

Diagnostische Fallstricke im klinischen Alltag

Peter-Michael Rath

Institut für Medizinische Mikrobiologie
UK Essen

pm.rath@uni-due.de

Potentielle Interessenskonflikte: keine



Warum infektiologische Beratung ?

Die häufigsten Fehler

- zu häufig Antibiotikatherapie ohne klare Indikation
- keine oder inadäquate Diagnostik
- zu „breite“ Therapie, keine Deeskalation in der gezielten Therapie
- zu lange parenterale Gabe (keine Sequenztherapie)
- zu lange Therapiedauer

Die Konsequenzen

- Komplikationen (Interaktionen, Toxizität, Resistenzen, Infektionen)

Die Folgen

- Liegedauer, Kosten, Letalität

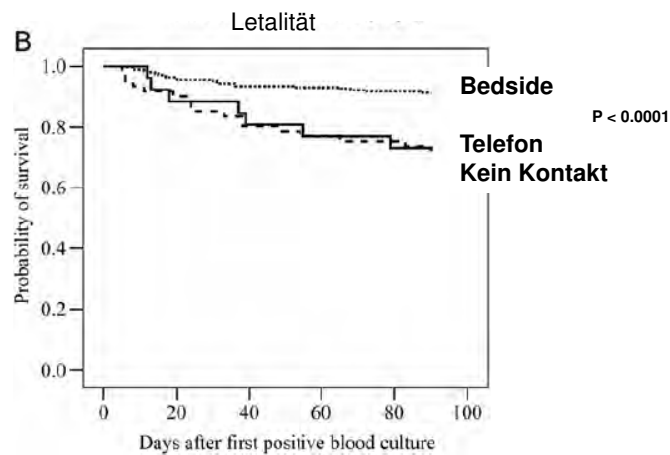
Infektiologische Beratung durch die Mikrobiologie

- Klinische Kompetenz ?
- Pharmakologische Kompetenz ?

