

AUS DEM FACHBEREICH MEDIZIN  
DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-  
UNIVERSITÄT ZU  
FRANKFURT AM MAIN

KLINIK FÜR ALLGEMEIN- UND  
VISCERALCHIRURGIE  
DIREKTOR PROF. DR. W. O. BECHSTEIN

PILZKOLONISATION BEI  
PATIENTEN MIT SEPTISCHEM SCHOCK  
ABDOMINALER URSACHE

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Klaus Finzler  
aus Koblenz

Frankfurt am Main, 2005

Dekan: Herr Prof. Dr. J. Pfeilschifter  
Referent: Herr Prof. Dr. Dr. E. Hanisch  
Koreferent: Herr Prof. Dr. O. Habler

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2006

Meiner Frau Yvonne  
für die Kraft, diesen Weg gegangen zu sein.

## INHALTSVERZEICHNIS

Pilzkolonisation bei Patienten mit Septischem Schock abdominaler Ursache	1
<b>1 Einleitung</b>	2
<b>1.1 Definitionen von Sepsis, SIRS und Septischem Schock</b>	3
<b>1.2 Pathophysiologie</b>	5
<b>1.3 Diagnostik</b>	6
<b>1.4 Therapie</b>	9
<b>1.5 Candidiasis</b>	11
1.5.1 Kolonisation.....	11
1.5.2 Invasion.....	11
1.5.3 Disseminierte Candidiasis.....	13
1.5.4 Inzidenz.....	13
1.5.5 Pathogenese.....	13
1.5.6 Resistenz.....	16
1.5.7 Diagnose und Therapie von Candida-Infektionen.....	17
<b>2 Patienten und Methode</b>	24
<b>2.2 Untersuchungskriterien und Beobachtungsendpunkte</b>	25
2.2.1 Studiendesign.....	25
2.2.2 Anforderung an die Datenerhebung.....	25
2.2.3 Kriterien der Datenerhebung Pilzbesiedelung.....	26
<b>3 Ergebnisse</b>	28
<b>3.1 Patientenkollektiv</b>	28
<b>3.2 Datenauswertung</b>	29
<b>3.3 Diagnosen der Patienten</b>	30
<b>3.4 Besiedelung und Letalität</b>	31
<b>3.5 Geschlecht und Letalität</b>	32
<b>3.6 Liegedauer und Letalität</b>	32
<b>3.7 Spezimen-Quellen</b>	33
<b>3.8 Keimkonzentration</b>	37
<b>3.9 Spezies</b>	39
<b>3.10 Altersverteilung</b>	40
<b>4 Diskussion</b>	41
<b>4.1 Methodenkritik</b>	41
<b>4.2 Spezies</b>	41
<b>4.3 Besiedelung und Letalität</b>	42
<b>4.4 Geschlecht und Letalität</b>	43
<b>4.5 Liegedauer und Letalität</b>	43
<b>4.6 Spezimen-Quellen</b>	43
<b>4.7 Besiedelungsgrade und Letalität</b>	44
<b>4.8 Altersverteilung und Letalität</b>	45
<b>4.9 Schlussfolgerungen</b>	45
<b>4.10 Ausblick</b>	46
<b>5 Zusammenfassung</b>	47
<b>7 Danksagung</b>	67
<b>8 Lebenslauf</b>	68

# **Pilzkolonisation bei Patienten mit Septischem Schock abdominaler Ursache**

## PILZKOLONISATION BEI PATIENTEN MIT SEPTISCHEM SCHOCK ABDOMINALER URSACHE

### 1 Einleitung

Noch immer ist der septische Schock mit einer sehr hohen Letalität assoziiert. Um langfristig diese Letalität zu senken, wurde im Rahmen der multizentrisch prospektiv angelegten MEDAN-Sepsis-Studie (DFG HA 1456/7-2), eine bislang in ihrem Umfang einzigartige Datenbank aufgebaut, die z.Zt. Verläufe von 382 Patienten mit septischem Schock abdominaler Ursache beinhaltet (MEDAN: Medizinische Datenanalyse mit Neuronalen Netzen).

Diese Datenbank mit über zwei Millionen Einzelwerten von Patienten der operativen Intensivstationen mit septischem Schock abdominaler Ursache wird für diese Studie als Datenquelle herangezogen. Unter [www.medan.de](http://www.medan.de) sind weitergehende Informationen zur MEDAN-Sepsis-Studie verfügbar; auf der Website steht auch die MEDAN-Datenbank zum Download bereit.

Candida und andere Pilze als Erreger invasiver Infektionen waren bis zu den siebziger Jahren selten. Mittlerweile jedoch stellen invasive und disseminierte Mykosen für chirurgische Patienten eine erhebliche Gefährdung dar (Wright und Wenzel 1997).

Nicht nur, dass die Inzidenz von Pilzinfektionen um das 1,5 bis 2-fache gestiegen ist, es werden mit zunehmender Häufigkeit Erreger am Patientengut befundet, die bei nicht prädisponierten Personen selten pathogen sind wie *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* und *Histoplasma capsulatum* (Dunn 2000).

Hintergrund sind veränderte klinische Gegebenheiten: So werden mittlerweile mehr ältere, immunsupprimierte und kritisch kranke Patienten operiert (Cone et al. 1988). Als eine weitere Ursache der steigenden Inzidenz von Pilzinfektionen sind in Verbindung mit dem zunehmenden Einsatz von immunsuppressiven und antineoplastischen Substanzen, prothetischen Materialien und Transplantaten, Breitspektrumantibiotika und parenterale Ernährung zu erkennen (Codish et al. 1979; Berbari et al. 1997).

Chirurgische Eingriffe wie Operationen am oberen Gastrointestinaltrakt, Lebertransplantation und die chirurgische Versorgung von Verbrennungswunden oder akuten nekrotisierenden

Pankreatitiden sind mit einer hohen Inzidenz von Mykosen verbunden. (Edwards 1992; Kusne et al. 1988; Vindenes and Bjerknes 1993).

Infektionen mit natürlich resistenten Candida-Spezies zeigen eine Koinzidenz mit inadäquater antiinfektiver Therapie von kritisch kranken Patienten mit Septikämien; dabei ist auch eine erhöhte Letalität zu beobachten (Ibrahim et al. 2000) sowie eine Selektion resistenter Erreger (Alexander und Perfect 1997).

### **1.1 Definitionen von Sepsis, SIRS und Septischem Schock**

Der Internist H. Lennhartz, zu Lebzeiten ärztlicher Direktor des allgemeinen Krankenhauses Eppendorf, initiierte in Deutschland den Verständniswandel von Sepsis als Fäulnis zu der Entität einer bakteriellen Erkrankung. Eine moderne Sepsisdefinition entwickelte jedoch sein Schüler Hugo Schottmüller: "Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden." (Schottmüller 1914).

Die Bedeutung einer Infektion als Ursache der Sepsis rückte damit in den Focus ärztlichen Denkens und Handelns. Er postulierte: "Eine Therapie hätte sich also nicht gegen die im Blute kreisenden Bakterien, sondern gegen die ... frei werdenden Bakterien-Toxine zu richten..."

Der Übergang zu modernen Aspekten der Sepsis dauerte Jahrzehnte und die breite Anwendung von den Ergebnissen interdisziplinärer Bemühungen zur Vereinheitlichung von Behandlungsrichtlinien ist weiterhin schwierig.

Die in dieser Studie angewandte Definition der Sepsis entspricht der 1989 von Bone veröffentlichten, die von einer Consensus Conference des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (Bone et al. 1992) weitergeführt wurde.

Bone schrieb: "Sepsis ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion."

Die Consensus Conference entwickelte daraus folgende Nomenklatur:

<b>Begriff</b>	<b>Definition</b>
Bakteriämie	Vorkommen lebensfähiger Bakterien im Blut
SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)	Generalisierte hyperinflammatorische Reaktion verschiedener Ursachen (z.B. Infektion, Verbrennung, Trauma)
Sepsis	SIRS hervorgerufen durch eine Infektion
Schwere Sepsis	Sepsis mit Organdysfunktionen
Septischer Schock	Sepsis mit Schock

Darüber hinaus wurde von der Consensus Conference ein Kriterienkatalog für die Diagnose der Sepsis erstellt und von der Arbeitsgruppe Sepsis der European Society of Intensive Care Medicine wie folgt modifiziert (Levy et al.2003):

Eine schwere Sepsis liegt vor, wenn sämtliche folgenden drei Kriterien erfüllt sind:

- I. Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation (mindestens eines der folgenden Kriterien):
  - mikrobiologisch gesicherte Infektion
  - klinisch gesicherte Infektion
  - vermutete Infektion
- II. Nachweis einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (SIRS) (mindestens zwei der folgenden Kriterien):
  - Hypo- (<36°C) oder Hyperthermie (>38°C)
  - Tachykardie (>90/min)
  - Tachypnoe (>20/min) und/oder arterieller pCO<sub>2</sub> <4,3kPa (33mmHg) und/oder maschinelle Beatmung
  - Leukozytose >12.000/μl oder Leukopenie <4.000/μl und/oder Linksverschiebung >10% im Differentialblutbild
- III. Infektionsbezogene Organdysfunktion (mindestens eines der folgenden Kriterien):
  - Akute Enzephalopathie  
reduzierte Vigilanz, Unruhe, Desorientiertheit, Delir ohne Beeinflussung durch Psychotropika



- Thrombozytopenie  
Thrombozyten  $<100.000/\mu\text{l}$  oder Thrombozytenabfall  $>30\%$  in 24Std. ohne Blutverlust als Ursache
- Arterielle Hypoxämie  
 $\text{paO}_2 <10\text{kPa}$  (75mmHg) unter Raumluft,  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 <33\text{kPa}$  (250mmHg) ohne manifeste pulmonale oder kardiale Erkrankung als Ursache
- Arterielle Hypotension  
systolischer arterieller Blutdruck  $<90\text{mmHg}$  oder mittlerer arterieller Blutdruck  $<70\text{mmHg}$  über mindestens 1 Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr bei Abwesenheit anderer Schockursachen
- Renale Dysfunktion  
Urinausscheidung  $<0,5\text{ml/kg/Std.}$  über mindestens eine Stunde trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg des Serum-Kreatinins  $>2\text{x}$  über den Referenzbereich des jeweiligen Labors
- Metabolische Azidose  
Basendefizit  $>5,0\text{mEq/l}$  oder eine Plasma-Laktat-Konzentration  $>1,5\text{x}$  oberhalb des Referenzbereichs des jeweiligen Labors

Ein septischer Schock liegt vor, wenn sämtliche folgenden drei Kriterien erfüllt sind:

- I. Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation (siehe oben)
- II. Nachweis einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (SIRS)
- III. Nachweis einer arteriellen Hypotonie trotz adäquater Volumentherapie: Systolischer Blutdruck  $<90\text{mmHg}$  oder mittlerer arterieller Blutdruck  $<70\text{mmHg}$  für mind. 2 Stunden bzw. Einsatz von Vasopressoren (Dopamin  $>5\mu\text{g/kg/min}$  bzw. Noradrenalin, Adrenalin, Phenylephrin oder Vasopressin in jeder Dosierung) erforderlich, um den systolischen Blutdruck  $>90\text{mmHg}$  oder den arteriellen Mitteldruck  $>70\text{mmHg}$  zu halten (Levy et al. 2003).

## 1.2 Pathophysiologie

Für die Entwicklung des septischen Zustands ist die Interaktion von Infektion und Immunantwort verantwortlich. Ob bakterielle, virale, fungale oder parasitäre Erreger die Auslöser der Sepsis sind, spielt für das Fortschreiten kaum eine Rolle: alle diese Erreger können zum Krankheitsbild der Sepsis führen (Cohen 2002).

Das Ergebnis der Wechselwirkung von Infektion und Immunantwort ist die Aktivierung immunkompetenter Zellen und die Ausschüttung der primären Inflammationsmediatoren Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1 (IL-1) (Casey 2000). Diese primäre Immunantwort wird durch die massive Freisetzung sekundärer Mediatoren weiter verstärkt.

Neben der Hyperinflammation entwickelt sich auch eine antiinflammatorische Reaktion. Zustande kommt dies durch die Bildung antiinflammatorischer Substanzen (z.B. lösliche TNF  $\alpha$ -Rezeptoren, IL-1 Rezeptorantagonisten, IL-4, IL-10) und durch programmierten Zelltod (Apoptose) immunkompetenter Zellen.

Die Auswirkungen des Zusammenspiels pro- und antiinflammatorischer Mechanismen auf den klinischen Verlauf, sind noch unklar.

Eine Reihe von Körperfunktionen werden durch die Immunantwort bei Sepsis beeinträchtigt:

- Entwicklung einer Verbrauchskoagulopathie.  
Expression von tissue factor auf Monozyten, neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen.  
Dadurch wird das Gerinnungssystem aktiviert aber gleichzeitig werden physiologische Antikoagulantien (Antithrombin III, Protein C/Protein S-System, tissue factor pathway inhibitor) in ihrer Wirkung gehemmt (Levi 1999).
- Massive Flüssigkeitsverschiebungen und konsekutiv intravasaler Volumenmangel.  
Endothelzellen exprimieren Adhäsionsmoleküle für Leukozyten.  
Die Leukozyten werden durch den Kontakt mit der Endothelzelloberfläche aktiviert und das führt zur Freisetzung zytotoxischer Substanzen („respiratory burst“).  
Diese wirken nicht nur antimikrobiell, sondern schädigen auch Endothelzellen. Durch die Endothelzellschäden wird die Mikrozirkulation gestört und es bildet sich ein Kapillarleck.  
Durch dieses Kapillarleck gelangt intravasale Flüssigkeit ungehindert in das Interstitium (Wheeler und Bernard 1999).
- Entstehung des Schockzustands durch arterielle Hypotension.  
Die endotheliale NO-Synthetase wird durch die Inflammationsmediatoren stimuliert.  
NO (Stickoxid) wirkt maximal vasodilatatorisch. Durch diesen Prozeß wird die kardiale Vorlast zusätzlich zum Flüssigkeitsverlust über das Kapillarleck verringert.
- Einschränkung des Herzzeitvolumens.  
Die Sepsis bewirkt eine Kardiomyopathie aus der eine reduzierte Ejektionsfraktion und diastolische Dilatation des linken Ventrikels resultiert. Allerdings bleibt das Schlagvolumen in der Regel suffizient, weil das linksventrikuläre enddiastolische Volumen steigt.

Die häufigste Todesursache in diesem Patientengut ist schließlich das Multiorganversagen. Es ist die Folge der Organminderperfusion wegen der vorgenannten kardiozirkulatorischen Störungen und der eingeschränkten Mikrozirkulation (Cohen 2002).

### 1.3 Diagnostik

Sepsis ist eine komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion. Die Diagnosestellung muß also über die Beurteilung von mehreren Parametern erfolgen.

Nicht alle septischen Patienten sind gleich krank. Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock definieren ein Krankheitskontinuum, das über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen definiert wird. Die Schwere der Erkrankung korreliert mit der Inzidenz von Organdysfunktionen und Letalität (Matot und Sprung 2001).

Zur Diagnostik der Sepsis, des SIRS und des septischen Schocks werden in der vorliegenden Studie die unter 1.1 aufgeführten Definitionen für die Untersuchung der Patientendaten angewendet.

## Bakteriämie

- Fieber, Schüttelfrost, Hypothermie, Leukozytose, Linksverschiebung im Differentialblutbild und eine Neutropenie sind Indikationen für die Abnahme von Blutkulturen.
- Blutkulturen sollten schnellstmöglich nach dem Einsetzen von Schüttelfrost und Fieber abgenommen werden.
- Blutkulturen sollten nach zweifacher Hautdesinfektion über eine frische Venenpunktion erfolgen. Die Punktionsnadel sollte gegen eine neue Nadel zur Befüllung der Kulturflasche ersetzt werden. Es sollten 2-3 Kulturen entnommen werden, wobei bei Intensivpatienten auf ein definiertes zeitliches Intervall zwischen den Abnahmen verzichtet werden kann.

## Infektion zentralvenöser Katheter

- Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) als Quelle der Sepsis im Verdacht steht, muß der ZVK zur Diagnosesicherung entfernt und die Katheterspitze zur mikrobiologischen Diagnostik eingeschickt werden.
- Blutkulturen sollten vor Entfernung des ZVK entnommen werden.
- Es sollten Abstriche von der Punktionsstelle erfolgen.
- Das Vorliegen einer purulenten Sekretion aus dem Stichkanal sollte eine Katheterneuanlage zur Folge haben, wobei die neue Punktion fern von der infizierten Punktionsstelle erfolgen sollte.
- Ein infizierter zentralvenöser Katheter kann über einen Draht gewechselt werden, solange keine Weichteilinfektion an der Punktionsstelle besteht.
- Es gibt keinen Hinweis, dass ein Routinewechsel intravasaler Katheter das Risiko einer Bakteriämie vermindert. Daher sollten intravasale Katheter nur bei Anzeichen einer Infektion gewechselt werden (Wheeler und Bernard 1999).

## Beatmungsassoziierte Pneumonien

- Bei allen beatmeten Patienten kann eine beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP [Ventilation associated pneumonia]) als Sepsisquelle in Frage kommen, insbesondere in der ersten Woche nach Intubation, nach einer Aspiration, wenn eine nasogastrale bzw. -enterale Ernährungssonde platziert ist oder wenn der Magen-pH medikamentös erhöht wird (Craven et al. 1996).
- Die Diagnosestellung beinhaltet die Abnahme von Blutkulturen (s.o.) und eine Röntgen-Thoraxaufnahme.
- Pleuraergüsse >10mm sollten punktiert werden und das Punktat zur mikrobiologischen Aufarbeitung sowie zur laborchemischen (Eiweißgehalt, Laktatdehydrogenase und Glukose) und zytologischen Untersuchung eingeschickt werden
- Eine routinemäßige Serologie ist zur Diagnose einer VAP nicht notwendig. Es sollte Trachealsekret zur mikrobiologischen Aufarbeitung eingeschickt werden. Es sollte eine Gramfärbung durchgeführt sowie bakteriologische und fungale Kulturen angelegt werden.
- Sofern keine Kontraindikationen bestehen, wird die Durchführung einer Bronchoskopie empfohlen. Hierzu sind allerdings weitere Studien nötig, um diese Technik zum Standard in der Diagnose zu erheben (Woske et al. 2001).

### Chirurgische Infektionen und intraabdomineller Fokus

- Bei V.a. Infektionen im OP-Gebiet oder intraabdominellen Infektionen sollten Blutkulturen abgenommen werden (s.o.). Bei eitrigen Wundinfektionen sollten Wundabstriche erfolgen.
- Eine Koinfektion mit Anaerobiern sollte durch eine mikrobiologische Untersuchung ausgeschlossen werden. Bis zum Beweis des Gegenteils sollte immer von einer derartigen Koinfektion ausgegangen und entsprechend behandelt werden.
- In der Regel ist die Sonografie das Mittel der ersten Wahl zur Suche eines intraabdominellen Fokus. Liefert diese Methode kein Ergebnis, so sollte eine Computertomographie durchgeführt werden.
- Verdächtige Areale sollten unter radiologischer Kontrolle punktiert werden und das Punktat zur mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt werden.

### Akute Cholezystitis

- Eine akute alkalzinöse Cholezystitis sollte bei jedem septischen Patienten ausgeschlossen werden, bei dem Symptome im rechten Oberbauch bestehen oder Laborwerte nachweisbar sind, die auf eine obstruktive Leberfunktionsstörung hinweisen.
- Es sollte eine unmittelbare Ultraschalluntersuchung erfolgen. Bei unklarem Befund sollte eine Computertomographie durchgeführt werden oder eine Kontrollsonographie nach 24 Stunden erfolgen.

### Sinusitis

- Bei jedem septischen Patienten, der nasotracheal intubiert ist, bei dem eine nasogastrale Ernährungssonde liegt oder der ein Schädelhirntrauma erlitten hat sollte eine akute Sinusitis ausgeschlossen werden.
- Bei Verdacht auf eine Sinusitis sollte eine Röntgenaufnahme der Sinus maxillares zum Nachweis von Spiegelbildungen erfolgen. Bei negativem Befund sollte eine Computertomographie durchgeführt werden.
- Bei Flüssigkeitsnachweis in einem Sinus ist eine Sinus-Punktion vor Beginn der antibiotischen Therapie durchzuführen und das Punktat zur mikrobiologischen Diagnostik einzuschicken.

### Invasive Candida-Infektionen

- Es sind keine Daten verfügbar, die eine routinemäßige Candida-Testung bei hospitalisierten Patienten rechtfertigen. Jedoch ist die invasive mykotische Infektion bei Patienten mit starker Kolonisation sehr viel wahrscheinlicher.
- Bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock sollten mindestens zwei Blutkulturen auf Candida-Spezies untersucht werden. Bei positivem Candida-Nachweis sollte ein Antibiotogramm angefertigt werden (Liewelyn und Cohen 2001).

