



Symposium II:

Leitlinien der PEG

Warum Leitlinien?

Hilfreich für

- *systematische Evaluation medizinischen Wissens und Definition der Evidenz für bzw. gegen Interventionen*
- *Identifizierung von Wissenslücken und Fragen mit Forschungsbedarf*
- Information und Handlungsrahmen für *Ärzte*
- Information und Transparenz für *Patienten*
- Support f. Ressourcenallokation im *Gesundheitswesen*
 - *Ureigene Aufgabe von Fachgesellschaften*
 - *Entwicklung in multidisziplinärem Ansatz*

Leitlinien der PEG

Diagnose u. Therapie von Candida Infektionen

Andreas Groll (Münster)

Rationaler Einsatz oraler Antibiotika

Beatrice Grabein (München)

Hospital-assoziierte Pneumonien

Gert Höffken (Dresden)



DMyKG/PEG – Empfehlungen Diagnose und Therapie invasiver *Candida* Infektionen

Andreas H. Groll, M.D.

**Infektiologisches Forschungsprogramm
Knochenmark-Transplantationszentrum und
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinikum Münster**

Hintergrund

- **Invasive *Candida* Infektionen sind wichtige Ursache von Morbidität und Mortalität weltweit**
 - an vierter Stelle der Reihenfolge von Blutstromisolaten
 - 30% schwere Sepsis /septischer Schock
 - fallbezogene Mortalität zwischen 30 und 60% in Abhängigkeit von Grunderkrankung und definierten Komorbiditäten
- **Zunehmende Komplexität für den Kliniker durch Entwicklung neuer Antimykotika, Flut von klinische Studien u. vielfältigen Fortschritten im Gebiet der klin. Mykologie**

Candida-Leitlinien - *Agenda*

- **Vergleichende Darstellung DMykG/PEG versus IDSA* und ESCMID* Leitlinien**
 - *Methoden und Beteiligte*
 - *Inhalt und Populationen*
 - *Ausgewählte diagn. und therapeut. Situationen*
- **keine formelle Evaluation entsprechend dem deutschen DELBI Bewertungs-Instrument**

Candida Leitlinien

Methodische Aspekte

	Expert Selection	Expert Consensus	Evidence Search	AWMF Type	Expert Overlap	Grading
DMykG / PEG	Nomination / Voluntary	Formal Expt Meetings	Formal Search	(S2e)	ESCMID ECIL	IDSA
IDSA	Nomination	Formal Expt Meeting	Formal Search	S2e	-	IDSA
ESCMID	Nomination	Formal Expt Meetings	Formal Search	S2e	ECIL DMykG/ PEG	ESCMID/ EFISG

* IDSA, *Infectious Disease Society of America*

ESCMID, *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

IDSA / U.S. PHS grading system for ranking recommendations

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

ESCMID/ EFISG grading system for ranking recommendations

Quality of evidence	Strength of recommendation
<p>I Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial</p> <p>II * Evidence from \geq well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments</p> <p>III Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees</p>	<p>A ESCMID (fungal infection study group) strongly supports a recommendation for use</p> <p>B ESCMID (fungal infection study group) moderately supports a recommendation for use</p> <p>C ESCMID (fungal infection study group) marginally supports a recommendation for use</p> <p>D ESCMID (fungal infection study group) supports a recommendation against use</p>

*: added index:

r: meta-analysis (or systematic review of RCT);
 †: transferred evidence i.e. results from different patients' cohorts, or similar immune-status situation;
 h: comparator group: historical control;
 u: uncontrolled trials
 a: for published abstract (presented at an international symposium or meeting)

Candida Leitlinien

Inhalt u. Patientenpopulationen

	Scope	Population
DMykG / PEG	diagnosis - treatment	unrestricted
IDSA	(diagnosis) treatment – prophylaxis	unrestricted
ESCMID	diagnosis – treatment - prophylaxis	unrestricted (ICU, HIV, PEDS, HM/HSCT)

***Candida* Leitlinien**

Special Populations

	Children	Elderly	Impaired Renal Fct	Impaired Hepatic Fct
DMykG / PEG	Yes	No	+ / -	+ / -
IDSA	Yes *	No	No	No
ESCMID	Yes	No	<i>not found</i>	<i>not found</i>

* *focus on neonates*

Empfehlungen

***Candida* Leitlinien**

Blutkultur-Diagnostik (1)

