

Abstracts

Frühjahrstagung
der Sektion Antimykotische Chemotherapie

17. – 18. März 2017 in Bonn



© 2017



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Herausgeber:

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Wissenschaftlicher Sekretär

Prof. Dr. Michael Kresken

Von-Liebig-Straße 20

53359 Rheinbach

Tel.: 02226/908 912

Fax: 02226/908 918

Email: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Die Online-Veröffentlichung dieses Abstractbandes finden Sie im Portal German Medical Science unter <http://www.egms.de/de/meetings/sac2017/>.

Vorträge

01

Diagnostische Fallstricke im klinischen Alltag

Peter-Michael Rath

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Essen, Essen

Der Antibiotika-Beratungsservice des Universitätsklinikum Essen berät seit über 10 Jahren im multidisziplinären Team bei der Diagnostik und Therapie schwerer Infektionen. Dazu gehören auch invasive Pilzinfektionen. Ziele dieser Beratung bei V.a. Candidämie sind beispielsweise die Diagnosesicherung durch eine ausreichende Anzahl an initialen und Kontroll-Blutkulturen, die Herdentifizierung/ -sanierung und die frühzeitige Erkennung von Komplikationen. Bei Aspergillusinfektionen werden eine adäquate Bildgebung und eine kritische Interpretation von Laborergebnissen angestrebt. Bei der Therapie stehen Substanzwahl, Dosierung einschließlich TDM und Therapiedauer im Fokus. Da Patienten bei längerem Krankheitsverlauf nicht selten verschiedene Abteilungen durchlaufen, ist eine durchgängige Betreuung durch regelmäßige Besprechungen sinnvoll.

Korrespondenzautor/in:

Peter-Michael Rath, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, pm.rath@uni-due.de

Bitte zitieren als: Rath PM. Diagnostische Fallstricke im klinischen Alltag. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac01. DOI: 10.3205/17sac01, URN: urn:nbn:de:0183-17sac013

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac01.shtml>

02

Galaktomannan, Beta-D-Glucan und PCR-basierte Tests für die frühzeitige Diagnose von invasiven Pilzinfektionen bei Kindern mit Krebserkrankungen und bei Kindern nach Stammzelltransplantation

Thomas Lehrnbecher

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität, Frankfurt

Im Rahmen eines systematischen Reviews analysierten wir die publizierten Daten für Galaktomannan (GM), Beta-D-Glucan (BG) sowie für PCR-basierte Assays im Blut von krebserkrankten Kindern und von Kindern nach Stammzelltransplantation (SZT) hinsichtlich der Fähigkeit, invasive Pilzinfektionen frühzeitig anzuzeigen. Die verschiedenen Tests wurden entweder als Screening während Phasen schwerer Immunsuppression oder als „diagnostischer Test“ bei Patienten mit Symptomen, die auf eine invasive Pilzinfektion hindeuteten, evaluiert. Unter den insgesamt 1.532 gescreenten Studien fanden sich 19 Studien zu GM, 3 Studien zu BG und 11 Studien zu PCR-basierten Assays. Unabhängig vom klinischen Setting (Screening versus diagnostischer Test) wiesen alle Biomarker große Schwankungen hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und positivem Vorhersagewert auf, zeigten hierfür aber insgesamt enttäuschende Werte. Der negative Vorhersagewert für GM war relativ hoch und schwankte zwischen 85 und 100% für das Screening und zwischen 70 und 100% für das diagnostische Setting. Allerdings limitiert das fehlende Ansprechen auf non-*Aspergillus* Arten die klinische Wertigkeit des Assays erheblich. Interessanterweise verbesserten sich die Testparameter nicht mit höherer Erkrankungsprävalenz. Zukünftige Studien müssen unter anderem die Wertigkeit von Kombinationen der verschiedenen Assays bei Kindern mit Krebserkrankungen oder Kindern nach SZT untersuchen.

Literatur

1. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Negeri ZF, Beyene J, Phillips B, Sung L. Galactomannan, Beta-D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 2016 Nov 15;63(10):1340-1348. DOI: 10.1093/cid/ciw592

Korrespondenzautor/in:

Thomas Lehrnbecher, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität, Theodor-Stern Kai 7, 60590 Frankfurt, thomas.lehrnbecher@kgu.de

Bitte zitieren als: Lehrnbecher T. Galaktomannan, Beta-D-Glucan und PCR-basierte Tests für die frühzeitige Diagnose von invasiven Pilzinfektionen bei Kindern mit Krebserkrankungen und bei Kindern nach Stammzelltransplantation. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac02.

DOI: 10.3205/17sac02, URN: urn:nbn:de:0183-17sac024

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac02.shtml>

03

Molekularbiologischen Diagnostik: Limitationen und neue Möglichkeiten

Michaela Lackner

Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Neue molekularbiologische Methoden bieten neue Möglichkeiten für eine schnelle Diagnosestellung, jedoch weisen diese auch Limitationen auf. Ziel dieses Vortrages ist es die neuen Anwendungen und deren Vorteile vorzustellen und methodische Limitationen der derzeit verfügbaren Tests zu erläutern. Des Weiteren wird ein Zukunftsausblick geboten, wie molekularbiologische Tests weiterentwickelt werden können um die KlinikerInnen noch besser bei der Auswahl der antimykotischen Therapie zu unterstützen.

Korrespondenzautor/in:

Michaela Lackner, Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Medizinische Universität Innsbruck, Oppolzerstrasse 1, 6020 Innsbruck, michaela.lackner@i-med.ac.at

Bitte zitieren als: Lackner M. Molekularbiologischen Diagnostik: Limitationen und neue Möglichkeiten. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac03.

DOI: 10.3205/17sac03, URN: urn:nbn:de:0183-17sac030

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac03.shtml>

04

Radiologische Diagnostik von/bei Pilzinfektionen

Thomas Henzler

Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim

Die Erkennung und Therapie von Pilzinfektionen der Lunge stellt auch erfahrene Kliniker immer wieder vor Probleme. Die Abgrenzung invasiver Mykosen der Lunge von nicht therapiebedürftiger Pilzbesiedlung ist klinisch schwierig und kann häufig auch durch weitergehende mikrobiologische Diagnostik nicht hinreichend geklärt werden. Gemäß den Empfehlungen der EORTC stellt die nicht Kontrastmittel gestützte Computertomographie (CT) einen wichtigen nicht invasiven Baustein in der klinischen Diagnostik von pulmonalen Pilzinfektionen dar. Hinsichtlich der Abgrenzung anderer pulmonaler Infektionen existieren eine Reihe von Zeichen, welche mehr oder weniger stark auf eine Pilzinfektion hinweisen z.B. Halo Zeichen. Zusätzlich wurde in den vergangenen Jahren zunehmend der Einsatz der Kontrastmittel gestützten Thorax CT diskutiert um hier eine direkte mykotische Invasion von Gefäßen darzustellen. Darüber hinaus wird zunehmend der Einsatz der PET-CT zur Diagnostik von Pilzinfektionen propagiert.

Ziel des Vortrages ist es, verschiedene radiologische Bildgebungstechniken und Zeichen für Pilzinfektionen vorzustellen und deren Stellenwert zu diskutieren.

Korrespondenzautor/in:

Prof. Dr. med. Thomas Henzler, Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Tel.: (+49) (+621) 383 - 2067, Fax: (+49) (+621) 383 - 3817, thomas.henzler@medma.uni-heidelberg.de

Bitte zitieren als: Henzler T. Radiologische Diagnostik von/bei Pilzinfektionen. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac04.

DOI: 10.3205/17sac04, URN: urn:nbn:de:0183-17sac046

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac04.shtml>

05

Durchbruchinfektionen unter Aspergillus-aktiver Prophylaxe

Lena M. Biehl^{1,2}, Maria J.G.T. Vehreschild^{1,2}

¹Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Köln

²Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Standort Bonn-Köln

Seit Einführung der Aspergillus-aktiven Prophylaxe sind die Raten an invasiven Mykosen in der Hämato-Onkologie gesunken. Im klinischen Alltag stellt es nun eine Herausforderung dar, die unter dieser Prophylaxe auftretenden Durchbruchinfektionen (breakthrough invasive fungal infections; bIFIs) frühzeitig zu erkennen. Bislang liegt wenig Evidenz zur optimalen Therapie dieser Mykosen vor, die sich an der zu erwartenden Erregerverteilung orientieren sollte.

Vor diesem Hintergrund haben wir eine Beobachtungsstudie über die Häufigkeit, Behandlung und den Therapieerfolg von bIFIs bei Patienten unter AML Induktion und Konsolidierung sowie allogener Stammzelltransplantation (alloSCT) durchgeführt [1]. Auf Grundlage der Cologne Cohort of Neutropenic Patients (CoCoNut) wurden Daten zu Patienten unter Itraconazol, Micafungin oder Posaconazol-Prophylaxe erhoben. bIFIs wurden definiert entsprechend der revidierten EORTC/MSG Kriterien und eingeteilt in proven, probable und possible bIFI. Insgesamt wurden aus dem Zeitraum Januar 2004–April 2013 250 AML Patienten mit 329 Aufenthalten und 409 alloSCT Patienten mit 496 Aufenthalten erfasst. Unter den AML Patienten traten 16 (6,4%) proven oder probable bIFIs und 44 (17,6%) possible bIFIs auf. In alloSCT Patienten gab es 14 (3,4%) proven oder probable bIFIs und 37 (9,0%) possible bIFIs. Die proven

bIFIs umfassten 5 Candidämien, 2 Mucormykosen, 3 Aspergillosen und 1 Fusariose. Die am häufigsten eingesetzte Behandlung der bIFIs war liposomales Amphotericin B in AML Patienten (21/60; 35,0%) und Fortführung der laufenden Prophylaxe in alloSCT Patienten (16/51; 31,4%). Das Überleben an Tag 365 war bei alloSCT Patienten mit bIFI deutlich niedriger als ohne bIFI (49,0% versus 66,8%; $p=0.012$), diese Differenz war unter den AML Patienten nicht statistisch signifikant (63,3% versus 70,0%; $p=0.297$). Auf Grund der Vielfalt an Behandlungsstrategien inklusive mehrfacher Wechsel gelang es uns nicht, einen statistisch signifikanten Vorteil einer Behandlungsstrategie festzustellen. Es bleibt zu diskutieren, ob die hohe Rate an erfolgreicher Fortführung der laufenden Prophylaxe auf andere den Lungeninfiltraten zu Grunde liegenden Ätiologien zurückzuführen ist. Im Gegensatz zu vorherigen Daten aus Österreich [2] haben wir in unserer Studie keine deutliche Zunahme an seltenen invasiven Pilzen beobachtet.