## 1.4 Therapie

### Antibiotikatherapie

- Eine frühzeitige kalkulierte Antibiotikatherapie reduziert die Letalität bei Patienten mit Sepsis durch gram-negative Bakterien.
- Eine Monotherapie mit Carbapenemen oder Cephalosporinen (3.-4. Generation) ist bei der kalkulierten Antibiotikatherapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks genauso wirksam wie die Kombination aus einem b-Laktam-Antibiotikum plus einem Aminoglykosid.
- Carboxy- oder Ureidopenicilline in der Kombination mit einem b-Laktamase-Inhibitor sind nachweislich wirksam bei neutropenischen Karzinompatienten mit Verdacht auf eine Infektion und bei Patienten mit Peritonitis oder nosokomialer Pneumonie. Entsprechende Studien bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock stehen zurzeit nicht zur Verfügung.
- Fluorchinolone sind hoch wirksam bei nachgewiesener Bakteriämie mit gram-negativen Erregern. Allerdings stehen Erfahrungen mit diesen Substanzen als kalkulierte Antibiotikatherapie bei Patienten mit Sepsis noch aus. Insbesondere Fluorchinolone der ersten Generation haben nur eine geringe Wirksamkeit gegen gram-positive Erreger.
- Eine primäre Anwendung von Glykopeptiden (Vancomycin oder Teicoplanin) bei vermuteten gram-positiven Infektionen bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock sollte vermieden werden. Allerdings sind Glykopeptide bei schwer kranken Patienten mit Verdacht auf Katheterinfektionen oder auf Stationen mit einer erhöhten Inzidenz von MRSA-Infektionen indiziert. Die möglichen klinischen Vorteile müssen mit den Risiken der Selektion und der Toxizität sorgfältig abgewogen werden. In der Regel ist eine zusätzliche Abdeckung gram-negativer Erreger notwendig, zumindest bis ein mikrobiologisches Ergebnis vorliegt.
- Eine antimykotische Therapie bei Candidämie wird empfohlen. Ob eine frühe antimykotische Therapie zu einem besseren Outcome führt, ist nicht bekannt. Zur Beantwortung dieser Frage wären weitergehende Studien nötig.
- Fluconazol ist bei der Behandlung der Candidämie nicht-neutropenischer Patienten so effektiv wie Amphotericin B. Allerdings kann es sinnvoll sein, eine Therapie mit Amphotericin B bis zum Erregernachweis zu beginnen, wenn der Patient instabil ist oder mit Fluconazol vorbehandelt war (Bochud, Glauser und Calandra 2001).

### Hämodynamische Stabilisierung

- Ziel der hämodynamischen Stabilisierung ist das Erreichen eines adäquaten O<sub>2</sub>-Angebotes zur suffizienten Gewebepfusion und Normalisierung des zellulären Metabolismus. Dazu ist es notwendig, die Determinanten des O<sub>2</sub>-Angebotes individuell zu titrieren. Hingegen hat sich das Konzept eines supranormalen O<sub>2</sub>-Angebotes nicht bewährt. Allerdings ist das Anstreben einer zentralvenösen O<sub>2</sub>-Sättigung von >70% in der Frühphase der Sepsis von Vorteil.
- Volumenersatz erhöht im septischen Schock das Herzzeitvolumen und das systemische Sauerstoffangebot. Eine Volumentherapie kann ausreichend sein, die hämodynamische Situation zu stabilisieren. Nach der gegenwärtigen Datenlage kann keinem Volumenersatzmittel der Vorzug gegeben werden (Dellinger 2003).
- Grundprinzip der Volumentherapie ist das Erreichen eines höchst möglichen Herzzeitvolumens. Mit welchem Monitoringverfahren die kardiale Vorlast bestimmt

werden sollte, und welche kardiale Vorlast bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock angestrebt werden sollte, ist nicht belegt.

- Besteht trotz Volumentherapie weiterhin eine eingeschränkte kardiale Pumpfunktion, so ist Dobutamin das Katecholamin der ersten Wahl. Dobutamin ist eine  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -adrenerge Substanz. In Dosierungen zwischen 2-28  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  können bei Patienten mit septischem Schock Erhöhungen des Herzzeitvolumens erreicht werden.
- Wenn die Volumentherapie nicht ausreicht, einen adäquaten arteriellen Mitteldruck bzw. die Organperfusion aufrecht zu erhalten, sollte ein Vasopressor eingesetzt werden. Eine Vasopressortherapie mag bei lebensbedrohlichen Hypotensionen kurzfristig auch dann notwendig sein, wenn die kardialen Füllungsdrücke niedrig sind. Die amerikanischen Richtlinien benennen Dopamin und die europäischen Richtlinien sowohl Dopamin wie auch Noradrenalin als Vasopressor in der Sepsistherapie (Vincent 2001).

#### Airway-Management und Beatmung

- Es sollte versucht werden, die oximetrische Sauerstoffsättigung mittels eines einfachen Sauerstoffapplikationssystems (z.B. Nasensonde) bei über 90% zu halten.
- Eine nicht-invasive Beatmung ist bei Patienten mit Acute Lung Injury (ALI) bzw. Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) zu vermeiden.
- Die Entscheidung zur Intubation und Beatmung sollte bei Patienten mit Sepsis großzügig gefällt werden. Zu den Indikationen gehören schwere Tachypnoe (Atemfrequenz  $> 40$ ), muskuläre Erschöpfung (Einsatz der Atemhilfsmuskulatur), eingeschränkte Vigilanz und eine ausgeprägte Hypoxie trotz Sauerstoffinsufflation.
- Bei beatmeten Patienten mit ALI/ARDS, die hohe Beatmungsdrücke benötigen oder anderweitig ein erhöhtes Risiko für ein Baro- und Volutrauma haben, sollte eine permissive Hyperkapnie über eine Reduzierung des Tidalvolumens etabliert werden.
- ALI/ARDS-Patienten sollten mit niedrigen Atemzugvolumina (6 ml/kg KG) beatmet werden, um den endinspiratorischen Plateaudruck  $< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  zu halten.
- Eine Bauchlagerung kann in Erwägung gezogen werden bei Patienten mit hohem inspiratorischem Sauerstoffbedarf ( $\text{FiO}_2 > 0,6$ ) sofern keine Kontraindikationen bestehen.
- Die Applikation von Stickstoffmonoxid (NO) sollte lediglich eine Therapieoption bei den Patienten sein, bei denen eine lebensbedrohliche Hypoxie nicht auf konservative Beatmungsverfahren anspricht (Martin und Bernhard 2001).

#### Adjuvante Therapien

- Hoch dosierte Glukokortikoide sollten bei der Therapie der Sepsis nicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit einem nicht ausreichenden Anstieg des freien Cortisols nach Corticotropin-Stimulation hat niedrig dosiertes Hydrokortison (300 mg/d über 7 Tage) zu einer Senkung der 28-Tage Letalität geführt (Bollaert et al. 1998; Briegel et al. 1999). Anschließend sollte das Hydrocortison ausgeschlichen werden. Patienten mit einem physiologischen Cortisolanstieg nach Corticotropin-Stimulation profitierten nicht von einer Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison.
- Antithrombin III führte zu keiner Letalitätssenkung bei Patienten mit Sepsis, wobei möglicherweise ein positiver Effekt bei Patienten ohne Heparin besteht.
- Ibuprofen, Prostaglandine, Pentoxifyllin, hoch dosiertes N-Acetylcystein, Granulozyten-colony stimulating factor, Wachstumshormone und Hämofiltration ohne renale Indikation

sollten in der Therapie der Sepsis nicht eingesetzt werden (Carlet 2001).

#### Andere supportive Therapien

- Patienten mit Sepsis haben ein hohes Risiko für eine tiefe Venenthrombose. Obwohl zurzeit keine randomisierte Studie in diesem Patientengut existiert, wird eine Thromboseprophylaxe empfohlen, da dieses Patientengut nur eine geringe kardiopulmonale Reserve für thromboembolische Komplikationen bietet.
- Septische Patienten sollten eine Thromboseprophylaxe mit einem niedrig dosierten unfraktionierten Heparin (z.B. 3 x 5000 I s.c.) oder mit einem vergleichbaren niedermolekularen Heparin erhalten, soweit keine Kontraindikationen bestehen. Bei Patienten mit Kontraindikationen für Heparin (z.B. Thrombozytopenie, Blutungen, intrazerebrale Blutungen) wird der Einsatz eines mechanischen Prophylaxesystems empfohlen.
- Die enterale Ernährung ist die bevorzugte Form der Ernährung bei Patienten mit Sepsis. Patienten, die eine enterale Ernährung auch unter Verwendung eines jejunalen Zugangs nicht tolerieren oder bei denen Kontraindikationen bestehen, sollten parenteral ernährt werden.
- Patienten mit Sepsis haben wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Stressulkus. Obwohl große randomisierte Studien fehlen, wird daher eine Stressulkusprophylaxe in diesem Patientengut empfohlen. Es können sowohl Antazida, Sucralfat oder Histamin-2-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden, da sich bisher keine Substanz als überlegen zeigte (Perez und Dellinger 2001).

## 1.5 Candidiasis

### 1.5.1 Kolonisation

Seit Jahren wird die klinische Signifikanz der Kolonisation mit *Candida* kontrovers diskutiert: Der Nachweis von *Candida* spp. in der ersten Woche nach einem chirurgischen Eingriff war in einer Studie von Rantala et al. (1993) mit erheblicher Letalität assoziiert. Labortests wie *Candida*-HAT, *Candida*-IFT und *Candida*-Ramco-Antigentest sind nicht geeignet, zwischen Kolonisation und invasiver Infektion zu unterscheiden (Petri et al. 1997). Nicht zuletzt deshalb wird in der vorliegenden Studie unabhängig von der Erfüllung der Definition des Begriffes Infektion der Begriff Kolonisation verwendet (siehe 1.6 Fragestellung).

### 1.5.2 Invasion

Eine invasive Candidiasis bei chirurgischen Patienten kann definiert werden als postoperativ auftretende klinische Infektionszeichen, fehlender Nachweis bakterieller Erreger und/oder kein Ansprechen auf systemisch wirksame Antibiotika, kultureller Nachweis von *Candida* an normalerweise sterilen Lokalisationen oder massive Keimzahl im Trachealspirat oder Ansprechen

auf Antimykotikatherapie (Geldner et al. 2000). Das am ehesten spezifische Indiz für eine invasive Mykose ist der Nachweis von Pilzzellen in sterilen Geweben und die Anzucht der Erreger in Kultur. Eine tiefere Gewebeinvasion wird üblicherweise vermutet bei entsprechenden klinischen Befunden und dem kulturellen Nachweis der Erreger in zugänglichem Probenmaterial, z.B. Blut, Sputum, oder Urin (Burchard 1992). Tabelle 1 zeigt die Definitionen invasiver Pilzinfektionen.

Tabelle 1. Definitionen invasiver Pilzinfektionen.

#### Gesicherte invasive Mykose

##### – Tiefer Gewebsbefall

- Histologisch/zytologische Untersuchung und Hinweise auf Gewebeerstörung
- Positive Kultur von Proben normalerweise steriler Gewebe
- Klinische/radiologische Hinweise auf infizierte Gewebsareale
- Cryptococcus-Antigen im Liquor

##### – Fungämie

- Positive Blutkultur plus klinische Symptomatik

#### Wahrscheinlich oder mögliche invasive Mykose

##### – Wirtsfaktoren

##### – Mikrobiologische Kriterien

##### – Klinische Kriterien

#### Wirtsfaktoren

##### – Neutropenie

##### – Persistierendes Fieber trotz Antibiose

##### – Immunsuppression

##### – Graft-versus-Host-Reaktion

##### – Kortikoid-Therapie

#### Mikrobiologische Faktoren

##### – Kultureller Nachweis Aspergillus, Candida, Cryptococcus in Proben verschiedener

#### Lokalisationen

##### – Cryptococcus- oder Aspergillus-Antigentest positiv

#### Klinische Faktoren (Atemwege, Nebenhöhlen, ZNS)

##### – Radiologische Befunde (Hauptkriterium)

##### – Klinische Symptomatik (Nebenkriterium)

#### Disseminierte Pilzinfektion

##### – Spezifische Hautläsionen

##### – Intraokuläre Befunde

#### Chronische disseminierte Candidiasis

##### – Leber/Milz-Abszess nachgewiesen in CT / MRT / Sonographie

##### – Alkalische Phosphatase im Serum erhöht

#### Candidämie

##### – Keine klinischen Kriterien für Candidämie

(Modifiziert nach Ascioğlu 2002)



### 1.5.3 Disseminierte Candidiasis

Werden Hefen mit dem Blutstrom in innere Organe verteilt, ist dies mit der hämatogenen Candidiasis bezeichnet. Die Bezeichnung chronische (hämatogen) disseminierte Candidiasis oder chronische hepatolienale Candididose sollte dem Begriff der chronischen systemischen Candidiasis vorgezogen werden. Außerdem sollte die Hauptlokalisation der Infektion genannt werden (z.B. Candida-Peritonitis, Candida-Pneumonie) (Edwards und Filler 1992).

Der Begriff der systemischen Candidiasis ist meist synonym für eine Candida-Mykose gebräuchlich, die über Haut oder Schleimhaut hinaus in tiefer gelegene Gewebe eingedrungen ist. Eine Unterscheidung zwischen hämatogen disseminierter Candidiasis und lokaler Invasion von einem Herd in das umgebende Gewebe findet allerdings nicht statt.

### 1.5.4 Inzidenz

Eine Zunahme der invasiven Mykosen bei Patienten mit chirurgischer Therapie von 2,5 auf 5,6 Fälle pro 1000 Entlassungen wurde in den achtziger Jahren beobachtet (Banerjee et al. 1991). Die Inzidenz nosokomialer Candidämien nahm von 1981 bis 1984 um das achtfache zu.

Die Häufigkeit der dabei isolierten Erreger: *Candida albicans* (50%), *C. tropicalis* (25%), *C. parapsilosis* (15%), *C. glabrata* (6%) und *C. lusitaniae* (2%) (Harvey and Myers 1987). *Candida* ist damit nicht mehr achthäufigster, sondern vierthäufigster Erreger nosokomialer Septikämien und ist bei 8 bis 15% dieser Infektionen nachweisbar (Banerjee et al. 1991; Beck-Sague und Jarvis 1993).

### 1.5.5 Pathogenese

Gastrointestinaltrakt und Harnwege werden von *Candida* spp. kolonisiert. Zwei Formen sind anzutreffen: Hefen und Mycelien (Dimorphismus). Invasiv ist die myzeliale Form. Als pathognomonisch für invasive Infektionen gilt der Nachweis beider Formen (Dean and Burchard 1998). Das invasive Potential von *Candida* belegten Krause et al. (1969), indem sie zeigten, dass es nach oraler Aufnahme von *Candida albicans* zur Fungämie und Fungurie kommt. Die Infiltration von Organen wurde in Autopsiestudien dokumentiert (Hickey et al. 1983).

Eine Peritonealmykose sowie eine Dysfunktion der hepatischen Kupffer-Zellen und Candidämie kann nach vorangegangener Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika und H<sub>2</sub>-Blockern auftreten. Zur Translokation von *Candida* kommt es bei einer Störung der Barrierenfunktion der Darmschleimhaut wegen Schleimhautverletzungen und Immunsuppression. Es kommt so zur ausgeprägten Kolonisation des oberen Gastrointestinaltraktes. An frisch verletzte Oberflächen kann *Candida* adhären und epitheliale sowie subepitheliale Gewebe via Aktivierung von

Phospholipasen und Proteinasen angreifen (Ghannoum und Abu- Elteen 1990; Calderone 1989; Inone et al. 1988; Deitch 1990).

Die Entwicklung von Endothelschäden könnte durch die Phagozytose von *C. albicans* entscheidend forciert werden. Als ursächlich wird die erhöhte Prostaglandin- und Zytokinsekretion sowie vermehrte Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen in Endothelzellen vermutet (Filler et al. 1994; Filler et al. 1995; Filler et al. 1996). Gamma-Interferon schützt Endothelzellen durch Inhibition der phagocytotischen Aktivität von Endothelzellen vor der Schädigung durch *Candida albicans* (Fratti et al. 1996). Eine Candidämie kann durch endogen kolonisierende *Candida*-Stämmen oder durch exogene Infektionen verursacht werden (Wenzel 1995; Giamarellou and Antoniadou 1996; Cole et al. 1996).

Als Eintrittspforten für eine *Candida*-Fungämie kommen Katheter, Wunden, Harnwege und Peritoneum in Frage. Die Eintrittspforte bleibt bei bis zu 54% der Patienten für eine *Candida*-Sepsis unbekannt (Dyess et al. 1985).

Als Virulenzfaktoren wurden identifiziert:

- Rezeptoren auf den Wirtszellen (Adhäsine),
- Morphogenese (der reversible Übergang zwischen einzelligen Hefen und filamentösen, vegetativen Formen),
- sezernierte Aspartyl-Proteasen und Phospholipasen,
- phänotypische Umstellungen, die von Veränderungen der Antigenexpression, Kolonimorphologie und Gewebetropismus von *C. albicans* und mehrerer anderer *Candida* spp. begleitet sind (Calderone und Fonzi 2001).

Bei nicht-neutropenischen Patienten sind zentrale Venenkatheter, Foley-Katheter, Breitspektrum-Antibiotika, totale parenterale Ernährung, chirurgische Eingriffe am oberen Verdauungstrakt, Verbrennungen, Traumata, kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse, i.v.-Drogenabusus, Azotämie und geringes Geburtsgewicht als Risikofaktoren für eine *Candida*-Infektion identifiziert worden. Eine vorangegangene Operation war in früheren Studien mit einem verringerten Mykoserisiko in Zusammenhang gebracht worden (Bross et al. 1989; Slotman et al. 1994), dies wurde in neueren Studien jedoch nicht bestätigt (Blumberg et al. 2001).

Als wichtigster Risikofaktor wird die Anzahl zuvor verabreichter Antibiotika verstanden (Wey et al. 1989). So ist deutlich geworden, dass eine langanhaltende Antibiotikatherapie die normale bakterielle Flora supprimiert, was die Bedingungen für *Candida*-Hefen zur Vermehrung und zur Bindung an die Mukosa und die Translokation begünstigt. Besonders bei kritisch kranken Patienten

chirurgischer Therapie, bei denen die Barrierenfunktion der Darmschleimhaut geschwächt sein kann, wurden Candida-Hefen aus dem proximalen Gastrointestinaltrakt und der Peritonealhöhle isoliert.

Ein starke Korrelation wurde zwischen der Kolonisation des Darmtraktes und der Entwicklung einer Peritonitis mit derselben Spezies gefunden (D'Amelio et al. 1995; Samonis et al. 1994; Marshall et al. 1993; Burchard 1992).

Die Prädestinierung eines Patienten für Candida-Infektionen kann durch folgende Bedingungen aufgrund der Immunsuppression gegeben sein:

- Große chirurgische Eingriffe
- Traumata
- Verbrennungen
- Malignome
- bakterielle Sepsis
- Minderperfusion
- Kortikoidtherapie
- Chemotherapie
- Diabetes und
- Transplantationen

(Burchard et al. 1983; Alexander et al. 1978; Bjerknes et al. 1989; Bradley et al. 1984; McLoughlin et al. 1979; Scovill and Saba 1973; Kirkpatrick 1984; Thaler et al. 1988).

Candidämien sind auch häufig mit zentralen Gefäßkathetern assoziiert, die als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Mykose identifiziert wurden (Rex JH et al. 1994; Maid et al. 1997; Beck-Sague and Jarvis 1993).

Die Mortalität von kritisch kranken chirurgischen Patienten mit Fungämie war in der Studie von Eubanks et al. (1993) mit einem Alter >46 Jahre, bestehendem Nierenversagen, Leberfunktionsstörung, postoperativem Schock und akutem Lungenversagen korreliert. Die Überlebensrate wurde nicht von Diabetes, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, gastrointestinalen Blutungen, Pneumonie, Alkoholabusus, Steroidtherapie und parenteraler Ernährung beeinflusst.

Die Patienten können nach ihrem Risiko für eine disseminierte Candidiasis in Gruppen mit hohem und niedrigem Risiko eingeteilt werden (Dean and Burchard 1996) (Tabelle 2).

Tabelle 2. Risikofaktoren für disseminierte Mykosen – Einteilung in Patienten mit hohem und niedrigem Risiko.

- Akutes Nierenversagen
- Akute Peritonitis
- Alter > 40 Jahre
- Antibiotika für mehr als 7 Tage
- Diabetes mellitus
- Drei oder mehr Antibiotika
- Gram-negative Sepsis
- Intraabdomineller Abszess
- Malignom
- Parenterale Ernährung
- Polytrauma mit Beteiligung mehrerer Organsysteme
- Schwere Schädel-Hirnverletzung
- Serum-Glucose > 200mg/dl
- Steroidmedikation
- Verbrennungen zweiten und dritten Grades

Hohes Risiko für disseminierte Mykose: 3 oder mehr Risikofaktoren vorhanden  
Niedriges Risiko für disseminierte Mykose: weniger als 3 Risikofaktoren vorhanden (Nach Dean 1996)

#### 1.5.6 Resistenz

Über Resistenzen bei Mykoseerregern wurde bis in die neunziger Jahre kaum berichtet. Besondere Aufmerksamkeit als Fungämieerreger erhielt *C. lusitaniae*. Diese Spezies ist häufig resistent gegen Amphotericin B und Azole (Powderly et al. 1988; Blinkhorn et al. 1989; Guinet et al. 1983). Es sind Hinweise zu finden, dass *C. glabrata* und *C. krusei* zunehmend gegen Amphotericin B resistent werden könnten (Martinez-Suarez and Rodriguez-Tudela 1995; Wanger et al. 1995; Fisher et al. 1989).

Obwohl eine Routinetestung nicht empfohlen wird, sind Techniken zur Empfindlichkeitsprüfung (NCCLS M27A-Methode) für Fluconazol, Itraconazol und Flucytosin verfügbar, nicht jedoch für Amphotericin B. (Marr et al. 1997; Rex et al. 1997).

Eine natürliche Resistenz gegen Azolantimykotika weist *C. glabrata* auf. Zwar ist diese Spezies als gering pathogener Kommensale auf menschlichen Schleimhäuten einzustufen, doch sind wegen des gesteigerten Einsatzes von Immunsuppressiva durch *C. glabrata* verursachte oberflächliche und tiefe Mykosen häufiger geworden (Fidel et al. 1999).

Besonders bei Patienten über 65 Jahren hat sich *C. glabrata* als potentiell therapierefraktärer Candidämie-Erreger etabliert (Diekema et al. 2002). Für die zunehmende Häufigkeit von Mykosen mit *C. krusei* wird von einigen Autoren als Ursache die Prophylaxe mit Fluconazol vermutet.