	<i>Blood Culture Procedure</i>
DMykG / PEG	2 pairs of blood culture bottles (10 ml each) for aerobic and anaerobic culture ...addition of specific <i>fungus media</i> (separate bottle) may enhance speed and recovery (---)
IDSA	---
ESCMID	Recommended (---): 2-4 sets by venipuncture; aerobic/anaerobic 10mL each ; 40-60 mL for adults, one right after the other, from different sites following the clinical events that precipitated the cx

***Candida* Leitlinien**

Blutkultur-Diagnostik (2)

	<i>Follow up blood culture</i>
DMykG / PEG	<i>Follow up blood cultures recommended</i> after initiation of antifungal therapy (---)
IDSA	<i>Follow-up blood cultures to ensure clearance of the blood-stream,</i> QD or QOD until they no longer yield yeast (---)
ESCMID	<i>One blood culture (set) per day until negative</i> (B-III)

***Candida* Leitlinien**

In vitro Resistenztestung

	<i>In vitro</i> Susceptibility Testing
DMykG / PEG	Mandatory for <i>all isolates from blood / other sterile sites</i> (---)
IDSA	FLU for <i>C.glabrata</i> ; refractory infections/suspected resistance; no routine testing of <i>C.albicans</i> (blood and sterile sites) (---)
ESCMID	Recommended for <i>all isolates from blood and other deep sites</i> (---), part. in pts exposed to antifungal agents, clinical failures, rare and emerging species, species known to be resistant /less susceptible

Candida Leitlinien

Diagnostische Biomarker

	Biomarkers in Candidemia
DMykG / PEG	...may be used as adjunctive diagnostic tests (---) ... clinical data not sufficient to define clinical usefulness (---)
IDSA	...offer promise for early diagnosis, ...role in clinical practice is poorly defined (---)
ESCMID	combined mannan Ag/Ab testing recommended (BII); BG (Fungitell) recommended (BII); remainder: no recommendation (no data) BG screening in ICU (C-II); HM & HSCT: No recommendation

ESCMID/ EFISG grading system **for ranking recommendations - biomarkers**

Quality of evidence	Strength of recommendation
<p>I Evidence from at least 1 properly designed prospective multicentre cross-sectional or cohort study</p> <p>II Evidence from (1) at least 1 well-designed prospective single-centre cross-sectional or cohort study or (2) a properly designed retrospective multicentre cross-sectional or cohort study or (3) from case-control studies</p> <p>III Opinions of respected authorities, clinical experience, descriptive case studies, or reports of expert committees</p>	<p>A Highly recommended- Technique is accurate in >70% of cases (most)</p> <p>B Recommended- Technique accurate in 50 – 70% of cases (reasonable number)</p> <p>C Not recommended- Technique accurate in <50% of cases (small number)</p> <p>D No recommendation- no data</p>

$$\text{accuracy} = \frac{\text{number of true positives} + \text{number of true negatives}}{\text{numbers of true positives} + \text{false positives} + \text{false negatives} + \text{true negatives}}$$

***Candida* Leitlinien**

Candidämie, nicht-neutropen

	Candidemia, non-neutropenic patient, 1st line
DMykG / PEG	<i>Fluconazole or an echinocandin (A-I)</i> ; FLU not in azole exposed (- --); ECHs or LAmB for crit.ill (---). Alternatives include LAmB (A-I; nephrotoxicity) and voriconazole (A-I; interactions); DAmB (C-I)
IDSA	<i>Fluconazole or an echinocandin (A-I)</i> ; ECHs for crit.ill /azole exposed (A-III); AMB products if intolerant or limited availability of other AFs (A-I); voriconazole (A-I) but little advantage over FLU
ESCMID	<i>Echinocandin (A-I)</i> ; LAmB, VCZ (B-I; pharmacology); FLU (C-I; spectrum and inf. efficacy in high APACHE); ABLC (C-II); DAmB (D-I)

***Candida* Leitlinien**

Candidämie, neutropen

	Candidemia, neutropenic patient, 1st line
DMykG / PEG	<i>Echinocandins or LAmB recommended (B-III)</i> ; FLU not recommended (---). No statement on DAmB
IDSA	<i>Caspofungin, micafungin (A-II)</i> ; anidulafungin A-III; <i>LFAmB (A-II)</i> Fluconazole for non-crit. Ill/non-azole exposed (B-III); voriconazole if additional mold coverage desired (B-III). No statement on DAmB
ESCMID	<i>Caspofungin, micafungin, anidulafungin (A-II-t)</i> ; LAmB B-II-t , FLU; voriconazole (C-II-t); ABLC (C-II-a); DAmB (D-II-t)