Literatur

1. Biehl LM, Vehreschild JJ, Liss B, Franke B, Markiefka B, Persigehl T, Bücken V, Wisplinghoff H, Scheid C, Cornely OA, Vehreschild MJ. A cohort study on breakthrough invasive fungal infections in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Sep;71(9):2634-41. DOI: 10.1093/jac/dkw199
2. Auberger J, Lass-Flörl C, Aigner M, Clausen J, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Sep;67(9):2268-73. DOI: 10.1093/jac/dks189

Korrespondenzautor/in:

Lena M. Biehl, Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Kerpenerstr. 62, 50937 Köln, lena.biehl@uk-koeln.de

Bitte zitieren als: Biehl LM, Vehreschild MJGT. Durchbruchinfektionen unter Aspergillus-aktiver Prophylaxe. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac05.

DOI: 10.3205/17sac05, URN: urn:nbn:de:0183-17sac056

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac05.shtml>

06

Therapeutische Aspekte

M. Saeger

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Augenheilkunde, Kiel

Keratomykosen sind seltene, aber teilweise schwerwiegende Erkrankungen der Hornhaut. Sie verursachen initial oft nur geringe subjektive Beschwerden, wie zum Beispiel ein leichtes Fremdkörpergefühl. Zu diesem Zeitpunkt zeigen sich in der Untersuchung meist nur geringe entzündliche Pathologien der Hornhaut bei häufig intaktem Epithel. Diese sehen bakteriellen-, viralen- oder Akanthamöben-Keratitiden ähnlich. Im Verlauf dehnt sich die Entzündung auf alle Hornhautschichten aus und kann in die vordere Augenkammer eindringen. Die Beschwerden nehmen meist erst im Verlauf von Wochen deutlich zu.

Die Therapie der Keratomykose umfasst antiseptische und antimykotische Augentropfen. Nach Schwere des Befundes oder bei ausbleibendem Therapieerfolg sind systemische antimykotische Therapien, chirurgische Maßnahmen mittels Vereisung der Hornhaut, Cornea Cross Linking, Vorderkammerspülungen, Amnionmembrantransplantationen, Hornhauttransplantationen sowie bei Gefahr der hämatogenen Streuung die Entfernung des Auges notwendig.

Da hierzulande keine im Handel befindliche lokale antimykotische Therapie für das Auge mehr vorhanden ist, kann selbst bei Verdacht auf eine Keratomykose oder nach einem Trauma mit potenziell pilzbesiedelten Materialien keine prophylaktische und schnelle Therapie angeboten werden. Meist wird erst bei persistierenden und fortgeschrittenen Befunden an ein entsprechendes Zentrum überwiesen. Hier wird dann die lokale und kostenintensive systemische antimykotische Therapie eingeleitet.

Da eine Zunahme der Keratomykosen zu beobachten ist, ist eine schneller verfügbare medikamentöse Therapie sinnvoll. Nach einer schweren Keratomykose sollte die Therapie lokal und systemisch bis zu einem halben Jahr fortgeführt werden, um die Gefahr eines Rezidivs zu minimieren.

Korrespondenzautor/in:

M. Saeger, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Augenheilkunde, Arnold-Heller-Str. 3, Haus 25, 24105 Kiel, mark.saeger@uksh.de

Bitte zitieren als: Saeger M. Therapeutische Aspekte. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac06.

DOI: 10.3205/17sac06, URN: urn:nbn:de:0183-17sac062

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac06.shtml>

07

Sinnvolle Diagnostik bei Endophthalmitiden

Joerg Steinmann

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Essen, Essen

Im Rahmen von systemischen und disseminierten Candidosen kann es nicht selten zu anfangs symptom- und schmerzlosen (Chorioretinitis), später schmerzhaften endogenen Infektionen des Auges mit Sehstörungen

Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017

(Endophthalmitis) kommen. Daher wird in diagnostischen und therapeutischen Leitlinien beim Nachweis von *Candida* spp. in der Blutkultur in der Regel eine Untersuchung des Augenhintergrunds empfohlen.

Im Rahmen des Vortrages werde ich auf diagnostische Aspekte der Endophthalmitis durch Pilze eingehen.

Korrespondenzautor/in:

Joerg Steinmann, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, joerg.steinmann@uk-essen.de

Bitte zitieren als: Steinmann J. Sinnvolle Diagnostik bei Endophthalmitiden. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac07. DOI: 10.3205/17sac07, URN: urn:nbn:de:0183-17sac074

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac07.shtml>

08

Aspergillosen in der Intensivmedizin

Frank Herbstreit

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen, Essen

Invasive Aspergillosen sind potentiell lebensbedrohliche Infektionen. Betroffen sind hauptsächlich immunsupprimierte Patienten aus der Hämatologie oder seltener nach Organtransplantationen [1]. Bei immunkompetenten Patienten sind invasive Schimmelpilzinfektionen selten. In den letzten Jahren wurde wiederholt eine Häufung bei kritisch kranken Patienten mit Influenza beschrieben [2], [3]. An einem Fallbeispiel wird ein langer und schwerer Verlauf bei einer nicht-neutropenen Patientin beschrieben.

Die Diagnose ist schwierig. Verschiedene Leitlinien oder Algorithmen kombinieren einen mikrobiologischen Nachweis, patientenseitige Faktoren und klinische Zeichen [4], [5]. Biomarker sind alleine zur Diagnosestellung nicht ausreichend, sind aber wahrscheinlich in der Lage, ein Ansprechen auf die Therapie anzuzeigen [6]. Der Nachweis von Aspergillus DNA kann zusätzlich hilfreich sein [7].

Insbesondere bei Risikopatienten ist die Sterblichkeit hoch.

Eine systemische Therapie erfolgt in der Regel mit Triazolen [5]. Hier sind gerade in der Intensivmedizin zahlreiche Interaktionen zu berücksichtigen. Daneben beeinflussen patientenseitige Faktoren die Plasmakonzentrationen. So beeinflussen Polymorphismen im CYP2C19 Gen die Metabolisierung von Voriconazol [8]. Ein therapeutisches Drug Monitoring scheint daher gerechtfertigt. In manchen Fällen mag eine Kombinationstherapie gerechtfertigt sein.

Die therapeutische Effektivität von inhalierten Antimykotika ist noch unklar [9].

Literatur

1. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015 Mar;70(3):270-7. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206291
2. Crum-Cianflone NF. Invasive Aspergillosis Associated With Severe Influenza Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Aug 10;3(3):ofw171. DOI: 10.1093/ofid/ofw171
3. Wauters J, Baar I, Meersseman P, Meersseman W, Dams K, De Paep R, Lagrou K, Wilmer A, Jorens P, Hermans G. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med*. 2012 Nov;38(11):1761-8. DOI: 10.1007/s00134-012-2673-2
4. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N, Dimopoulos G, Paiva JA, Missel B, Rello J, Vandewoude K, Vogelaers D; AspiCU Study Investigators. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 1;186(1):56-64. DOI: 10.1164/rccm.201111-1978OC
5. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60. DOI: 10.1093/cid/ciw326
6. Kovanda LL, Desai AV, Hope WW. Prognostic value of galactomannan: current evidence for monitoring response to antifungal therapy in patients with invasive aspergillosis. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2017 Feb 8. DOI: 10.1007/s10928-017-9509-1
7. Steinmann J, Buer J, Rath PM. Detection of Aspergillus fumigatus in Blood Samples from Critically Ill Patients in Intensive Care Units by Use of the SeptiFast Assay. *J Clin Microbiol*. 2016 Jul;54(7):1918-21. DOI: 10.1128/JCM.00478-16
8. Owusu Obeng A, Egelund EF, Alsultan A, Peloquin CA, Johnson JA. CYP2C19 polymorphisms and therapeutic drug monitoring of voriconazole: are we ready for clinical implementation of pharmacogenomics? *Pharmacotherapy*. 2014 Jul;34(7):703-18. DOI: 10.1002/phar.1400
9. Godet C, Goudet V, Laurent F, Le Moal G, Gounant V, Frat JP, Cateau E, Roblot F, Cadranet J. Nebulised liposomal amphotericin B for Aspergillus lung diseases: case series and literature review. *Mycoses*. 2015 Mar;58(3):173-80. DOI: 10.1111/myc.12294

Korrespondenzautor/in:

Frank Herbstreit, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen, frank.herbstreit@uk-essen.de

Bitte zitieren als: Herbstreit F. Aspergillosen in der Intensivmedizin. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac08. DOI: 10.3205/17sac08, URN: urn:nbn:de:0183-17sac086

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac08.shtml>

09

Antimykotische Therapie kritisch Kranker – pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte

Romuald Bellmann

Arbeitsgruppe Klinische Pharmakokinetik, Gemeinsame Einrichtung Internistische Notfall- und Intensivmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Innsbruck, Österreich

Bei kritisch Kranken treten häufig pathophysiologische Veränderungen auf, die die Pharmakokinetik antimikrobiell wirksamer Substanzen beeinflussen können. Dies manifestiert sich vor allem in der schweren Sepsis. Die veränderte Hämodynamik, der Hydrierungsstatus mit einer Volumens-Verschiebung ins Interstitium und Störungen in der Perfusion, vor allem unter Vasopressor-Therapie, können sich auf die Resorption und die Verteilung erheblich auswirken. Eine häufig bestehende Hypoalbuminämie erhöht den freien Spiegel proteingebundener Antimykotika und damit auch deren Elimination. Der Metabolismus wird durch die häufig beeinträchtigte Leber-Funktion und durch eine eventuell interagierende Begleitmedikation beeinflusst. Aufgrund einer Schädigung der Leber- und der Nierenfunktion ist schließlich eine verminderte Elimination in Betracht zu ziehen. Extrakorporal-Verfahren wie kontinuierliche Nierenersatztherapie können die Elimination beschleunigen, v.a. von wasserlöslichen Antimykotika, wie Fluconazol. Konventionelles Amphotericin B kann aufgrund seiner Toxizität an der Intensivstation nur ausnahmsweise eingesetzt werden. Die Plasmaspiegel von liposomalem Amphotericin B und Echinocandinen können bei kritisch Kranken vermindert sein. Die Resorption oral verabreichter Azole ist bei kritisch Kranken unzuverlässig. Die Gewebe-Penetration der Antimykotika ist unterschiedlich. Gehirn, Galle, Pleura- und Peritoneal-Flüssigkeit sind schwerer erreichbar. Azole gelangen in diese Kompartimente besser als Amphotericin B und Echinocandine. Über die Einflüsse kritischer Erkrankungen und des Wirkort-Milieus auf die Pharmakodynamik kann durch Simulationsexperimente Information gewonnen werden.