Gegen Fluconazol-resistente *C. albicans* und *C. krusei*-Stämme erweist sich Voriconazol als hochwirksam und kann daher eine Option zur Therapie von Fluconazol- und Amphotericin B-resistenter *Candida* spp. sein (Lee et al. 2000). Aus tierexperimentellen Untersuchungen war erkennbar, dass Voriconazol als Therapeutikum von Infektionen mit der Fluconazol-resistenten *C. krusei* geeignet sein könnte (Ghannoum et al. 1999).

### 1.5.7 Diagnose und Therapie von Candida-Infektionen

Nach wie vor ist die Labordiagnose einer Candida-Infektion problematisch (Jones 1990). Als Probematerial für die Kultur eignet sich:

- Sputum
- Urin
- Blut
- Drainageflüssigkeiten
- Stuhl
- Wundabstriche.

Der negative Befund einer Candida-Diagnostik in Blutkulturen ist häufig irreführend, da bakterielle Erreger die Anzucht von *Candida* behindern können. So waren bei invasiven Candidosen weniger als 50% der Blutkulturen positiv (Solomkin et al. 1982; Gaines and Remington 1972). Eine Beeinträchtigung des *Candida*-Nachweises ist auch dann zu erwarten, wenn neben der Fungämie auch eine Bakteriämie besteht (Hockey et al. 1982). Positive Kulturen sind andererseits nicht immer beweisend für eine invasive oder disseminierte Infektion (Dyess et al. 1985; Stone et al. 1974; Rutledge et al. 1986). Lyse/Zentrifugation und arterielle Blutentnahme wurden zur Steigerung der Nachweisrate vorgeschlagen (Geha and Roberts 1994; Berenguer et al. 1993).

Folgende Pilzantigene können durch serologische Labortests nachgewiesen werden: Mannan und  $\beta$ -1,3-Glucan (Zellwandkomponenten), D-Arabinitol (Zellmembran-Metabolit) und Enolase (Zellzytoplasma) (Ikeda et al. 1990; Kozinn et al. 1982; Podzorski et al. 1989).

Vorschläge zur Schnelldiagnose schwerer disseminierter *Candida*-Infektionen mit hoher Sensitivität und Spezifität sind Latex-Agglutinationstests für *Candida*-Antigene (Bailey et al. 1985; DeLozier et al. 1987). Allerdings sind neuere Berichte hierzu eher enttäuschend: Die Spezifität des Cand-Tec *Candida*-Antigenassays bei systemischen Candidosen war gering. Auch überzeugende *Candida*-Antigentiter bei der klinischen Diagnose einer Dissemination möglicherweise wenig (Cabezudo et al. 1989; Pfaller et al. 1993).

Ohnehin ist die klinische Diagnose einer Candida-Infektion aufgrund der unspezifischen Symptome schwierig. Bei der Aufnahme auf einer Intensivstation haben zum Beispiel die meisten Patienten Fieber (Circiumaru et al. 1999). Ein sicherer Test zur Unterscheidung von Pilzkolonisation und systemischer Infektion bei kritisch kranken chirurgischen Patienten ist nicht verfügbar. Weniger als 50% der kolonisierten Patienten entwickeln eine disseminierte Candidiasis oder eine Candidämie.

Als diagnostische Kriterien für disseminierte Pilzinfektionen (Candida) sind geeignet: kultureller Nachweis von Pilzen in Gewebeproben, Endophthalmitis, Invasion von Brandwunden und positive Kultur aus Peritonealdialyse, Osteomyelitis und Candidurie ohne instrumentelle Manipulationen an der Blase. Als Kriterien für eine wahrscheinliche invasive Mykose gelten: Kolonisation an drei oder mehr Lokalisationen, zwei positive Blutkulturen im Abstand von mindestens 24 Stunden ohne zentrale Venenkatheter oder zwei positive Blutkulturen mit einer weiteren positiven Kultur, die mehr als 24 Stunden nach Entfernung eines zentralen Gefäßkatheters angelegt wurde (Dyess et al. 1985; Slotman et al. 1994; Dean and Burchard 1998; Edwards et al. 1992; Fraser et al. 1992).

Unterscheiden lassen sich eine klinisch relevante Candida-Peritonitis von einer Kontamination durch begleitendes Fieber, peritoneale Leukozytose, positive peritoneale Candida-Kulturen, auffällige Röntgenbefunde des Abdomens und eitrigem Aszites (Bayer et al. 1976).

Wenn Risikofaktoren vorliegen, die im allgemeinen mit Pilzinfektionen assoziiert sind (kardiochirurgischer Eingriff, langer Krankenhausaufenthalt, zentrale Gefäßkatheter und langdauernde Antibiotikatherapie) ist an eine mykotische Endokarditis zu denken (Berbari et al. 1997). Eine Unterscheidung von Candida Leberabszessen oder hepatolienale Candidosen und der Gallenblase ist durch Ultraschalldiagnose oder laparoskopische Leberbiopsie möglich (Berger et al. 1977).

#### 1.5.7.1 Candidämie und akute hämatogen disseminierte Candidiasis

Häufig gehen Candida-Septikämien mit klinischen Anzeichen einer Sepsis einher und weisen eine hohe Letalität auf (Wey et al. 1988). Die Bedeutung des Darms ist als Infektionsquelle bei neutropenischen Patienten offensichtlich. Die Relevanz von Kathetern als Infektionsquelle bei neutropenischen Patienten ist unklar, bis auf die Ausnahme von *Candida parapsilosis*, die häufig mit Katheterinfektionen assoziiert ist (Anaissie et al. 1998). Bei nicht-neutropenischen Patienten ist die Entfernung aller zentralvenösen Katheter indiziert (Rex et al. 1995).

Eine systemische Therapie kann mit Fluconazol oder Amphotericin B begonnen werden. Zwei randomisierte und zwei beobachtende Studien konnten zeigen, dass Fluconazol 400 mg/d und Amphotericin B 0,5 - 0,6 mg/kg/d gleich wirksam sind (Rex et al. 1994; Phillips et al. 1997; Anaissie et al. 1998). Für Patienten, die eine konventionelle Amphotericin B-Therapie nicht vertragen, wurde die Therapie mit Amphotericin B-Lipidkomplex und liposomales Amphotericin B empfohlen, da diese seltener toxische Effekte verursachen (Walsh et al. 1998; Noskin et al. 1998; Anaissie et al. 1995). Es stehen Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung zur Verfügung zur Identifikation von Isolaten, die wahrscheinlich gegen Fluconazol oder Amphotericin B resistent sind. Die Therapie einer Candidämie sollte für zwei Wochen nach der letzten positiven Blutkultur und dem Verschwinden klinischer Infektionszeichen weitergeführt werden. Die Therapie kann mit Fluconazol fortgeführt werden, wenn initial Amphotericin B gegeben wurde (Rex et al. 2000).

Zusätzlich zu den Antimykotika können G-CSF oder GM-CSF gegeben werden (Hughes et al. 1997). Eine ophthalmologische Untersuchung des Augenhintergrunds ist bei allen Candidämie-Patienten angezeigt. Eine Candida-Infektion des Auges gilt als Hinweis auf eine disseminierte Erkrankung. Amphotericin B kann mit Flucytosin kombiniert werden, wobei Fluconazol als Erhaltungstherapie in Betracht kommt. Die Therapie sollte 6-12 Wochen dauern und erst bei völligem Verschwinden der sichtbaren Krankheitszeichen bzw. bei Stabilisierung des Zustands beendet werden. Auch eine Vitrektomie kann erwogen werden (Rex et al. 2000; Edwards et al. 1974; Myers et al. 1973; Akier et al. 1995) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Empfehlungen zur Therapie der Candidämie und der akuten hämatogen disseminierten Candidiasis.

<b>Klinische Situation</b>	<b>Therapie</b>
Stabile Patienten ohne vorangegangene Azoltherapie	Fluconazol
Klinisch instabile Patienten mit unbekanntem Isolat	Amphotericin B oder Fluconazol
C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis	Amphotericin B oder Fluconazol
C. glabrata	initial Amphotericin B oder Fluconazol
C. krusei	Amphotericin B
C. lusitaniae	Fluconazol

(Tab. 3 Rex 2000)

Als hochwirksam gegen alle *Candida* spp., die aus Blutkulturen isoliert wurden, erwiesen sich die neu entwickelten Triazole Voriconazol, Posaconazol und Ravuconazol. Hingegen ist für Fluconazol, Itraconazol und Amphotericin B ein Trend zu abnehmender Empfindlichkeit erkennbar (Pfaller et al. 2002). Voriconazol ist außerdem signifikant wirksamer gegen *C. glabrata* als Fluconazol (Pfaller et al. 2001).

In der modifizierten Intent-to-treat-Analyse schnitt Caspofungin mit nachgewiesener Wirksamkeit mindestens genauso gut ab wie Amphotericin B. Bei den tatsächlich auswertbaren Patienten, d.h. den Patienten, die mehr als fünf Tage behandelt wurden, war Caspofungin Amphotericin B signifikant überlegen. Dabei erwies sich Caspofungin auch bei Problempatienten mit Neutropenie, bei Patienten mit Candidämie sowie in allen Subgruppenanalysen, z.B. nach Infektionsort, Erreger, vordefinierten Zeitpunkten, als tendenziell besser wirksam als Amphotericin B. Klinisch unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten unter Caspofungin signifikant seltener auf als unter Amphotericin B (bei 33/114 Patienten = 28,9% vs. 73/125 Patienten = 58,4%,  $p=0,002$ ). Insbesondere Fieber, Schüttelfrost und infusionsbedingte unerwünschte Wirkungen sowie nephrotoxische Effekte und Hypokaliämien wurden unter dem Echinocandin deutlich seltener beobachtet. Caspofungin musste zudem signifikant seltener wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen abgesetzt werden (bei 3/114 Patienten = 2,6% vs. bei 29/125 Patienten = 23,2%,  $p=0,003$ ) (Mora-Duarte et al. 2002)

#### 1.5.7.2 Empirische Therapie bei febrilen neutropenischen Patienten mit Verdacht auf disseminierte Candidiasis

Als Risikofaktoren für invasive Candidosen bei neutropenischen Patienten wurden identifiziert:

- Breitspektrum-Antibiose
- Kolonisation mehrerer physiologisch unsteriler Lokalisationen
- gastrointestinale Eingriffe
- längere Intensivtherapie
- Kolonisation mehrerer physiologisch unsteriler Lokalisationen
- parenterale Ernährung
- zentrale Venenkatheter

(Pittet et al. 1994; Wey et al. 1989; Fraser et al. 1992).



Eindeutige Empfehlungen für die antimykotische Therapie dieser Patienten gibt es nicht. Antimykotika sollten nur Hochrisikopatienten mit multipler Kolonisation bei Fehlen anderer Ursachen für Fieber verabreicht werden (Rex et al. 2000). Bei chirurgischen Hochrisikopatienten (Klassifikation nach Dean und Burchard 1996) kann die Indikation zur Therapie auch entsprechend den Empfehlungen der British Society for Antimicrobial Chemotherapy gestellt werden :

- Candidurie bei einem Hochrisikopatienten, dessen klinischer Zustand sich verschlechtert
- Einzelne Candida-positive Blutkultur bei einem Hochrisikopatienten
- Kultureller Nachweis von Candida an einer normalerweise sterilen Lokalisation (außer Urin)
- Mikroskopischer Nachweis von Hefen in einer steril entnommenen Probe
- Histologischer Nachweis von Hefen oder Myzelien in Geweben eines Risikopatienten

(British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party Recommendations 1994)

### 1.5.7.3 Candidiasis der Harnwege

Eine Erhöhung des Risikos für eine Candidiasis der Harnwege ist durch Blasenkatheter, Antibiotikatherapie und fortgeschrittenes Alter gegeben. Der am häufigsten aus dem Harn isolierte Erreger bei chirurgischen Intensivpatienten ist Candida. (Wise and Silver 1993; Hamory and Wenzel 1978). Das Auftreten einer Candidurie kann ein Hinweis auf eine akute hämatogen disseminierte Candidiasis sein oder der Herd der Candidurie (Wise et al. 1993; Nassoura et al. 1993). Der Wechsel des Blasenkatheters eliminiert eine Candidurie in lediglich 20% der Fälle, während die Entfernung des Katheters bei 40% der Patienten zum Erfolg führt (Sobel et al. 2000). Eine asymptomatische Candidurie muss in der Regel nicht therapiert werden. Eine Therapie ist jedoch angezeigt bei symptomatischen Patienten und generell bei Neutropenie, nach Nierentransplantation sowie nach Eingriffen an den Harnwegen. Hier ist die Entfernung des Katheters nach Möglichkeit empfohlen. Zur Therapie der Candidurie eignen sich Fluconazol (200 mg/d für 7-14 Tage) oder Amphotericin B (0,3-1,0 mg/kg pro Tag für 1-7 Tage). Falls keine Niereninsuffizienz besteht, kann auch oral verabreichtes Flucytosin 25 mg/kg 4x/d eingesetzt werden, besonders in Fällen mit *C. non-albicans*-Spezies. Eine Irrigation der Blase ist selten angezeigt. Bei persistierender Candidurie empfiehlt sich die Durchführung einer Computertomographie der Nieren (Jacobs et al. 1996; Leu and Huang 1995; Fong et al. 1991; Rex et al. 2000). Während bei *Candida albicans* und *C. tropicalis*-Isolaten aus den Jahren 1994 bis 1998 eine zunehmende Resistenz gegen Fluconazol zu verzeichnen war, blieb die minimale Hemmkonzentration (MHK) für Voriconazol in diesem Zeitraum konstant (Baran et al. 2000).

#### 1.5.7.4 Candida-Infektionen von Gallenblase, Pankreas und Peritoneum

Bei Patienten unter Peritonealdialyse oder im Zusammenhang mit einem bauchchirurgischen Eingriff oder einem Trauma mit Verletzung des Darms kann eine Candida-Peritonitis auftreten. Im Fall der Candida-Peritonitis handelt es sich häufig um polymikrobielle Infektionen, bei denen Candida nur ein Erreger unter mehreren ist. Eine antimykotische Therapie ist indiziert bei immunsupprimierten Patienten oder im Fall einer komplizierten Infektion (Bayer et al. 1976; Solomkin et al. 1980).

Candida wurde als häufigster Erreger bei sekundärer Peritonitis identifiziert (Sawyer et al. 1992) und ist der zweithäufigste Erreger bei chirurgischen Patienten mit tertiärer Peritonitis (Nathens et al. 1998; Rotstein et al. 1986; Marshall et al. 1988). Die Mikrobiologie intraabdomineller Infektionen ist komplex: bei chirurgischen Intensivpatienten oder bei Proben aus dem Pankreas wird Candida häufiger isoliert (Holzheimer et al. 1990). Bei peripankreatischer Sepsis werden Candida spp. signifikant häufiger isoliert als früher angenommen; diese Infektionen können mit einer hohen Mortalität assoziiert sein (Aloia et al. 1994).

Die Eckpfeiler der Therapie sind die chirurgische Intervention und Drainage der infizierten Peritonealflüssigkeit, zusammen mit kurzfristiger, niedrigdosierter systemischer und/oder intraperitonealer Gabe von Amphotericin B und Fluconazol (Bayer et al. 1976; Goldie et al. 1996; Eisenberg et al. 1986). Die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Candida-Peritonitis bei rezidierten Perforationen des Darms oder Anastomoseninsuffizienzen wird durch die Prophylaxe mit Fluconazol reduziert (Eggimann et al. 1999).

Candida-Infektionen der Gallenwege lassen sich am besten durch Kombinationen von chirurgischer Therapie mit Wiederherstellung der Drainage und der Gabe von Amphotericin B oder Fluconazol therapieren (Adamson et al. 1989). Aktuelle Richtlinien ist zu entnehmen, dass bei katheterassoziierter Peritonitis der Katheter entfernt werden muss und eine Therapie mit Amphotericin B oder Fluconazol einzuleiten ist. Eine Candida-Peritonitis, die mit einer Perforation des Magen-Darmtrakts oder einer Anastomoseninsuffizienz assoziiert ist, sollte durch Versorgung des Lecks, Drainage und Amphotericin B oder Fluconazol therapiert werden. Die übliche Therapiedauer beträgt je nach Response 2-3 Wochen. Eine Antimykotikaprophylaxe kann bei Patienten mit rezidierten gastrointestinalen Perforationen indiziert sein (Rex et al. 2000).

## 1.6 Fragestellung in dieser Arbeit

Welche Parameter sind geeignet, die Schwere der Besiedelung zu klassifizieren und daraus geeignete weitergehende Studien zu entwickeln?

Die Angaben in der Literatur zur Inzidenz einer Pilzinfektion auf Intensivstationen reichen von 19% bis zu 26% (Edwards 1992; Kusne et al. 1988; Vindenes and Bjercknes 1993) und sind stark von der Zusammensetzung des Patientenkollektivs abhängig.

Die Klinik von Patienten im septischen Schock erlaubt initial kaum eine Unterscheidung, ob bakterielle oder mykotische Erreger die Ursache oder die Folge des septischen Geschehens sind. Jones (1990) konnte zeigen, dass eine Pilzinfektion vorliegt, ohne dass die Routinediagnostik via Blutkultur dies hätte nachweisen können. Solange beim Patientengut der vorliegenden Studie der Beweis zum Ausschluß einer Pilzinfektion aufgrund fehlender Diagnostik von hoher Spezifität und Sensitivität nicht erbracht werden kann, muss vom Sachstand der Pilzinfektion ausgegangen werden. Dennoch werden in der vorliegenden Arbeit zur Approximierung größtmöglicher Objektivität die Begriffe Kolonisation und synonym Besiedlung verwendet.

So soll in der vorliegenden Arbeit beschrieben werden, welches Ausmaß eine Pilzbesiedelung bei kritisch kranken chirurgischen Patienten annehmen kann, um dann Hinweise zu gewinnen, die die Grundlage für weitere Studien geben können.

Die Untersuchung in der vorliegenden Arbeit wird an Patienten mit septischem Schock abdominaler Ursache vorgenommen. Ziel ist es, die Letalität festzustellen, das Ausmaß einer Besiedelung zu erfassen, Co-Faktoren für die Letalität zu beobachten und mit anderen Untersuchungen zu vergleichen.

## 2 Patienten und Methode

Die Untersuchungsansätze dieser Arbeit richten sich auf das Auftreten von Letalität und

- auf die Besiedelung,
- die Liegedauer und
- den Grad der Besiedelung.

Die Untersuchung wird auf Patienten begrenzt, die sich nach abdominalchirurgischer Behandlung im Zustand des septischen Schocks befinden.

Es werden Abfragen (siehe Anhang) an der MEDAN-Datenbank ausgeführt, um Patienten gemäß der Untersuchungsschwerpunkte zu selektieren.

In dieser Arbeit werden die Begriffe Besiedlung und Kolonisation unabhängig davon verwendet, ob im Einzelfall auch die Definition der Infektion (Erregernachweis mit Krankheitszeichen) erfüllt wäre. Dies ist hier deshalb erforderlich, weil die Patienten im septischen Schock (siehe Abschnitt 1.1 Definitionen) fast immer Krankheitszeichen zeigen, ohne dass klinisch oder laborchemisch eindeutig unterscheidbar wäre ob bakterielle oder mykotische Erreger zu den Krankheitszeichen geführt haben.

Dadurch soll es ermöglicht werden, den Grad der Besiedlung zu erfassen, ohne die Definition der Infektion zu verletzen und den Besiedlungsgard von der Definition der Infektion unabhängig zu machen.

### 2.1 Patientengut

#### 2.1.1 Fallzahl und Power

Eine Fallzahlplanung erscheint angesichts des retrospektiven Charakters der Studie nicht sinnvoll. Aus gleichem Grunde ist die Berechnung der Power zu vernachlässigen.

Für die Datenerhebung der vorliegenden retrospektiven Studie steht der deskriptive Charakter im Vordergrund. Deshalb wurden für diese Arbeit aus der MEDAN-Datenbank die Daten von 100 Patienten ausgewählt.

#### 2.1.2 Patientenkollektiv

Von 1997 bis 2003 wurden die Daten von 382 Patientenakten digitalisiert und in einer Datenbank erfasst – im Folgenden MEDAN-Datenbank genannt. Die Digitalisierung der Patientenakten und Überführung in die Datenbank war Anfang 2003 abgeschlossen. 70 Kliniken aus Deutschland

stellten hierzu anonymisierte Daten in Form von kopierten Patientenakten bereit. Insgesamt wurden so 2,5 Millionen Einzeldaten durch die Doktorandengruppe des MEDAN-Projektes erfasst (Paetz et al. 2003, Arlt et al. 2003).

Von 1997 bis 2001 entwickelten diese 382 Patienten einen septischen Schock abdominaler Ursache.

Zur Aufnahme der Daten einer Patientenakte in die MEDAN-Datenbank gelten folgende Kriterien als Voraussetzung:

- Abdominalchirurgische Therapie
- Septischer Schock gemäß ACCP/SCCM (Bone et al. 1992)
- Alter des Patienten ist größer oder gleich 18

Die MEDAN-Datenbank enthält folgende Daten: Stammdaten, Diagnosen, Operationen und Maßnahmen, Kreislaufmonitoring, Blutbildmonitoring, Gerinnungsstatus, Elektrolyte, Blutgasstatus, weitere Parameter (ZVD, PCWP, Leberenzyme, LDH, CRP, Urinmenge, etc.), Medikamentöse Therapie. Eine vollständige Auflistung der Parameter ist im Anhang zu finden.

## **2.2 Untersuchungskriterien und Beobachtungsendpunkte**

### 2.2.1 Studiendesign

Die Studie wird multizentrisch an mindestens 70 Zentren parallel geführt; angesichts des retrospektiven Charakters ist eine Verblindung der einzelnen Besiedlungszustände nicht möglich.

Es werden zwei parallele Arme („Besiedelt“ und „Nicht besiedelt“) konstituiert, welche hinsichtlich der Letalität betrachtet werden sollen.