Candida Leitlinien

Candidämie, Kinder

	Non-neutropenic, non-neonatal, 1st line
DMykG / PEG	<i>LAmB or micafungin (A-I)</i> ; caspofungin and fluconazole (A-II). Voriconazole and ABLC 2nd line options (A-II); DAmB (C-III)
IDSA	<i>Fluconazole or an echinocandin (A-I)</i> ; ECHs for crit.ill /azole exposed (A-III); AMB products if intolerant or limited availability of other AFs (A-I) ; voriconazole (A-I) but little advantage over FLU
ESCMID	<i>Caspo- and micafungin, LAmB (A-I)</i> ; fluconazole non.crit.ill/non-azole exposed (B-I), voriconazole (B-I); ABLC (A-II) for 2nd line; DAmB CI

***Candida* Leitlinien**

C.parapsilosis u. C.glabrata

	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.glabrata</i>
DMykG / PEG	ECHs not considered agents of 1st choice (---)	FLU should not be used (---)
IDSA	Fluconazole (B-III); ECH if on and responding (B-III); LFAmB option in neutropenics (B-III)	ECH (B-III); FLU or VORI if on and responding (B-III); LFAmB option in neutropenics
ESCMID	No specific recommendation (FLU may be preferred)	No specific recommendation (but FLU C-I)

Candida Leitlinien

Katheter (ZVK) Handling

	<i>Non-Neutropenic</i>	<i>Neutropenic</i>
DMykG / PEG	Catheter should be removed whenever possible (A-II)	Catheter removal recommended (B-III)
IDSA	Catheter removal strongly recommended (A-II)	Catheter removal should be considered (B-III)
ESCMID	Catheter removal A-II If cath cannot be removed: ECHs, LAMB, ABLC B-II Azoles, DAmB D-II	Early catheter removal A-IIu If cath cannot be removed: ECHs, LAMB, ABLC C-II Azoles, DAmB D-II

Candida Leitlinien

Therapiedauer / Follow up

	<i>Duration of TX *</i>	<i>Follow up studies *</i>
DMykG / PEG	14 days after docum. clearance, resolution of symptoms (---)	Fundoscopy before stop of TX (all; B-III), abd. ultrasound in neutropenic pts (B-III)
IDSA	14 days after docum. clearance, resolution of symptoms (A-II) and of neutropenia (A-III)	Fundoscopy after clearance / resolution of neutropenia
ESCMID	14 days after the end of candidemia (B-II), resolution of symptoms and of neutropenia (B-II)	Transesophageal ultrasound (B-IIa), fundoscopy (B-II),

Candida Leitlinien

*Spez. Organinfektionen**

	<i>CNS-Infection</i>	<i>Endocarditis</i>
DMykG / PEG	<i>DAmB + 5-FC (B-III); LAmB (B-III); FLU ± 5-FC (B-III)</i>	DAmB + 5-FC (B-III); FLU (B-III; step down)
IDSA	<i>LFAmB ±5-FC/sequ.FLU (B-III)</i> <i>Alt.: FLU (---)</i>	LFAmB, DAmB ±5-FC; or ECH (B-III); step-down: FLU (B-III)
ESCMID	<i>LAmB+5-FC , LAmB+FLU (B-III); FLU, VORI (C-III); DAmB±5-FC (D-II); CAS (D-III)</i>	LAmB±5-FC (B-III); CAS±5-FC (C-II-a) (for native valves; other rec's for prosthetic valves)

** without separate consideration of neutropenic status*

Candida Leitlinien

*Spez. Organinfektionen**

	<i>Peritonitis</i>	<i>Osteomyelitis</i>
DMykG / PEG	DAmB + 5-FC (B-III); FLU (B-III) ECHs, LAmB (B-III); VCZ (---)	FLU (B-II); VCZ (B-II); CIII for all other agents
IDSA	---	FLU or LFAmB/FLU (B-III) <u>Alt.</u> ECH or DAmB (B-III)
ESCMID	---	Flu (A-II u); LAmB/ABLC followed by FLU (A-II-u); ECH followed by FLU (B-III); VORI (B-II); POS CIII

** without separate consideration of neutropenic status*

Zusammenfassung

Zusammenfassung

- **Ähnliche methodische Qualität (S2e)**
- **Unterschiede im Grading und seiner Anwendung**
- **Pädiatrische Patienten durchgehend berücksichtigt**
- **Ältere Patienten und Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen vernachlässigt**
- **Unterschiede IDSA vs. andere bez. Resistenztestung**
- **IDSA Lücken bezüglich Abnahme/Timing von Blutkulturen**
- **Ausführlicher diagnostischer Teil in ESCMID / DMykG/PEG**

Zusammenfassung

- **ESCMID Leitlinie bevorzugt Echinocandine bei Candidämie mit C-Grading von Fluconazol und D-Grading DAmB**
- **Konsistent Unsicherheit bez. Echinocandine u. *C.p'psilosis***
- **Neue Konzepte zum Katheter-Management i.d. ESCMID Leitlinie auf der Basis von *in vitro* Biofilm Daten**
- **Kein Fortschritt bei bez. spezifischen Organinfektionen**
 - **Reflektiert Grenzen und möglicherweise Absurdität des formalen EBM Konzeptes bei seltenen Erkrankungen**
 - **Verlangt nach Initiativen auf der Basis von präklinischen PK/PD Modellen**



Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy

Markus Ruhnke,¹ Volker Rickerts,² Oliver A. Cornely,³ Dieter Buchheidt,⁴ Andreas Glöckner,⁵ Werner Heinz,⁶ Rainer Höhl,⁷ Regine Horré,⁸ Meinolf Karthaus,⁹ Peter Kujath,¹⁰ Birgit Willinger,¹¹ Elisabeth Presterl,¹² Peter Rath,¹³ Jörg Ritter,¹⁴ Cornelia Lass-Flörl¹⁵ and Andreas H. Groll¹⁴

¹Medizinische Klinik m. S. Onkologie u. Hämatologie, Charité Universitätsmedizin, Charité, Campus Mitte, Berlin, Germany, ²Medizinische Klinik II, Klinik der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a. M., Germany, ³Department I for Internal Medicine, ZKS Köln (BMBF 01KN0706), and CECAD, University of Cologne, Cologne, Germany, ⁴Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Mannheim der Universität Heidelberg, Germany, ⁵Neurologisches Rehabilitationszentrum, BDH-Klinik Greifswald GmbH, Germany, ⁶Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Germany, ⁷Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Nürnberg, Nürnberg, Germany, ⁸Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Germany, ⁹Klinik für Hämatologie und Onkologie, Städtisches Klinikum München GmbH, München, Germany, ¹⁰Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Germany, ¹¹Klinische Abteilung für Mikrobiologie, Medizinische Universität Wien, Germany, ¹²Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien, ¹³Institut für med. Mikrobiologie, Uniklinikum Essen, Essen, Germany, ¹⁴Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Münster, Germany and ¹⁵Sektion für Hygiene und medizinische Mikrobiologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Germany

Kernaussagen d. Leitlinie (1)



1. **Grundlage der Diagnose** ist unverändert der mikrobiologische Erregernachweis mit Identifikation d. vorliegenden *Candida*-Art
2. Eine ***in-vitro* Empfindlichkeitstestung** ist für alle invasiven Isolate obligat
3. Optionen der **Initialtherapie** der Candidämie und anderer inv. *Candida*-Infektionen des nicht-granulozytopenischen Patienten umfassen **Fluconazol oder eines der drei zugelassenen Echinocandine.**

Kernaussagen (2)



-
4. **Liposomales Amphotericin und Voriconazol** sind wegen ungünstigerer pharmakologischer Eigenschaften **nachgeordnete Alternativen**. Itraconazol u. Posaconazol sind bei Candidämie nicht geprüft und werden nicht empfohlen
 5. Optionen der Erstlinientherapie bei granulozytopenischen Patienten sind aufgrund ihrer fungiziden Wirkung die **Echinocandine und liposomales Amphotericin B.**

Kernaussagen (3)



6. **Zentralvenöse Katheter** gelten unabhängig von der Pathogenese bei Candidämie als infektiöser Fokus und sollten wann immer möglich **entfernt werden**.
7. Eine **immunsuppressive Therapie** mit Glukokortikosteroiden sollte, wenn vertretbar, **abgesetzt bzw. reduziert werden**
8. Die Therapiedauer bei unkomplizierter Candidämie beträgt **14 Tage ab der ersten negativen Blutkultur und vollständiger Rückbildung aller infektionsassoziierten Befunde.**

Kernaussagen (4)



9. Vor Beendigung der antimykotischen Chemotherapie wird eine **Fundoskopie** zum Ausschluss einer Endophthalmitis bzw. Chorioretinitis **empfohlen**
10. Bei „unkomplizierter“ Candidämie muss eine **Echokardiographie oder Abdomen-Sonographie nicht routinemäßig** erfolgen