Korrespondenzautor/in:

Romuald Bellmann, Arbeitsgruppe Klinische Pharmakokinetik, Gemeinsame Einrichtung Internistische Notfall- und Intensivmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Tel.: 0043 512 504 81389, romuald.bellmann@i-med.ac.at

Bitte zitieren als: Bellmann R. Antimykotische Therapie kritisch Kranker – pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac09.

DOI: 10.3205/17sac09, URN: urn:nbn:de:0183-17sac091

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac09.shtml>

10

Therapeutic drug monitoring for antifungal triazoles – Recommendations by the 6th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 6)

Andreas H. Groll

Infectious Disease Research Program, Center for Bone Marrow Transplantation and Department of Pediatric Hematology/Oncology, University Children's Hospital Münster, Münster, Germany

The morbidity and mortality related to invasive fungal infections is substantial and a considerable burden in immunocompromised patients. The evolving understanding of antifungal pharmacology and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships has resulted in therapeutic drug monitoring (TDM) becoming a valuable adjunct to the administration of some azole antifungal agents. TDM may increase the probability of successful outcomes, prevent drug-related toxicity and potentially, the emergence of antifungal drug resistance. Based on a growing body of clinical data, guidelines elaborated by the 6th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 6) strongly recommend TDM for prophylactic and therapeutic use of itraconazole (All; target: >0.5 (prophylaxis) and >1 mg/L (treatment) to <4 mg/L by HPLC) and voriconazole (All; target for prophylaxis and treatment: >1–2 mg/L to <5 mg/L); for posaconazole, use of the tablet formulation (or IV formulation) are recommended to maximize probability of achieving target plasma levels (All) in the setting of prophylaxis and treatment (CIII; >0.7 mg/L for prophylaxis and >1 mg/L for treatment; no upper boundary). For isavuconazole, TDM is indicated for patients receiving tablets or IV formulation in the setting of breakthrough or infection unresponsive to treatment, pathogens with reduced susceptibility, or in the setting of drug interactions (CIII; no target concentrations available). Beyond these evidence based recommendations, the ECIL 6 guidelines provide detailed suggestions on practical issues on azole TDM including timing and dose changes, and open issues that need further investigation.

References

1. Lewis R, et al. Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitoring. Available from: <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2015%20ECIL6/ECIL6-Triazole-TDM-07-12-2015-Lewis-R-et-al.pdf>

Corresponding author:

Andreas H. Groll, Infectious Disease Research Program, Center for Bone Marrow Transplantation and Department of Pediatric Hematology/Oncology, University Children's Hospital Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, Germany, grollan@ukmuenster.de

Please cite as: Groll AH. Therapeutic drug monitoring for antifungal triazoles – Recommendations by the 6th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 6). In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac10.
DOI: 10.3205/17sac10, URN: urn:nbn:de:0183-17sac105
Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac10.shtml>

11

IDSAspergillus Leitlinien

Stefan Schwartz

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin

Die aktuelle Leitlinie der Infectious Diseases Society of America (IDSA) zur Aspergillose wurde von der Pediatric Infectious Diseases Society mitentwickelt und im letzten Jahr publiziert [1]. Die Empfehlungen wurden erstmals nach Schema des GRADE Networks in high, moderate, low, very low bzw. strong und weak klassifiziert [2]. Im Gegensatz zu anderen Leitlinien ist die IDSA-Leitlinie zur Aspergillose umfassend und beinhaltet Erkrankungen bei immunsupprimierten, nicht-immunsupprimierten Patienten sowie invasive, chronische Infektionen und allergische Erkrankungen. Zusätzlich ist die Diagnostik, Therapie und Prävention nicht nur pulmonaler Aspergillosen sondern Infektionen aller Organe ausführlich dargestellt.

In Hinblick auf die molekulare Diagnostik (PCR) wird keine klare Empfehlung gegeben und Testergebnisse sollten zusammen mit nicht-molekularen Tests sowie der Klinik beurteilt werden. Serologische Tests (Galactomannan, 1-3 β -D Glucan) werden zur Diagnosesicherung, nicht aber zum Screening bei Patienten unter Azolprophylaxe, mit Organtransplantation oder septischer Granulomatose empfohlen. Bei Verdacht auf pulmonale Aspergillose wird grundsätzlich eine Computertomographie empfohlen.

Für die Erstlinientherapie invasiver Aspergillosen wird weiterhin Voriconazol empfohlen; alternativ lipid-verkapseltes Amphotericin B oder Isavuconazol. Bei Hochrisikopatienten wird eine empirische oder präemptive, antimykotische Therapie befürwortet. Bei Durchbruchinfektionen unter Azolprophylaxe wird ein Substanzklassenwechsel empfohlen, wobei die Evidenz hierfür niedrig eingeschätzt wird. Für Patienten unter Azol-Prophylaxe oder -Therapie (insbesondere Voriconazol) wird ein therapeutisches Drugmonitoring nicht nur des Azols empfohlen, sondern auch von Pharmaka deren Spiegel durch Azole beeinflusst werden (z.B. Calcineurininhibitoren). Eine Kombinationstherapie mit Voriconazol und einem Echinocandin erhielt einen schwachen Empfehlungsgrad (weak, moderate) für ausgewählte Patienten, wobei das Patientenkollektiv nicht näher spezifiziert wurde. Aussagekräftige Daten für die Dauer einer antimykotischen Therapie liegen weiterhin nicht vor, aber eine Mindesttherapiedauer von 6–12 Wochen wird empfohlen.

Literatur

1. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60. DOI: 10.1093/cid/ciw326
2. US GRADE Network. Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the GRADE methodology. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/>

Korrespondenzautor/in:

Stefan Schwartz, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Charité Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, stefan.schwartz@charite.de

Bitte zitieren als: Schwartz S. IDSA-Aspergillus Leitlinien. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac11.
DOI: 10.3205/17sac11, URN: urn:nbn:de:0183-17sac111
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac11.shtml>

Freie Beiträge/Poster

12

Diagnostic Performance of 1,3-Beta-D-Glucan Serum Screening in Patients after Liver Transplantation

J. Dziobaka¹, J. Rekowski², F. Saner³, J. Buer¹, P.-M. Rath¹, J. Steinmann¹

¹Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Essen

²Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Essen

³Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen

Introduction: Liver transplant recipients are at higher risk for developing an invasive fungal infection (IFI). 1,3-beta-d-glucan (BDG) is a fungal serum biomarker that can be used in the diagnosis of IFI. In this study, we evaluated the diagnostic performance of BDG screening in patients receiving a cadaveric liver transplantation.

Methods: Patients who received a cadaveric liver transplant between June 2013 and May 2015 were retrospectively enrolled in this single center study. BDG levels in serum samples were determined by using the Fungitell® assay. BDG levels ≥ 80 pg/ml were considered as positive. According to the revised EORTC/MSG criteria for IFI, patients' diseases were classified as proven, probable or no evidence of IFI.

Results: A total of 509 serum samples were obtained from 104 patients during their first inpatient period post transplantation. No patient received antifungal prophylaxis. 11 patients fulfilled criteria for proven or probable IFI. For weeks 1 to 4 after transplantation sensitivity, specificity, Youden index (YI), positive predictive value, negative predictive value and diagnostic odds ratio for a minimum cut off-value of 221 pg/ml (maximum YI) amount 0.55, 0.91, 0.45, 0.43, 0.94 and 12.8, respectively.

Conclusion: BDG screening may be helpful in ruling out IFI in liver transplant recipients.

Corresponding author:

J. Dziobaka, Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, jan.dziobaka@uk-essen.de

Please cite as: Dziobaka J, Rekowski J, Saner F, Buer J, Rath PM, Steinmann J. Diagnostic Performance of 1,3-Beta-D-Glucan Serum Screening in Patients after Liver Transplantation. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac12.

DOI: 10.3205/17sac12, URN: urn:nbn:de:0183-17sac127

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac12.shtml>

13

Candida reactive T cells for diagnosis of invasive Candida infection

Felix C. Koehler¹, Oliver A. Cornely^{1,2,3,4}, Hilmar Wisplinghoff⁵, Astrid Schauss¹, Jan O. Staak², Natalie Jaspers⁶, Anne Richter⁷, Helmut Ostermann⁸, Philipp Koehler^{1,2}

¹Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne

²Department I of Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne

³Clinical Trials Centre Cologne, ZKS Köln, Cologne

⁴German Centre for Infection Research, Partner Site Bonn-Cologne, Cologne

⁵Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University of Cologne, Cologne

⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Cologne, Cologne

⁷Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach

⁸Department of Internal Medicine III, University of Munich, Munich

Background: Invasive *Candida* infection (IC) is the fourth most common bloodstream infection. With a sensitivity of 21–71% blood cultures are the current gold standard diagnostic method, however false negatives remain a clinical challenge. In deep organ IC histologic proof is often contraindicated. Indirect serologic tests cannot discriminate between *Candida* spp. We developed a novel technique measuring *Candida* reactive T cells. In a pilot study, we examined healthy donors and 3 patient cohorts with either proven IC, suspected IC, or high risk of IC.

Material/methods: *Candida* cells were lysed mechanically by gentleMACS® dissociator (Miltenyi Biotec, Germany) and protein concentration was determined by BCA Bradford assay. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients and healthy donors were isolated by density gravitation. Cultured cells were stimulated with CD28 pure antibodies and co-incubated with lysate of either *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* or *C. krusei* in presence of CD40 antibodies for 5h in 5% CO₂. Missing challenge with fungal lysate serves as negative control, Staphylococcal Enterotoxin B as positive control. PBMCs were stained with CD4FITC, CD154PE, CD69APC, CD8PerCP, CD14PerCP, CD20PerCP and 7AAD and measured on MACSQuant® flow cytometer (all Miltenyi Biotec, Germany). *Candida* reactive CD4⁺ T cells were detected based on the upregulation of CD69 and CD154 (CD40L). Positivity was defined as 0.4% CD69⁺/CD154⁺ cells among CD4⁺ with a parallel 3x fold increase compared to unstimulated CD4⁺ T cells.

