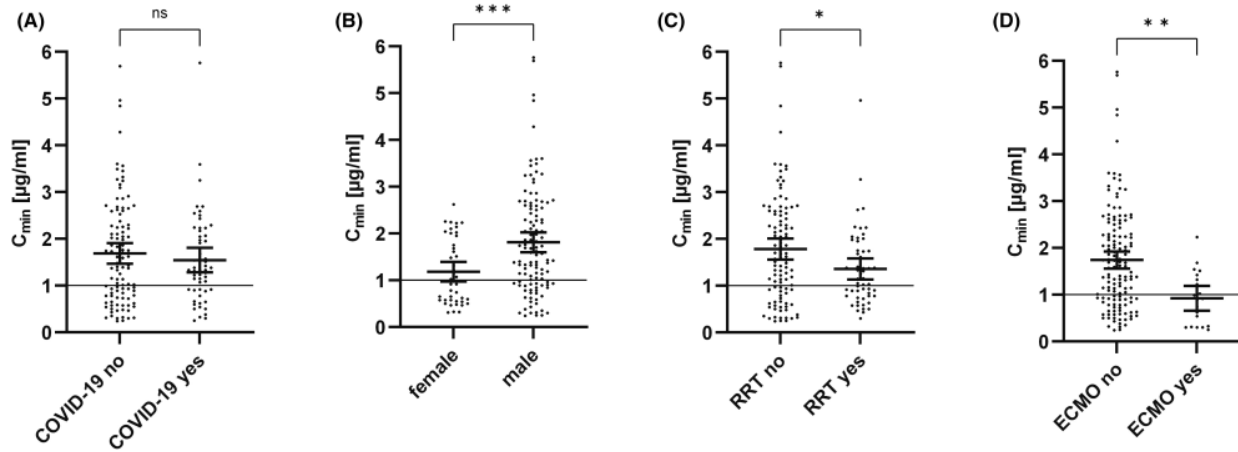
Melissa D. Johnson,^{1,a} Russell E. Lewis,^{2,a} Elizabeth S. Dodds Ashley,^{1,a} Luis Ostrosky-Zeichner,³ Theoklis Zaoutis,⁴ George R. Thompson III,⁵ David R. Andes,⁶ Thomas J. Walsh,⁷ Peter G. Pappas,⁸ Oliver A. Cornely,^{8,10,11,12} John R. Perfect,¹ and Dimitrios P. Kontoyiannis¹³; for the Mycoses Study Group Education and Research Consortium



1. Einbeziehen der Leitungsebene 
2. Klinische Visite Hauptverbraucher (ICU) 
3. Zugang zu konventioneller und zu nicht-kulturbasierter Diagnostik (C., Asp) 
4. Gezielte Schulungen zur Interpretation mikrobiologischer Befunde 
5. Infektiologisches Konsil für alle Pat. mit invasiver Mykose 
6. Institutionelle Behandlungspfade 
7. Systematische Erfassung der Qualität antimykotischer Therapien  
8. Durchführung von Antimykotika-Empfindlichkeitstests 
9. Prüfung auf Medikamenten-Interaktionen bei jedem Pat. mit AM-Therapie 
10. Therapeutisches Drugmonitoring für Azolantimykotika 

Clinical and demographic factors affecting trough levels of isavuconazole in critically ill patients with or without COVID-19

Mycoses. 2023;66:1071–1078.



ORIGINAL ARTICLE WILEY

Clinical and demographic factors affecting trough levels of isavuconazole in critically ill patients with or without COVID-19

Ralph Bertram¹ | Hans-Theodor Naumann⁴ | Vanessa Bartsch² | Wolfgang Hitzl^{3,4,5} | Martina Kinzig⁶ | Golo-Sung Haarmeyer⁷ | Matthias Baumgärtel⁷ | Arnim Geise⁷ | Dorothea Muschner⁷ | Jens Nentwich⁸ | Stefan John⁸ | Fritz Sörgel^{6,9} | Joerg Steinmann⁴ | Rainer Höhl⁴