Der primäre klinische Endpunkt der beiden Teilstudien ist die „Inzidenz der Letalität“, wobei dieser sowohl für die Zeitspanne vor, unter und nach der Diagnosestellung „Pilzbesiedelung“ (bezogen auf die jeweilige Dauer der Zeiträume) erhoben wird.

Sekundäre Endpunkte sind der Grad der Besiedlung und die Liegedauer in diesen Zeiträumen.

### 2.2.2 Anforderung an die Datenerhebung

Die Krankenakten dieser Patienten wurden für die vorliegende Arbeit zusätzlich auf Pilzbesiedelungen untersucht. Das ist deshalb erwähnenswert, da der Datenkatalog der MEDAN-Datenbank initial keine Parameter bezüglich der Mykosen berücksichtigte. Das Modul PILZINFEKTION wurde erst erstellt, als bereits über 80% der Patientenakten digitalisiert worden war.

Da die Erhebung der Daten für die MEDAN-Datenbank bereits nach einem randomisierten Selektionsverfahren durchgeführt wurde, sind für die Untersuchung hinsichtlich einer Pilzbesiedelung die ersten 100 Patienten der MEDAN-Datenbank selektiert worden. Die Nummer der Akte entspricht der Akten-ID des Patienten in der MEDAN-Datenbank.

Im Rahmen der Konsistenz- und Plausibilitätsprüfungen, die zur gleichen Zeit an der MEDAN Datenbank durch das Team des MEDAN-Projektes durchgeführt wurden, waren die Daten von drei Patienten als ungültig identifiziert worden. Dadurch verblieben für die vorliegende Arbeit noch 97 Patienten.

### 2.2.3 Kriterien der Datenerhebung Pilzbesiedelung

Zur Erhebung von Daten für die vorliegende Arbeit mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Der Patient wurde explizit auf eine Besiedelung mit Pilzen untersucht.
- Die Daten sind auf einem Laborbericht dokumentiert.

Die für die Untersuchung der Bedeutung von Pilzbesiedelungen an diesem Patientenkollektiv erhobenen Daten setzen sich wie in Tabelle 4 aufgeführt zusammen:

Parameter	Datentyp	Einheit / Klassenwert	Bemerkung
Akte	numerisch	[a]	Nummer der Akte
Datum	Datum	TT.MM.JJJJ	Datum der Probenentnahme
Uhrzeit	Datum	hh:mm	Uhrzeit der Probenentnahme
Pilz-Nachweis	logisch	ja / nein	Kontrollfeld zur Dokumentation der stattgehabten Untersuchung auf Pilze
Pilz-Art	Klasse	"Text"	identifizierte Spezies
Keimkonzentration	Klasse	"Text"	quantitative Angabe des Labors über das Wachstum auf dem Nähragar
Pilz-Spezimen-Quelle	Klasse	"Text"	Lokalisation der Probenentnahme am Patienten
Spezimen-Menge	Klasse	"Text"	entnommene Menge
Pilz-Testverfahren	Klasse	"Text"	eingesetztes Untersuchungsverfahren des Labors
Datenquelle	Klasse	"Text"	Dokumentationsmedium
Wachstumsdatum	Datum	TT.MM.JJJJ	Datum der Beurteilung des Wachstums
Serum-Befund	Klasse	"Text"	Serum-Befund
Titer	numerisch	[a]	Titerangabe bei serologischer Untersuchung
Akte-gesichtet	logisch	ja / nein	Kontrollfeld über die stattgehabte Dokumentation der Akte

Parameter	Datentyp	Einheit Klassenwert	Bemerkung
Akte	numerisch	[a]	Nummer der Akte
Datum	Datum	TT.MM.JJJJ	Datum der Probenentnahme
Uhrzeit	Datum	hh:mm	Uhrzeit der Probenentnahme
Pilz-Nachweis	logisch	ja / nein	Kontrollfeld zur Dokumentation der stattgehabten Untersuchung auf Pilze
Pilz-Art	Klasse	"Text"	identifizierte Spezies
Keimkonzentration	Klasse	"Text"	quantitative Angabe des Labors über das Wachstum auf dem Nähragar
Pilz-Spezimen-Quelle	Klasse	"Text"	Lokalisation der Probenentnahme am Patienten
Spezimen-Menge	Klasse	"Text"	entnommene Menge
Pilz-Testverfahren	Klasse	"Text"	eingesetztes Untersuchungsverfahren des Labors
Datenquelle	Klasse	"Text"	Dokumentationsmedium
Wachstumsdatum	Datum	TT.MM.JJJJ	Datum der Beurteilung des Wachstums
Serum-Befund	Klasse	"Text"	Serum-Befund
Titer	numerisch	[a]	Titerangabe bei serologischer Untersuchung
Akte-gesichtet	logisch	ja / nein	Kontrollfeld über die stattgehabte Dokumentation der Akte

Tab. 4 Datenkatalog Pilzbesiedelungen

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Gemäß dem Prüfschema (siehe Anhang) ergab die Auswahl des Patientenkollektivs folgendes Ergebnis:

Von 100 Patienten gingen 80 in die Studie ein. 17 Patienten waren entweder nicht auf eine Pilzbesiedelung untersucht worden, oder es lag keine Dokumentation darüber vor oder die Dokumentation war fehlerhaft (Kopie unvollständig, Datum nicht lesbar, etc.). 3 Patienten wurden im Rahmen der Plausibilitätsprüfungen der MEDAN-Datenbank als ungültig identifiziert.

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 28 Frauen und 52 Männern im Alter von 18 bis 90 Jahren (Median = 69,5 Jahre) zusammen. Die Altersverteilung ist der nachstehenden Abbildung 1 zu entnehmen.

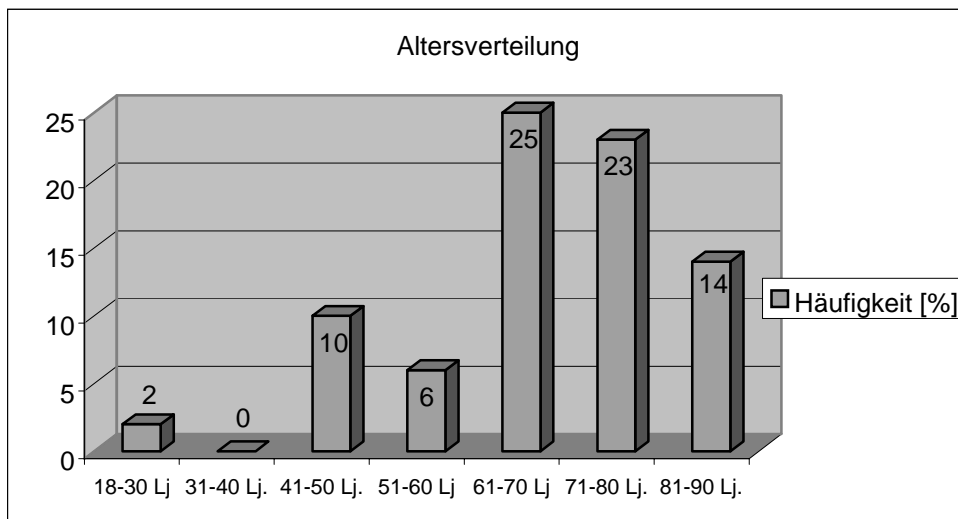


Abb. 1



### 3.2 Datenauswertung

#### Besiedelung und Letalität

Eine 4-Felder Analyse mit Chi-Quadrat-Test weist darauf hin, dass bezüglich der Letalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen pilzbesiedelten und nicht-pilzbesiedelten Patienten zu erwarten sein könnte ( $p=0.672$ ). Allerdings ist die Power des Test-Verfahrens mit 0.067 unzureichend und eine solche Aussage damit statistisch nicht abgesichert. Wären z.B. 54 statt 30 Patienten mit Pilzbesiedelung verstorben, dann wäre der Test signifikant mit  $p<0.05$ .

#### CHI<sup>2</sup>-TEST MIT YATES-KORREKTUR

---

Stichwort: Besiedelung und Letalität

Eingegebene Tafel:

	Exitus letalis	Überlebt	Summe
Besiedelt	30	22	52
Nicht besiedelt	14	14	28
	-----+-----		
	44	36	80

Erwartete Häufigkeiten  $\Phi(i,j)$ :

28.6	23.4	52.0
15.4	12.6	28.0
-----+-----		
44.0	36.0	80.0

$\chi^2 = 0.1798$  ( $p = 0.671528$ , zweiseitig, Yates-korrigiert, auch  $n < 60$ )

$\chi^2 = 0.4351$  ( $p = 0.509487$ , zweiseitig, nicht korrigiert, nur!  $n > 60$ )

Die Berechnung wurde mit BiAS for Windows® in der Version 8.01 5/2005 durchgeführt.

Alle weiteren erhobenen Daten werden auf Empfehlung der Abteilung für Biomathematik am Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main im nachfolgenden Ergebnisteil rein deskriptiv ausgewertet, da die relativ kleine Datenmenge eine statistische Bearbeitung mit Signifikanzprüfung nicht zulässt.

### 3.3 Diagnosen der Patienten

Die Diagnosen der Patienten die in der MEDAN-Datenbank mit der ICD10-Codierung verschlüsselt sind, werden hier zu Diagnosegruppen zusammengefasst. Eine detaillierte Aufschlüsselung der Diagnosen befindet sich im Anhang.

Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Hauptdiagnosen der Patienten.

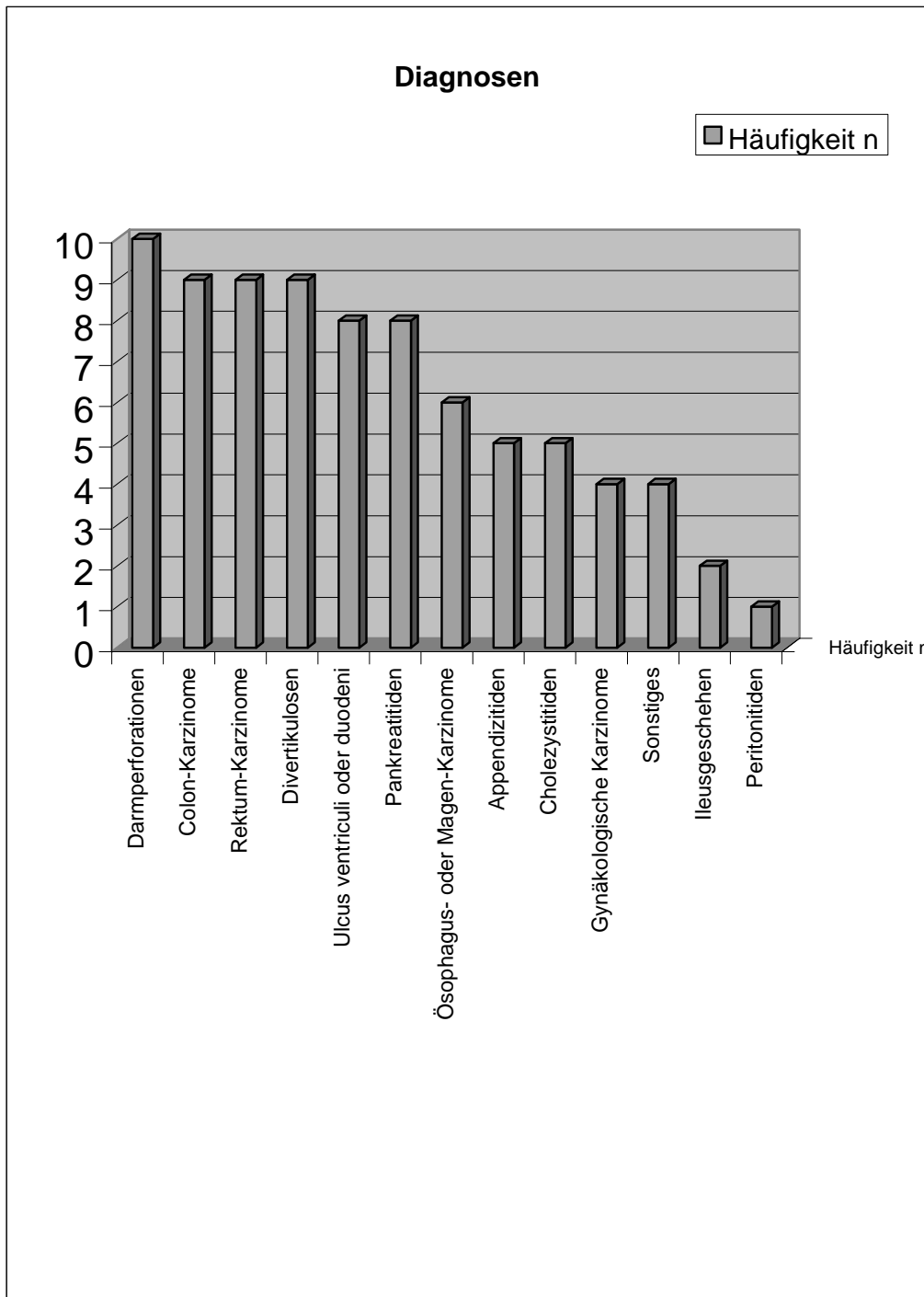


Abb. 2 Diagnosen der Patienten

### 3.4 Besiedelung und Letalität

Für die Untersuchung der Patientendaten in dieser Studie wird ausschließlich die Entität Besiedelung betrachtet auch wenn die Definition der Infektion bereits erfüllt oder unklar ist (siehe 1.6 Fragestellung).

52 von 80 Patienten hatten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation mindestens einmal eine Pilzbesiedelung (65%). Davon waren 38 (73,1%) männlich und 14 (26,9%) weiblich.

Der Häufigkeit der Letalität von Besiedelten und nicht-Besiedelten wird durch die nachfolgende Abbildung 3 dargestellt.

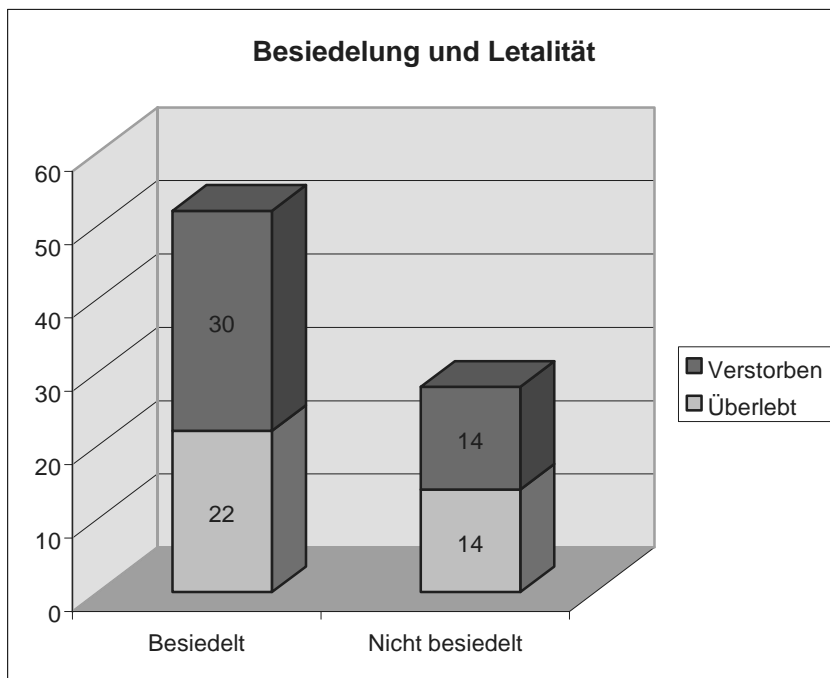


Abb. 3

Von den besiedelten Patienten verstarben 30 (57,7%) und 22 (42,3%) überlebten. Bei den nicht Besiedelten ist das Verhältnis von Verstorbenen zu Überlebenden gleich: 14 zu 14.

Demnach sind bei den Besiedelten 7,7 % mehr verstorben als bei den nicht-Besiedelten.

### 3.5 Geschlecht und Letalität

Von den 38 männlichen pilzbesiedelten Patienten verstarben 22 (57,9%); von den 14 weiblichen Infizierten verstarben 8 (57,1%).

### 3.6 Liegedauer und Letalität

Die Liegedauer von Patienten mit Pilzbesiedelung und die Häufigkeit der Letalität in dieser Gruppe stellt sich wie Tabelle 5 zeigt dar.

Liegedauer	Häufigkeit	Exitus letalis	Häufigkeit [%]
< 6 Tage	2	2	100,0
< 11 Tage	8	6	75,0
< 16 Tage	4	2	50,0
< 21 Tage	8	3	37,5
< 26 Tage	13	9	69,2
< 31 Tage	7	4	57,1
> 31 Tage	10	4	40,0

Liegedauer	Häufigkeit	Exitus letalis	Häufigkeit [%]
< 6 Tage	2	2	100,0
< 11 Tage	8	6	75,0
< 16 Tage	4	2	50,0
< 21 Tage	8	3	37,5
< 26 Tage	13	9	69,2
< 31 Tage	7	4	57,1
> 31 Tage	10	4	40,0

Tab. 5 Liegedauer und Letalität

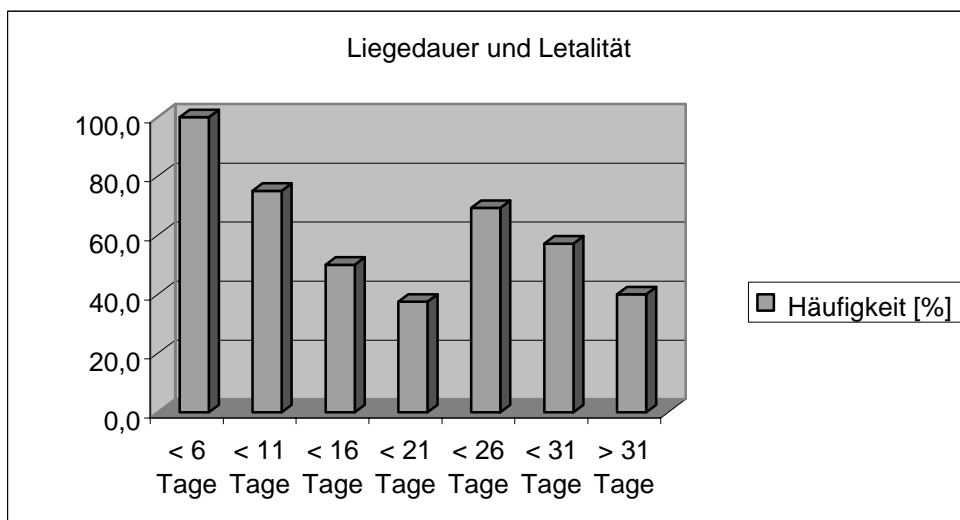


Abb. 4 Prozentuale Letalität und Liegedauer

### 3.7 Spezimen-Quellen

#### Gruppierung nicht standardisierter Befunde

Wegen der nicht standardisierten quantitativen Angaben der Untersuchungsergebnisse in der Gesamtheit der einzelnen Labors bzw. Kliniken wurden die Daten bei der Sichtung der Akten so dokumentiert, wie im jeweiligen Laborblatt angegeben. Besonders große Unterschiede existieren bei den Angaben der einzelnen Labors zu den Parametern SPEZIMEN-QUELLE und KEIMKONZENTRATION.

Wie nachfolgend beschrieben werden die Konzentrationsangaben und die Spezimen-Quellen systematisch gruppiert.

## Gruppierung Spezimen-Quellen

Die Tabelle 6 zeigt die Spezimen-Quellen gemäß Laborbericht-Angabe und ihre Häufigkeit, ergänzt um die im Rahmen der vorliegenden Arbeit zum entsprechenden Kompartiment erfolgte Zuordnung. Die Funde wurden mehrfach über die Zeit gezählt.

Häufigkeit	Spezimen-Quelle	Kompartiment
76	Trachealsekret	Kompartiment Trachea
21	Bronchialsekret	Kompartiment Bronchien
17	Drainage	Kompartiment Wunde
14	Abstrich: Wunde	Kompartiment Wunde
14	Abstrich: Nase	Kompartiment Nasopharynx
13	Drainage: Wunde	Kompartiment Wunde
8	Abstrich: Rachen	Kompartiment Nasopharynx
8	Abstrich: Abdomen	Kompartiment Abdomen
6	Abstrich: Peritoneum	Kompartiment Abdomen
6	Abstrich: Abszeß	Kompartiment Abdomen
5	Bauchhöhle	Kompartiment Abdomen
4	T-Drain	Kompartiment Wunde
4	Katheter-Urin	Kompartiment Urogenitaltrakt
3	Abstrich: intraoperativ	Kompartiment Abdomen
2	Abstrich: Vagina	Kompartiment Vagina
2	Drainage: Abdomen	Kompartiment Wunde
2	Blut: Unterarmvene	Kompartiment Blut
2	Abstrich: Gangrän	Kompartiment Wunde
2	BAL	Kompartiment Bronchien
1	ZVK-Spitze	Kompartiment Blut
1	Abstrich: Mundschleimhaut	Kompartiment Nasopharynx
1	Punktat: Pleura	Kompartiment Thorax
1	Magensaft	Kompartiment Intestinum
1	Stuhl	Kompartiment Intestinum
1	Mageninhalt	Kompartiment Intestinum
1	Robinsondrainage	Kompartiment Wunde
1	Aszites	Kompartiment Abdomen
1	Abstrich: Anus praeter	Kompartiment Intestinum
1	Spitze Schleusenspitze	Kompartiment Blut
1	Trachealtubus	Kompartiment Trachea
1	Galle	Kompartiment Galle

Häufigkeit	Spezimen-Quelle	Kompartiment
76	Trachealsekret	Kompartiment Trachea
21	Bronchialsekret	Kompartiment Bronchien
17	Drainage	Kompartiment Wunde
14	Abstrich: Wunde	Kompartiment Wunde
14	Abstrich: Nase	Kompartiment Nasopharynx
13	Drainage: Wunde	Kompartiment Wunde
8	Abstrich: Rachen	Kompartiment Nasopharynx
8	Abstrich: Abdomen	Kompartiment Abdomen
6	Abstrich: Peritoneum	Kompartiment Abdomen
6	Abstrich: Abszeß	Kompartiment Abdomen
5	Bauchhöhle	Kompartiment Abdomen
4	T-Drain	Kompartiment Wunde
4	Katheter-Urin	Kompartiment Urogenitaltrakt
3	Abstrich: intraoperativ	Kompartiment Abdomen
2	Abstrich: Vagina	Kompartiment Vagina
2	Drainage: Abdomen	Kompartiment Wunde
2	Blut: Unterarmvene	Kompartiment Blut
2	Abstrich: Gangrän	Kompartiment Wunde
2	BAL	Kompartiment Bronchien
1	ZVK-Spitze	Kompartiment Blut
1	Abstrich: Mundschleimhaut	Kompartiment Nasopharynx
1	Punktat: Pleura	Kompartiment Thorax
1	Magensaft	Kompartiment Intestinum
1	Stuhl	Kompartiment Intestinum
1	Mageninhalt	Kompartiment Intestinum
1	Robinsondrainage	Kompartiment Wunde
1	Aszites	Kompartiment Abdomen
1	Abstrich: Anus praeter	Kompartiment Intestinum
1	Spitze Schleusenspitze	Kompartiment Blut
1	Trachealtubus	Kompartiment Trachea
1	Galle	Kompartiment Galle

Tab. 6 Gruppierung Spezimen-Quellen

Die Gruppierung zu Kompartimenten reduziert die Spezimen-Quellen von 31 auf 11. Die Abbildung 5 gibt das Ergebnis wieder:

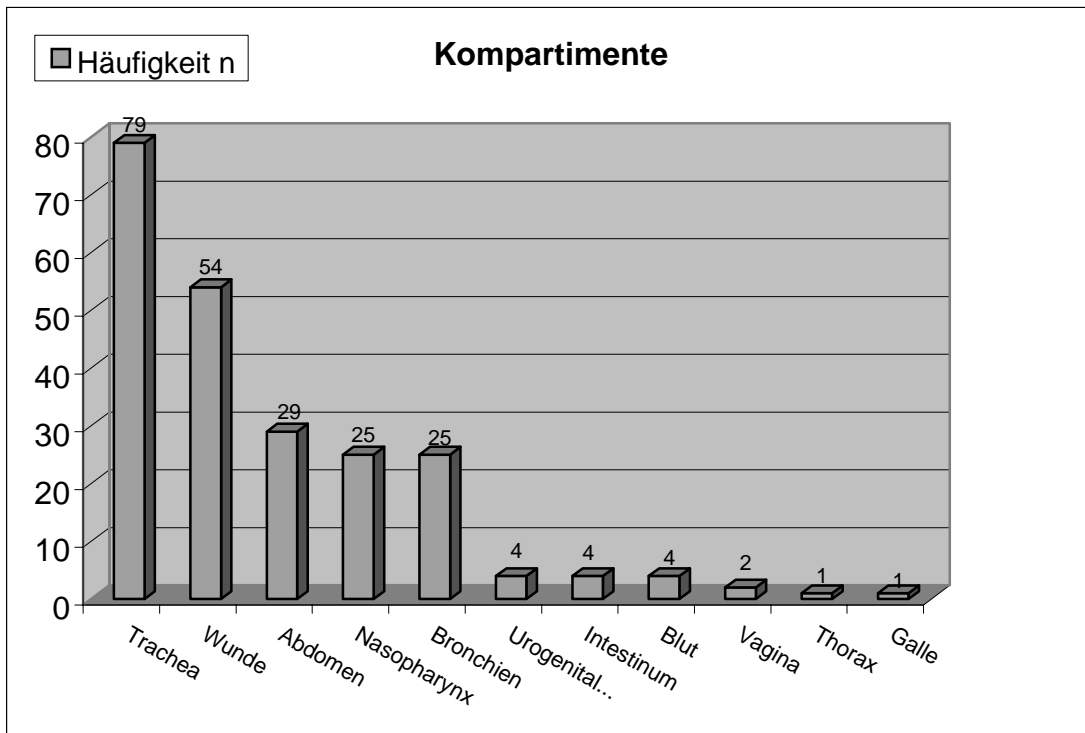


Abb. 5 Häufigkeit der positiven Befunde je Kompartiment



### 3.8 Keimkonzentration

Die systematische Gruppierung der Keimkonzentration erfolgt nach dem Schlüssel in Tabelle 7 in Besiedelungsgrade

<b>Keim-Konzentration</b>	<b>Besiedelungsgrad</b>
kein Wachstum	0
ganz vereinzelt	1
spärlich	1
vereinzelt	1
gering	2
wenig	2
mäßig	3
mäßig viel	3
mäßiges Wachstum	3
vermehrt	3
reichlich	4
reichliches Wachstum	4
viel	4
zahlreich	4
massenhaft	5

<b>Keim-Konzentration</b>	<b>Besiedelungsgrad</b>
kein Wachstum	0
ganz vereinzelt	1
spärlich	1
vereinzelt	1
gering	2
wenig	2
mäßig	3
mäßig viel	3
mäßiges Wachstum	3
vermehrt	3
reichlich	4
reichliches Wachstum	4
viel	4
zahlreich	4
massenhaft	5

Tab. 7 Besiedelungsgrade

Die Häufigkeit der jeweiligen Besiedelungsgrade ist in der nachfolgenden Abbildung 6 dargestellt.

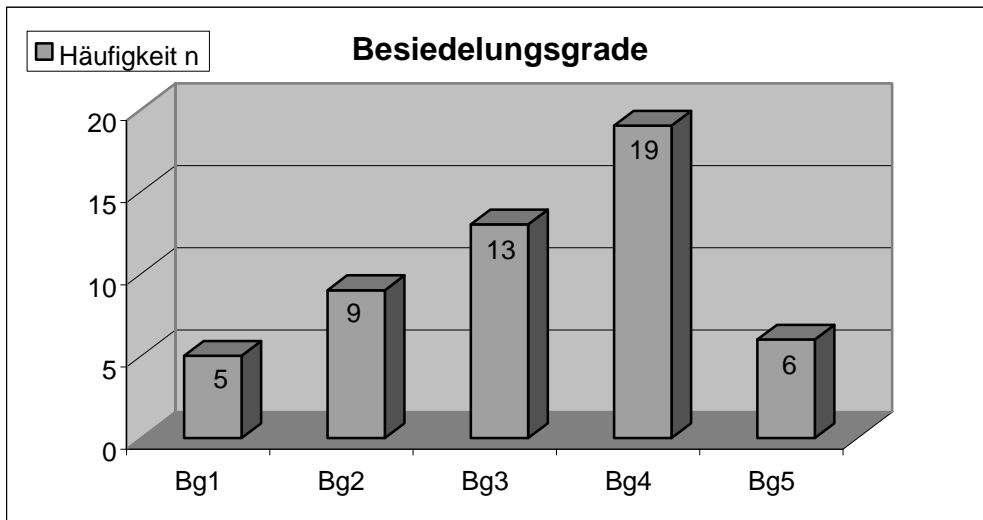


Abb. 6 Häufigkeit der Besiedelungsgrade

Das Ergebnis der Untersuchung der Kompartimente Trachea und Bronchien in Bezug auf die Besiedelungsgrade 4 und 5 ist nachfolgend beschrieben.

Oberhalb des Besiedelungsgrades 3 für das Kompartiment Trachea oder Bronchien finden sich die Ergebnisse wie in Tabelle 8 erkennbar.

Akte	Exitus letalis	Spezimen-Kompartiment	Besiedelungsgrad
3	0	Kompartiment Bronchien	5
4	0	Kompartiment Trachea	5
27	0	Kompartiment Trachea	4
32	1	Kompartiment Bronchien	4
39	1	Kompartiment Trachea	4
42	1	Kompartiment Bronchien	4
48	1	Kompartiment Trachea	4
50	1	Kompartiment Trachea	4
55	1	Kompartiment Trachea	4
64	1	Kompartiment Bronchien	4
70	1	Kompartiment Trachea	5
79	1	Kompartiment Bronchien	4
138	0	Kompartiment Trachea	4
141	0	Kompartiment Bronchien	5

Tab. 8 Besiedelungsgrad > 3

Bei Besiedelung des Kompartiments Trachea oder des Kompartiments Bronchien mit Besiedelungsgrad größer 3 beträgt die Letalität 64,3% (n= 14; Verstorben 9, überlebt 5).

Dagegen beträgt die Letalität bei Besiedelungsgrad kleiner 3 44,4% wie Tabelle 9 zeigt (n=9; Verstorben 4, überlebt 5).

Akte	Exitus letalis	Spezimen-Kompartiment	Besiedelungsgrad
37	0	Kompartiment Trachea	2
47	1	Kompartiment Trachea	2
104	1	Kompartiment Trachea	2
106	0	Kompartiment Trachea	2
123	0	Kompartiment Bronchien	2
126	1	Kompartiment Trachea	1
127	0	Kompartiment Trachea	1
136	0	Kompartiment Trachea	1
161	1	Kompartiment Trachea	2

Tab. 9 Besiedelungsgrad < 3

### 3.9 Spezies

Die Häufigkeit der gefundenen Spezies ist in Tabelle 10 zu sehen.

Spezies	Häufigkeit
Candida albicans	42
Candida glabrata	3
Candida tropicalis	3
Aspergillus fumigatus	1
Candida intermedia	1
Candida lusitaniae	1
Candida valida	1

Spezies	Häufigkeit
Candida albicans	42
Candida glabrata	3
Candida tropicalis	3
Aspergillus fumigatus	1
Candida intermedia	1
Candida lusitaniae	1
Candida valida	1

Tab. 10 gefundene Spezies

### 3.10 Altersverteilung

Die Verteilung der Altersgruppen hinsichtlich der Letalität wird in Tabelle 11 dargestellt.

Altersgruppe	Häufigkeit	Exitus letalis
18 - 30	2	2
31 - 40		
41 - 50	8	4
51 - 60	5	3
61 - 70	18	8
71 - 80	13	8
81 - 90	6	5

Altersgruppe	Häufigkeit	Exitus letalis
18 - 30	2	2
31 - 40		
41 - 50	8	4
51 - 60	5	3
61 - 70	18	8
71 - 80	13	8
81 - 90	6	5

Tab. 11 Altersverteilung und Letalität

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse denen anderer Arbeiten auf dem Gebiet der Pilzbesiedelungen bei chirurgischen Patienten gegenüber gestellt.

### 4.1 Methodenkritik

Die vorliegende Arbeit erreicht nach Klassifikation der Evidenzbasierten Medizin das Evidenzlevel 4. Dies mag die Frage nach der Verwertbarkeit der Ergebnisse dieser retrospektiven Studie berechtigt stellen.

Zur Hypothesenbildung und zum Erkenntnisgewinn ist diese Studie dennoch hoch berechtigt aufgrund folgenden Sachverhalts:

1. eine vergleichbare Datenquelle wie die MEDAN-Datenbank, die für die vorliegende Arbeit eingesetzt wurde, ist bislang nicht verfügbar.
2. es existiert keine vergleichbare Arbeit, die ein Patientenkollektiv untersucht, bei dem die Patienten
  - sich nach abdominalchirurgischer Therapie
  - im Septischen Schock befinden
  - und hinsichtlich unterschiedlicher Besiedelungsgrade untersucht werden.

### 4.2 Spezies

Die häufigsten Erreger dieser Studie waren mit 81% *Candida albicans*. Der Anteil von *Candida glabrata* sowie *Candida tropicalis* betrug jeweils 6% und die Spezies *Aspergillus fumigatus*, *Candida intermedia*, *Candida lusitaniae* und *Candida valida* machten jeweils 1% der gefundenen Erreger aus.

Diese Differenzierung bzw. die prozentuale Verteilung bestätigt nur teilweise die Spektren und Anteile der Spezies in vorangegangenen Arbeiten. Dort fanden sich *Candida albicans* (50%), *C. tropicalis* (25%), *C. parapsilosis* (15%), *C. glabrata* (6%) und *C. lusitaniae* (2%) (Harvey and Myers 1987).

Der Grund für den Unterschied mag darin liegen, dass weltweit seit 1990 vermehrt Fluconazol bei neutropenischen Patienten prophylaktisch eingesetzt wird (Viscoli et al. 1999). So ist die Häufigkeit von *Candida albicans* in der vorliegenden Studie kleiner als bei Harvey und Myers.

Sicherlich sind auch klinikspezifische Aspekte zu berücksichtigen, da die epidemiologischen Bedingungen in den einzelnen Kliniken sehr unterschiedlich sein können. In einigen Kliniken mit

schwerst immunsupprimierten Patienten sind Pilzinfektionen gängige Erkrankungen, während in anderen Kliniken diese Erkrankungen nur sehr selten beobachtet werden, wenn dort nur wenig immunsupprimierte Patienten behandelt werden.

Allerdings ist das Patientengut der vorliegenden Studie aufgrund der eng gewählten Kriterien und dem insgesamt seltenen Fall des septischen Schocks auch sehr speziell. So existieren in der Literatur bis dato keine Studien die ausschließlich Patienten mit septischem Schock abdominaler Ursache auf Pilzbesiedelungen untersuchen.

#### **4.3 Besiedelung und Letalität**

In einer Studie von Pittet (1997) waren *Candida* Spezies die einzigen Erreger, die einen unabhängigen Einfluß auf das Outcome hatten. Dort betrug die Odds ratio für Mortalität 1,84; 95% Konfidenzintervall 1,22 – 2,76;  $P=0,0035$ . Das Design der Studie ist jedoch mit dieser Arbeit schwer vergleichbar, da die Untersuchung dort nur an einem einzigen Studienort durchgeführt wurde. Allerdings sind die Patientenzahlen dort auch um ein vielfaches höher gewesen.

Die Ermittlung des Schweregrades der Erkrankung bei den Patienten der vorliegenden Arbeit anhand von APACHE, SAPS oder TISS ist mit den Daten der MEDAN-Datenbank nicht konsistent erhebbar. Die Originalakten der Studie wurden im Mai 2004 gemäß der Datenschutzbestimmungen des Landes Hessen der Vernichtung zugeführt. Eine nachträgliche Auslesung ist daher nicht mehr möglich.

Die Ergebnisse von Antikörper- und Metabolitenassays zeigen keinen Unterschied zwischen disseminierter und oberflächlicher Candidiasis (Bougnoux et al. 1990). In einer großen europäischen Studie an Intensivstationen zeigten serologische Testmethoden, *Candida* HAT (Hämagglutinationstest), *Candida* IFT (Immunfluoreszenztest) und der *Candida*- Ramco-Antigentest nur sehr geringe Spezifität und waren zur Diagnose invasiver Mykosen ungeeignet (Petri et al. 1997). Außerdem waren Blutkulturen bei 40 bis 60% der Patienten mit gesicherter disseminierter Candidiasis negativ (Pizzo und Walch 1990). Der negative Befund einer *Candida*-Diagnostik in Blutkulturen ist häufig irreführend, da bakterielle Erreger die Anzucht von *Candida* behindern können. Eine Beeinträchtigung des *Candida*-Nachweises ist auch dann zu erwarten, wenn neben der Fungämie auch eine Bakteriämie besteht (Hockey et al. 1982).

Ein sicherer Test zur Unterscheidung von Pilzkolonisation und systemischer Infektion bei kritisch kranken chirurgischen Patienten ist nicht verfügbar (Circiumaru et al. 1999). Das unterstreicht die

Problematik einen Maßstab zu entwickeln, der den Zeitpunkt und die Notwendigkeit der antimykotischen Intervention rechtfertigt.

Die Empfehlung der antimykotischen Therapie bei Candidämie ist in der Literatur regelmäßig zu finden. Ob eine frühe antimykotische Therapie auch zu einem besseren Outcome führt, ist nicht bekannt (Bochud, Glauser und Calandra 2001).

Da von den besiedelten Patienten in der vorliegenden Arbeit 57% verstarben und von den nicht-Besiedelten 50%, kann nicht von einem signifikanten Unterschied gesprochen werden. Eine deutlich größere Fallzahl könnte hier mehr Aufschluß über die Einflußgröße Pilzbesiedlung geben.

#### **4.4 Geschlecht und Letalität**

Es lässt sich aufgrund der geringen Datenmenge die Begrifflichkeit eines Unterschiedes in der Letalität aufgrund des Geschlechts nicht anwenden.. Festzustellen ist lediglich, dass der prozentuale Anteil der verstorbenen Männer die nahezu gleiche Größe hat wie der Anteil der verstorbenen Frauen – obwohl die Anzahl der positiven Befunde bei den Männern über denen der Frauen liegt. Wie schon weiter oben gezeigt, wäre für eine Subgruppenanalyse dieser Art eine erheblich größere Datenmenge bzw. Patientenzahl erforderlich.

#### **4.5 Liegedauer und Letalität**

Aus dem Ergebnis der Untersuchung von Liegedauer und Letalität ist eine Beziehung zwischen diesen beiden Parametern ohne exakte Berechnung der Korrelation nicht abzuleiten. Hingegen nimmt im Patientenkollektiv der gesamten MEDAN-Datenbank (n=382) die Sterblichkeit mit der Liegedauer zu.

Das Absinken der Letalität während der ersten drei Beobachtungszeiträume wiederholt sich annäherungsweise in den letzten drei Zeiträumen wie Abbildung 6 zeigt. Mit der Sterblichkeitsrate des ersten Intervalls ist eine Tendenz ähnlich wie bei Rantala (1993) erkennbar. Dies wirft die Frage auf, ob eine frühzeitig stattgehabte Besiedlung mit einer hohen Letalität assoziiert ist. Zur Beantwortung dieser Fragestellung ist jedoch eine deutlich größere Datenmenge erforderlich.

#### **4.6 Spezimen-Quellen**

Die häufigsten Fundorte von Pilzkeimen sind der obere und untere Respirationstrakt. Mit dieser Erkenntnis besteht Übereinstimmung zur Arbeit von Burchard (1992). Die häufigsten Funde wurden in dieser Arbeit ebenfalls im Sputum (34,6%) gemacht, wohingegen Urin (1,8%) als Fundstelle extrem selten auftrat. Die Häufigkeit an der Wunde (23,7%) scheint eine Bestätigung

dafür zu sein, dass *Candida* an frisch verletzte Oberflächen adhäreren kann (Ghannoum und Abu-Elteen 1990; Calderone 1989; Inone et al. 1988; Deitch 1990).

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit sind von 80 Patienten lediglich 4 mit *Candida*-HAT untersucht worden. Dies kann als Hinweis dafür verstanden werden, dass wie von Petri (1997) erkannt, eine solche Untersuchung in der Praxis keine Bedeutung für Diagnostik und Therapie hat.

#### **4.7 Besiedelungsgrade und Letalität**

Ein Zusammenhang zwischen Besiedelungsgrad und Letalität ist noch von keiner der als relevant identifizierten Arbeiten hypothetisiert worden. Zwar sind Zusammenhänge zwischen Eintrittspforte und Schwere der Erkrankung diskutiert, jedoch ist keine qualitative Aussage über einen Zusammenhang verfügbar (Ghannoum und Abu-Elteen 1990; Calderone 1989; Inone et al. 1988; Deitch 1990).

Bei Apparenz einer Pilzbesiedelung in diesem Stadium des septischen Geschehens ist nicht mehr unterscheidbar, ob es sich um eine Superinfektion durch Pilze handelt, oder um eine dann massive Ausprägung einer vorbestehenden bis dahin inapparenten Besiedelung.

In anderen Arbeiten ist keine Ausführung über den Grad der Besiedlung zu finden. Dort wird jedoch zwischen Candidämie, disseminierte Candidose, chronisch disseminierte Candidiasis und tiefer Organcandidiasis differenziert. Ein Vergleich ist wegen der unterschiedlichen Tiefe der Spezimenquellen hier nicht möglich.

Beim Patientengut der vorliegenden Arbeit steigt die Letalität auf 64,3% sofern die Besiedelung größer ist als Besiedelungsgrad 3, wohingegen unterhalb des Besiedelungsgrades 3 die Letalität bei 44,4% liegt. Wegen der geringen Datenmenge ist hierin jedoch eine Interpretation bezüglich einer Tendenz nicht möglich. Wie Liewelyn und Cohen (2001) beschrieben, ist die invasive mykotische Infektion bei Patienten mit starker Kolonisation sehr viel wahrscheinlicher und das Risiko der Mortalität entsprechend größer.



#### **4.8 Altersverteilung und Letalität**

Die in dieser Arbeit vorgenommene Untersuchung der Altersgruppe und der damit assoziierten Letalität zeigt, dass die Mortalität am größten in der Gruppe der über 80-jährigen ist; die Letalität beträgt hier 83% (n=6).

#### **4.9 Schlussfolgerungen**

Häufigster Vertreter einer Pilzbesiedelung bei Patienten mit septischem Schock abdominaler Ursache ist *Candida albicans*; das am häufigsten betroffene Kompartiment ist der Respirationstrakt. Diese Spezies ist während der vergangenen 20 Jahre vom achten Platz der häufigsten Verursacher einer Mykose auf den vierten Platz vorgerückt.

Die Letalität der Patienten mit Pilzbesiedelung war höher als die der Patienten ohne Pilzbesiedelung. Dennoch lässt sich aus dieser Beobachtung kein im statistischen Sinne gültiger Unterschied ableiten, da die Datenmenge hierfür zu klein ist. Es wurden zwei Intervalle mit jeweils abnehmender Inzidenz beobachtet worden: zwischen 6 und 21 Tagen sowie zwischen 26 und 30 Tagen sank die Letalität mit zunehmender Liegedauer.

Bei der Betrachtung von Letalität und dem Grad der Besiedelung war zu beobachten, dass Patienten mit einem Besiedelungsgrad größer 3 mit einer Häufigkeit von 64,3% verstarben und die Letalität bei Besiedelungsgraden unter 3 bei 44,4% lag.

#### **4.10 Ausblick**

Die vorliegende Studie lässt Fragen offen. Insbesondere ist nicht geklärt, welche Parameter geeignet wären, den Zusammenhang zwischen Pilzbesiedelung und Letalität prognostisch auszuwerten.

Um einen signifikanten Unterschied der Letalität von Patienten mit einer Pilzbesiedelung und Patienten ohne Pilzbesiedelung bei Patienten mit septischem Schock abdominaler Ursache zu erkennen, wäre eine Studie mit deutlich größeren Fallzahlen nötig. Die Rekrutierung von Patienten für eine solche Studie ist nach den Erfahrungen der MEDAN-Sepsis-Studie mit einem erheblichen zeitlichen Aufwand verbunden.

Eine prospektiv angelegte Studie bei der die Erfassung der Daten automatisch erfolgen würde, könnte dazu beitragen die Bedeutung von Pilzbesiedelungen als Einflußgröße auf die Letalität in diesem speziellen Patientengut zu klären.

So könnte daraus beispielsweise mit Hilfe neuronaler Netze die Entwicklung eines Scores angestrebt werden, mit dem eine frühzeitige Diagnose und weiter eine individuelle spezifische Intervention möglich wäre. Insbesondere sollte beantwortet werden, ob die fungale Kolonisation als Indikator des Immunstatus zu verstehen ist.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden 80 Patienten im Zeitraum von 1997 bis 2001 auf Kolonisation mit Mykoseerregern untersucht wobei 52 einen positiven Befund aufwiesen. Das Durchschnittsalter betrug 67,7 Jahre. Das am häufigsten betroffene Kompartiment war der Respirationstrakt (56,6%).

Pilzbesiedelungen erlangen eine zunehmende Bedeutung im Erregerspektrum der mikrobiellen Ursachen einer Sepsis und konsekutiv dem septischen Schock. Die Letalität bei Pilzbesiedelungen im Septischen Schock in der vorliegenden Arbeit beträgt 57,7% (n=30).

Die Inzidenz der Besiedelungen mit *Candida* spp. ist gestiegen; diese sind heute die vierthäufigsten Erreger bei Septikämien. Auch die meisten invasiven Mykosen bei chirurgischen Patienten werden von *Candida* spp. verursacht. Sie sind mit einer Erhöhung der Letalität bei kritisch kranken Patienten assoziiert. In der vorliegenden Arbeit konnte beobachtet werden, dass Patienten mit Besiedelung und Patienten mit hohem Besiedelungsgrad eine höhere Letalität hatten, als Patienten ohne Besiedelung und Patienten mit niedrigem Besiedelungsgrad. Diese Beobachtung lässt jedoch keine statistische Wertung zu, da die Datenmenge hierfür zu klein ist.

Die Therapieoptionen invasiver Mykosen mit Organbefall erstrecken sich in der Regel auf chirurgische und medikamentöse Therapiemaßnahmen. Die Richtlinien zum Management von Mykosen beziehen sich vorwiegend auf neutropenische Patienten, nur wenige Empfehlungen gelten für Pilzbesiedelungen kritisch kranker Patienten nach abdominalchirurgischer Therapie.

Für die Mehrzahl der schweren Pilzinfektionen wird zur Initialtherapie Amphotericin B gefolgt von Fluconazol empfohlen. Bei toxischen Reaktionen auf Amphotericin B werden meist Fluconazol oder Amphotericin B-Lipidpräparate favorisiert. Neuere Studien mit Caspofungin zeigen vielversprechende Therapieoptionen: auch bei Problempatienten mit Neutropenie, bei Patienten mit Candidämie sowie in allen Subgruppenanalysen, z.B. nach Infektionsort, Erreger, vordefinierten Zeitpunkten, war das Echinocandin tendenziell besser wirksam als Amphotericin B. Es musste zudem signifikant seltener wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen abgesetzt werden.

Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie von Pilzbesiedelungen auf der Intensivstation, die Identifizierung des Patienten „at risk“ für disseminierte Candidiasis und daraus folgend der zeitnahe Einsatz adäquater Therapeutika sind validierend, um die Letalität von Patienten im septischen Schock zu senken.

*Schlüsselwörter:* Candida; Mykose; chirurgische Infektion; Septischer Schock, Besiedelungsgrad.

## **Abstract**

With the retrospective study in hand 80 patients have been examined for colonisation by mycosis agents in the time between 1996 to 1999 of which 52 were tested positive. The average age was 67,7 years. The most populated compartment was the respiratory tract (56,6%)

Fungus infections are obtaining an increasing relevance in the spectrum of microbiological causative organisms of sepsis and consecutive of septic shock. Lethality by fungus infections in patients with septic shock was 57,7% (n=30) in the study in hand.

Incidence of infections by *Candida* spp. has increased; nowadays they are the fourth frequent cause of sepsis. Also most of the invasive mycoses in surgical patients are caused by *Candida* spp. They are associated with an increase of lethality of critical ill patients.

With this study it was to find that patients with colonization and patients with a high degree of colonization have had a higher lethality than patients without colonization and patients with a low degree of colonization. However a statistical evaluation of this observation is not valid because of the study's falling number is too small.

In most of the cases with organ affliction the treatment of invasive mycoses includes surgical und drug-based measures. Guidelines for mycoses management are predominantly related to neutropenic patients, less recommendations are applicable for fungus infections critically ill patients after abdominal surgical therapy.

For the majority of the severe fungus infections Amphotericin B is recommended for the initial treatment followed be Fluconazol. In toxic reactions to Amphotericin B a treatment with Fluconazol or Amphotericin B-Lipid drugs is preferred. Newer studies with Caspofungin show more promising therapy options: even in problematic patients with neutropenia, in patients with candidaemia and in all subgroupanalyses, e.g. localization of infection, agent, pre defined point of time, the echinocandine was more effective than Amphotericin B. It also has been significantly more seldom discontinued because of side effects.

A better comprehension of the pathophysiology of fungus infections in the intensive care unit, the identification of the patient „at risk“ for disseminated candidiasis and consequently the promptly intervention with adequate therapeutics are worth to be validated to decrease lethality of patients with septic shock.

*Keywords:* *Candida*; Mycosis; surgical infection; septic shock, degree of colonization.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adamson PC, Rinaldi MG, Pizzo PA, Walsh TJ.  
Amphotericin B in treatment of Candida cholecystitis.  
Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 408-11
2. Akier ME, Vellend H, McNeely DM, et al.  
Use of fluconazole in the treatment of candidal endophthalmitis.  
Clin Infect Dis 1995; 20: 657-64
3. Alexander BD, Perfect JR.  
Antifungal resistance trends towards the year 2000. Implications for therapy and new approaches.  
Drugs 1997; 54: 657-78
4. Alexander JW, Ogle CK, Stinnett JD, et al.  
A sequential, prospective analysis of immunologic abnormalities and infection following severe thermal injury.  
Ann Surg 1978; 188: 809-16
5. Aloia T, Solomkin J, Fink AS, et al.  
Candida in pancreatic infection: a clinical experience.  
Am Surg 1994; 60: 793-6
6. Anaissie EJ, White M, Uzun O, et al.  
Amphotericin B lipid complex (ABLC) versus amphotericin B (AMB) for treatment of hematogenous and invasive candidiasis: a prospective, randomized, multicenter trial.  
In: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco Washington DC: American Society for Microbiology 1995
7. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun Ö, et al.  
Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia.  
Am J Med 1998; 104: 238-45
8. Arlt B, et al.  
Ein Internet-basiertes Informations- und Alarmsystem für den septischen Schock abdominaler Ursache. Telematik im Gesundheitswesen - Preisgekrönte Arbeiten des

BKK-Innovationspreises Gesundheit 2002.

Mabuse-Verlag, 2003; ISBN 3-935964-25-0

9. Ascioglou S, Rex JH, de Pauw B, et al.  
Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus.  
Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14
10. Bailey JW, Sasa E, Brass C, et al.  
Diagnosis of systemic candidiasis by latex agglutination for serum antigen.  
J Clin Microbiol 1985; 21: 749-52
11. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al.  
Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System.  
Am J Med 1991; 91: 86-89
12. Baran J, Klauber E, Barczak J, et al.  
Trends in antifungal susceptibility among *Candida* sp. urinary isolates from 1994 and 1998.  
J Clin Microbiol 2000; 38: 870-1
13. Bayer AS, Blumenkrantz MJ, Montgomerie JZ, et al.  
*Candida* peritonitis. Report of 22 cases and review of the english literature.  
Am J Med 1976; 61: 832-40
14. Beck-Sague C, Jarvis WR.  
Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States; 1980-1990. National Nosocomial Infection Surveillance System.  
J Infect Dis 1993; 167: 1247-51
15. Berbari EF, Cockerill FR 3rd, Steckelberg JM.  
Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms.  
Mayo Clin Proc. 1997; 72: 532-42
16. Berenguer J, Buck M, Witebsky F.  
Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis.

- Disseminated versus single-organ infection.  
Diagn Microbiol Infect Dis 1993; 17: 103-9
17. Berger M, Smith E, Holm HH, et al.  
Utility of ultrasound in the differential diagnosis of acute cholecystitis.  
Arch Surg 1977; 112: 273-5
  18. Bjercknes R, Vindenes H, Pitkanen J, et al.  
Altered polymorphonuclear neutrophilic granulocyte functions in patients with large burns.  
J Trauma 1989; 29: 847-55
  19. Blinkhorn RJ, Adelstein D, Spagnuolo PJ.  
Emergence of a new opportunistic pathogen, *Candida lusitanae*.  
J Clin Microbiol. 1989; 27: 236-40
  20. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM.  
Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The national Epidemiology of Mycosis survey.  
Clin Infect Dis 2001; 33: 177-86
  21. Bochud PY, Glauser MP, Calandra T.  
Antibiotics in sepsis.  
Intensive Care Med 2001; 27: 33-48
  22. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B et al., Debouverie M, Audibert G, Larcan A.  
Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone.  
Crit Care Med 1998; 26: 645-50
  23. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP.  
Sepsis syndrome: A valid clinical entity.  
Crit Care Med 1989; 17: 389-93
  24. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, et al.  
American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of

innovative therapies in sepsis.

Crit Care Med 1992; 20: 864-75

25. Bougnoux ME, Hill C, Moissenet D, et al.  
Comparison of antibody, antigen, and metabolite assays for hospitalized patients with disseminated or peripheral candidiasis.  
J Clin Microbiol 1990; 28: 905-9
26. Bradley JA, Hamilton DN, Brown MW, et al.  
Cellular defense in critically ill surgical patients.  
Crit Care Med 1984; 12: 565-70
27. Briegel J, Forst H, Haller M et al., Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, et al.  
Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study.  
Crit Care Med 1999; 27: 723–32
28. Bross J, Talbot GH, Maislin G, et al.  
Risk factors for nosocomial candidemia: a casecontrol study in adults without leukemia.  
Am J Med 1989; 87: 614-20
29. Burchard KW, Minor LB, Slotman GJ, et al.  
Fungal sepsis in surgical patients.  
Arch Surg 1983; 118: 217-21
30. Burchard KW.  
Fungal sepsis.  
Infect Dis Clin North Am 1992; 6: 677-92
31. Cabezudo I, Pfaller M, Gerarden T, et al.  
Value of the Cand-Tec antigen assay in the diagnosis and therapy of systemic candidiasis in high-risk patients.  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8: 770-7
32. Calderone RA.  
Host parasite relationships in candidiasis.  
Mycoses 1989; 32: 12-17



33. Calderone RA, Fonzi WA.  
Virulence factors of *Candida albicans*.  
*Trends in Microbiology* 2001; 9: 327-35
34. Carlet J.  
Immunological therapy in sepsis: currently available.  
*Intensive Care Med* 2001; 27: 93-103.
35. Casey L.  
Immunologic response to infection and its role in septic shock.  
*Crit Care Clin* 2000; 16: 193-213.
36. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J.  
A prospective study of fever in the intensive care unit.  
*Intensive Care Med.* 1999; 25: 668-73.
37. Codish SD, Sheridan ID, Monaco AP.  
Mycotic wound infection. A new challenge of the surgeon.  
*Arch Surg* 1979; 114: 831-35
38. Cohen J.  
The immunopathogenesis of sepsis.  
*Nature* 2002; 420; 885-91
39. Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ.  
The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside.  
*Clin Infect Dis* 1996; 22: 73-88
40. Cone JB, Bradsher R, Golladay S.  
Atypical surgical infections.  
*Am J Surg* 1988; 156: 522-23
41. Craven DE, Steger KA.  
Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996.  
*Semin Respir Infect.* 1996; 11: 32-53

42. D'Amelio LF, Wagner B, Azimuddin S, et al.  
Antibiotic patterns associated with fungal colonization in critically ill surgical patients.  
Am J Surg 1995; 61: 1049-53
43. Dean DA, Burchard KW.  
Fungal infection in surgical patients.  
Am J Surg 1996; 171: 374-82
44. Dean DA, Burchard KW.  
Surgical perspective on invasive Candida infections.  
World J Surg 1998; 22: 127-34
45. Deitch EA.  
The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure.  
Arch Surg 1990; 125: 403-4
46. Dellinger RP.  
Cardiovascular management of septic shock.  
Crit Care Med 2003; 31: 946-55.
47. DeLozier JB, Stratton CW, Potts JR.  
Rapid diagnosis of Candida sepsis in surgical patients.  
Am Surg 1987; 53: 600-2
48. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, et al.  
Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study.  
J Clin Microbiol 2002; 40: 1298-302
49. Dunn DL.  
Diagnosis and treatment of opportunistic infections in immunocompromised surgical patients.  
Am Surg 2000; 66: 117-25
50. Dyess DL, Garrison RN, Fry DE.  
Candida sepsis. Implications of polymicrobial bloodborne infection.  
Arch Surg 1985; 120: 345-8

51. Edwards JE, Foos RY, Montgomery JZ, et al.  
Ocular manifestations of Candida septicemia: review of seventy-six cases of hematogenous Candida endophthalmitis.  
Medicine (Baltimore) 1974; 53: 47-75
52. Edwards JE, Filler SG.  
Current strategies for treating invasive candidiasis : emphasis on infections in nonneutropenic patients.  
Clin Infect Dis 1992; 14: 106-13
53. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al.  
Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients.  
Crit Care Med 1999; 27: 1066-72
54. Eisenberg ES, Leviton I, Soeiro R.  
Fungal peritonitis in patients receiving peritoneal dialysis: experience with 11 patients and review of the literature.  
Rev Infect Dis 1986; 8: 309-21
55. Eubanks PJ, De Virgili C, Klein S, et al.  
Candida sepsis in surgical patients.  
Am J Surg 1993; 166: 617-20
56. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD.  
Candida glabrata: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to C. albicans.  
Clin Microbiol Rev 1999; 12: 80-96
57. Filler SG, Ibe BO, Ibrahim AS, et al.  
Mechanisms by which Candida albicans induces endothelial cell prostaglandin synthesis.  
Infect Immun 1994; 62: 1064-9
58. Filler SG, Swerdloff JN, Hobbs C, et al.  
Penetration and damage of endothelial cells by candida albicans.  
Infect Immun 1995; 63: 976-83

59. Filler SG, Pfunder AS, Spellberg BJ.  
Candida albicans stimulates cytokine production and leukocyte adhesion molecule expression by endothelial cells.  
Infect Immun 1996; 64: 2609-17
60. Fisher MA, Shen SH, Haddad J, et al.  
Comparison of in vivo activity of fluconazole with that of amphotericin B against Candida tropicalis, Candida glabrata, and Candida krusei.  
Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 1443-6
61. Fong IW, Cheng PC, Hinton NA.  
Fungicidal effect of amphotericin B in urine: in vitro study to assess feasibility of bladder washout for localization of site of candiduria.  
Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1856-9
62. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, et al.  
Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality.  
Clin Infect Dis 1992; 15: 414-21
63. Fratti RA, Ghannoum MA, Edwards JE, et al.  
Gamma interferon protects endothelial cells from damage by Candida albicans by inhibiting endothelial cell phagocytosis.  
Infect Immun 1996; 64: 4714-8
64. Gaines JD, Remington JS.  
Disseminated candidiasis in the surgical patient.  
Surgery 1972; 72: 730-6
65. Geha DJ, Roberts GT.  
Laboratory detection of fungemia.  
Clin Lab Med 1994; 14: 83- 97
66. Geldner G, Ruhnke M, Lepper P, et al.  
Invasive Candida Infection in surgical patients: a valid clinical entity.  
Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2000; 35: 744-9

67. Ghannoum MA, Abu-Elteen KH.  
Pathogenicity determinants of *Candida*.  
*Mycoses* 1990; 33: 265-82
68. Ghannoum MA, Okogbule-Wonodi I, Bhat N, et al.  
Antifungal susceptibility of voriconazole (UK-109,496), fluconazole and amphotericin B against hematogenous *Candida krusei* infection in neutropenic guinea pig model.  
*J Chemother* 1999; 11: 34-9
69. Giamarellou H, Antoniadou A.  
Epidemiology, diagnosis, and therapy of fungal infections in surgery.  
*Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 558-64
70. Goldie SJ, Kiernan-Tridle L, Torres C, et al.  
Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes.  
*Am J Kidney Dis* 1996; 28: 86-91
71. Guinet R, Chanas J, Goullier A, et al.  
Fatal septicemia due to amphotericin B-resistant *Candida lusitanae*.  
*J Clin Microbiol* 1983; 18: 443-4
72. Hamory BH, Wenzel RP.  
Hospital-associated candiduria: predisposing factors and review of the literature.  
*J Urol* 1978; 120: 444-8
73. Harvey RL, Myers JP.  
Nosocomial fungemia in a large community teaching hospital.  
*Arch Intern Med* 1987; 147: 2117-20
74. Hickey WF, Sommerville LH, Schoen FJ.  
Disseminated *Candida glabrata*: report of a uniquely severe infection and a literature review.  
*Am J Clin Pathol* 1983; 80: 724-7
75. Hockey LJ, Fujita NK, Gibbson TR, et al.  
Detection of fungemia obscured by concomitant bacteremia: In vitro and in vivo studies.  
*J Clin Microbiol* 1982; 16: 1080-85

76. Holzheimer RG, Quoika P, Pätzmann D, et al.  
Nosocomial infections in general surgery: surveillance report from a German university clinic.  
Infection 1990; 18: 219-25
77. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al.  
1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever.  
Clin Infect Dis 1997; 25: 551-73
78. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al.  
The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting.  
Chest 2000; 118: 146-55
79. Ikeda K, Yamashita J, Fujisawa H, et al.  
Cerebral granuloma and meningitis caused by *Candida albicans*: useful monitoring of mannan antigen in cerebrospinal fluid.  
Neurosurgery 1990; 26: 860-3
80. Inone S, Wirman JA, Alexander JW, et al.  
*Candida albicans* translocation across the gut mucosa following burn injury.  
J Surg Res 1988; 44 : 479-92
81. Jacobs IG, Skidmore FA, Freeman K, et al.  
Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients.  
Clin Infect Dis 1996; 22: 30-5
82. Jones JM.  
Laboratory diagnosis of invasive candidiasis.  
Clin Microbiol Rev 1990; 3: 32-45.
83. Kirkpatrick CH.  
Host factors in defense against fungal infections.  
Am J Med 1984; 77: 1-12

84. Kozinn PJ, Taschdjian CL, Kodosi BE, et al.  
Diagnosis of systemic or visceral candidosis.  
Can Med Assoc J 1982; 126: 1386-90
85. Kusne S, Dummer JS, Singh N, et al.  
Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases.  
Medicine (Baltimore) 1988; 67: 132-43
86. Krause W, Matheis H, Wulf K.  
Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*.  
Lancet. 1969; 22: 598-9.
87. Landry DW, Oliver JA.  
The Pathogenesis of Vasodilatory Shock.  
N Engl J Med 2001; 345: 588-95
88. Lee JK, Peters D, Obias AA, et al.  
Activity of voriconazole against *Candida albicans* and *Candida krusei* isolated since 1984.  
Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 205-9
89. Leu HS, Huang CT.  
Clearance of funguria with short-course of antifungal regimens: a prospective, randomized, controlled study.  
Clin Infect Dis 1995; 20: 1152-7
90. Levi M, Cate HT.  
Disseminated intravascular coagulation.  
N Engl J Med 1999; 341: 586-92.
91. Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal S, Vincent JL, Ramsay G.  
2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.  
Crit Care Med 2003; 31: 1250-6
92. Liewelyn M, Cohen J.  
Diagnosis of infection in sepsis.  
Intensive Care Med 2001; 27: 10-32

93. Maid DG, Stolz SM, Wheeler S, et al.  
Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter.  
*Ann Intern Med* 1997; 127: 257- 66
94. Marr KA, White TC, van Burk JAH, et al.  
Development of fluconazole resistance in *Candida albicans* causing disseminated infection in a patient undergoing bone marrow transplantation.  
*Clin Infect Dis* 1997; 25: 908-10
95. Marshall JC, Christou KV, Meakins JL.  
The gastrointestinal tract. The “undrained abscess” of multiple organ failure.  
*Ann Surg* 1993; 218: 111-19
96. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL.  
Immunomodulation by altered gastrointestinal tract flora. The effects of orally administered, killed *Staphylococcus epidermidis*, *Candida*, and *Pseudomonas* on systemic immune response.  
*Arch Surg* 1988; 123: 1465-9
97. Martin GS, Bernard GR.  
Airway and lung in sepsis.  
*Intensive Care Med* 2001; 27: 63-79
98. Martinez-Suarez JV, Rodriguez-Tudela JL.  
Patterns of in vitro activity of itraconazole and imidazole antifungal agents against *Candida albicans* with decreased susceptibility to fluconazole from Spain.  
*Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1512-6
99. Matot I, Sprung CL.  
Definition of sepsis.  
*Intensive Care Med* 2001; 27: 3-9
100. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group.



Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis.

N Engl J Med 2002; 347: 2020-9

101. McLoughlin GA, Wu AV, Saporoschetz I, et al.  
Correlation between energy and a circulating immunosuppressive factor following major surgical trauma.  
Ann Surg 1979; 190: 297-304
102. Myers BR, Lieberman TW, Ferry AP.  
Candida endophthalmitis complicating candidemia.  
Ann Intern Med 1973; 79: 647-53
103. Nassoura Z, Ivartury RR, Simon RJ, et al.  
Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: the role of fluconazole therapy.  
J Trauma 1993; 35: 290-5
104. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC.  
Tertiary peritonitis: Clinical features of a complex nosocomial infection.  
World J Surg 1998; 22: 158-63
105. Noskin GA, Pietrelli L, Coffey G, et al.  
Amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of candidemia in immunocompromised patients.  
Clin Infect Dis 1998; 26: 461-7
106. Paetz J, Erz K, Arlt B, Hanisch E.  
Die MEDAN-Datenbank: Patienten mit septischem Schock abdominaler Ursache.  
Zentralblatt für Chirurgie 2003; 128: 298 - 303
107. Perez J, Dellinger.  
RP Other supportive therapies in sepsis.  
Intensive Care Med. 2001; 27: 116-27
108. Petri MG, König J, Moecke HP, et al.  
Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients.  
Intensive Care Med 1997; 23: 317-25

109. Pfaller MA, Cabezudo I, Buschelman B, et al.  
Value of the Hybritech ICON Candida Assay in the diagnosis of invasive candidiasis in high-risk patients.  
*Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 16: 53-60
110. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, et al.  
International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program.  
*J Clin Microbiol* 2001; 39: 3254-9
111. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, et al.  
Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. Isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000.  
*J Clin Microbiol* 2002; 40: 852-6
112. Phillips P, Shafran S, Garber G, et al.  
Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in nonneutropenic patients.  
*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 337-45
113. Pittet D, Monod M, Suter PM, et al.  
Candida colonization and subsequent in critically ill surgical patients.  
*Ann Surg* 1994; 220: 751-8
114. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP  
Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model.  
*Clin Infect Dis.* 1997; 24: 1068-78.
115. Pizzo PA, Walsh TJ.  
Fungal infections in the pediatric cancer patients.  
*Semin Oncol* 1990; 17: 6-9

116. Podzorski RP, Herron MJ, Fast DJ, et al.  
Pathogenesis of candidiasis. Immunosuppression by cell wall mannan catabolites.  
Arch Surg 1989; 124: 1290-4
117. Powderly WG, Kobayashi GS, Herzig GP, et al.  
Amphotericin B-resistant yeast infection in several immunocompromised patients.  
Am J Med 1988; 84: 826-32
118. Rantala A, Niinikoski J, Lehtonen OP.  
Early Candida isolations in febrile patients after abdominal surgery.  
Scand J Infect Dis 1993; 25: 479-85
119. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al.  
A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia.  
N Engl J Med 1994; 331: 1325-30
120. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al.  
Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro - in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole and Candida infections.  
Clin Infect Dis 1997; 24: 235-47
121. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al.  
Practice guidelines for the treatment of candidiasis.  
Clin Infect Dis 2000; 30: 662-78
122. Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL.  
Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit.  
Can J Surg 1986; 29: 247-50
123. Rutledge R, Mandel SR, Wild RE.  
Candida species. Insignificant contaminant or pathogenic species.  
Am Surg 1986; 52: 299-302
124. Samonis G, Gikas A, Toloudis P, et al.  
Prospective study of the impact of broad-spectrum antibiotics on the yeast flora of the

human gut.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 665-7

125. Sawyer RG, Rosenlof LK, Adams RB, et al.  
Peritonitis into the 1990s: changing pathogens and changing strategies in the critically ill.  
Am Surg 1992; 58: 82-7
126. Schottmüller H.  
Wesen und Behandlung der Sepsis.  
Inn Med 1914; 31: 257
127. Scovill WA, Saba TM.  
Humoral recognition deficiency in the etiology of reticuloendothelial depression induced  
by surgery.  
Ann Surg 1973; 178: 59-64
128. Slotman GJ, Shapiro E, Moffa SM.  
Fungal sepsis: multisite colonization versus fungemia.  
Am Surg 1994; 60: 107-13
129. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al.  
Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo.  
Clin Infect Dis 2000; 30: 19-24
130. Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, et al.  
The role of Candida in intraperitoneal infections.  
Surgery 1980; 88: 524-30
131. Solomkin JS, Flohr A, Simmons RL.  
Candida infections in surgical patients.  
Dose requirements and toxicity of Amphotericin B.  
Ann Surg 1982; 195: 177-85
132. Stone HH, Kolb LD, Currie CA, et al.  
Candida sepsis: pathogenesis and principles of treatments.  
Ann Surg 1974; 179: 697-711

133. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, et al.  
Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome.  
Ann Intern Med 1988; 108: 88-100
134. Vincent JL.  
Hemodynamic support in septic shock.  
Intensive Care Med 2001; 27: 80-92
135. Vindenes H, Bjercknes R.  
The frequency of bacteremia and fungemia following wound cleaning and excision in patients with large burns.  
J Trauma 1993; 35: 742-9
136. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, Doyen C, Lebeau B, Spence D, Krcmery V, De Pauw B, Meunier F.  
Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).  
Clin Infect Dis. 1999; 28: 1071-9
137. Wade S, Büssow M, Hanisch E.  
Epidemiologie von SIRS, Sepsis und septischem Schock bei chirurgischen Intensivpatienten.  
Chirurg 1998; 69: 648-55
138. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al.  
Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infection: analysis of safety and efficacy in 556 cases.  
Clin Infect Dis 1998; 26: 1383-96
139. Wanger A, Mills K, Nelson PW, et al.  
Comparison of Etest and National Committee for Clinical Laboratory Standards broth macrodilution method for antifungal susceptibility testing: enhanced ability to detect amphotericin B-resistant Candida isolates.  
Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2520-2

140. Wenzel RP.  
Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality.  
Clin Infect Dis 1995; 20: 1531-34
141. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al.  
Hospital acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay.  
Arch Intern Med 1988; 148: 2642-5
142. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al.  
Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study.  
Arch Intern Med 1989; 149: 2349-53
143. Wheeler AP, Bernard GR.  
Treating patients with severe sepsis.  
N Engl J Med. 1999; 21; 340: 207-14
144. Wise GJ, Silver DA.  
Fungal infections of the genitourinary system.  
J Urol 1993; 149: 1377-88
145. Woske HJ, Roding T, Schulz I, Lode H.  
Ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit: epidemiology, etiology  
and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling.  
Crit Care. 2001; 5: 167-73.
146. Wright WL, Wenzel RP.  
Nosocomial Candida. Epidemiology, transmission, and prevention. Infect Dis Clin North.  
Am 1997; 11: 411-25

## **7 Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. E. Hanisch für die Überlassung des Themas, die vielen wertvollen Anregungen und die jederzeit aufmerksame Betreuung.

Herrn PD Dr. R. Brause danke ich für die Motivation und die immer wieder erneuerte Forderung nach dem Fortschritt der Dissertation.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. W. O. Bechstein für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik danken.

Vielen herzlichen Dank widme ich meiner Frau Yvonne, die mich jederzeit mit konstruktiver Kritik unterstützt hat.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Unterstützung des MEDAN-Projektes.

Ich danke allen Fremdkliniken und Labors, die die Durchführung dieser Arbeit durch die Zusendung der erforderlichen Akten und die bereitwillige Auskunft bei offenen Fragen erst möglich gemacht haben.

Herrn Dr. J. Paetz danke ich für die wertvollen Anregungen und sein Engagement.

Herrn Dipl. Inf. B. Arlt danke ich für die Bereitstellung der Datenbank-Tools und die technische Unterstützung.

Dr. E. Reitsamer danke ich für seine stete Bereitschaft mit Kritik und Anregungen zur Entwicklung dieser Arbeit beigetragen zu haben.

## 8 Lebenslauf

Name Klaus Finzler  
Anschrift Röderbergweg 223a  
60385 Frankfurt am Main

Geburtsdatum 29.01.1971  
Geburtsort Koblenz  
Familienstand verheiratet, 1 Kind  
Staatsangehörigkeit deutsch

### Schulbildung

07/95 – 07/98 Vorbereitung auf die Allgemeine Hochschulreife im Fernstudium bei AKAD, Stuttgart.  
Abiturprüfung am Friedrich-Dessauer-Gymnasium, Frankfurt  
Abschluss: Abitur

1981 - 1986 Albert-Schweitzer-Hauptschule auf dem Asterstein, Koblenz

1977 - 1981 Grundschule Koblenz-Ehrenbreitstein

### Studium

05/05 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

03/04 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

08/02 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

03/01 Ärztliche Vorprüfung

04/99 – 04/05 Studium der Humanmedizin  
J.W. Goethe-Universität, Frankfurt am Main

### Berufliche Tätigkeit

07/05 – dato Weiterbildung Innere Medizin  
Medizinische Klinik II  
Chefärztin Prof. Dr. med. Elke Jäger  
Krankenhaus Nordwest GmbH  
Frankfurt am Main

01/00 – 07/05 Mitarbeit am MEDAN-Projekt der Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie  
Projektleitung Prof. Dr. med. Dr. med. dent Ernst Hanisch



Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

- 01/99 – 03/99      Praktikum in der Krankenpflege bei  
Bethanien-Krankenhaus Prüfling, Frankfurt am Main
- 01/99 – 04/00      Freistellung vom Dienst in der Bundeswehr zur  
Durchführung des Studiums der Humanmedizin  
im Rahmen der zivilen Berufsförderung
- 04/95 – 12/98      Soldat der Bundeswehr  
Redaktionsfeldwebel  
Presse- und Informationszentrum des  
Heeresführungskommandos, Koblenz
- 08/94 – 03/95      Vorbereitung auf die Allgemeine Hochschulreife  
im Fernstudium zu Hause in Vollzeit,  
Bildungsträger: AKAD, Akademikergesellschaft Stuttgart
- 07/94 – 08/94      Redaktionspraktikum  
Rhein-Zeitung Koblenz
- 07/90 – 06/94      Soldat der Bundeswehr  
- Ausbilder der Panzertruppe  
- Jäger- und Erkundungsunteroffizier  
- Redaktionsunteroffizier  
Koblenz
- 05/90 – 06/90      Aushilfe im Dentallabor Joachim Kaufung,  
Koblenz
- 04/90              Aushilfe bei Scania Deutschland GmbH, Koblenz
- 03/90              Unterstützung im mütterlichen Pensionsbetrieb
- 08/89 – 02/90      Aushilfe bei Stabilus GmbH, Koblenz
- 08/86 – 06/89      Handwerksausbildung zum Fleischer bei  
Fa. Karl-Heinz Schüller, Koblenz,  
Abschluss: Gesellenprüfung vor der  
Handwerkskammer zu Koblenz

Frankfurt, 30.01.2006



## Anhang

### Datenkatalog der MEDAN-Datenbank

Gruppe	Parameter	Datentyp	Einheit / Klassenwert
<b>Stammdaten</b>	Alter	numerisch	[a]
	Größe	numerisch	[m]
	Gewicht	numerisch	[kg]
	Geschlecht	Klasse	"m" / "w"
	Exitus letalis	logisch	ja / nein
	Aufnahmedatum	Datum	TT.MM.JJJJ
	Entlassungsdatum	Datum	TT.MM.JJJJ
	Therapia Minima	Datum	TT.MM.JJJJ
<b>Diagnosen</b>	Hauptdiagnose	Klasse	ICD10
	Weitere Diagnosen	Klasse	Diabetes mellitus Akute Herzerkrankung: Herzinfarkt Akute Herzerkrankung: Rhythmusstörung Akute Herzerkrankung: akute Herzinsuffizienz Akute Herzerkrankung: sonstige Chronische Herzerkrankung: Herzinsuffizienz Chronische Herzerkrankung: KHK Chronische Herzerkrankung: Hypertonus Chronische Herzerkrankung: Rhythmusstörungen Chronische Herzerkrankung: sonstige Akutes Nierenversagen Chronische Nierenerkrankung: Dialyse Chronische Nierenerkrankung: komp. Niereninsuffizienz Chronische Nierenerkrankung: sonstige Akute Lungenerkrankung: ARDS Akute Lungenerkrankung: Pneumonie Akute Lungenerkrankung: sonstige Chronische Lungenerkrankung: Emphysem Chronische Lungenerkrankung: Asthma Chronische Lungenerkrankung: COPD Chronische Lungenerkrankung: sonstige  Chronische Lebererkrankung Pankreatitis: akut Pankreatitis: chronisch Immunsuppression: Leukämie Immunsuppression: Lymphom Immunsuppression: Bestrahlung Immunsuppression: Z.n. Chemotherapie Immunsuppression: sonstige HIT
<b>Operationen / Maßnahmen</b>		Klasse	OP301
<b>Kreislaufmonitoring</b>	Herzfrequenz	numerisch	[1/min]

<b>Blutbildmonitoring</b>	Blutdruck, systolisch	numerisch	[mmHg]	
	Blutdruck, diastolisch	numerisch	[mmHg]	
	Blutdruck, mittlerer	numerisch	[mmHg]	
	Temperatur	numerisch	[°C]	
	Leukozyten	numerisch	[x1000/ $\mu$ l]	
	Erythrozyten	numerisch	[x10000/ $\mu$ l]	
	Hämoglobin	numerisch	[g/dl]	
	Hämatokrit	numerisch	[%]	
<b>Gerinnungsstatus</b>	Thrombozyten	numerisch	[x1000/ $\mu$ l]	
	TPZ	numerisch	[%]	
	PTT	numerisch	[s]	
	TZ	numerisch	[s]	
	AT3	numerisch	[%]	
<b>Elektrolyte</b>	Fibrinogen	numerisch	[mg/dl]	
	Natrium/Serum	numerisch	[mmol/l]	
	Kalium/Serum	numerisch	[mmol/l]	
	Calcium/Serum	numerisch	[mmol/l]	
	Chlorid/Serum	numerisch	[mmol/l]	
	Kreatinin/Serum	numerisch	[mg/dl]	
	Harnstoff	numerisch	[mg/dl]	
<b>Blutgasstatus</b>	Harnsäure	numerisch	[mg/dl]	
	pH	numerisch		
	pO <sub>2</sub> arteriell	numerisch	[mmHg]	
	pCO <sub>2</sub> arteriell	numerisch	[mmHg]	
	Base Excess	numerisch		
	Bicarbonat	numerisch	[mmol]	
	O <sub>2</sub> -Sättigung	numerisch	[%]	
<b>Weitere Parameter</b>	ZVD	numerisch	[mmHg]	
	PCWP	numerisch	[mmHg]	
	GOT (ASAT)	numerisch	[U/l]	
	GPT (ALAT)	numerisch	[U/l]	
	GGT	numerisch	[U/l]	
	Alkalische Phosphatase	numerisch	[U/l]	
	Bilirubin gesamt	numerisch	[mg/dl]	
	LDH	numerisch	[U/l]	
	Cholesterin	numerisch	[mg/dl]	
	Triglyceride	numerisch	[mg/dl]	
	Albumin	numerisch	[g/dl]	
	Gesamtprotein	numerisch	[g/dl]	
	CRP	numerisch	[mg/l]	
	Eisen	numerisch	[ $\mu$ g/dl]	
	Blutzucker	numerisch	[mg/dl]	
	Lungeninfiltration	Klasse	"kein Infiltrat" / "einseitig" / "beidseitig"	
	Urinmenge	numerisch	[ml]	
	<b>Medikamentöse Therapie</b>	Analgetika	Klasse	PDK
				Antirheumatika / COX-Hemmer
				Opioide
Antiarrhythmika		logisch	ja / nein	
Antibiotika		Klasse	Nitroimidazol	
			Penicilline	
			Cephalosporine	
			Carbapeneme	
			$\beta$ -Laktamase-Inhibitoren	
			Aminoglykoside	

			Chinolone / Gyrase-Hemmer
			Makrolide & Lincosamide
			Glykopeptide
			Sulfonamide & Diaminopyrimidine
Antihypertonika	logisch	ja / nein	
Antihypotonika	logisch	ja / nein	
Antikoagulation	Klasse	Heparin	
			Marcumar
			ASS
			Orgaran, Refludan
			sonstiges
Antimykotika	logisch	ja / nein	
Antipyretika	logisch	ja / nein	
THAM / Tris	numerisch	[ml]	
Natriumbicarbonat	numerisch	[ml]	
Broncholyse	logisch	ja / nein	
Diuretika	Klasse	Osmotische Diuretika	
			Benzothiadiazin-Derivate
			Aldosteron-Antagonisten
			sonstiges
Schleifendiuretika	numerisch	[mg]	
Immunglobuline / Polyglobuline	logisch	ja / nein	
Pentaglobin	numerisch	[ml]	
Immunsuppression (Corticoide)	logisch	ja / nein	
Kristalloide	numerisch	[ml]	
Kolloide	numerisch	[ml]	

Gruppe	Parameter	Datentyp	Einheit / Klassenwert
<b>Stammdaten</b>	Alter	numerisch	[a]
	Größe	numerisch	[m]
	Gewicht	numerisch	[kg]
	Geschlecht	Klasse	"m" / "w"
	Exitus letalis	logisch	ja / nein
	Aufnahmedatum	Datum	TT.MM.JJJJ
	Entlassungsdatum	Datum	TT.MM.JJJJ
	Therapia Minima	Datum	TT.MM.JJJJ
<b>Diagnosen</b>	Hauptdiagnose	Klasse	ICD10
	Weitere Diagnosen	Klasse	Diabetes mellitus
			Akute Herzerkrankung: Herzinfarkt
			Akute Herzerkrankung: Rhythmusstörung
			Akute Herzerkrankung: akute Herzinsuffizienz
			Akute Herzerkrankung: sonstige
			Chronische Herzerkrankung: Herzinsuffizienz
			Chronische Herzerkrankung: KHK
			Chronische Herzerkrankung: Hypertonus
			Chronische Herzerkrankung: Rhythmusstörungen
			Chronische Herzerkrankung: sonstige
			Akutes Nierenversagen
			Chronische Nierenerkrankung: Dialyse
		Chronische Nierenerkrankung: komp. Niereninsuffizienz	

			Chronische Nierenerkrankung: sonstige Akute Lungenerkrankung: ARDS Akute Lungenerkrankung: Pneumonie Akute Lungenerkrankung: sonstige Chronische Lungenerkrankung: Emphysem Chronische Lungenerkrankung: Asthma Chronische Lungenerkrankung: COPD Chronische Lungenerkrankung: sonstige
			Chronische Lebererkrankung Pankreatitis: akut Pankreatitis: chronisch Immunsuppression: Leukämie Immunsuppression: Lymphom Immunsuppression: Bestrahlung Immunsuppression: Z.n. Chemotherapie Immunsuppression: sonstige HIT
<b>Operationen / Maßnahmen</b>		Klasse	OP301
<b>Kreislaufmonitoring</b>	Herzfrequenz	numerisch	[1/min]
	Blutdruck, systolisch	numerisch	[mmHg]
	Blutdruck, diastolisch	numerisch	[mmHg]
	Blutdruck, mittlerer	numerisch	[mmHg]
	Temperatur	numerisch	[°C]
<b>Blutbildmonitoring</b>	Leukozyten	numerisch	[x1000/µl]
	Erythrozyten	numerisch	[x10000/µl]
	Hämoglobin	numerisch	[g/dl]
	Hämatokrit	numerisch	[%]
	Thrombozyten	numerisch	[x1000/µl]
<b>Gerinnungsstatus</b>	TPZ	numerisch	[%]
	PTT	numerisch	[s]
	TZ	numerisch	[s]
	AT3	numerisch	[%]
	Fibrinogen	numerisch	[mg/dl]
<b>Elektrolyte</b>	Natrium/Serum	numerisch	[mmol/l]
	Kalium/Serum	numerisch	[mmol/l]
	Calcium/Serum	numerisch	[mmol/l]
	Chlorid/Serum	numerisch	[mmol/l]
	Kreatinin/Serum	numerisch	[mg/dl]
	Harnstoff	numerisch	[mg/dl]
	Harnsäure	numerisch	[mg/dl]
<b>Blutgasstatus</b>	pH	numerisch	
	pO2 arteriell	numerisch	[mmHg]
	pCO2 arteriell	numerisch	[mmHg]
	Base Excess	numerisch	
	Bicarbonat	numerisch	[mmol]
	O2-Sättigung	numerisch	[%]
<b>Weitere Parameter</b>	ZVD	numerisch	[mmHg]
	PCWP	numerisch	[mmHg]
	GOT (ASAT)	numerisch	[U/l]
	GPT (ALAT)	numerisch	[U/l]
	GGT	numerisch	[U/l]
	Alkalische Phosphatase	numerisch	[U/l]
	Bilirubin gesamt	numerisch	[mg/dl]

<b>Medikamentöse Therapie</b>	LDH	numerisch	[U/l]
	Cholesterin	numerisch	[mg/dl]
	Triglyceride	numerisch	[mg/dl]
	Albumin	numerisch	[g/dl]
	Gesamtprotein	numerisch	[g/dl]
	CRP	numerisch	[mg/l]
	Eisen	numerisch	[µg/dl]
	Blutzucker	numerisch	[mg/dl]
	Lungeninfiltration	Klasse	"kein Infiltrat" / "einseitig" / "beidseitig"
	Urinmenge	numerisch	[ml]
	Analgetika	Klasse	PDK
			Antirheumatika / COX-Hemmer
			Opioide
	Antiarrhythmika	logisch	ja / nein
	Antibiotika	Klasse	Nitroimidazol
			Penicilline
			Cephalosporine
			Carbapeneme
			β-Laktamase-Inhibitoren
			Aminoglykoside
			Chinolone / Gyrase-Hemmer
			Makrolide & Lincosamide
			Glykopeptide
			Sulfonamide & Diaminopyrimidine
	Antihypertonika	logisch	ja / nein
	Antihypotonika	logisch	ja / nein
	Antikoagulation	Klasse	Heparin
			Marcumar
		ASS	
		Orgaran, Refludan	
		sonstiges	
Antimykotika	logisch	ja / nein	
Antipyretika	logisch	ja / nein	
THAM / Tris	numerisch	[ml]	
Natriumbicarbonat	numerisch	[ml]	
Broncholyse	logisch	ja / nein	
Diuretika	Klasse	Osmotische Diuretika	
		Benzothiadiazin-Derivate	
		Aldosteron-Antagonisten	
		sonstiges	
Schleifendiuretika	numerisch	[mg]	
Immunglobuline / Polyglobuline	logisch	ja / nein	
Pentaglobin	numerisch	[ml]	
Immunsuppression (Corticoide)	logisch	ja / nein	
Kristalloide	numerisch	[ml]	
Kolloide	numerisch	[ml]	

## Diagnosen der Patienten nach ICD10

Akte	Alter	Geschlecht	Hauptdiagnose
2	48	w	C53.9 Bösartige Neubildung Cervix uteri, nicht näher bezeichnet
3	66	m	K57.2 Divertikulose des Dickdarmes mit Perforation und Abszeß
4	64	w	K35.1 Akute Appendizitis mit Peritonealabszeß
6	58	m	K85 Akute Pankreatitis
7	76	m	C16.9 Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
8	63	m	C16.0 Bösartige Neubildung: Kardia
9	90	m	C20 Bösartige Neubildung des Rektums
10	80	m	K63.1 Perforation des Darmes (nichttraumatisch)
11	61	w	K26.7 Ulcus duodeni Chronisch, ohne Blutung oder Perforation
12	49	w	K63.1 Perforation des Darmes (nichttraumatisch)
13	44	m	K57.8 Divertikulose des Darmes, Teil nicht näher bezeichnet, mit Perforation und Abszeß
17	57	m	K63.1 Perforation des Darmes (nichttraumatisch)
26	73	w	K63.1 Perforation des Darmes (nichttraumatisch)
27	76	m	K63.1 Perforation des Darmes (nichttraumatisch)
28	50	m	S31.8 Offene Wunde sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Abdomens
29	65	w	C56 Bösartige Neubildung des Ovars
32	69	m	K28.5 Ulcus pepticum jejuni Chronisch oder nicht näher bezeichnet, mit Perforation
33	71	m	C18.6 Bösartige Neubildung: Colon descendens
34	26	m	K57.2 Divertikulose des Dickdarmes mit Perforation und Abszeß
35	88	w	K57.2 Divertikulose des Dickdarmes mit Perforation und Abszeß
36	71	m	C18.0 Bösartige Neubildung: Zäkum
37	74	w	C18.4 Bösartige Neubildung: Colon transversum
38	76	m	C20 Bösartige Neubildung des Rektums
39	88	w	K26.1 Ulcus duodeni Akut, mit Perforation
42	73	w	K57 Divertikulose des Darmes
44	84	m	C18.7 Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum
47	72	m	C16.2 Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi
48	74	m	C18.2 Bösartige Neubildung: Colon ascendens
50	77	w	K35.0 Akute Appendizitis mit diffuser Peritonitis
52	82	m	K82.2 Perforation der Gallenblase
53	86	m	K57.2 Divertikulose des Dickdarmes mit Perforation und Abszeß
54	46	m	K35.0 Akute Appendizitis mit diffuser Peritonitis
55	68	m	T82.7 Infektion und entzündliche Reaktion durch sonstige Geräte, Implantate oder Transplantate im Herzen und in den Gefäßen
56	67	m	K85 Akute Pankreatitis
57	61	w	K25.1 Ulcus ventriculi Akut, mit Perforation
60	78	w	K85 Akute Pankreatitis
61	69	w	K63.1 Perforation des Darmes (nichttraumatisch)
62	48	m	K61 Abszeß in der Anal- und Rektalregion
64	71	m	C18.2 Bösartige Neubildung: Colon ascendens
66	71	m	C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang
68	72	w	K85 Akute Pankreatitis
69	90	w	K63.1 Perforation des Darmes (nichttraumatisch)

70	76	m	K85	Akute Pankreatitis
72	61	m	K82.2	Perforation der Gallenblase
78	59	m	S36.0	Verletzung der Milz
79	84	m	K63.1	Perforation des Darmes (nichttraumatisch)
84	74	w	K57.2	Divertikulose des Dickdarmes mit Perforation und Abszeß
86	69	m	D01.2	Neubildungen Rektum
89	88	w	C18.7	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum
90	70	m	C16.9	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
93	50	w	K25.0	Ulcus ventriculi
96	59	m	C20	Bösartige Neubildung des Rektums
102	56	w	K31.6	Fistel des Magens und des Duodenum
104	65	m	K35.0	Akute Appendizitis mit diffuser Peritonitis
106	70	m	K55.0	Akute Gefäßkrankheiten des Darmes
109	48	w	N73.9	Entzündliche Krankheit im weiblichen Becken, nicht näher bezeichnet
112	63	m	K85	Akute Pankreatitis
113	69	m	C18.2	Bösartige Neubildung: Colon ascendens
115	65	m	Y60.4	Versehentliche(r) Schnitt, Punktion, Perforation oder Blutung: Bei Endoskopie
116	66	m	K63.1	Perforation des Darmes (nichttraumatisch)
119	68	m	K35.0	Akute Appendizitis mit diffuser Peritonitis
120	79	m	K81.0	Akute Cholezystitis
121	82	w	K65	Peritonitis
123	50	m	C15.5	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel
124	86	w	K81	Cholezystitis
125	42	w	C57.4	Bösartige Neubildung Uterine Adnexe, nicht näher bezeichnet
126	66	m	K85	Akute Pankreatitis
127	71	m	K81.0	Akute Cholezystitis
128	70	m	K57.8	Divertikulose des Darmes, Teil nicht näher bezeichnet, mit Perforation und Abszeß
133	60	m	C20	Bösartige Neubildung des Rektums
134	73	m	K26.0	Ulcus duodeni
135	74	m	C16.0	Bösartige Neubildung: Kardial
136	63	w	Z90.4	Verlust anderer Teile des Verdauungstraktes
138	84	m	C18.7	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum
140	61	w	K57.3	Divertikulose des Dickdarmes ohne Perforation oder Abszeß
141	63	m	K86.1	Sonstige chronische Pankreatitis
142	84	w	C20	Bösartige Neubildung des Rektums
144	74	w	K25.5	Ulcus ventriculi Chronisch oder nicht näher bezeichnet, mit Perforation
158	18	m	K56.0	Paralytischer Ileus
161	83	m	C20	Bösartige Neubildung des Rektums



## Prüfverfahren und Abfragen an der MEDAN-Datenbank

### Prüfverfahren

Die Akten werden nach dem Schema in Abbildung I geprüft:

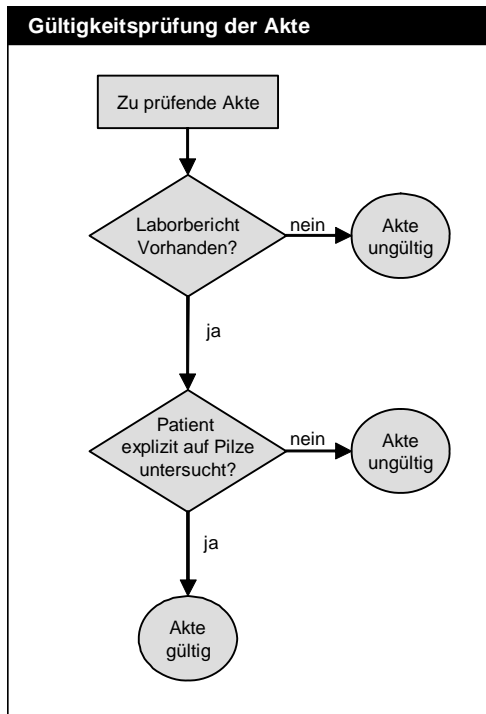


Abb. I Gültigkeitsprüfung

Die Dokumentation der Laborbefunde erfolgte nach dem Schema in Abbildung II:

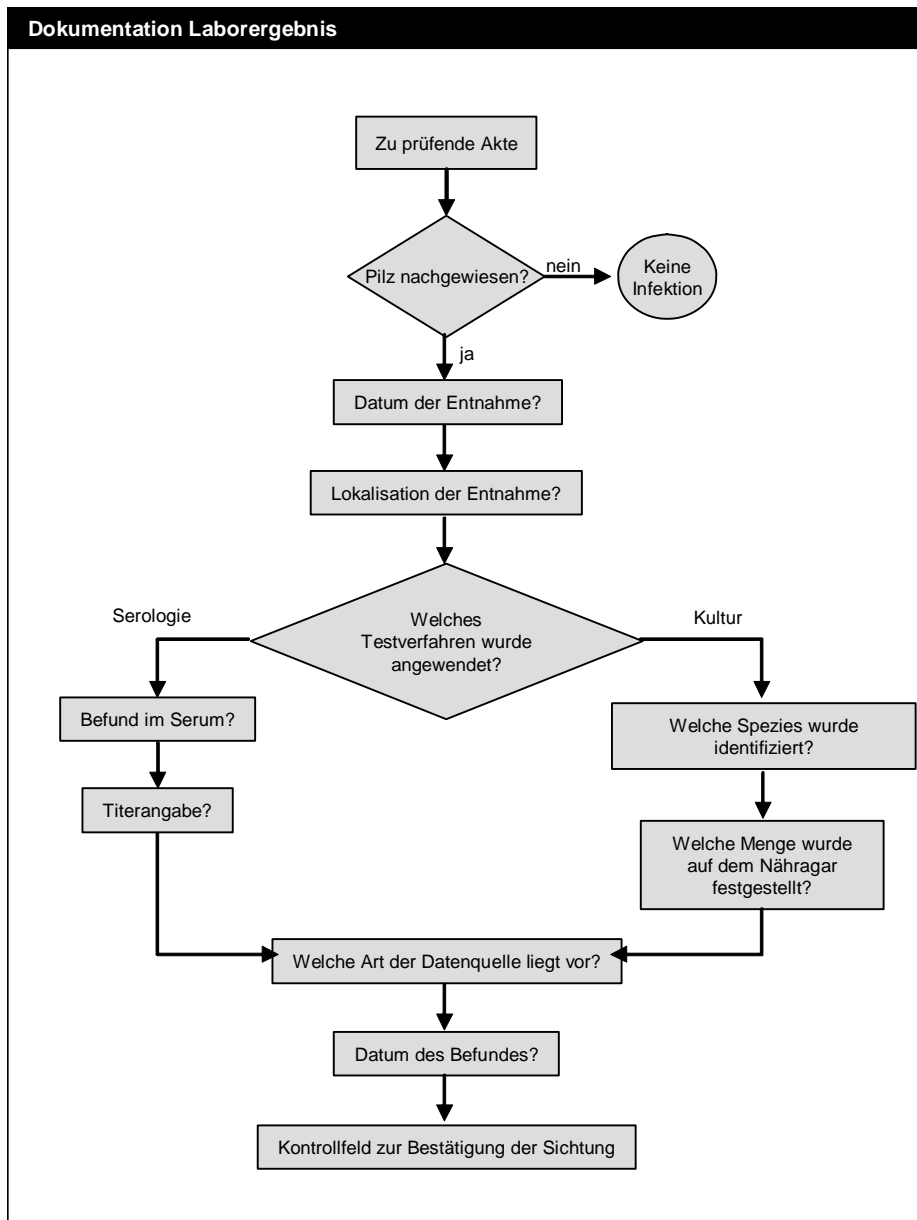


Abb. II Dokumentation der Laborbefunde

Die nachfolgende Abbildung III zeigt das Eingabeformular für die Erfassung Pilz-relevanter Daten:

**Pilzinfektion**

Akte: 115

Entnahmedatum: 06.04.1999 Uhrzeit: 00:00

Pilz-Nachweis:

Spezies: Candida albicans

Keim-Konzentration: mäßig

Spezimen-Quelle: Magensaft

Spezimen-Menge: keine Angabe

Testverfahren: Kultur

Datenquelle: Laborbericht

Sicht-Kontrolldatum: 08.04.1999

Serum-Befund: keine Angabe

Titer: keine Angabe

Akte gesichtet

Datensatz: 7 von 9

Abb. III Eingabeformular Pilzbesiedelungen

## Datenerhebung - Pilzbesiedelungen

Zur Untersuchung der Bedeutung von Pilzbesiedelungen wurden die nachfolgend beschriebenen Daten durch SQL<sup>1</sup>-Abfragen an die MEDAN-Datenbank erhoben.

Abfragen zur Erhebung allgemeiner Daten

Selektion des Patientenkollektivs

Die Abfrage

```
SELECT PILZINFEKTION.IDPATIENT
FROM PILZINFEKTION
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Art])=True))
GROUP BY PILZINFEKTION.IDPATIENT, PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet]
HAVING (((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True));
```

gibt alle Patienten aus, die auf eine Besiedelung mit Pilzkeimen untersucht wurden.

Diagnosen des Patientenkollektivs

Die Abfrage

```
SELECT PILZINFEKTION.IDPATIENT, PATIENTEN.ALTER, PATIENTEN.GESCHLECHT,
PATIENTEN.HAUPTDIAGNOSE
FROM PILZINFEKTION INNER JOIN PATIENTEN ON PILZINFEKTION.IDPATIENT = PATIENTEN.IDPATIENT
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Art])=True))
GROUP BY PILZINFEKTION.IDPATIENT, PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet], PATIENTEN.ALTER,
PATIENTEN.GESCHLECHT, PATIENTEN.HAUPTDIAGNOSE
HAVING (((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True));
```

gibt die Diagnosen der Patienten aus.

Anzahl männliche Patienten

Die Abfrage

```
SELECT PILZINFEKTION.IDPATIENT
FROM PILZINFEKTION INNER JOIN PATIENTEN ON PILZINFEKTION.IDPATIENT = PATIENTEN.IDPATIENT
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Art])=True) AND ((PATIENTEN.GESCHLECHT)="m"))
GROUP BY PILZINFEKTION.IDPATIENT, PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet]
HAVING (((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True));
```

gibt alle Patienten aus, die männlichen Geschlechts sind.

---

<sup>1</sup> Structured Query Language

Anzahl weibliche Patienten

Die Abfrage

```
SELECT PILZINFEKTION.IDPATIENT
FROM PILZINFEKTION INNER JOIN PATIENTEN ON PILZINFEKTION.IDPATIENT = PATIENTEN.IDPATIENT
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Art])=True) AND ((PATIENTEN.GESCHLECHT)="w"))
GROUP BY PILZINFEKTION.IDPATIENT, PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet]
HAVING (((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True));
```

gibt alle Patienten aus, die weiblichen Geschlechts sind.

Altersverteilung

Die Abfrage

```
SELECT PILZINFEKTION.IDPATIENT, PATIENTEN.ALTER
FROM PILZINFEKTION INNER JOIN PATIENTEN ON PILZINFEKTION.IDPATIENT = PATIENTEN.IDPATIENT
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Art])=True))
GROUP BY PILZINFEKTION.IDPATIENT, PATIENTEN.ALTER, PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet]
HAVING (((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True));
```

gibt das jeweilige Alter jedes Patienten aus.

## **Abfragen an die Datenbank zur Erhebung spezifischer Daten**

Anzahl Patienten mit Pilzbesiedelung

Die Abfrage

```
SELECT PILZINFEKTION.IDPATIENT
FROM PILZINFEKTION
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Art])=True) AND ((PILZINFEKTION.[Pilz-Nachweis])=True))
GROUP BY PILZINFEKTION.IDPATIENT, PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet]
HAVING (((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True));
```

gibt alle Patienten aus, die mindestens einmal eine Pilzbesiedelung hatten.

Männliche Patienten mit Pilzbesiedelung

Die Abfrage

```
SELECT PILZINFEKTION.IDPATIENT, PATIENTEN.ALTER
FROM PILZINFEKTION INNER JOIN PATIENTEN ON PILZINFEKTION.IDPATIENT = PATIENTEN.IDPATIENT
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Art])=True) AND ((PILZINFEKTION.[Pilz-Nachweis])=True) AND
((PATIENTEN.GESCHLECHT)="m"))
GROUP BY PILZINFEKTION.IDPATIENT, PATIENTEN.ALTER, PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet]
HAVING (((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True));
```

gibt die Patienten aus, die männlichen Geschlechts sind und eine Pilzbesiedelung hatten.

## Weibliche Patienten mit Pilzbesiedelung

### Die Abfrage

```
SELECT PILZINFEKTION.IDPATIENT, PATIENTEN.ALTER
FROM PILZINFEKTION INNER JOIN PATIENTEN ON PILZINFEKTION.IDPATIENT = PATIENTEN.IDPATIENT
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Art])=True) AND ((PILZINFEKTION.[Pilz-Nachweis])=True) AND
((PATIENTEN.GESCHLECHT)="w"))
GROUP BY PILZINFEKTION.IDPATIENT, PATIENTEN.ALTER, PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet]
HAVING (((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True));
```

gibt die Patienten aus, die weiblichen Geschlechts sind und eine Pilzbesiedelung hatten.

## Letalität und Geschlecht

### Die Abfrage

```
SELECT PILZINFEKTION.IDPATIENT, PATIENTEN.ALTER, PATIENTEN.EXITUSLETALIS,
PATIENTEN.GESCHLECHT
FROM PILZINFEKTION INNER JOIN PATIENTEN ON PILZINFEKTION.IDPATIENT = PATIENTEN.IDPATIENT
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Art])=True) AND ((PILZINFEKTION.[Pilz-Nachweis])=True))
GROUP BY PILZINFEKTION.IDPATIENT, PATIENTEN.ALTER, PATIENTEN.EXITUSLETALIS,
PATIENTEN.GESCHLECHT, PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet]
HAVING (((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True));
```

gibt den Überlebensstatus und das Geschlecht der Patienten aus, die eine Pilzbesiedelung hatten.

## Liegedauer und Letalität

### Die Abfrage

```
SELECT PILZINFEKTION.IDPATIENT, PATIENTEN.AUFNAHMEDATUM, PATIENTEN.ENTLASSUNGSDATUM,
[entlassungsdatum]-[aufnahmedatum]+1 AS Liegezeit, PATIENTEN.EXITUSLETALIS
FROM PILZINFEKTION INNER JOIN PATIENTEN ON PILZINFEKTION.IDPATIENT = PATIENTEN.IDPATIENT
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Art])=True))
GROUP BY PILZINFEKTION.IDPATIENT, PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet], PATIENTEN.AUFNAHMEDATUM,
PATIENTEN.ENTLASSUNGSDATUM, [entlassungsdatum]-[aufnahmedatum]+1, PATIENTEN.EXITUSLETALIS
HAVING (((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True));
```

gibt den Überlebensstatus und die Liegedauer der Patienten aus, die eine Pilzbesiedelung hatten.

## Häufigkeit der Fundstellen am Patienten

### Die Abfrage

```
SELECT PILZINFEKTION.[Pilz-Spezimens-Quelle]
FROM PILZINFEKTION
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Art])=True) AND ((PILZINFEKTION.[Pilz-Nachweis])=True))
GROUP BY PILZINFEKTION.[Pilz-Spezimens-Quelle], PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet]
HAVING (((PILZINFEKTION.[Pilz-Spezimens-Quelle])=True) AND ((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True));
```

gibt die Häufigkeit von Fundstellen der Patienten aus, die eine Pilzbesiedelung hatten.

## Besiedelungsgrade und Letalität

Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Besiedelungsgrad und Letalität werden die Laborangaben über das Wachstumsquantum auf der Nährkultur für Patienten mit Besiedelung ausgewertet. Maßgeblich hierzu sind die Felder WACHSTUMSDATUM und KEIMKONZENTRATION. Die erhobenen Daten werden zur Auswertung systematisch gruppiert. Der Focus richtet sich dabei auf die Kompartimente Trachea und Bronchien mit den höchsten Besiedelungsgraden.

```
SELECT PILZINFEKTION.IDPATIENT
FROM PILZINFEKTION
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Art])=True) AND ((PILZINFEKTION.[Pilz-Nachweis])=True))
GROUP BY PILZINFEKTION.IDPATIENT, PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet]
HAVING (((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True));
```

Die Ergebnis-Tabelle der Abfrage wird manuell um die Parameter SPEZIMEN-KOMPARTIMENT, KEIMKONZENTRATION, EXITUS LETALIS, DATUM und WACHSTUMSDATUM ergänzt.

## Spezies

### Die Abfrage

```
SELECT PILZINFEKTION.IDPATIENT, PILZ_ART.PILZ_ART
FROM PILZ_ART INNER JOIN PILZINFEKTION ON PILZ_ART.IDPILZART = PILZINFEKTION.[Pilz-Art]
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Nachweis])=True))
GROUP BY PILZINFEKTION.IDPATIENT, PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet], PILZ_ART.PILZ_ART
HAVING (((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True));
```

gibt die Anzahl der einzelnen Spezies aus.

## Altersverteilung und Letalität

### Die Abfrage

```
SELECT PILZINFEKTION.IDPATIENT, PATIENTEN.ALTER, PATIENTEN.EXITUSLETALIS, PILZINFEKTION.[Pilz-
Nachweis]
FROM PILZINFEKTION INNER JOIN PATIENTEN ON PILZINFEKTION.IDPATIENT = PATIENTEN.IDPATIENT
WHERE (((PILZINFEKTION.[Pilz-Art])=True))
GROUP BY PILZINFEKTION.IDPATIENT, PATIENTEN.ALTER, PATIENTEN.EXITUSLETALIS,
PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet], PILZINFEKTION.[Pilz-Nachweis]
HAVING (((PILZINFEKTION.[Akte-gesichtet])=True) AND ((PILZINFEKTION.[Pilz-Nachweis])=True));
```

gibt die Altersangabe der Patienten aus

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre, daß ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel "Pilzkolonisation bei Patienten mit septischem Schock abdominaler Ursache"

in der Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Ernst Hanisch ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt am Main, den 30.01.2006  
(Ort und Datum)

  
(Unterschrift)