Results: We determined the performance of *Candida* reactive T cells in 25 patients, including 14 proven IC (blood culture [11], tissue culture [3]) and 2 with either probable or possible hepatosplenic candidiasis. Nine haematological high risk patients served as disease control and 14 healthy donors as negative control. Due to autofluorescence of cells we excluded 3 candidaemia patients from analysis. Ten of 11 patients with proven IC and 2 of 2 patients with either probable or possible IC had elevated yields of *Candida* reactive CD4⁺ T cells. In 2 of 13 patients, T cells reacted with *C.*

albicans, *C. tropicalis* and *C. parapsilosis*. In 8 of 11 proven IC, T cell reaction matched the *Candida* species identified by culture. Disease and healthy control patients had no elevated *Candida* directed T cells counts.

Conclusions: The *Candida* reactive T cell assay correctly identified the majority of IC patients. Autofluorescence of cells is a limiting factor. Cross reactivity towards *Candida* spp may represent mixed infection, but currently remains unexplained. The *Candida* reactive T cell assay has potential to complement current diagnostic assays for invasive *Candida* infection.

Korrespondenzautor/in:

Felix C. Koehler, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Joseph-Stelzmann-Str. 26, 50931 Cologne, felix.koehler@uk-koeln.de

Bitte zitieren als: Koehler FC, Cornely OA, Wisplinghoff H, Schauss A, Staak JO, Jaspers N, Richter A, Ostermann H, Koehler P. *Candida* reactive T cells for diagnosis of invasive *Candida* infection. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac13.

DOI: 10.3205/17sac13, URN: urn:nbn:de:0183-17sac139

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac13.shtml>

14

Analyse klinisch relevanter Wechselwirkungen systemischer Antimykotika mit der Begleitmedikation in der Hämatologie

S. J. Lachenmayr¹, H. Horns², D. Strobach³, K. Berger², H. Ostermann²

¹Klinikum der Universität München, Apotheke & Medizinische Klinik und Poliklinik III, München

²Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München

³Klinikum der Universität München, Apotheke, München

Hämatologische Patienten erhalten aufgrund ihres hohen Risikos für invasive Pilzinfektionen häufig eine Prophylaxe oder Therapie mit systemischen Antimykotika. Diese Arzneistoffe (AS) bergen ein hohes Interaktionspotential. Ziel des Projekts ist die Erfassung klinisch relevanter Wechselwirkungen (WW) systemischer Antimykotika mit der Begleitmedikation unter Praxisbedingungen als Grundlage zukünftiger Maßnahmen zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit im Rahmen eines Antifungal Stewardship (AFS)-Programms.

In einer retrospektiven Analyse wurden alle Patienten auf zwei hämatologischen Stationen identifiziert, die von 01-06/2016 systemische Antimykotika erhielten. Die Begleitmedikation wurde aus der Patientenkurve entnommen und mit Hilfe von Datenbanken [LexiInteract®, Drugdex®, Stockley's®, YouScript®] und der aktuellen Fachinformation auf WW überprüft. Die Einstufung der klinischen Relevanz der WW erfolgte nach den Kriterien von LexiInteract (Schweregrad C: Monitoring nötig, D: Therapiemodifikation empfohlen, X: Kombination vermeiden). Die WW wurden deskriptiv ausgewertet nach Anzahl, Wirkstoff und Schweregrad.

Es wurden 75 Patienten identifiziert, die insgesamt 160 systemische Antimykotika erhielten. Begleitend zum Antimykotikum wurden Ø 11 (2-25) AS verordnet. Bei 126 (79%) der Verordnungen wurden insgesamt 386 klinisch relevante WW unterschiedlicher Schweregrade ermittelt. Voriconazol (VOR) und Posaconazol (POS) waren am häufigsten betroffen (Ø 3,09 WW bzw. 3,48 WW pro Verordnung). WW der Kategorie X traten insgesamt 16x auf. Als Kontraindikation wurde laut Fachinformation 5x die Kombination von VOR bzw. POS mit Simvastatin und 2x die Kombination von VOR bzw. POS mit Domperidon eingestuft. Häufige Kombinationen mit der Empfehlung einer Therapiemodifikation waren u.a. VOR bzw. POS mit Clarithromycin ohne Durchführung eines Therapeutic Drug Monitorings (9x) und die Kombination von POS-Suspension und Pantoprazol (5x).

Obwohl das hohe Interaktionspotential von systemischen Antimykotika, insbesondere der Azole, weithin diskutiert wird und als bekannt gelten darf, werden klinisch relevante WW, bis hin zu Kontraindikationen, im klinischen Alltag übersehen. Eine gezielte Schulung auf klinisch relevante WW muss deshalb Teil der Maßnahmen des AFS-Programms sein.

Korrespondenzautor/in:

S. J. Lachenmayr, Klinikum der Universität München, Apotheke & Medizinische Klinik und Poliklinik III, Marchioninstraße 15, 81377 München, Sarah.Lachenmayr@med.uni-muenchen.de

Bitte zitieren als: Lachenmayr SJ, Horns H, Strobach D, Berger K, Ostermann H. Analyse klinisch relevanter Wechselwirkungen systemischer Antimykotika mit der Begleitmedikation in der Hämatologie. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac14.

DOI: 10.3205/17sac14, URN: urn:nbn:de:0183-17sac143

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac14.shtml>

Pilzdiagnostik bei Augenhornhauttransplantaten – aktuelle Änderungen der BÄK-Richtlinie

Holger Lößner¹, Ralf R. Tönjes², Dagmar Schilling-Leiß², Isabelle Bekerredjian-Ding³

¹Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung Mikrobiologie, Fachgebiet Mikrobiologische Sicherheit, Langen

²Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung Medizinische Biotechnologie, Fachgebiet Avitale Gewebezubereitungen, Xenogene Zelltherapeutika, Langen

³Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung Mikrobiologie, Langen

Die Richtlinie der Bundesärztekammer (BÄK-RiLi) zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank stellt nach aktuellem Stand der Wissenschaft sicher, dass gemäß AMG genehmigte Hornhauttransplantate zur Anwendung am Menschen im Rahmen von Operationen bereitgestellt werden. Neben der Feststellung der Spendereignung sowie der visuellen Hornhautbegutachtung ist der Nachweis der Transplantatsterilität vor der Anwendung notwendig. Ein Aspekt der aktuell umschriebenen Fortschreibung der BÄK-RiLi ist die mikrobiologische Testung. Bislang war im Anschluss an die Desinfektion vor der Hornhautentnahme ein Abstrich, meist von der Bindehaut, verbindlich. Der Nachweis von Schimmelpilzen in diesem Abstrich war das alleinige Kriterium für einen Verwurf des Transplantats. Es wurde gezeigt, dass mit den Abstrichuntersuchungen überwiegend Keime der natürlichen Besiedlungsflora von Auge und Haut nachgewiesen werden. Pilzbefunde zeigten primär Hefepilze. Schimmelpilze wurden nur sehr selten detektiert. Diese Befunde konnten zudem nur teilweise durch die nachfolgende Testung des Kulturmediums bestätigt werden. Aufgrund der vorliegenden Daten, die mit Fokus auf die Pilzdiagnostik zusammenfassend dargestellt werden, wurde zwischen BÄK und PEI die Übereinkunft erzielt, zukünftig auf den verbindlichen Abstrich zum Schimmelpilznachweis bei der Hornhautentnahme zu verzichten. Die mikrobiologische Kontrolluntersuchung des Kulturmediums der Spenderhornhaut bleibt hingegen weiterhin in der BÄK-RiLi verankert. Bei der Validierung der gewählten Methode (mit Bezug zu den Kapiteln Ph. Eur. 2.6.1 und 2.6.27) ist die Berücksichtigung der antimikrobiellen Zusätze in der Testmatrix essentiell. Die Eignung neuer Methoden der Pilzdiagnostik für die Testung von Hornhauttransplantaten muss evaluiert werden.

Literatur

1. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank. Deutsches Ärzteblatt. 2014;111(31-32):A1386.
2. Li S, Bischoff M, Schirra F, Langenbacher A, Ong M, Halfmann A, Herrmann M, Seitz B. [Correlation between microbial growth in conjunctival swabs of corneal donors and contamination of organ culture media]. Ophthalmologe. 2014 Jun;111(6):553-9. DOI: 10.1007/s00347-013-2901-3
3. Fuest M, Plum W, Salla S, Walter P, Hermel M. Conjunctival and intraocular swabs for the microbiological assessment of donor corneas. Acta Ophthalmol. 2016 Feb;94(1):70-5. DOI: 10.1111/aos.12796
4. Chen JY, Jones MN, Srinivasan S, Neal TJ, Armitage WJ, Kaye SB; NHSBT Ocular Tissue Advisory Group and Contributing Ophthalmologists (OTAG Audit Study 18). Endophthalmitis after penetrating keratoplasty. Ophthalmology. 2015 Jan;122(1):25-30. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.038

Korrespondenzautor/in:

Holger Lößner, Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung Mikrobiologie, Fachgebiet Mikrobiologische Sicherheit, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Holger.Loessner@pei.de

Bitte zitieren als: Lößner H, Tönjes RR, Schilling-Leiß D, Bekerredjian-Ding I. Pilzdiagnostik bei Augenhornhauttransplantaten – aktuelle Änderungen der BÄK-Richtlinie. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac15. DOI: 10.3205/17sac15, URN: urn:nbn:de:0183-17sac152
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac15.shtml>

Differenzierung entzündlicher und neoplastischer Lungenveränderungen mittels MRT der Lunge

Sebastian Nagel¹, Damon Kim^{1,2}, Stefan Schwartz³, Thomas Elgeti¹

¹Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany

²Institut für Röntgendiagnostik, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Germany

³Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany

Ziel der Arbeit: Die Einordnung pulmonaler Herdbefunde bei immunkompromittierten Patienten kann schwierig sein [1]. Aus diesem Grunde wurde evaluiert, inwieweit die native MR-Bildgebung der Lunge zur Charakterisierung von soliden Lungenveränderungen bei immunkompromittierten Patienten eingesetzt werden kann. Es sollte untersucht werden, inwieweit eine Differenzierung von infektiösen und neoplastischen Befunden möglich ist.

