



Endocarditis por *Aspergillus sp*

Dr. Gabriel González

Dra. Daniela Paciel



- TS, 67 años, hombre
- Ex fumador
- Alcoholista intenso
- Uropatía obstructiva baja
- Empleado de leñera



- 05/06/11 – Consulta en emergencia por cuadro de retención aguda de orina. Se coloca sonda vesical que el paciente se autoretira en domicilio en forma traumática.
- En los días posteriores agrega dolor lumbar izquierdo y fiebre de 40°.



- 20/06/11 – Ingresa a sala de medicina con planteo de Pielonefritis aguda, complicada con insuficiencia renal aguda.
- Recibe Ciprofloxacina i/v por 10 días.
- Urocultivo y Hemocultivos negativos
- 31/06/11 – Instala elementos de Insuficiencia Cardíaca. Se constata soplo sistólico nuevo.



- **ECOCARDIOGRAMA TRANSTORACICO:**
Insuficiencia valvular Aórtica severa, con masa a nivel de valva coronaria.
- **ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO:**
Válvula Aórtica trivalva con perforación y prolapso. Masa móvil de 36 x 12 mm.
Insuficiencia aórtica severa. FEVI conservada



- HC negativos x 6
- Tratamiento fisiopatológico de la Insuf. Card.
- 01/07/11 – Cirugía de sustitución valvular: válvula nativa destruida y con vegetaciones muy móviles.
- Ingreso a Cti en postoperatorio inmediato.
- 02/07/11 – Reintervención por sangrado mediastinal.



- 5 días de asistencia respiratoria invasiva.
- Recibe:
 - Penicilina + Gentamicina 2 días
 - Vancomicina + Ciprofloxacina 5 días
 - Ceftazidime + Ciprofloxacina 2 días



- 08/07/11 – Consulta con Staff de Infectología.
- Planteo: El sobre válvula nativa post manipulación de la vía urinaria.
- Con hemocultivos negativos bajo tratamiento antimicrobiano



- Conducta
 - Vancomicina para lograr cobertura de cocos gram + incluyendo SAMR
 - Mantener ceftazidime para cubrir bacilos gram -
 - Tratar al menos 2 semanas y reevaluar según la evolución.



- 08/07/11 – Micológico de muestras de válvula nativa:
 - Directo negativo
 - Cultiva *Aspergillus sp* en 4 tubos
 - » Contaminación Improbable en laboratorio
 - » Contaminación en intraoperatorio?



- Nueva conducta
 - Solicitar galactomanano
 - Iniciar tratamiento antifúngico en orden de preferencia con:
 - » Voriconazol
 - » Anfotericina Liposomal
 - » Anfotericina Desoxicolato
 - Mantener antimicrobianos hasta resultado de galactomanano



- Al alta:
- No se había realizado galactomanano
- Recibió: 14 días de ceftazidime/vancomicina y anfotericina desoxicolato 1 mg/kg/día en perfusión 24 horas x 6 semanas + 1 sem de Voriconazol
- Discreta insuficiencia renal que no presentó peoría bajo tratamiento con anfotericina
- Buena evolución



Aspergillus sp hongo ubicuo, en materia orgánica.

Más de 100 especies identificadas, pero afectan al hombre mayoritariamente *Aspergillus fumigatus* *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus clavatus*.

Se transmite por vía inhalatoria.

Espectro de enfermedades (desde reacciones de hipersensibilidad a enfermedad invasiva)

A nivel pulmonar 4 síndromes descriptos: *Aspergilosis bronco pulmonar alérgica* (ABPA) neumonía necrotizante crónica aspergilloma, aspergilosis angioinvasiva (ejm: EI)

Inmunocomprometidos: diseminación hematológica y causar potencialmente endoftalmitis, endocarditis, abscesos cardíacos, renales, espéricos, de PPBB y óseos.

Aspergillus segunda causa luego de *Candida* sp en endocarditis fúngica, sobretodo en contexto de POCC.



Aspergillosis Invasiva

5-13% de TMO.

5-25% de TOS (corazón y pulmón)

10-20% de leucemia con PQT

Raro en inmunocompetentes-

Mortalidad 30-95%.

Distribución relacionada a comorbilidades más que a la edad.

Factores de riesgo: Neutropenia y corticoterapia

TMO, TOS, PQT, enfermedad granulomatosa en niños, SIDA

Riesgo específico en TMO: neutropenia prolongada, enfermedad de injerto contra huésped., corticoterapia a dosis elevadas, donante no relacionado, cátere venoso central.

Riesgo específico en neoplasias o PQT: enfermedad crítica y EPOC con corticoterapia



Problema

Enfermedad en evolución: nuevos huéspedes

Presentación no específica: subdiagnosticada ante-mortem

Dx convencional tardío

Elevada morbimortalidad



Dx convencional:

Examen directo de tejidos o muestras clínicas

DX histopatológico:

Mejorado por detección inmunohistoquímica

Anticuerpos monoclonales

Sensibilidad: 89-94% . Resultados especie específicos

Choi JK et al., *Am J Clin Pathol* 121: 18, 2004

Verweij PE et al., *Am J Clin Pathol* 49: 798, 1996

Prospective assessment of the clinical significance of isolating *A.fumigatus* by culture

404 *A.fumigatus* positive cultures (260 patients)

405 90 (22.3%) from 31 (12%) patients with IA

TABLE 3. Number of patients classified in each group by the model, number of isolates, and cases of IA per group

Score	No. of:		No. (%) of cases of IA (proven or probable)
	Patients	Isolates	
0	119	136	3 (2.52)
1 or 2	106	189	11 (10.37)
3 or 4	25	56	10 (40.0)
≥5	10	23	7 (70.0)
Total	260	404	31

Criteria	Score	Puntos
Invasive procedure		1
≥ 2 + cultures		1
Leukemia		2
Corticosteroids		2
Neutropenia		5



Original Article

***Aspergillus* endocarditis 2003–2009**

JOE MCCORMACK & JAMES POLLARD

University of Queensland & Mater Health Services, Department of Medicine & Infectious Diseases,
Brisbane, Queensland, Australia

A retrospective study of 35 case reports of *Aspergillus* endocarditis published between 2003 and 2009 was carried out. Fifteen percent of cases presented with a new cardiac murmur, 38% with an embolus. Eighty percent of cases involved the aortic or mitral valves. Seventy-four percent of cases involved patients with a history of prior surgery, 48% of these involved a heart valve, 20% had other cardiac surgery and 32% had non-cardiac surgery. Galactomannan testing was helpful diagnostically in four out of nine cases, but PCR testing was positive in six out of six cases. Overall mortality was 68%, all eight survivors had heart valve surgery apart from one – an 8-month-old child. Seven out of eight survivors received liposomal amphotericin B, three of these in combination with other antifungals. We need to think more about the possibility of *Aspergillus* endocarditis, particularly in immunocompromised patients with recent surgery. Galactomannan and PCR testing may be used more vigorously. Valve replacement, or at least vegetectomy, should be carried out in all patients. Liposomal amphotericin B, 3–5mg/kg/day, for at least 4 weeks is the treatment of choice. Oral voriconazole should be used for at least 2 years. Posaconazole may be an alternative, however there have been no prior cases reported to suggest its efficacy. The value of combination antifungal therapy is uncertain, but consideration should be given to the use of a second agent in addition to liposomal amphotericin. While further case reports on this condition will be helpful, more definitive management guidelines will depend on a prospective study.



- Estudio retrospectivo
- 35 casos reportados publicados desde 2003 al 2009
- 15 casos soplo nuevo, 38% con embolias.
- 80% mitral o aórtica
- 74% cirugía previo (48 % valvulas cardíacas, 20% otra CC y 32% no POCC)
- Galactomanano positivo en 4/9, PCR positiva en 6/6
- Mortalidad 68%,
- 8 sobrevivientes: 7 amphotericin B liposomal, 3 combinaciones.
- Siempre sustitución valvular o al menos vegetomía.



Endocarditis por *Aspergillus* sp

- >entidad infrecuente
- >2-4% de todos los casos de endocarditis infecciosa.
- >principalmente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca previa o en pacientes con otros factores de riesgo (inmunodeficiencia, adicción a drogas por vía parenteral, neoplasias, recepción de órganos sólidos, diabetes mellitus, nutrición parenteral, tratamiento con corticoides o con antibióticos de amplio espectro)



El por *Aspergillus* sp

- > *A. fumigatus* más frecuente de las infecciones invasoras.
- > *aislamiento significativo de Aspergillus spp.* en un hemocultivo es excepcional.
- > Representa el 0,5-2% de todas las fungemias y suele ser secundario a la invasión tisular
- > mientras no se demuestre su verdadera implicación patológica el aislamiento de *Aspergillus en sangre debe ser considerado como una* contaminación.
- > Esta limitación de la técnica del hemocultivo queda patente incluso en las endocarditis fúngicas por *Aspergillus*, *donde es excepcional aislar el hongo en los viales del hemocultivo*, a pesar de ser la endocarditis el paradigma de infección intravascular.



El por *Aspergillus* sp

- La detección de galactomanano puede ser negativa
- ELISA ampliamente utilizada, Positivo $> 0,5$
- Polisacárido de *Aspergillus* y sus niveles séricos se correlacionan con la progresión de la enfermedad y la carga fúngica en los modelos animales de aspergilosis pulmonar.
- Sin embargo, presenta una cinética imprevisible en sangre, ya que es rápidamente depurado por las células del sistema retículo endotelial



Endocarditis por *Aspergillus fumigatus* en válvula nativa con hemocultivo positivo y galactomanano negativo. Descripción de un caso y revisión de la literatura

Javier Pemán¹, Rebeca Ortiz¹, Faisa Osseyran², Carmen Pérez-Bellés¹,
Marisa Crespo², Melitina Chirivella³, Juan Frasset¹, Anastasio Quesada⁴,
Emilia Cantón⁵ y Miguel Gobernado¹

Servicios de ¹Microbiología, ²Anestesia-Reanimación, ³Anatomía Patológica y ⁴Cardiología, ⁵Unidad de Microbiología Experimental, Centro de Investigación, Hospital Universitario La Fe, Valencia



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Documento de consenso

Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011

Jesús Fortún^{a,*}, Jordi Carratalá^b, Joan Gavaldá^c, Manuel Lizasoain^d, Miguel Salavert^e, Rafael de la Cámara^f, Marcio Borges^g, Carlos Cervera^h, José Garnachoⁱ, Álvaro Lassaleta^j, Carlos Lumbreras^d, Miguel Ángel Sanz^e, José T. Ramos^k, Julián Torre-Cisneros^l, José M. Aguado^d y Manuel Cuenca-Estrella^m, Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED)

Tabla 4

Tratamiento de primera línea en aspergilosis invasiva en pacientes oncohematológicos

Fármaco	IDSA	ECIL	SEIMC
Voriconazol	A-I	A-I	A-I
AmB-L	A-I	B-I	A-I ^a
ABCL		B-II	ND
Caspofungina		C-II	C-II
Micafungina			ND
Itraconazol		C-III	D-III ^b
Posaconazol		ND	ND
Combinación	B-II	D-III	C-III ^c

ABCL: AmB en complejo lipídico; AI: aspergilosis invasiva; AmB-L: anfotericina liposomal; ECIL: *European Conference on Infections in Leukemia*; IDSA: *Infectious Diseases Society of America*; ND: no datos o datos insuficientes; SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

^a Dosis recomendada: 3 mg/kg/d (comparado con 10 mg/kg/d).

^b Existiendo voriconazol no se considera indicado emplear itraconazol en tratamiento de primera línea. Solo en el caso de que no se pudiera emplear voriconazol y sí itraconazol, cabría emplear este agente (CIII).

^c Valorar en pacientes graves, con enfermedad diseminada y en aquellos con afectación del sistema nervioso central.



Tabla 9
Situaciones clínicas y procedimiento quirúrgico indicado en la aspergilosis invasiva y otros hongos filamentosos

Situaciones clínicas	Procedimiento indicado
Lesiones próximas a grandes vasos y/o pericardio	Resección de la lesión
Afectación del pericardio	Pericardiectomía
Invasión de pared torácica por lesión pulmonar	Resección lesión torácica pulmonar y de pared (posibilidad de reconstrucción posterior)
Empiema	Drenaje mediante tubo torácico, o incluso drenaje quirúrgico y toracotomía (si organizado o infiltrativo)
Hemoptisis secundaria a lesión cavitada pulmonar única	Resección de la cavidad versus embolización ^a
Piel y tejidos blandos	Desbridamiento y resección con márgenes amplios
Catéteres vasculares infectados y prótesis	Retirada de los dispositivos
Endocarditis	Resección y extirpación de la vegetación y de la válvula infectada
Osteomielitis	Desbridamiento y limpieza del tejido afecto, con posibilidad de reconstrucción posterior (injertos musculoesqueléticos, injertos óseos)
Sinusitis	Limpieza, curetaje y resección del tejido afecto
Afectación del sistema nervioso central	Resección y extirpación del tejido afecto y de las lesiones ocupantes de espacio
Endoftalmitis/panoftalmitis	Vitrectomía, evisceración o enucleación, según los casos
Obstrucción de la vía biliar extrahepática o perihepática	Resección, extirpación y desobstrucción, o bien colocación de drenajes o de <i>stents</i> intraluminales

^a Mayor porcentaje de recurrencias.



GUÍAS DE IDSA

Tratamiento de la Aspergilosis: Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA)

Thomas J. Walsh,^{1,a} Elias J. Anaissie,² David W. Denning,¹³ Raoul Herbrecht,¹⁴ Dimitrios P. Kontoyiannis,³
Kieren A. Marr,⁵ Vicki A. Morrison,^{6,7} Brahm H Segal,⁸ William J. Steinbach,⁹ David A. Stevens,^{10,11}
Jo-Anne van Burik,⁷ John R. Wingard,¹² y Thomas F. Patterson^{4,a}



FORMAS EXTRAPULMONARES DE ASPERGILOSIS INVASIVA EN UN SOLO ORGANNO

- La aspergilosis invasiva extrapulmonar focal puede presentarse como una infección localizada en un órgano o como parte de una infección diseminada.
- Como se trata de infecciones infrecuentes que se presentan en un amplio espectro de cuadros clínicos, no se han completado ensayos clínicos que evalúen los abordajes terapéuticos en pacientes con estas infecciones.
- En consecuencia, los datos sobre estas infecciones son muy limitados y la mayoría considera la D-AMB como tratamiento primario solo por su prolongada biodisponibilidad.
- **No obstante, conforme a la solidez del estudio aleatorizado que compara el voriconazol con la D-AMB [115], el grupo de expertos recomienda el voriconazol como tratamiento primario de estas manifestaciones infrecuentes de la aspergilosis invasiva (B-III).**



FORMAS EXTRAPULMONARES DE ASPERGILOSIS INVASIVA EN UN SOLO ORGANO

- El empleo de voriconazol en estos casos tiene el respaldo de una serie de casos y casos anecdóticos que documentan la eficacia del voriconazol en las infecciones extrapulmonares, algunas de las cuales han estado históricamente asociadas con respuestas pésimas, como la infección del SNC, la osteomielitis y la endocarditis [178, 179].
- Es posible abordar el empleo de fármacos alternativos y tratamiento de último recurso de una manera similar a la descrita para la aspergilosis pulmonar invasiva.

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347:408–15.

VORICONAZOLE VERSUS AMPHOTERICIN B FOR PRIMARY THERAPY OF INVASIVE ASPERGILLOSIS

RAOUL HERBRECHT, M.D., DAVID W. DENNING, F.R.C.P., THOMAS F. PATTERSON, M.D., JOHN E. BENNETT, M.D., REGINALD E. GREENE, M.D., JÖRG-W. OESTMANN, M.D., WINFRIED V. KERN, M.D., KIEREN A. MARR, M.D., PATRICIA RIBAUD, M.D., OLIVIER LORTHOLARY, M.D., PH.D., RICHARD SYLVESTER, Sc.D., ROBERT H. RUBIN, M.D., JOHN R. WINGARD, M.D., PAUL STARK, M.D., CHRISTINE DURAND, M.D., DENIS CAILLOT, M.D., ECKHARD THIEL, M.D., PRANATHARTHI H. CHANDRASEKAR, M.D., MICHAEL R. HODGES, M.D., HARAN T. SCHLAMM, M.D., PETER F. TROKE, PH.D., AND BEN DE PAUW, M.D., FOR THE INVASIVE FUNGAL INFECTIONS GROUP OF THE EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER AND THE GLOBAL ASPERGILLUS STUDY GROUP*

Voriconazole is a broad-spectrum triazole that is active against aspergillus species. We conducted a randomized trial to compare voriconazole with amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.

Methods In this randomized, unblinded trial, patients received either intravenous voriconazole (two doses of 6 mg per kilogram of body weight on day 1, then 4 mg per kilogram twice daily for at least seven days) followed by 200 mg orally twice daily or intravenous amphotericin B deoxycholate (1 to 1.5 mg per kilogram per day). Other licensed antifungal treatments were allowed if the initial therapy failed or if the patient had an intolerance to the first drug used. A complete or partial response was considered to be a successful outcome.



- **Results** A total of 144 patients in the voriconazole group and 133 patients in the amphotericin B group with definite or probable aspergillosis received at least one dose of treatment. In most of the patients, the underlying condition was allogeneic hematopoietic-cell transplantation, acute leukemia, or other hematologic diseases. At week 12, there were successful outcomes in 52.8 percent of the patients in the voriconazole group (complete responses in 20.8 percent and partial responses in 31.9 percent) and 31.6 percent of those in the amphotericin B group (complete responses in 16.5 percent and partial responses in 15.0 percent; absolute difference, 21.2 percentage points; 95 percent confidence interval, 10.4 to 32.9). The survival rate at 12 weeks was 70.8 percent in the voriconazole group and 57.9 percent in the amphotericin B group (hazard ratio, 0.59; 95 percent confidence interval, 0.40 to 0.88). Voriconazole-treated patients had significantly fewer severe drug-related adverse events, but transient visual disturbances were common with voriconazole (occurring in 44.8 percent of patients).
- **Conclusions** In patients with invasive aspergillosis, initial therapy with voriconazole led to better responses and improved survival and resulted in fewer severe side effects than the standard approach of initial therapy with amphotericin B.



- ***Recomendaciones principales.***
- ***El reconocimiento precoz, seguido*** de una intervención farmacológica y quirúrgica rápida e intensiva, es esencial para prevenir complicaciones embólicas y descompensación valvular.
- **Utilizado en forma satisfactoria en los informes de casos, el voriconazol es el fármaco preferido (B-III), conforme a los datos provenientes de un ensayo aleatorizado que se realizó principalmente con la infección pulmonar.**
- Historicamente se ha recomendado la DAMB como el tratamiento inicial de preferencia, que es preciso continuar durante un mínimo de 6 semanas después de la intervención quirúrgica (B-III).
- **Ante la posibilidad de que se manifiesten infecciones recurrentes luego del reemplazo de una prótesis valvular infectada, debe tenerse muy en cuenta el tratamiento antimicótico de por vida con un triazol antifúngico, como voriconazol o posaconazol por vía oral (CIII).**



Pericarditis, endocarditis o miocarditis.

Infección endocárdica valvular o parietal.

Vegetaciones valvulares:

son más frecuentes en las prótesis valvulares.

En válvulas normales en en los usuarios de drogas inyectables.

A/V largas y pedunculadas, riesgo alto de embolias (SNC).

Endocarditis parietal: secundaria por diseminación o compromiso del anillo de la valvula mitral.

Miocarditis: infarto de miocardio, arritmias o miopericarditis

La pericarditis *consecuencia de la extension* directa de un foco contiguo de aspergilosis pulmonar invasiva, de una lesión miocárdica o contaminación intraoperatoria.

Mal pronóstico

Los pilares del tratamiento de la endocarditis por *Aspergillus* son *tratamiento antifúngico y cirugía*

Tabla 2. Resumen de recomendaciones para el tratamiento de la aspergilosis

Afección	Tratamiento ^a		Comentarios
	Primario	Alternativo ^b	
Aspergilosis pulmonar invasiva	Voriconazol (6 mg/kg IV cada 12 h durante 1 día, seguido de 4 mg/kg IV cada 12 h; la dosis oral es 200 mg cada 12 h)	L-AMB (3–5 mg/kg/día IV), ABLC (5 mg/kg/día IV), caspofungina (70 mg IV día 1 y 50 mg/día IV en adelante), micafungina (100–150 mg/día IV; dosis sin establecer ^c), posaconazol (200 mg QID inicialmente, luego 400 mg BID PO después que la enfermedad ^d se estabiliza), itraconazol (la posología depende de la formulación) ^e	No se recomienda el tratamiento combinado primario como tratamiento de rutina debido a la falta de datos clínicos; en casos individuales es probable que se considere el agregado de otro agente o el cambio a otra clase de fármaco para tratamiento de último recurso; la dosis en pacientes pediátricos para el voriconazol es 5–7 mg/kg IV cada 12 h y para la caspofungina es 50 mg/m ² /día; en el caso de la anidulafungina, la experiencia clínica disponible es limitada; no se ha definido la dosis de posaconazol en pacientes pediátricos; en la tabla 3 se definen las indicaciones para intervención quirúrgica
Infecciones cardíacas por <i>Aspergillus</i> (endocarditis, pericarditis y miocarditis)	... ^f	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Las lesiones endocárdicas causadas por <i>Aspergillus</i> requieren intervención quirúrgica; la pericarditis por <i>Aspergillus</i> suele requerir una pericardiectomía

^f El tratamiento primario en la mayoría de estos casos ha sido la AMB deoxicolato en informes de casos individuales. A pesar de la preponderancia de los casos de aspergilosis pulmonar invasiva tratados con voriconazol en el ensayo aleatorizado, el resultado satisfactorio del tratamiento de otros casos de infección diseminada y extrapulmonar permite la inferencia de que el voriconazol sería eficaz también en estos casos, de manera que se lo recomienda como tratamiento primario para la mayoría de estos pacientes.

Tabla 3. Indicaciones relativas para la intervención quirúrgica en el tratamiento de la aspergilosis invasiva.

Afección	Procedimiento quirúrgico	Comentario
Lesión pulmonar cercana a los grandes vasos o al pericardio	Resección de lesión pulmonar	Puede prevenir la erosión de lesiones pulmonares en los grandes vasos y el espacio pericárdico
Infección pericárdica	Pericardiectomía	La pericardiectomía reduce la contaminación por organismos en torno al corazón y previene el taponamiento
Invasión de la pared torácica desde una lesión pulmonar contigua	Resección de lesión pulmonar	La resección de la lesión puede aliviar el dolor y prevenir una fístula pleurocutánea
Empiema por <i>Aspergillus</i>	Colocación de sonda pleural	Reduce la invasión de organismos en espacio cerrado
Hemoptisis persistente desde una lesión cavitaria única	Resección de la cavidad	Puede prevenir hemoptisis exanguinante; otras medidas para reducir la hemoptisis son la embolización del vaso sanguíneo comprometido y cauterización; pero la recurrencia del sangrado es posible
Infección cutánea y de tejidos blandos	Desbridamiento, resección quirúrgica con márgenes amplios	Criterio quirúrgico utilizado en la extensión del desbridamiento y la resección, si es la indicación que corresponde
Catéteres vasculares y prótesis infectados	Extracción de catéteres y prótesis	La extracción de catéteres y prótesis brinda una erradicación definitiva
Endocarditis	Extracción de vegetaciones y válvula infectada	Las vegetaciones puede ser valvulares o parietales; las lesiones parietales únicas son extraíbles, sobre todo las pedunculadas



American Thoracic Society Documents

An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients

Andrew H. Limper, Kenneth S. Knox, George A. Sarosi, Neil M. Ampel, John E. Bennett, Antonino Catanzaro, Scott F. Davies, William E. Dismukes, Chadi A. Hage, Kieren A. Marr, Christopher H. Mody, John R. Perfect, and David A. Stevens, on behalf of the American Thoracic Society Fungal Working Group

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, MAY 2010



When invasive disease is suspected or confirmed, prompt, aggressive antifungal treatment is essential (Table 8). Reversal of neutropenia, if possible, is necessary for recovery in almost all patients. Surgical excision has an important role in the invasion of bone, burn wounds, epidural abscesses, and vitreal disease (BIII). Surgery may also be valuable when invasive pulmonary disease fails aggressive antifungal chemotherapy, particularly when disease impinges on major vascular structures with risk of major bleeding (CIII). These are individualized decisions based on the clinical presentation, but combined medical and surgical strategies can frequently be successful.

Therapy is often prolonged, lasting several months to more than a year, with duration individualized to an individual patient's clinical response (CIII). Prerequisites for discontinuing treatment include clinical and radiographic resolution, microbiologic clearance, and reversal of immunosuppression. Reinstating therapy in patients who have responded should be considered if immunosuppression is reinstated, or if the patient requires additional cytotoxic therapy or another HSCT (BIII). Although amphotericin B deoxycholate had historically been the "gold standard" for the treatment of invasive aspergillosis, most seasoned clinicians and the most recent IDSA guidelines recommend voriconazole as the primary treatment option (180). This decision was supported by at least one large randomized trial (181, 182) (AI).



TABLE 8. INITIAL RECOMMENDED THERAPY FOR PULMONARY *ASPERGILLUS* INFECTION

Disease Manifestation	Treatment Recommendations	Comments
Invasive aspergillosis	<p>Primary therapy:</p> <p>intravenous voriconazole (6 mg/kg every 12 h for 1 d, followed by 4 mg/kg every 12 h) until improvement, followed by oral voriconazole (200 mg every 12 h) or oral itraconazole (400–600 mg/d) until resolution or stabilization of all clinical and radiographic manifestations</p> <p>OR</p> <p>intravenous liposomal amphotericin B (3–5 mg/kg/d) until improvement, followed by oral voriconazole (200 mg every 12 h) or oral itraconazole (400–600 mg/d) until resolution or stabilization of all clinical and radiographic manifestation</p> <p>Salvage therapy:</p> <p>intravenous caspofungin (70 mg Day 1 and 50 mg/d intravenously thereafter) or intravenous micafungin (100–150 mg/d) until improvement, followed by oral voriconazole (200 mg every 12 h) or oral itraconazole (400–600 mg/d) until resolution of disease</p> <p>OR</p> <p>posaconazole (200 mg four times per day initially, then 400 mg twice daily orally after stabilization of disease)</p>	<p>Follow up serum galactomannan level</p> <p>Reversal of immune suppression (neutropenia)</p>



Monitoring of serum galactomannan levels can be useful to judge response of therapy and outcome.

In patients with refractory invasive pulmonary aspergillosis in whom aggressive antifungal chemotherapy has failed, and who have focal disease, we suggest consideration of surgical excision (CIII).

In patients with invasive pulmonary aspergillosis who have failed front line therapy and are requiring salvage therapy, we suggest either:

- intravenous caspofungin 70 mg on Day 1 and 50 mg/day intravenously thereafter, or intravenous micafungin 100–150 mg/day until improvement, followed by oral voriconazole 200 mg every 12 hours or oral itraconazole 400–600 mg/day until resolution of disease (CII); or
- posaconazole 200 mg four times per day initially, then 400 mg twice daily orally after stabilization of disease (CIII).