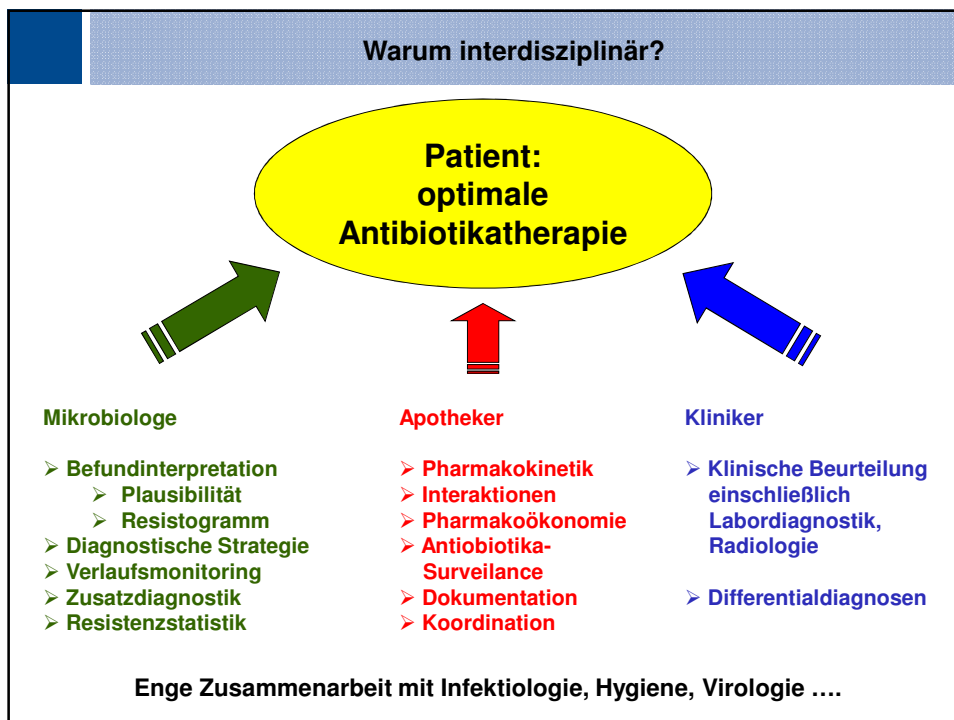
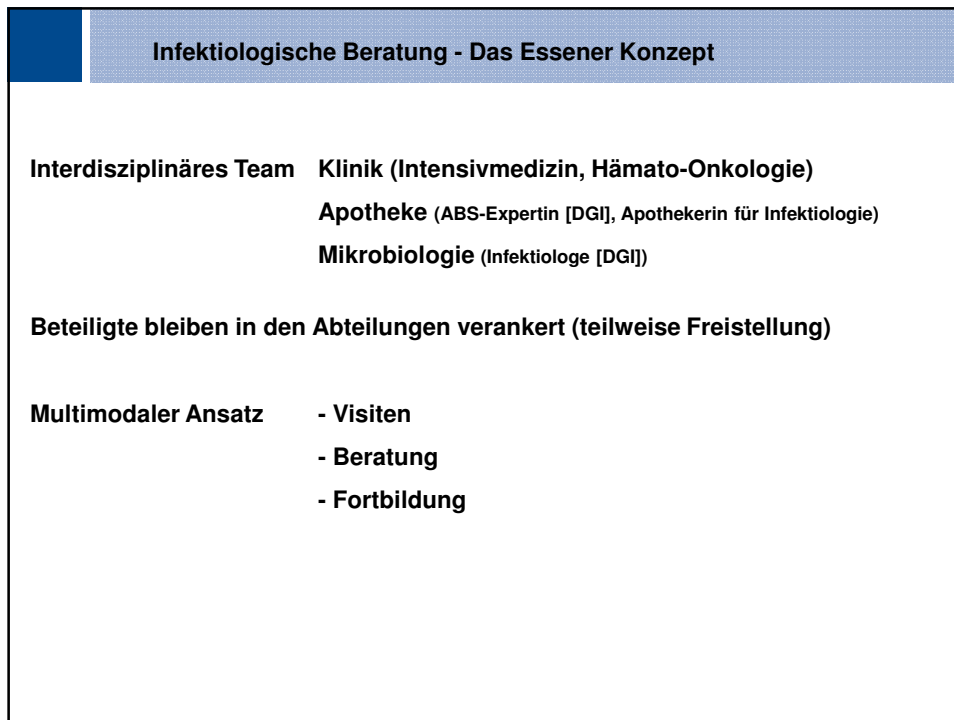
- Häufig nur telefonische Beratung
- Vor-Ort-Betreuung durch verschiedene Mikrobiologen
- Beschränkung auf Intensivstationen
- kein follow-up

Telephone Consultation Cannot Replace Bedside Infectious Disease Consultation in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia

E. Forsblom¹, E. Ruotsalainen¹, J. Ollgren², A. Järvinen¹



Clinical Infectious Diseases 2013;56(4):527-35



Beratung - Visiten

- Das gleiche Team auf allen Intensivstationen
- Separate Visiten mit Entscheidungsträgern
- Entscheidungen im Konsens
- Protokollierung der Diskussionen und Ergebnisse
- Nachverfolgung der Patienten (auch über die Intensivstation hinaus)

Essener Standard

V. a. systemische *Candida*-Infektion

vor Therapie	3 Blutkulturpärchen
	ZVK Kultur
	resp. Material Kultur
	Urin Kultur
	EDTA-Blut Multiplex-PCR
	Serum Glukan
unter Therapie	2 Blutkulturpärchen

V. a. pulmonale Aspergillose

	Radiologie (CT !)
vor Therapie	EDTA-Blut Multiplex-PCR
	Serum Galaktomannan, Glukan
	BAL (BS) Kultur
	<i>Aspergillus</i> -PCR
	Galaktomannan
unter Therapie	Serum TDM

Verbesserungspotential bei der Diagnostik von Candidämien

- Zu wenig initiale Blutkulturen (2 - 3 Pärchen empfohlen).
- Keine Molekularbiologie zur initialen Diagnostik in kritischen Situationen.
- Keine Kontrollblutkulturen, erste BK 2 Tage nach Therapiestart.
- Überbewertung/Fehlinterpretation serologischer Befunde.
- Keine ophthalmologische Untersuchung.