Material und Methoden: Eine MRT der Lunge wurde an 17 immunkompromittierten Patienten (11 Infektionen, 6 Lymphome) und 12 immunkompetenten Patienten (4 Pneumonien, 8 solide Tumoren) durchgeführt. Als Referenzstandard diente Histologie und klinisches Follow-up. EORTC-Kriterien für Pilzinfektionen waren mindestens „probable“ [2]. Das Standardprotokoll bei 3T Feldstärke orientierte sich an der aktuellen Literatur [3], [4], [5] und umfasste folgende atemangehaltene Sequenzen: schnelle T2-gewichtete Turbo Spin Echo Sequenzen und T1-gewichtete Gradientenecho-Sequenzen. Signalintensitäten (SI) wurden in der Läsion (L), in der Brustwandmuskulatur (M) und im Subkutanfett (F) gemessen. Zusätzlich zu den Quotienten der SI wurde ein skaliertes Signalintensitätenquotient (ssi) mit den mittleren SI berechnet: $ssiT2 = (SI_L - SI_M) / (SI_F - SI_M) * 100$ [6]. Nicht-parametrische Testverfahren (Mann-Whitney-U) und Grenzwertoptimierungsanalysen (ROC-Analyse) wurden angewendet. Angegeben sind Median und Interquartilbereich (IQR).

Ergebnisse: Infektiöse Lungenläsionen zeigten einen höheren ssiT2 (40.1 [14.6–56.0] vs. 20.9 [2.4–30.1], $p < 0.05$). Der T1-Quotient war bei infektiösen Veränderungen signifikant niedriger als bei malignen Befunden (0.85 [0.68–0.94] vs. 0.93 [0.87–1.09], $p < 0.05$). Der optimale Trennwert zur Differenzierung von infektiösen und malignen Läsionen war 43 für ssiT2 (Youden Index (YI) 0.61, Sensitivität 0.71, Spezifität 0.91). Die Kombination von ssiT2 und T1-Quotient mittels binärer Regression erhöhte die Sensitivität (YI 0.72, Sensitivität 0.77, Spezifität 0.95).

Schlussfolgerung: ssiT2 erlaubt die Differenzierung von akuten infektiösen und malignen Lungenläsionen mit hoher Spezifität. Durch das Hinzuziehen des T1-Quotienten kann die allgemeine Performance verbessert werden, insbesondere bezüglich der Sensitivität.

Literatur

1. Ahuja J, Kanne JP. Thoracic infections in immunocompromised patients. *Radiol Clin North Am.* 2014 Jan;52(1):121-36. DOI: 10.1016/j.rcl.2013.08.010
2. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 15;46(12):1813-21. doi: 10.1086/588660
3. Attenberger UI, Morelli JN, Henzler T, Buchheidt D, Fink C, Schoenberg SO, Reichert M. 3 Tesla proton MRI for the diagnosis of pneumonia/lung infiltrates in neutropenic patients with acute myeloid leukemia: initial results in comparison to HRCT. *Eur J Radiol.* 2014 Jan;83(1):e61-6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.09.002
4. Biederer J, Beer M, Hirsch W, Wild J, Fabel M, Puderbach M, Van Beek EJ. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how? *Insights Imaging.* 2012 Aug;3(4):355-71. DOI: 10.1007/s13244-011-0146-8
5. Nagel SN, Wyschkon S, Schwartz S, Hamm B, Elgeti T. Can magnetic resonance imaging be an alternative to computed tomography in immunocompromised patients with suspected fungal infections? Feasibility of a speed optimized examination protocol at 3 Tesla. *Eur J Radiol.* 2016 Apr;85(4):857-63. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.02.009
6. Park H, Yoon SW, Sokolov A. Scaled signal intensity of uterine fibroids based on T2-weighted MR images: a potential objective method to determine the suitability for magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids. *Eur Radiol.* 2015 Dec;25(12):3455-8. DOI: 10.1007/s00330-015-3806-0

Korrespondenzautor/in:

Damon Kim, Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, Germany, damonkim@outlook.com

Bitte zitieren als: Nagel S, Kim D, Schwartz S, Elgeti T. Differenzierung entzündlicher und neoplastischer Lungenveränderungen mittels MRT der Lunge. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac16.

DOI: 10.3205/17sac16, URN: urn:nbn:de:0183-17sac167

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac16.shtml>

17

Positive impact of posaconazole prophylaxis in a real life setting

Michele Porsche¹, Florentina Kosely¹, Nicolas Hohmann², Antje Blank², Werner J. Heinz³, Gerd Mikus², Gerlinde Egerer¹, Alexandra Carls²

¹Department of Internal Medicine V, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany

²Department of Clinical Pharmacology and Pharmacoepidemiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany

³Department of Internal Medicine II, University of Wuerzburg Medical Center, Wuerzburg, Germany

Invasive fungal infections (IFI) are a hazard in patients with acute myeloid leukemia during induction chemotherapy. Guidelines strongly recommend posaconazole prophylaxis for patients with acute leukemia and patients with graft versus host disease. However, the oral solution of posaconazole has a low oral bioavailability and highly variable plasma concentrations. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of posaconazole oral solution in a real life setting, since the tablet formulation was not available at that time. Furthermore, we analyzed the use of systemic antifungal and antibiotic treatment, costs of antifungal prophylaxis and therapy as well as the clinical course of the patients. Beyond that, the impact of patient education on posaconazole plasma concentration was studied. Posaconazole prophylaxis was retrospectively evaluated in 96 patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome receiving 154 cycles of induction chemotherapy. This study demonstrated that preemptive systemic antifungal treatment could be reduced to half ($p=0.002$) in case of posaconazole prophylaxis. Also, significantly less systemic antibiotic therapy was used in the prophylaxis group ($p=0.03$). Despite patient education, median plasma concentrations remained low (625–817 ng/mL) throughout treatment courses. Regardless of the highly variable and prevalent low plasma concentrations, posaconazole prophylaxis was associated with a significantly lower risk of proven IFIs when compared to patients without posaconazole prophylaxis.

Corresponding author:

Gerlinde Egerer, Department of Internal Medicine V, Heidelberg University Hospital, 69120 Heidelberg, Germany, gerlinde.egerer@med.uni-heidelberg.de

Please cite as: Porsche M, Kosely F, Hohmann N, Blank A, Heinz WJ, Mikus G, Egerer G, Carls A. Positive impact of posaconazole prophylaxis in a real life setting. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017.

Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac17.

DOI: 10.3205/17sac17, URN: urn:nbn:de:0183-17sac178

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac17.shtml>

18

Invasive mucormycosis in patients with hematological oncological diseases identified in the global FungiScope registry

D. Seidel¹, L. Duran Graeff¹, M.J.G.T. Vehreschild¹, P. Köhler¹, H. Wisplinghoff², J.J. Vehreschild¹, O.A. Cornely^{1,3,4}, The FungiScope ECMM/ISHAM Working Group

¹Department I of Internal Medicine, German Center for Infection Research, Partner Site Bonn-Cologne, Center for Integrated Oncology CIO Köln/Bonn, University of Cologne, Cologne, Germany

²Laboratory Wisplinghoff, Cologne, Germany

³Clinical Trials Centre Cologne, ZKS Köln, University of Cologne, Cologne, Germany

⁴Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), University of Cologne, Cologne, Germany

Background: Invasive fungal diseases (IFD) are a frequent complication in haematological-oncological patients. Hematological malignancies and their treatment are main risk factors for IFD. Less frequent IFD, such as invasive mucormycoses (IM), are increasing worldwide and are associated with mortality up to 100%. Efficient diagnostic and treatment approaches for IM are not known or validated yet. Thus, it is urgent to better understand clinical presentation and management of IM in hematological patients to eventually improve patient outcome.

Methods: Clinical data on IM were collected in FungiScope™, an international web-based retrospective registry. Cases with cultural, histological or molecular evidence of IM were enrolled. Data collected include demographics, underlying conditions and their treatment, clinical signs and symptoms, sites of infection, diagnostic tests, antifungal treatment and outcome. Clinical isolates are collected for centralized identification, molecular analyses and exchange between collaborators.

Results: To date, 158 cases of IM with an underlying hematologic disease (HD) were captured in the FungiScope database. AML, ALL, Non-Hodgkin's Lymphoma and CLL were the most frequent malignancies (46.8%, 19%, 7%, and 5.7%, respectively). Treatment of HD was chemotherapy in 75%, for 70% of these it was the primary course. Prolonged neutropenia (>10 days) was reported in 51% of cases. The majority of patients received antifungal agents (79%; median 42 days, range 1–733 days) and 37% underwent surgical debridement. Antifungals known to be active against Mucorales (amphotericin B, isavuconazole, itraconazole, posaconazole) were administered in 86% of cases, in 23% of those amphotericin B was used as a single agent. Median follow up time was 46 days (range 0–1394 days). Favourable response (complete or partial response or stable disease) resulted in 42% of cases. Overall mortality was 65% and death due to IM was reported for 78% of cases. For patients who were not treated for IM, mortality exceeded 90%. Depending on the underlying disease overall mortality ranged from 61% for ALL and AML to 100% for CLL.

Conclusion: The FungiScope registry is a feasible approach to collect data on a relevant amount of rare cases of IM. IM remains a life threatening disease in hematological patients. Despite aggressive antifungal treatment strategies outcome remains poor. More effective treatment strategies are urgently needed to improve patient outcome.

Corresponding author:

D. Seidel, Department I of Internal Medicine, German Center for Infection Research, Partner Site Bonn-Cologne, Center for Integrated Oncology CIO Köln/Bonn, University of Cologne, Cologne, Germany, danila.seidel@uk-koeln.de

Please cite as: Seidel D, Duran Graeff L, Vehreschild MJGT, Köhler P, Wisplinghoff H, Vehreschild JJ, Cornely OA, The FungiScope ECMM/ISHAM Working Group. Invasive mucormycosis in patients with hematological oncological diseases identified in the global FungiScope registry. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac18.

DOI: 10.3205/17sac18, URN: urn:nbn:de:0183-17sac181

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac18.shtml>

19

Analysis of resistance genes in *Candida albicans* and *Candida glabrata* using next generation sequencing

Kathrin Spettel¹, Wolfgang Barousch¹, Athanasios Makristathis¹, Alexander Hirschl¹, Marion Nehr¹, Brigitte Selitsch¹, Lackner Michaela², Peter-Michael Rath³, Jörg Steinmann³, Birgit Willinger¹

¹Medical University of Vienna, Division of Clinical Laboratory Medicine, Division Clinical Microbiology, Vienna

²Medical University of Innsbruck, Division of Hygiene and Medical Microbiology, Innsbruck

³University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Institute of Medical Microbiology, Essen

Due to the rising number of immunocompromised patients in recent decades, the risk of fungal opportunistic infections has increased. *Candida* is the fifth most common pathogen in nosocomial sepsis, which is associated with a high mortality rate. Additionally, an increase in antifungal-resistant *Candida* strains has been reported in recent years. Next Generation Sequencing (NGS) allows for the investigation of genetic variations in different genes in large populations. The aim of this study was to detect mutations in resistance genes using NGS technology and to determine the impact of the underlying mechanisms of azole and echinocandin resistance.

