

Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Fungal Infection in Adults with ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure. The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *Timsit JF et al., JAMA 2016, Oct 18;316(15):1555-1564.*

Hintergrund:

- Invasive *Candida* spp. Infektionen sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität (bis 50%) assoziiert.
- Die optimale Managementstrategie von ICU-Patienten mit Risikofaktoren für eine *Candida*-Infektion ist unklar – die Daten zu einer prophylaktischen bzw. empirischen Therapie sind bisher aber nicht überzeugend.
- IDSA Guidelines 2016: Empirische Therapie bzw. Prophylaxe werden bei Hochrisikopatienten mit FEO bzw. bei Inzidenz >5% empfohlen.
- Problem: zunehmende Resistenzentwicklung, Kosten, Evidenz gering.
- **Ziel der Studie:** Ist eine empirische Micafungin-Therapie in Abhängigkeit einer *Candida* Kolonization bei nicht-neutropenischen ICU-Patienten wirksam und sicher?

Methoden:

- Randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde Interventionsstudie an 19 ICUs in Frankreich (2012-2015)
- Einschluss: ≥ 18 a, ≥ 4 Tage beatmet, Nachweis von *Candida* spp. an ≥ 1 Körperstelle, SOFA-Score ≥ 3 , Breitspektrumantibiotika-Therapie ≥ 4 Tage, ZVK oder arterieller Zugang, Sepsis mit unklarem Fokus/Ätiologie
- Ausschluss: Neutropenie, Transplantation, Immunsuppression, Therapie mit Echinocandin >1 Tag oder mit anderem antifungalen Medikament >72h
- **Primärer Endpunkt:**
 - 28-Tage Überleben ohne nachgewiesene invasive Pilzinfektion
- **Sekundäre Endpunkte:** Inzidenz neuer nachgewiesener invasiver Pilzinfektionen, 28- und 90-Tages-Mortalität, Inzidenz einer VAP, Verlauf des SOFA Scores bzw. des 1,3- β -D-Glucan, Micafungin-Pharmakologie
- Statistik:
 - Powerberechnung: absolute Risikoreduktion von 18% für primären Endpunkt
 - mITT-Analyse

Resultate:

- 260 Patienten wurden randomisiert (Intervention = 129, Kontrolle = 131), 251 analysiert.
- Tabelle 1: Kein Unterschied bei Grunderkrankungen und Schwere der Erkrankung mit Ausnahme von Diabetes und BMI; >50% Vasopressoren-bedürftig, >30% Hämodialyse; 1,3- β -D-Glucan >80pg/ml bei 70% der Patienten; geringe Anzahl von Patienten mit nek. Pankreatitis bzw. GIT-Perforation.
- **Primäre Endpunkt:** kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (68 vs 60%); dies gilt auch für Subgruppenanalysen (starker Trend zugunsten von Micafungin nur für SOFA >8)
- 28- und 90-Tages Mortalität ebenfalls vergleichbar (30% bzw. 45%)
- Geringere Inzidenz von neuen nachgewiesenen invasiven Pilzinfektionen (3 vs. 12%; p=0.008)
- Andere sekundären Endpunkte waren vergleichbar. Micafungin-Exposition um 25-50% niedriger als bei nicht-ICU Patienten bzw. gesunden Probanden .

Diskussion:

- Eine empirische Therapie mit Micafungin bei ICU-Patienten mit FUO und Risikofaktoren für eine invasive Pilzinfektion (Kolonisation) hatte keinen Einfluss auf die Mortalität und sollte nicht routinemässig durchgeführt werden.
- Der Einfluss invasiver Pilzinfektionen auf die Mortalität in diesem Patientenkollektiv wird womöglich überschätzt (da es trotz Reduktion der Inzidenz nicht zu einer Mortalitätsreduktion kam).
- Invasive Pilzinfektionen sind in diesem Patientenkollektiv selten .
- *Limitationen*
 - Geringe Anzahl von Patienten mit GIT-Perforationen bzw. nekrotisierender Pankreatitis
 - Unterdosierung von Micafungin in dieser Population?
 - Einheitliche Diagnostik in 19 Zentren möglich?

Schlussfolgerungen

- *Less is more* – *Candida* Surveillance unnötig, empirische Therapie nur in ausgewählten Fällen
- Stopp einer empirischen Therapie nach spätestens 72 Stunden.