Verbesserungspotential bei der Therapie von Candidämien

- Zu kurze oder zu lange Therapie (14 Tage nach erster negativer Blutkultur).
- Keine Herdsanierung (Katheterentfernung).
- Keine Fokussuche bei persistierender Candidämie (z.B. Abdomen-CT, Herz-Echo, WS-Röntgen).
- Therapie mit Voriconazol statt mit Fluconazol bei Azol-Sensitivität.
- Keine Umstellung von Echinocandin auf Fluconazol nach 5-7 Tagen und klinischer Besserung.
- Fluconazoldosis zu gering.
- Anpassung an Nierenfunktion.
- Therapie von Candidurien.
- (Therapie pulmonaler *Candida*-Besiedlungen).

Therapie Candidurie

Patient: 78 Jahre, Z. n. Aortenklappenersatz

V. a. Endokarditis → Vancomycin + Rifampicin + Gentamicin

Voriconazol-Anforderung wegen Harnwegsinfekt

U-Status:

Leukozyten 9990/μl

Nitrit negativ

Urin trüb, braun

Untersuchungsmaterial: Hemmstofftest	Urin positiv		
Qualitative Kultur K1 Candida tropicalis	10.000 - 100.000 KBE / ml		
Aerobe Bakterien trotz gezielter Suche nicht nachgewiesen.			
		Antimykogramm	K1
		Amphotericin B	S
		Voriconazol	S
		Fluconazol	S
		Caspofungin	S

Legende: S = sensibel
Numerische Angaben:

Therapie ? Womit ?

Therapie Candidurie

Sehr fragliche Therapieindikation!

Keine Indikation für Voriconazol

1. ***C. tropicalis* ist Fluconazol-sensibel**
Fluconazol wird im Gegensatz zu Voriconazol renal eliminiert
 2. **Interaktion**
Voriconazolspiegel durch Rifampicin um 90% gesenkt
Fluconazolspiegel durch Rifampicin um 25% gesenkt
- wenn antimykotische Therapie: Fluconazol
400 mg wegen Interaktion mit Rifampicin

Verbesserungspotential bei der Diagnostik und Therapie von Aspergillosen

- Fehlende / inadäquate Bildgebung.
- Keine, zu wenig Diagnostik (BAL, EDTA-Blut, Serum).
- Überinterpretation von einmalig positivem Galaktomannan insbesondere aus BAL.
- Überinterpretation positiver kultureller oder PCR-Nachweise aus nicht-sterilem Material.
- Überinterpretation positiver Glukan-Werte.
- Kein TDM.
- Keine Oralisierung.
- Zu frühe Therapieumstellung oder Eskalation bei „Therapieversagen“.
- Zu kurze Therapiedauer bei komplizierten Fällen.
- Routineeinsatz von Kombinationstherapien.

Fallbeispiel: Aspergillose I

ARDS bei H1N1-Influenza und Aspiration, nicht immunsupprimiert
ECMO, Dialyse, hoher Katecholaminbedarf

BAL	Makroskopie: vulnerable Schleimhaut, keine Beläge Mikroskopie: keine Hyphomyzeten Galaktomannan 2.2 <i>Aspergillus</i> -PCR negativ Kultur nach 3 Tagen: 2 Kolonien <i>A. fumigatus</i> (200 µl Material)
EDTA-Blut	Multiplex-PCR – <i>A. fumigatus</i> negativ
Serum	Galaktomannan < 0.5 Glukan > 500 pg/ml

Therapie ?