45 *Candida* strains were examined consisting of four susceptible control strains, one azole-resistant control strain ATCC 64124, 19 azole-resistant, four borderline echinocandin-resistant, nine echinocandin-resistant and eight multi-resistant clinical isolates. The MICs of anidulafungin, micafungin, caspofungin, fluconazole, posaconazole, voriconazole, itraconazole and isavuconazole were determined using the EUCAST reference method. The genes *ERG11*, *ERG3*, *TAC1*

and *GSC1* in *C. albicans*, as well as *ERG11*, *CgPDR1*, *FKS1* and *FKS2* in *C. glabrata* were sequenced using the MiSeq® Platform (Illumina California).

140 different mutations were identified, of which 53 were missense mutations. Out of these, 42 mutations were found to be presumably causal, 13 of which have not been reported before. 10 target mutations in *FKS* genes in echinocandin-resistant isolates were detected that could lead to reduced binding affinity of echinocandins. Seven point mutations in *ERG11* were determined in azole-resistant *C. albicans*. In azole-resistant *C. glabrata*, no *ERG11* mutations were found. In 10 out of 13 azole-resistant isolates, 11 different potential gain-of-function mutations in the transcription factor *CgPDR1* were verified. In *C. albicans*, five potential gain-of-function mutations in the transcription factor *TAC1* were found. In *ERG3*, five potential loss-of-function mutations and two homozygous premature stop codons were identified that could lead to a metabolic by-pass.

In conclusion all echinocandin-resistant *Candida* isolates showed a mutation in the hotspot regions of *FKS1/2* or *GSC1*. In contrast to *C. albicans* strains no *ERG11* mutations were found in azole-resistant *C. glabrata* strains. Thus, point mutations in *ERG11* are not involved in the development of azole resistance in these *C. glabrata* strains. Genetic variations in the transcription factor *CgPDR1*, which are associated with an overexpression of the efflux pumps *CDR1/2*, seem to be a more important cause for azole resistance. These results provide a better insight into the underlying mechanisms of resistance. Next Generation Sequencing is a very good method to detect resistance mutations in many potential resistance genes in a large population.

Corresponding author:

Kathrin Spettel, Medical University of Vienna, Division of Clinical Laboratory Medicine, Division Clinical Microbiology, Vienna, kathrin.spettel@meduniwien.ac.at

Please cite as: Spettel K, Barousch W, Makristathis A, Hirschl A, Nehr M, Selitsch B, Michaela L, Rath PM, Steinmann J, Willinger B. Analysis of resistance genes in *Candida albicans* and *Candida glabrata* using next generation sequencing. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac19. DOI: 10.3205/17sac19, URN: urn:nbn:de:0183-17sac198
Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac19.shtml>

20

Screening of paediatric allogeneic stem cell transplant recipients for invasive aspergillosis by using a combination of galactomannan and fungal DNA detection assays

J. Springer¹, J. Löffler¹, C. Wirth², C.P. Heussel^{3,4,5}, A. Ullmann¹, H. Einsele¹, V. Wiegering⁶, M. Wölfel⁶, P.G. Schlegel⁶, M. Eyrich⁶

¹Medizinische Klinik & Poliklinik II, University Medical Center Würzburg, Würzburg, Germany

²Department of Radiology, University Medical Center Würzburg, Würzburg, Germany

³Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany

⁴Department of Diagnostic and Interventional Radiology with Nuclear Medicine, Thoraxklinik at University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

⁵Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Heidelberg, Germany

⁶Kinderklinik und Poliklinik, University Medical Center Würzburg, Würzburg, Germany

Invasive fungal infections with *Aspergillus* species, mostly *Aspergillus fumigatus*, are a frequently occurring event after allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) also in the paediatric setting. As in adults, invasive aspergillosis (IA) in children is associated with a poor prognosis and requires intensive and prolonged treatment. Diagnostic workup of febrile pulmonary infections is usually difficult, as fungi poorly grow in microbial cultures. In adult patients, prospective screening of sera for the fungal cell wall component galactomannan (GM) and for DNA in parallel has resulted in increased diagnostic accuracy for IA. However, this approach has not been extensively evaluated in children so far. In this study, we included a biweekly screening for the presence of GM (by Platelia® ELISA) and a sensitive real time PCR assay into the routine microbial workup of 39 children shortly before or after stem cell transplantation. We prospectively collected in the mean n=14 blood specimens per patient (range: 6 to 33 specimens). In this cohort, we classified 4 probable and 2 possible cases of IA according to the current definitions of the EORTC/MSG resulting in an overall incidence of suspected IA of 15% [1]. Together with a clinical course highly suggestive for IA, all four probable cases exhibited simultaneous positive results in both test systems, whereas none of the possible or unclassified cases showed this pattern at any time. Interestingly, optical density values of GM assays were higher and positive intervals of these tests were substantially longer in children than in a comparable previous control group (adults after alloSCT) [2]. This indicates that combining both fungal test systems is of high diagnostic value also in the paediatric setting generating 100% sensitivity and 100% specificity in our cohort (Table 1).

In summary, our data indicate that simultaneous prospective detection of GM and DNA in cell-free blood fraction is of high relevance also in the paediatric setting and can help to increase the diagnostic accuracy in febrile pulmonary infections after alloSCT.

References

1. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1813-21. DOI: 10.1086/588660

2. Springer J, Lackner M, Nachbaur D, Girschikofsky M, Risslegger B, Mutschlechner W, Fritz J, Heinz WJ, Einsele H, Ullmann AJ, Löffler J, Lass-Flörl C. Prospective multicentre PCR-based Aspergillus DNA screening in high-risk patients with and without primary antifungal mould prophylaxis. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Jan;22(1):80-6. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.09.009

Table 1: Diagnostic performance of biomarkers, GM and/or nucleic acid (NA) detection with respective EORTC/MSG classification of patients.

	PROBABLE			PROB/possible		
	GM	NA	GM+NA	GM	NA	GM+NA
sens.	1.00	1.00	1.00	0.67	1.00	0.67
spec.	0.88	0.67	1.00	0.88	0.67	1.00
PPV	0.50	0.27	1.00	0.50	0.35	1.00
NPV	1.00	1.00	1.00	0.94	1.00	0.94
DOR	233	177	265	14	265	265

Sens., sensitivity; spec., specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; DOR, diagnostic odds ratio

Corresponding author:

J. Springer, Medizinische Klinik & Poliklinik II, University Medical Center Würzburg, Würzburg, Germany, SPRINGER_J@ukw.de

Please cite as: Springer J, Löffler J, Wirth C, Heussel CP, Ullmann A, Einsele H, Wiegering V, Wölfl M, Schlegel PG, Eyrich M. Screening of paediatric allogeneic stem cell transplant recipients for invasive aspergillosis by using a combination of galactomannan and fungal DNA detection assays. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac20. DOI: 10.3205/17sac20, URN: urn:nbn:de:0183-17sac202

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac20.shtml>

21

Evaluation of genetic, macro- and micromorphological analysis methods for the detection of dermatophytes in human samples

Alexander Tolios, Erika Wimmer, Iris Zeller, Brigitte Selitsch, Erika Steiner, Wolfgang Barousch, Birgit Willinger

Medical University Vienna, Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Microbiology, Vienna

Dermatophytes are a group of fungi able to invade keratin-comprised tissues like stratum corneum, hair and nails. They are the most common cause of contagious diseases and the leading cause for onychomycoses and dermatomycoses. While conventional diagnosis relies on selective culture and KOH-microscopy, genetic analyses can increase diagnostic sensitivity and specificity while reducing the necessary time to diagnosis.

For this project, samples with the presumptive clinical diagnosis of dermato-/onychomycosis from three tertiary care hospitals in Vienna were evaluated. The samples were sent to the Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Microbiology at the General Hospital of Vienna (Medical University of Vienna) mostly as epithelial, nail or hair samples. Specimens were analyzed using selective fungal culture (Sabouraud dextrose agar from Mast Diagnostica, DE), 15% potassium hydroxide [KOH] microscopical testing, a commercial multiplex real time-PCR ("FTD Dermatophytes" by Fast-Track Diagnostics) and a panfungal PCR with subsequent sequencing of the ITS-region. The combination of selective culture and KOH-microscopy was considered as diagnostic standard. Additionally, in a second step a combined gold standard was calculated (defined as positive in any of the above mentioned tests) and compared to the above mentioned assays. Accuracy, sensitivity, marginal homogeneity (using McNemar's test) and inter-rater agreement (using Cohen's kappa) were calculated.

Of 195 unique samples, the number of samples testing positive for dermatophytes was n=47 (26%), n=60 (34%) and n=15 (8%) for selective culture or KOH-microscopy [culture/KOH], the multiplex real time-PCR [rt-PCR] and PCR of the ITS-region with subsequent sequencing [sequencing], respectively. Compared to culture/KOH, the rt-PCR showed a sensitivity of 73% and an accuracy of 78% (95%-CI: 71–83%). McNemar's test showed no significant difference in homogeneity after correction for multiple testing (using the Bonferroni-method). When comparing sequencing to culture/KOH, sensitivity was only 22%, whereas accuracy was 78% (95%-CI: 71–83%). McNemar's test showed highly significant differences between culture/KOH and sequencing. When comparing each test to the combined gold standard, sensitivity was 63%, 81% and 19%, whereas accuracy was 85% (95%-CI: 78–89%), 92% (95%-CI: 87–95%) and 66% (95%-CI: 59–73%) for culture/KOH, rt-PCR and sequencing, respectively. The negative predictive value was 79%, 88% and 63% and the Cohen's kappa was 0.66, 0.83 and 0.22 for culture/KOH, rt-PCR and sequencing, respectively.

Our results show that the use of rt-PCR is a valuable addition to classical microbiological testing for dermatophytes while drastically decreasing the time necessary until diagnosis. The sequencing of the ITS-region can be used to identify individual species in a sample, although sensitivity and inter-rater agreement are significantly lower compared to other methods.

Corresponding author:

Alexander Tolios, Medical University Vienna, Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Microbiology, Vienna, alexander.tolios@meduniwien.ac.at

Please cite as: Tolios A, Wimmer E, Zeller I, Selitsch B, Steiner E, Barousch W, Willinger B. Evaluation of genetic, macro- and micromorphological analysis methods for the detection of dermatophytes in human samples. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac21.

DOI: 10.3205/17sac21, URN: urn:nbn:de:0183-17sac210

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac21.shtml>

22

Fusarium cases in Vienna – A retrospective analysis in a tertiary care hospital from 2007–2016

Alexander Tolios, Iris Zeller, Brigitte Selitsch, Marion Nehr, Wolfgang Barousch, Birgit Willinger

Medical University Vienna, Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Microbiology, Vienna

Besides *Fusarium* being a fungal genus commonly affecting plants, cases of human fusariosis are known. In the last decades, the number of fusariosis has been on the rise, often due to contact lens-associated keratitis or patients with immunodeficiency or immunosuppression after organ transplantation. For the identification of different *Fusarium* strains, micro- and macromorphology is helpful, but genetic analysis is often required.

For this project we evaluated all cases of *Fusarium* infections at the General Hospital of Vienna (Medical University of Vienna) since 2007. Samples (e.g. blood cultures, contact lenses, body fluids and biopsies) were sent to the Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Microbiology. Specimens were inoculated on to Sabouraud dextrose agar (Oxoid, Basingstoke, UK) and brain heart infusion agar (BD, Heidelberg, Germany) and incubated for 3 weeks at 30 and 35 °C. Identification was performed using micro- and macromorphological aspects and confirmed by sequencing. In addition, the history of all patients was reviewed.

We collected 50 isolates from 33 different patients since 2007. The patients' mean age was 43 years. Most infections were contact lens-associated and isolated either from the contact lens fluid (33%) or directly from the eye (12%). 18% of *Fusarium* isolates were collected from wounds or surgical sites, 18% were taken from broncho-alveolar lavage (BAL) fluids or sputum from patients after lung transplantation. *Fusarium* strains were mostly *F. oxysporum* (45%), followed by *F. solani* (27%) and other less common strains (*F. chlamydosporum*, *F. proliferarum*, *F. dimerum*), although isolates from BAL fluids and surgical sites were predominantly caused by *F. solani*. When using the E-test (BioMerieux, France), most specimen showed low minimal inhibitory concentrations (MIC) to voriconazole and amphotericin B, although some resistant isolates were found. MICs to fluconazole, itraconazole and posaconazole were consistently high. Since there are no clinical breakpoints established it is difficult to determine where resistance begins. When only a localized infection was present (approx. 80% of cases) all patients survived. Patients with non-localized, disseminated fungal infections had a poor outcome.

Although being rare, we could find 3–6 cases of *Fusarium* infections in humans each year at the General Hospital of Vienna (Medical University of Vienna). Most cases (75% of infections) are caused by *F. oxysporum* or *F. solani*. Approximately 45% of all *Fusarium* infections are localized contact lens-associated infections with a good overall survival prognosis.

Corresponding author:

Alexander Tolios, Medical University Vienna, Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Microbiology, Vienna, alexander.tolios@meduniwien.ac.at

Please cite as: Tolios A, Zeller I, Selitsch B, Nehr M, Barousch W, Willinger B. *Fusarium* cases in Vienna – A retrospective analysis in a tertiary care hospital from 2007–2016. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac22.

DOI: 10.3205/17sac22, URN: urn:nbn:de:0183-17sac229

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac22.shtml>

23

Ein Transwell-Bilayer-System zur Untersuchung der alveolären Immunpathologie von Mucormykosen

Sebastian Wurster¹, Stanislav Belic¹, Lukas Page¹, Maria Lazariotou¹, Ana Maria Waaga-Gasser², Mariola Dragan², Jan Springer³, Andrew J. Ullmann¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Infektiologie, Würzburg

²Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Würzburg

³Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Molekularbiologie, Würzburg

Zur Untersuchung der Immunpathologie von Pilzinfektionen und zur Evaluation neuer therapeutischer Strategien stehen neben Tiermodellen auch verschiedene *in vitro* Systeme zur Verfügung. Ein in mehreren Studien an *Aspergillus fumigatus* untersuchtes Modell ist das alveoläre *Bilayer-Transwell*-System [1], [2]. Zielsetzung dieses Projekts war die Adaptierung des Modells für die Untersuchung der Wirt-Pathogen-Interaktion von *Mucorales* im pulmonalen Kontext.

Humane pulmonalarterielle Endothelzellen (HPAEC) und Typ 2 Pneumozyten (A549) wurden auf der unteren bzw. oberen Seite einer 3,0 µm *Transwell*-Membran kultiviert. Das obere Kompartiment wurde mit 2,5 x 10⁵ ruhenden Konidien von *Rhizopus arrhizus* oder *Rhizomucor pusillus* infiziert und bei einem Teil der *Transwell*-Einsätze zusätzlich

2,5 x 10⁵ moDCs zugegeben. Nach 30 h wurde das Kulturmedium aus beiden Kammern sowie RNA-Proben aus dem oberen Kompartiment geerntet und mittels RT-qPCR und Multiplex-Zytokin-Assays analysiert. Die *Mucorales*-DNA im unteren Kompartiment wurde mit einem ribosomalen 18S-DNA-Assay quantifiziert [3].

Mit zunehmender Inkubationszeit wurde eine Zunahme der *Mucorales*-DNA im unteren Kompartiment detektiert, welche sich bei Zugabe von moDCs in das epitheliale Kompartiment reduzierte. In Präsenz der untersuchten *Mucorales*-Spezies kam es zu einem deutlichen Anstieg der Sekretion proinflammatorischer Zytokine durch die moDCs im oberen Kompartiment. Beim Vergleich der IL-8-Konzentration in den beiden Kompartimenten fand sich bei den mit *R. arrhizus* infizierten Einsätzen ein geringerer IL-8-Gradient (Tabelle 1). Analog hierzu kam es im Gegensatz zu *R. pusillus* bei den mit *R. arrhizus* infizierten Einsätzen zu einer erheblichen LDH-Freisetzung, hinweisend auf eine epitheliale Zytolyse. Während durch die untersuchten Erreger eine signifikante CCL5- und MCP-1-Freisetzung bei den moDCs induziert wurde, fand sich eine reduzierte Freisetzung aus den A549-Zellen, wobei auch dieser Effekt bei *R. arrhizus* stärker ausgeprägt war (Tabelle 1).

moDCs	Medium		<i>R. arrhizus</i>		<i>R. pusillus</i>	
	∅	+	∅	+	∅	+
IL1β-Konzentration im oberen Kompartiment [ng/ml]	< 1 ± 0	3 ± 3	< 1 ± 0	450 ± 221	< 1 ± 0	935 ± 232
IL6-Konzentration im oberen Kompartiment [ng/ml]	76 ± 7	382 ± 146	83 ± 22	5021 ± 2431	54 ± 9	9293 ± 2167
TNFα-Konzentration im oberen Kompartiment [ng/ml]	< 1 ± 0	43 ± 20	< 1 ± 0	2321 ± 1486	< 1 ± 0	3843 ± 487
IL-8-Konzentration im oberen Kompartiment [ng/ml]	1417 ± 276	1772 ± 1011	636 ± 146	22140 ± 8469	1105 ± 69	38499 ± 4538
IL-8-Konzentration im unteren Kompartiment [ng/ml]	369 ± 61	674 ± 299	319 ± 70	8658 ± 2577	376 ± 75	14427 ± 3876
Quotient IL-8-Konzentration (unteres / oberes Kompartiment)	26 %	38 %	50 %	39 %	34 %	37 %
MCP-1-Konzentration im oberen Kompartiment [ng/ml]	3378 ± 824	3639 ± 2450	358 ± 142	4548 ± 1899	1217 ± 636	10894 ± 5850
CCCL5-Konzentration im oberen Kompartiment [ng/ml]	65 ± 26	8 ± 1	< 1 ± 0	147 ± 166	6 ± 9	424 ± 374

Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung (n = 4). Die Farbschattierung dokumentiert das Ausmaß einer vermehrten (grün) oder verminderten (rot) Sekretion im Vergleich zum jeweiligen nicht infizierten Kontroll-Einsatz (ohne bzw. mit moDCs).

Tabelle 1

In der Gesamtschau dokumentieren diese Ergebnisse eine erhebliche Invasion des endothelialen Kompartiments mit signifikanter proinflammatorischer Antwort. Das Ausmaß der epithelialen Desintegration weist deutliche Unterschiede zwischen den exemplarisch untersuchten *Mucorales*-Spezies auf. Untersuchungen zur Expression verschiedener Pattern Recognition-Rezeptoren und Apoptose-Marker sowie vergleichende Untersuchungen mit weiteren *Mucorales*-Spezies und *A. fumigatus* befinden sich im Gange.

Literatur

- Hope WW, Kruhlak MJ, Lyman CA, Petraitiene R, Petraitis V, Francesconi A, Kasai M, Mickiene D, Sein T, Peter J, Kelaher AM, Hughes JE, Cotton MP, Cotten CJ, Bacher J, Tripathi S, Bermudez L, Mangel TK, Zerfas PM, Wingard JR, Drusano GL, Walsh TJ. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* and the kinetics of galactomannan in an in vitro model of early invasive pulmonary aspergillosis: implications for antifungal therapy. *J Infect Dis.* 2007 Feb 1;195(3):455-66. DOI: 10.1086/510535
- Morton CO, Fliesser M, Dittrich M, Mueller T, Bauer R, Kneitz S, Hope W, Rogers TR, Einsele H, Loeffler J. Gene expression profiles of human dendritic cells interacting with *Aspergillus fumigatus* in a bilayer model of the alveolar epithelium/endothelium interface. *PLoS One.* 2014 May 28;9(5):e98279. DOI: 10.1371/journal.pone.0098279
- Springer J, Goldenberger D, Schmidt F, Weisser M, Wehrle-Wieland E, Einsele H, Frei R, Löffler J. Development and application of two independent real-time PCR assays to detect clinically relevant *Mucorales* species. *J Med Microbiol.* 2016 Mar;65(3):227-34. DOI: 10.1099/jmm.0.000218

Korrespondenzautor/in:

Sebastian Wurster, Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Infektiologie, Joseph-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg, WursterS@ukw.de

Bitte zitieren als: Wurster S, Belic S, Page L, Lazariotou M, Waaga-Gasser AM, Dragan M, Springer J, Ullmann AJ. Ein Transwell-Bilayer-System zur Untersuchung der alveolären Immunpathologie von Mucormykosen. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac23. DOI: 10.3205/17sac23, URN: urn:nbn:de:0183-17sac239

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac23.shtml>

Evaluation des Einflusses von Voriconazol, Posaconazol und liposomalem Amphotericin B auf den PBMC- und Vollblut-basierten Nachweis Aspergillus- und Mucorales-spezifischer T-Zellen

Sebastian Wurster, Lukas Page, Philipp Weis, Maria Lazariotou, Andrew J. Ullmann

Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Infektiologie, Würzburg

Bei verschiedenen Modalitäten zur Diagnostik invasiver Mykosen wurde ein Sensitivitätsverlust unter antimykotischer Prophylaxe oder Therapie beobachtet [1], [2]. Die durchflusszytometrische Quantifizierung Pilz-spezifischer T-Helfer-Zellen wurde als neuer *Biomarker* postuliert [3], wobei bislang wenig klinische Erfahrung mit diesem Diagnostikum und möglichen Einflussfaktoren auf die Testergebnisse existiert. In dieser Studie sollte daher untersucht werden, welchen Einfluss häufig verwendete Antimykotika auf die gemessenen *Aspergillus fumigatus* und *Rhizopus arrhizus* spezifischen T-Zell-Frequenzen haben.

PBMC von 6 gesunden Probanden wurden über Dichtegradientenzentrifugation isoliert und für 3 h mit liposomalem Amphotericin B (AmB, 50 µg/ml), Voriconazol (Vori, 5 µg/ml) oder Posaconazol (Posa, 4 µg/ml) behandelt bzw. als Vergleichsprobe unbehandelt belassen. Anschließend wurden jeweils 1×10^6 PBMC in 100 µl RPMI 1640 + 5% autologes Serum in 96-Well-Platten ausplattiert. Die Stimulation mit Hyphen-Lysaten (50 µg/ml), Brefeldin A-Behandlung und Färbung mit fluoreszierenden Antikörpern (CD4-FITC, CD154-APC) erfolgte wie zuvor beschrieben [4]. Analog wurde ein kürzlich beschriebenes Vollblut-basiertes Protokoll [5] bei 6 Probanden angewandt, wobei das Heparin-Blut vor Injektion in den Testansatz mit den o. g. Konzentrationen antimykotischer Substanzen versehen wurde.

Unter Verwendung des PBMC-basierten Ansatzes wurden ohne Antimykotika-Zugabe mittlere *A. fumigatus* und *R. arrhizus*-spezifische T-Zell-Frequenzen von $0,15 \pm 0,10\%$ bzw. $0,14 \pm 0,09\%$ gemessen. Keines der Antimykotika führte zu einer Mittelwert-Verschiebung der spezifischen T-Zell-Frequenzen um $>0,01\%$. Des Weiteren fanden sich bei keinem der untersuchten Probanden in Präsenz der Antimykotika im Testansatz Abweichungen um mehr als 0,05% im Vergleich zu den unbehandelten Proben (Abbildung 1). Mittels Vollblut-basierter Methodik wurden mittlere spezifische T-Zell-Frequenzen von $0,18 \pm 0,11\%$ (*A. fumigatus*) bzw. $0,31 \pm 0,10\%$ (*R. arrhizus*) erhoben. Es fanden sich keine Abweichungen $>0,07\%$ und nur eine Abweichung $>0,05\%$ zwischen den antimykotisch behandelten Blutproben und den Vergleichsproben des jeweiligen Probanden (Abbildung 2).

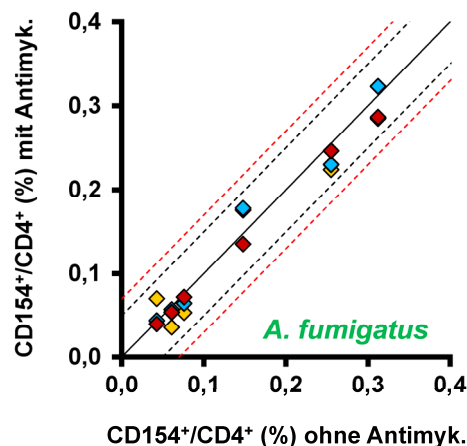


Abbildung 1

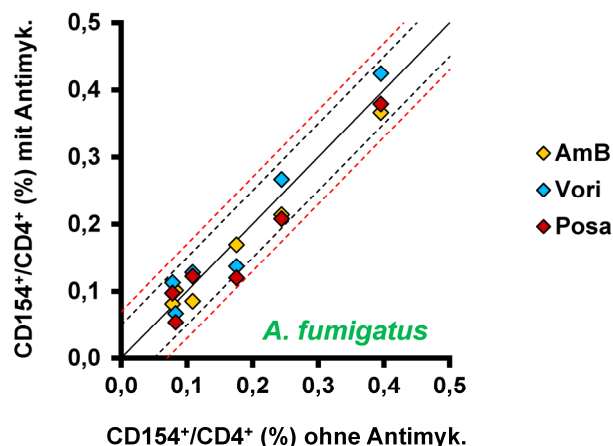


Abbildung 2

Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei Anwendung von Immunsuppressiva [6] deuten diese Daten nicht auf einen signifikanten direkten Einfluss der untersuchten Antimykotika auf den Nachweis Pilz-spezifischer T-Zellen hin, unabhängig davon, ob die PBMC- oder Vollblut-basierte Methodik angewandt wird.

Anmerkung: Geteilte Erstautorenschaft für SW und LP.

Literatur

1. Reinwald M, Kovalevskaya E, Spiess B, Hummel M, Hofmann WK, Buchheidt D. Impact of current antifungal therapy on PCR based investigation of bronchoalveolar lavage samples for diagnosing pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. 5th Advances Against Aspergillosis; Istanbul, Turkey; 2012.
2. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. Clin Infect Dis. 2005 Jun;40(12):1762-9. DOI: 10.1086/429921
3. Bacher P, Steinbach A, Kniemeyer O, Hamprecht A, Assenmacher M, Vehreschild MJ, Vehreschild JJ, Brakhage AA, Cornely OA, Scheffold A. Fungus-specific CD4(+) T cells for rapid identification of invasive pulmonary mold infection. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Feb;191(3):348-52. DOI: 10.1164/rccm.201407-1235LE
4. Wurster S, Weis P, Page L, Lazariotou M, Einsele H, Ullmann AJ. Quantification of *A. fumigatus*-specific CD154+ T-cells-preanalytic considerations. Med Mycol. 2017 Feb;55(2):223-227. DOI: 10.1093/mmy/myw054
5. Wurster S, Helm J, Weis P, Lazariotou M, Page L, Einsele H, Löffler J, Ullmann AJ. Etablierung eines hochsensitiven Vollblut-basierten Protokolls für die Quantifizierung *A. fumigatus*-spezifischer T-Zellen. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT) 2016, Würzburg, Deutschland.

Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017

6. Wurster S, Helm J, Weis P, Lazariotou M, Page L, Einsele H, Ullmann AJ. Ciclosporin A, MMF, and prednisolone lead to reduced sensitivity of the quantification of Aspergillus-specific T-cells. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2016; Amsterdam, Netherlands.

Korrespondenzautor/in:

Sebastian Wurster, Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Infektiologie, Joseph-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg, WursterS@ukw.de

Bitte zitieren als: Wurster S, Page L, Weis P, Lazariotou M, Ullmann AJ. Evaluation des Einflusses von Voriconazol, Posaconazol und liposomalem Amphotericin B auf den PBMC- und Vollblut-basierten Nachweis Aspergillus- und Mucorales-spezifischer T-Zellen. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2017. Bonn, 17.-18.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17sac24.

DOI: 10.3205/17sac24, URN: urn:nbn:de:0183-17sac240

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2017/17sac24.shtml>

Autorenindex

(Zahlen beziehen sich auf Abstractnummern)

Barousch, Wolfgang	19, 21, 22	Ostermann, Helmut	13
Bekeredjian-Ding, Isabelle	15	Page, Lukas	23, 24
Belic, Stanislav	23	Porsche, Michele	17
Bellmann, Romuald	09	Rath, P.-M.	12
Berger, K.	14	Rath, Peter-Michael	01, 19
Biehl, Lena M.	05	Rekowski, J.	12
Blank, Antje	17	Richter, Anne	13
Buer, J.	12	Saeger, M.	06
Carls, Alexandra	17	Saner, F.	12
Cornely, O.A.	18	Schauss, Astrid	13
Cornely, Oliver A.	13	Schilling-Leiß, Dagmar	15
Dragan, Mariola	23	Schlegel, P.G.	20
Duran Graeff, L.	18	Schwartz, Stefan	11, 16
Dziobaka, J.	12	Seidel, D.	18
Egerer, Gerlinde	17	Selitsch, Brigitte	19, 21, 22
Einsele, H.	20	Spettel, Kathrin	19
Elgeti, Thomas	16	Springer, J.	20
Eyrich, M.	20	Springer, Jan	23
Groll, Andreas H.	10	Staak, Jan O.	13
Heinz, Werner J.	17	Steiner, Erika	21
Henzler, Thomas	04	Steinmann, J.	12
Herbstreit, Frank	08	Steinmann, Joerg	07
Heussel, C.P.	20	Steinmann, Jörg	19
Hirschl, Alexander	19	Strobach, D.	14
Hohmann, Nicolas	17	The FungiScope ECMM/ISHAM Working Group	18
Horns, H.	14	Tolios, Alexander	21, 22
Jaspers, Natalie	13	Tönjes, Ralf R.	15
Kim, Damon	16	Ullmann, A.	20
Koehler, Felix C.	13	Ullmann, Andrew J.	23, 24
Koehler, Philipp	13	Vehreschild, J.J.	18
Köhler, P.	18	Vehreschild, M.J.G.T.	18
Kosely, Florentina	17	Vehreschild, Maria J.G.T.	05
Lachenmayr, S. J.	14	Waaga-Gasser, Ana Maria	23
Lackner, Michaela	03	Weis, Philipp	24
Lazariotou, Maria	23, 24	Wiegering, V.	20
Lehrnbecher, Thomas	02	Willinger, Birgit	19, 21, 22
Löffler, J.	20	Wimmer, Erika	21
Lößner, Holger	15	Wirth, C.	20
Makrithatis, Athanasios	19	Wisplinghoff, H.	18
Michaela, Lackner	19	Wisplinghoff, Hilmar	13
Mikus, Gerd	17	Wölfel, M.	20
Nagel, Sebastian	16	Wurster, Sebastian	23, 24
Nehr, Marion	19, 22	Zeller, Iris	21, 22
Ostermann, H.	14		