Fallbeispiel: Aspergillose I

ARDS bei H1N1-Influenza und Aspiration

ECMO, Dialyse

BAL	<p>Makroskopie: vulneralbe Schleimhaut, keine Beläge</p> <p>Mikroskopie: keine Hyphomyzeten</p> <p>Galaktomannan 2.2</p> <p><i>Aspergillus</i>-PCR negativ</p> <p>Kultur nach 3 Tagen: 2 Kolonien <i>A. fumigatus</i> (200 µl Material)</p>
EDTA-Blut	Multiplex-PCR – <i>A. fumigatus</i> negativ
Serum	<p>Galaktomannan < 0.5</p> <p>Glukan > 500 pg/ml</p>

Keine Therapie 1. Galaktomannan in BAL häufig positiv bei Aspiration
 2. Glukan nicht verwertbar bei ECMO, Dialyse, hohen
 Katecholamin-Gaben

Fallbeispiel: Aspergillose II

47jährige Patientin

Vorgeschichte: BMI 29, Alkohol-, Nikotinabusus

CAP; Erreger unbekannt

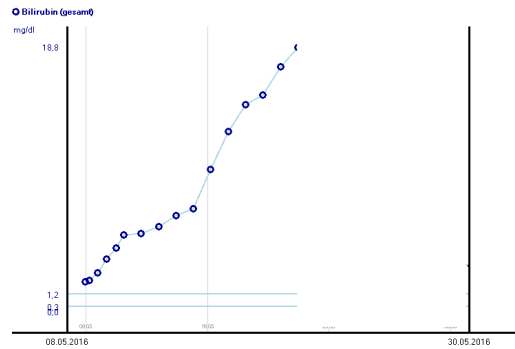
ECMO-, CVVHD-Therapie

BAL bei Aufnahme:

Kulturell:	<i>A. fumigatus</i>
Resistenztestung:	Voriconazol S, Itraconazol S, Amphotericin S
Molekularbiologie:	<i>A. fumigatus</i> , TR34/L98H positiv AsperGenius® assay
Galaktomannan:	BAL 5,7 / Serum < 0,5

Fallbeispiel: Aspergillose II

Therapie mit liposomalem Amphotericin B 3mg/kg



Therapieoptionen

- Voriconazol problematisch wegen Azolresistenz
- Caspofungin bei Aspergillose nicht erste Wahl
- Dosisreduktion liposomales Amphotericin B auf 2 mg/kg

Fallbeispiel: Aspergillose II

Wegen rezidivierenden Nachweises von Itraconazol-S *A. fumigatus*,

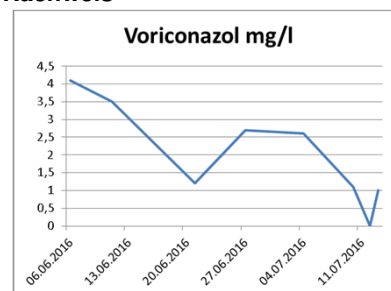
aber molekularbiologisch in BAL TR34/L98H-Nachweises:

Voriconazol 2 x 320 mg + Caspofungin 50 mg (2 Wochen)

Noch 1 Woche später: kulturell *A. fumigatus*-Nachweis

Drug Monitoring Voriconazol:

- im Verlauf sinkende Spiegel
- Kein Grund in der Begleitmedikation
- Autoinduktion?



Voriconazol abgesetzt. Therapiedauer insgesamt 10 Wochen.

Patientin vier Wochen später entlassen.

Zusammenfassung

„ABS-Programme im Krankenhaus haben das Ziel, die **Qualität** der Verordnung von Antiinfektiva bzgl. Auswahl der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich zu verbessern, um **beste klinische Behandlungsergebnisse** unter Beachtung einer Minimierung von **Toxizität für den Patienten** sowie **von Resistenzentwicklung und Kosten** zu erreichen.“*

Beratung ist ein wichtiger Bestandteil.

- Diese sollte**
- vor Ort
 - mit Entscheidungsträgern
 - kooperativ
 - evidenzbasiert
 - interdisziplinär
 - nachhaltig sein.

* AWMF S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus