

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Klinik für Intensivmedizin

Direktor der Klinik

Prof. Dr. med. Stefan Kluge

Retrospektive Evaluation der Risikofaktoren für eine Candidämie bei kritisch kranken Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Timme Denker
aus Kiel

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 05.09.2018

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Stefan Kluge

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Klaus Ruckdeschel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
2	Material und Methoden.....	14
2.1	Umfeld.....	14
2.2	Studiendesign	14
2.3	Datenerhebung, -bewertung und -definition	15
2.3.1	Demographische Daten und Mortalität	16
2.3.2	Vorbestehende Erkrankungen, Befunde und Operationen bei Aufnahme.....	17
2.3.3	Candidämie auf Intensivstation.....	18
2.3.4	Daten der intensivmedizinischen Behandlung	20
2.3.5	Medikamentöse Therapie	22
2.3.6	Therapie der Candidämie	23
2.3.7	Zentraler Venenkatheter	24
2.4	Statistik.....	24
3	Ergebnisse	27
3.1	Alle Patienten	27
3.1.1	Demographische Daten und Mortalität	27
3.1.2	Vorbestehende Erkrankungen, Befunde und Operationen bei Aufnahme.....	28
3.1.3	Candidämie auf Intensivstation.....	29
3.1.4	Daten der intensivmedizinischen Behandlung	32
3.1.5	Medikamentöse Therapie	35
3.1.6	Therapie der Candidämie	37
3.1.7	Zentraler Venenkatheter	38
3.2	180 Tage Mortalität	40
3.2.1	Demographische Daten	40

3.2.2	Vorbestehende Erkrankungen, Befunde und Operationen bei Aufnahme.....	40
3.2.3	Candidämie auf Intensivstation.....	42
3.2.4	Daten der intensivmedizinischen Behandlung.....	45
3.2.5	Medikamentöse Therapie	52
3.2.6	Therapie der Candidämie	53
3.2.7	Zentraler Venenkatheter	54
3.3	Candida albicans vs. non-albicans	55
3.3.1	Demographische Daten und Mortalität	55
3.3.2	Vorbestehende Erkrankungen, Befunde und Operationen bei Aufnahme.....	55
3.3.3	Candidämie auf Intensivstation.....	58
3.3.4	Daten der intensivmedizinischen Behandlung.....	59
3.3.5	Medikamentöse Therapie	61
3.3.6	Therapie der Candidämie	63
3.3.7	Zentraler Venenkatheter	64
3.4	Überleben.....	66
3.4.1	Kaplan-Meier	66
3.4.2	Cox-Regression	68
4	Diskussion.....	71
5	Zusammenfassung.....	81
6	Abstract.....	82
7	Abkürzungsverzeichnis	83
8	Anhang.....	84
8.1	Candida Score	84
8.2	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score (APACHE II).....	85
8.3	Simplified Acute Physiology Score 2 (SAPS 2)	86
8.4	Glukokortikoide Potenz	88

8.5	Standard Operating Procedure – Invasive Pilzinfektionen	89
9	Literaturverzeichnis	91
10	Danksagung	97
11	Lebenslauf	98
12	Eidesstattliche Erklärung	99

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Resistogramm Candida spp.	19
Tabelle 2: Alle Patienten - Demographische Daten.....	27
Tabelle 3: Alle Patienten - Mortalität.....	27
Tabelle 4: Alle Patienten - Candidanachweis, Koinfektion und Candida Score	31
Tabelle 5: Alle Patienten - Klinische Chemie und Körpertemperatur.....	32
Tabelle 6: Alle Patienten - Daten der intensivmedizinischen Behandlung.....	32
Tabelle 7: Alle Patienten - Medikamentöse Therapie	36
Tabelle 8: Alle Patienten - Therapie der Candidämie	37
Tabelle 9: Alle Patienten - Zentrale Venenkatheter	39
Tabelle 10: 180 Tage Mortalität - Demographische Daten	40
Tabelle 11: 180 Tage Mortalität - Vorbestehende Erkrankungen und Befunde	40
Tabelle 12: 180 Tage Mortalität - Operationen bei Aufnahme auf Intensivstation	42
Tabelle 13: 180 Tage Mortalität - Candidanachweis, Koinfektion und Candida Score	43
Tabelle 14: 180 Tage Mortalität - Klinische Chemie und Körpertemperatur	44
Tabelle 15: 180 Tage Mortalität - Daten der intensivmedizinischen Behandlung .	45
Tabelle 16: 180 Tage Mortalität - Medikamentöse Therapie	52
Tabelle 17: 180 Tage Mortalität - Therapie der Candidämie	54
Tabelle 18: 180 Tage Mortalität - Zentrale Venenkatheter	54
Tabelle 19: Candida albicans vs. non-albicans - Demographische Daten.....	55
Tabelle 20: Candida albicans vs. non-albicans - Mortalität	55
Tabelle 21: Candida albicans vs. non-albicans - Vorbestehende Erkrankungen und Befunde.....	56
Tabelle 22: Candida albicans vs. non-albicans - Operationen bei Aufnahme auf Intensivstation	57
Tabelle 23: Candida albicans vs. non-albicans - Candidanachweis, Koinfektion und Candida Score.....	58
Tabelle 24: Candida albicans vs. non-albicans - Klinische Chemie und Körpertemperatur	59
Tabelle 25: Candida albicans vs. non-albicans - Daten der intensivmedizinischen Behandlung	59
Tabelle 26: Candida albicans vs. non-albicans - Medikamentöse Therapie.....	62

Tabelle 27: Candida albicans vs. non-albicans - Therapie der Candidämie	64
Tabelle 28: Candida albicans vs. non-albicans - Zentrale Venenkatheter	65
Tabelle 29: Cox-Regression – Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten	68
Tabelle 30: Cox-Regression - Variablen der Gleichung	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alle Patienten - Vorbestehende Erkrankungen und Befunde	28
Abbildung 2: Alle Patienten - Operationen bei Aufnahme auf Intensivstation.....	29
Abbildung 3: Alle Patienten - Patienten je Jahr mit Candida spp. positiver Blutkultur	30
Abbildung 4: Alle Patienten - Anzahl Fälle je Candida spp.....	30
Abbildung 5: Alle Patienten - nicht-adäquate Therapie: kein Antimykotikum.....	38
Abbildung 6: 180 Tage Mortalität - Leberzirrhose bei Aufnahme auf Intensivstation	41
Abbildung 7: 180 Tage Mortalität - schwere Sepsis/septischer Schock bei Aufnahme auf Intensivstation	41
Abbildung 8: 180 Tage Mortalität - schwere Sepsis/septischer Schock im Zeitraum auf Intensivstation	47
Abbildung 9: 180 Tage Mortalität - Peritonitis im Zeitraum auf Intensivstation	48
Abbildung 10: 180 Tage Mortalität - enterale Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation	49
Abbildung 11: 180 Tage Mortalität - parenterale Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation	50
Abbildung 12: 180 Tage Mortalität - Organersatztherapie im Zeitraum auf Intensivstation	51
Abbildung 13: Candida albicans vs. non-albicans - "bloodstream"-Implantate bei Aufnahme auf Intensivstation	56
Abbildung 14: Candida albicans vs. non-albicans - OP am Thorax bei Aufnahme auf Intensivstation	57
Abbildung 15: Candida albicans vs. non-albicans - Operationen im Zeitraum auf Intensivstation sowie direkt vor Aufnahme	61
Abbildung 16: Kaplan-Meier Überlebensfunktion mit jeweiligem Log-Rank/Test auf Gleichheit der Überlebensverteilung	67
Abbildung 17: Cox-Regression - Hazard-Funktion und Überlebensfunktion bei Mittelwerten der Kovariaten.....	69
Abbildung 18: Cox-Regression - Hazard-Funktion und Log-Log Funktion der Variablen	70

Formelverzeichnis

Formel 1: Cox-Modell - Hazard Funktion.....	25
---	----

1 Einleitung

Bereits im 4. Jahrhundert v.Chr. beschrieb Hippokrates Veränderungen an der Mundschleimhaut in Form von Soor, ohne dabei von einem Pilz als Ursache auszugehen (Hippocrates und Adams, 1886). Der Erregernachweis des Soors erfolgte erst viele hundert Jahre später durch den Briten James Henry Bennett und den Skandinavier Fredrik Theodor Berg. So veröffentlichte Berg 1846 in seinem Werk „Om Torsk Hos Barn“ Experimente, die zeigten, dass es sich bei Soor um eine Pilzinfektion handelt (Berg, 1846). Die Genusbezeichnung Candida selbst geht dabei auf Berkhout 1923 zurück (Berkhout, 1923). Es dauerte jedoch bis zum „Eighth Botanicals Congress“ 1954 in Paris, dass Candida als nomen conservandum offiziell bestätigt wurde und die Unsicherheit über die Taxonomie endgültig beendet war (Skinner und Fletcher, 1960).

Auch im Rahmen der heutigen Intensivmedizin werden verschiedene Candida-Infektionen bei Intensivpatienten beschrieben. Allen voran Candida-Blutstrominfektionen (CBSI), deren Behandlung nach wie vor eine große Herausforderung auf Intensivstationen darstellt, da sie eine hohe Mortalität und Morbidität aufweisen. (Bassetti et al., 2013, Delaloye und Calandra, 2014, Forstner et al., 2013, Gow und Yadav, 2017, Ma et al., 2013, Milazzo et al., 2014, Prowle et al., 2011, Skrobik und Laverdiere, 2013)

In den letzten Jahrzehnten konnten zudem steigende Inzidenzen an CBSI beobachtet werden (Cornistein et al., 2013, Skrobik und Laverdiere, 2013, Colombo et al., 2014, Milazzo et al., 2014). Studien lassen vermuten, dass die Ursache hierfür in komplexeren medizinischen als auch chirurgischen Prozeduren liegt, seien es Knochenmark- und Organtransplantationen, Chemotherapie bei Krebspatienten, medizinische invasive Prozeduren wie Organersatzverfahren oder die Verordnung von beispielsweise immunsuppressiven oder antibiotischen Medikamenten aber auch die totale parenterale Ernährung (Bassetti et al., 2013, Bassetti et al., 2017, Gaspar et al., 2015, Leon et al., 2014, Cornistein et al., 2013).

Neben der steigenden Inzidenz konnte weiterhin beobachtet werden, dass sich die Epidemiologie der CBSI auch weltweit ändert (Ma et al., 2013, Colombo et al., 2014, Montagna et al., 2014).

So ist eine relative Zunahme der CBSI mit non-albicans Spezies zu sehen (Chi et al., 2011, Blot und Charles, 2013, Hoffmann-Santos et al., 2013, Montagna et al., 2014, Sarma und Upadhyay, 2017). Welche Spezies dabei vermehrt vorkommt und welche Resistenzen diese aufweisen ist regional unterschiedlich (Guinea, 2014, Montagna et al., 2014).

Im Rahmen einer Metaanalyse europäischer Studien aus den Jahren 2000 bis 2013 konnte festgestellt werden, dass in deutschsprachigen Ländern neben *Candida albicans* vermehrt CBSI aufgrund von *C. glabrata* vorkommen (Montagna et al., 2014). Auch in anderen Studien wurde ein gehäuftes Aufkommen von *C. glabrata* in Nord-Europa, England, Deutschland und Frankreich festgestellt (Das et al., 2011, Guinea, 2014, Lortholary et al., 2014, Milazzo et al., 2014).

Wichtig für eine erfolgreiche Therapie einer CBSI ist der frühzeitige Beginn der Antimykotikagabe (Blot und Charles, 2013, Chahoud et al., 2013, Delaloye und Calandra, 2014, Leon et al., 2014).

Kritisch hierfür ist der frühzeitige Nachweis der CBSI. Konventionelle Kulturmethode stellen grundsätzlich einen zeitintensiven Ansatz dar (Leon et al., 2014). Zudem hat der Nachweis der CBSI über eine Blutkultur nur eine geringe Sensitivität (Blot und Charles, 2013, Delaloye und Calandra, 2014).

Nicht kulturbasierte Methoden wie mannan-, anti-mannan-, 1,3-beta-d-glucan-Test oder aber Polymerase Chain Reaction (PCR) haben sich bisher im Alltag noch nicht etabliert. Sie weisen eine adäquate Sensitivität und Spezifität auf (Glockner und Karthaus, 2011, Blot und Charles, 2013, Delaloye und Calandra, 2014, Leon et al., 2014).

Unterstützung bei der Entscheidung zur frühzeitigen Therapie können daher Scores bieten. Diese weisen einen deutlich höheren prädikativen Wert auf (Glockner und Karthaus, 2011, Leon et al., 2014, Gaspar et al., 2015).

Ein häufig benutzter Score ist beispielsweise der Candida Score, der bei der Entscheidung einer frühen antimykotischen Therapie bei nicht neutropenischen Patienten helfen kann. Er verwendet hierzu Parameter wie: parenterale Ernährung, operativer Eingriff, multifokale Kolonisation und schwere Sepsis/septischer Schock. Die Sensitivität liegt bei 81%, die Spezifität bei 74%. (Leon et al., 2006)

Da ein verzögerter Therapiebeginn mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung zu bringen ist, wird ein Teil der Patienten ohne direkten Candida-Nachweis therapiert. Generell besteht jedoch bei einer solchen empirisch eingeleiteten Therapie die Gefahr des übermäßigen Einsatzes von Antimykotika. (Leon et al., 2014)

Ein solches therapeutisches Vorgehen könnte allerdings die Epidemiologie der CBSI im Hinblick auf regionale Spezies und Resistenzen beeinflussen.

Die Einführung der Polyen-Antimykotika ab ca. 1960 stellte einen Meilenstein in der Behandlung von Pilzinfektionen dar. Mittels Amphotericin B war es erstmals möglich, schwere invasive Pilzinfektionen mit intravenösen Medikamenten zu behandeln. Amphotericin B bildet dabei Komplexe mit Ergosterol und ändert die Permeabilität der Zytoplasmamembran des Pilzes. Zugleich geht Amphotericin B mit dem Cholesterin der menschlichen Membran eine Bindung ein. Daher ist Amphotericin B als toxisch anzusehen. Typische Nebenwirkungen sind Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit/Erbrechen, Hypokaliämie und Myalgie zusätzlich zur Nephro-, Neuro- und Hepatotoxizität.

Die Auswahl an Antimykotika für die Therapie der CBSI ist in den letzten Jahrzehnten jedoch weiter gewachsen. Mit lipidformuliertem Amphotericin B, Triazolen wie Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol sowie Echinocandinen wie Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin stehen eine Reihe an Medikamenten zur Verfügung, deren Selektivität höher und dessen Nebenwirkungen daher geringer sind. Aufgrund der Effizienz und der relativ guten Verträglichkeit im Vergleich zu Amphotericin B werden heutzutage Triazole und Echinocandine bevorzugt eingesetzt. (Colombo et al., 2014, Delaloye und Calandra, 2014, Dimopoulos et al., 2012, Kuse et al., 2007, Ruhnke et al., 2012)

Ein wichtiger Virulenzfaktor von *Candida* spp. ist die Bildung von Biofilmen (Pongracz et al., 2016, Rajendran et al., 2016). Zwar konnte die Bildung von Biofilmen häufiger bei *Candida non-albicans* beobachtet werden (Pongracz et al., 2016), jedoch ergab eine Studie von Rajendran, R. et al., dass insbesondere bei *C. albicans* die Fähigkeit der Biofilmproduktion mit einer signifikant erhöhten Mortalität einhergeht (Rajendran et al., 2016).

Weiterhin konnten Rajendran, R. et al. in vitro feststellen, dass *Candida* spp. je nach Biofilmproduktion unterschiedlich sensibel auf den Einsatz von Azolen und

Echinocandinen reagiert. Hiervon sind nach Rajendran et al. Polyen-Antimykotika ausgenommen (Rajendran et al., 2016). Kawai et al. konnten im Gegensatz dazu zeigen, dass liposomales Amphotericin B eine gute Wirksamkeit gegen die Biofilmproduktion von *C. tropicalis* aufweist (Kawai et al., 2017).

Auch auf den Intensivstationen der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) stellen CBSI eine wachsende Herausforderung dar. In den letzten Jahren traten diese häufiger auf und wurden zunehmend auch durch *Candida* der non-albicans Gruppe verursacht.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es daher die Patientendaten der vergangenen Jahre hinsichtlich der Epidemiologie zu untersuchen und Faktoren zu ermitteln, die einen Einfluss auf die Mortalität der Patienten haben. Weiterhin soll auch untersucht werden, inwiefern sich Patienten mit *Candida albicans* und non-albicans Blutstrominfektionen hinsichtlich dieser Faktoren unterscheiden. Auch soll die Wirksamkeit einer adäquaten Therapie der Candidämie geprüft werden.

2 Material und Methoden

2.1 Umfeld

Das UKE ist ein Krankenhaus der Versorgungsstufe 3 mit ca. 1600 Betten. Jährlich werden etwa 89.000 Patienten stationär aufgenommen. 275.000 Patienten kommen ambulant, davon ca. 117.000 Patienten über die Zentrale Notaufnahme.

In der KIM des UKE werden jedes Jahr etwa 8000 Patienten versorgt. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer beträgt 4,5 Tage. Die KIM besteht aus 12 multidisziplinären Intensivstationen mit einer Gesamtbettenzahl von 146 Betten.

Neben der Gewährleistung der intensivmedizinischen Basisversorgung reicht das Behandlungsspektrum von der postoperativen Überwachung von Patienten wie beispielsweise aus der Herz-Thorax- als auch Neuro- und Abdominal-Chirurgie bis hin zur regelmäßigen Versorgung organ- und knochenmarktransplantierte Patienten. Darüber hinaus gibt es Stationen, die darauf spezialisiert sind, Patienten mit Hirn- oder Multiorganschäden mittels extrakorporaler Organersatzverfahren wie Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), interventionale Lung Assist (ILA), Hämodialyse/-filtration, Assist Device für das linke Herz (LVAD), Assist Device für das rechte Herz (RVAD) und Assist Device für beide Herzkammern (BIVAD) zu behandeln.

2.2 Studiendesign

Einschlusskriterium für Patienten in die Studie war erstens der Aufenthalt auf einer der Intensivstationen der Klinik für Intensivmedizin und zweitens eine Candida spp. positive Blutkultur (CPBK) während des Aufenthaltszeitraums.

Zur Identifikation dieser Fälle konnte die Hybase 6 Datenbank des Zentrums für Diagnostik – Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene am UKE genutzt werden, da diese Datenbank die Untersuchungsdaten der mikrobiologischen Diagnostik der Klinik für Intensivmedizin archiviert. Hierzu wurde - mittels Abfrage der Hybase 6 Datenbank - eine Liste aller CPBK von Patienten der Intensivstation aus den Jahren 2008 bis Ende 2013 erstellt.

Da als Datenquelle für den größten Teil der Patientendaten die Datenbank des „Integrated Care Manager“ (ICM) der Firma Dräger verwendet wurde, ist die Liste aus der Hybase 6 Datenbank mit den im ICM vorhandenen Patienten abgeglichen

worden. Das ICM ist im Verlauf des Jahres 2008 in der Klinik für Intensivmedizin implementiert worden. Daher stammen die ältesten Patientendaten des ICM aus dem Oktober 2008.

In diesem Zeitraum – Oktober 2008 bis Dezember 2013 – konnten 156 Patienten identifiziert werden. Von diesen Patienten wurden 10 Patienten ausgeschlossen, da es keine Kontaktinformationen zu den Patienten gab und daher keine Daten über den Zeitraum des Aufenthalts am UKE hinaus ermittelt werden konnten. Die Studie umfasst somit 146 Patienten.

Der gesamte Beobachtungszeitraum der Studie erstreckte sich von Beginn des Aufenthalts auf der Intensivstation des ersten Patienten bis zum 180ten Tag nach erster CPBK des letzten Patienten.

2.3 Datenerhebung, -bewertung und -definition

Für die Datenerhebung wurden das ICM der Firma Dräger und Soarian Clinicals der Firma Siemens Health Care sowie die Hybase 6 Datenbank genutzt.

Das ICM wird im Stationsalltag aller Intensivstationen der Klinik für Intensivmedizin als elektronische Patientenakte eingesetzt. Daneben wird in den übrigen Kliniken des UKE Soarian als elektronische Patientenakte genutzt, weshalb bei fehlenden Angaben im ICM das Soarian System durchsucht wurde. Zusätzlich wurde auf die Dokumente des Hybase 6 zurückgegriffen, um Informationen über Blutkulturen, Abstriche und Laborergebnisse zu erhalten. Darüber hinaus wurden die Patienten kontaktiert sowie Ärzte, Krankenhäuser und Reha Einrichtungen, die an der Behandlung der Patienten innerhalb der 180 Tage nach erster CPBK beteiligt waren.

Die so erhobenen Daten der 146 Patienten wurden in einer Excel-Datenbank gespeichert. Teilweise erfolgte dort auch die weitere Bearbeitung und Verdichtung der Daten (Scores, Kennzahlen). Abschließend wurden die Daten in eine Datenbank überführt und dort ausgewertet. Hierfür wurde die Software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) der Firma IBM in der Version 23.0 eingesetzt (siehe 2.4).

Da bei der Studie Untersuchungsbefunde, die im Rahmen der klinischen Routine erhoben worden waren (u. a. mikrobiologische Befunde, Medikamentengaben,

demographische Daten, Verlaufskurven während der Intensiv- und Krankenhausaufenthalte) statistisch ausgewertet wurden, die dem Datenschutz unterliegen, wurde im Vorfeld der Studie ein Antrag auf Zulassung an die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg gestellt. Nachdem dieser am 06.02.2013 positiv beschieden worden war, konnte mit der Datenerhebung der Studie begonnen werden.

Die gesamten Daten und Variablen, die im Verlauf der Studie erhoben worden sind, lassen sich in sieben Kategorien einteilen: „Demographische Daten und Mortalität“, „Vorbestehende Erkrankungen, Befunde und Operationen bei Aufnahme“, „Candidämie auf Intensivstation“, „Daten der intensivmedizinischen Behandlung“, „Medikamentöse Therapie“, „Therapie der Candidämie“, „Zentrale Venenkatheter“. Nachfolgend werden Erhebung, Bewertung und Definition der Daten der sieben Kategorien erläutert.

2.3.1 Demographische Daten und Mortalität

Die Kategorie „Demographische Daten und Mortalität“ umfasst persönliche Daten der Patienten sowie Daten zur Mortalität.

Daten wie das Alter der Patienten bei Aufnahme, das Geschlecht aber auch der Body-Mass-Index (BMI) bei Aufnahme gehören zu den persönlichen Daten. Diese Daten konnten aus dem ICM und Soarian ausgelesen werden.

Die Mortalitätsdaten leiteten sich im Wesentlichen vom Todesdatum des Patienten ab. Dieses konnte zum Teil aus dem ICM und Soarian ermittelt werden. War dies nicht möglich, wurden die Patienten bzw. deren weiterbehandelnde Ärzte kontaktiert.

In Verbindung mit dem Datum der ersten CPBK, das im Datensatz der Kategorie „Candidämie auf Intensivstation“ ermittelt worden war, konnte die Anzahl der Tage zwischen erster CPBK und Todestag festgestellt werden und somit die 28 und 180 Tage Mortalitätsdaten bestimmt werden.

Zudem konnte durch die Ermittlung vom Todesdatum und die im Rahmen der Kategorie „Daten der intensivmedizinischen Behandlung“ erhobenen

Aufenthaltsdaten bestimmt werden, ob der Patient im Krankenhaus, auf der Intensivstation oder außerhalb des UKE verstorben war.

2.3.2 Vorbestehende Erkrankungen, Befunde und Operationen bei Aufnahme

Ein Großteil der Daten für die Variablen der Kategorie „Vorbestehende Erkrankungen, Befunde und Operationen bei Aufnahme“ konnte aus den elektronischen Patientenakten des ICM und Soarian ausgelesen werden. Hierzu zählten u.a. Diagnosen und Therapien wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Dialysetherapie, chronisches Nierenversagen, Leberzirrhose, schwere Neutropenie, hämatologische Tumorerkrankungen, solide Tumorerkrankung, Stammzelltherapie, HIV-Infektion, Hepatitis C Infektion, "bloodstream"/"non-bloodstream"-Implantate, Transplantationen (allogen), sowie schwere Sepsis/septischer Schock bei Aufnahme.

Ob ein Patient bei Aufnahme an einer schweren Sepsis oder septischem Schock litt wurde für jeden Patienten einzeln nachgeprüft. Dabei wurden die Diagnosekriterien für „Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom“ (SIRS), Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock aus der ersten Revision der S2k-Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) verwendet.

Die Diagnose der schweren Sepsis wird durch den Nachweis der Infektion, des SIRS, sowie einer akuten Organdysfunktion (Enzephalopathie, Thrombozytopenie, Hypoxie, akutes Nierenversagen, metabolische Azidose etc.) gestellt. Die Diagnose septischer Schock setzt als Organdysfunktion eine arterielle Hypotension voraus.(Reinhart et al., 2010)

Für die Diagnose schwere Neutropenie wurde für jeden Patienten anhand der Labordaten im Aufnahmezeitraum geprüft, ob eine schwere Neutropenie vorlag. Hierzu wurde ab einer Zahl von weniger als 500 neutrophilen Granulozyten je μ l Blut von einer schweren Neutropenie beim Patienten ausgegangen.

Die Implantate der Patienten wurden in die Gruppen „bloodstream“ und „non-bloodstream“ eingeteilt. Hierbei umfassen "bloodstream"-Implantate jegliche

Implantate, die in den Blutstrom eingebracht werden wie bspw. künstliche Herzklappen oder Gefäßprothesen und "non-bloodstream"-Implantate jegliche Implantate, die nicht in den Blutstrom eingebracht werden, wie bspw. Hüft- und Knie-Endoprothesen.

Ein Teil der Patienten wurde kurz vor oder bei Aufnahme auf die Intensivstation operiert. Diese Operationen wurden nach Lokalisation (Wirbelsäule, Extremitäten, intrakraniell, Hals, Thorax, Abdomen) getrennt in die Datenbank aufgenommen. Zusätzlich wurde für abdominelle Revisionseingriffe festgestellt, die wievielte Revision der Eingriff direkt vor der Aufnahme war.

2.3.3 Candidämie auf Intensivstation

Die Daten der Kategorie „Candidämie auf Intensivstation“ bestehen aus Daten des Candidanachweises, weiterer Koinfektionen, dem Candida Score sowie Daten der klinischen Chemie am der Tag der ersten CPBK.

Die mikrobiologischen Daten der Blutkulturen werden in der Hybase 6 Datenbank gespeichert und konnten über das ICM von dort abgerufen und in die Studiendatenbank geschrieben werden.

Im Rahmen der Auswertung der Blutkulturen wurde nicht nur die erste CPBK bewertet sondern auch die Blutkulturen im weiteren Verlauf des Aufenthalts im Krankenhaus. Dabei wurde von der ersten CPBK eines Patienten neben dem Datum der Blutkulturabnahme auch das Datum der Befundmitteilung eingetragen. Anschließend wurde ausgezählt, wie viele weitere CPBK nach der ersten CPBK vorlagen, wobei nur eine CPBK je 24h gezählt wurde. Daneben wurde auch ermittelt, wie viele Tage der Patient sich vor bzw. nach erster CPBK im Krankenhaus bzw. auf der Intensivstation aufgehalten hat.

Zur Entwicklung eines Resistogramms sind weiterhin die Candida spp. und die Resistenzen sämtlicher CPBK im Studienzeitraum in der Datenbank eingetragen worden. Hieraus wurde unter Berücksichtigung der Kriterien hinsichtlich der Minimal Inhibitory Concentration (MIC) des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) aus dem Jahr 2014 sowie Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft aus 2011 das in Tabelle 1 dargestellte Resistogramm erarbeitet.

Tabelle 1: Resistogramm Candida spp.

Resistogramm der Candida spp. Nachweise in Blutkulturen im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft 2011 (PEG) sowie den Kriterien des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2014

Candida spp.	n	Fluconazol		Posaconazol		Itraconazol		Voriconazol		Caspofungin		Anidulafungin		Amphotericin B	
		UKE	PEG	UKE	PEG	UKE	PEG	UKE	PEG	UKE	PEG	UKE	PEG	UKE	PEG
C. albicans	90	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
C. glabrata	33	R ¹	I-R	k.A.	S-I-R	I	S-I-R	S ²	S-I-R	S	S	S ³	S	S	S
C. tropicalis	10	S-R ⁴	S-I	k.A.	S	S	S	S	S	S	S	S ³	S	S	S
C. parapsilosis	7	S	S	k.A.	S	k.A.	S	S	S	R ^o	I	R ³	I	S	S
C. dubliensis	3	S	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	S	k.A.	S	k.A.	S ³	k.A.	S	k.A.
C. krusei	3	R	R	k.A.	S-I-R	k.A.	I-R	S	S-I-R	S	S	S ³	S	S	S
C. lusitaniae	1	R	S	k.A.	S	k.A.	S	S	S	S	S	S ³	S	S	S-I-R
C. kefyr	1	S	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	S	k.A.	S	k.A.	S ³	k.A.	S	k.A.

S= sensibel; R= resistent; I=intermediär; k.A.=keine Angabe

MIC = Minimal Inhibitory Concentration

¹ nach EUCAST 2014: resistent ab MIC > 4µg/ml , in den Jahren 2008 - 2011 als intermediär eingestuft

² nach EUCAST 2014: resistent ab MIC > 0,12µg/ml)

³ bei Wirksamkeit/Resistenz von Caspofungin abgeleitet

⁴ nach EUCAST 2014: resistent ab MIC > 4µg/ml , 2 von 10 Patienten waren resistent

^o 2 von 7 Patienten wurden nach MIC Testung als sensibel gewertet

Neben den Blutkulturen wurden die übrigen mikrobiologischen Befunde der Patienten hinsichtlich eines Candida-Nachweises durchsucht. Hierdurch konnte festgestellt werden, ob ein Patient eine multifokale Candida spp. Kolonisation aufwies. Diese Daten waren insbesondere für die Ermittlung des Candida Score notwendig.

Die Daten zu Koinfektionen lagen ebenfalls in elektronischer Form im Hybase 6 System vor. Beim bakteriellen Nachweis wurde hier zwischen Nachweisen vor und nach erster CPBK unterschieden, sowie zwischen grampositiven und gramnegativen Bakterien. Hinsichtlich viraler Koinfektionen wurden die Laborbefunde der Patienten im Hinblick auf eine mögliche Cytomegalie-Virus Infektion bewertet (direkter immunhistochemischer PP 65 Test, indirekter IgG Test).

Die Ermittlung des Candida Score basiert auf vier Prädiktoren: Multifokale Candida spp. Kolonisation, Operation bei Aufnahme auf Intensivstation, schwere Sepsis oder septischer Schock und totale parenterale Ernährung. (Anhang 8.1)

Neben den mikrobiologischen Daten wurden auch Daten aus der klinischen Chemie und Hämatologie in die Datenbank aufgenommen: C-Reaktives Protein, Procalcitonin, Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Kreatinin, Albumin. Hierbei wurden die Werte vom Tage der Entnahme der ersten CPBK in die Datenbank geschrieben. Zusätzlich wurde ebenfalls die Körpertemperatur in die Datenbank aufgenommen.

2.3.4 Daten der intensivmedizinischen Behandlung

Die Daten der Kategorie „Daten der intensivmedizinischen Behandlung“ teilen sich in folgende Bereiche auf: Aufenthaltsdaten, Scores, Diagnosen, Beatmung, Ernährung, Blutprodukte, Katheter sowie operative Eingriffe.

Die Aufenthaltsdaten konnten aus dem ICM und Soarian direkt ausgelesen werden: Aufnahme- und Entlassungsdatum des Krankenhausaufenthalts, Aufnahme- und Entlassungsdatum von der Intensivstation, Anzahl an Tagen auf der Normalstation zwischen mehreren Intensivstation-Aufenthalten. Hieraus wurde dann die Verweildauer im Krankenhaus und die Verweildauer auf der Intensivstation berechnet.

Zwei Scores wurden erhoben: der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score (APACHE II) zum Tag der Aufnahme, der Simplified Acute Physiology Score 2 (SAPS 2) zum Tag der ersten CPBK.

Der Apache II Score setzt sich aus drei Datengruppen zusammen: Acute Physiology, Age Points und Chronic Health Points. Über diese drei Gruppen wird für den Patienten 24h nach Aufnahme der jeweils schlechteste Wert bestimmt. Den Werten sind Punkte zugeordnet und aus der Gesamtpunktzahl lässt sich eine Sterbewahrscheinlichkeit berechnen. Das Klassifikationssystem ist in Anhang 8.2 abgebildet. (Knaus et al., 1985)

Der SAPS 2 Score dient dazu – ähnlich wie der APACHE II Score – den physiologischen Zustand des Patienten an einem bestimmten Tag zu bewerten. Dazu fließen u.a. Informationen aus Aufnahmebefund, Messwerte zu einem definierten Zeitpunkt sowie Laborwerte ein. Auch hier erfolgte eine Punkteverteilung, aus der sich eine Sterbewahrscheinlichkeit berechnen ließ. In dieser Studie wurde der SAPS 2 Score dazu verwendet, den physiologischen Zustand des Patienten am Tag der CPBK zu bewerten. Das Scoring Sheet ist in Anhang 8.3 abgebildet. (Le Gall et al., 1993)

Die Daten zur Berechnung des APACHE 2 und SAPS 2 Scores konnten im ICM und Soarian ermittelt werden. Nach Berechnung der Scores mittels Excel-Algorithmus wurden diese in die Datenbank eingetragen.

Die Daten der übrigen Bereiche der Kategorie „Daten der intensivmedizinischen Behandlung“ - Diagnosen, Beatmung, Ernährung, Blutprodukte, Katheter sowie operative Eingriffe - lassen sich zeitlich anhand des Datums der Abnahme der ersten CPBK in vor und nach erster CPBK einteilen.

Im Bereich „Diagnosen“ wurde ermittelt, ob die Patienten vor und nach erster CPBK die Diagnose Endokarditis, schwere Sepsis/septischer Schock oder Peritonitis aufwiesen. Hierfür wurden überwiegend die Patientenakten des ICM und Soarian verwendet.

Genauso wie bei der Datenerhebung für die Kategorie „Vorbestehende Erkrankungen, Befunde und Operationen bei Aufnahme“ wurde für jeden Patienten weiterhin einzeln nachgeprüft, ob im Verlauf eine schwere Sepsis/septischer Schock auftrat. Hierfür wurden ebenfalls die Diagnosekriterien für SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock aus der ersten Revision der S2k-Leitlinie der Deutschen Sepsis-

Gesellschaft (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) verwendet. (Reinhart et al., 2010)

Die Diagnose Peritonitis wurde aus dem ICM und Soarian übernommen aber auch aus Befunden wie intraoperativer Abstriche und Aszites-Punktaten aus der Hybase 6 Datenbank ermittelt.

Die Daten zum Bereich „Beatmung“ konnten direkt im ICM ermittelt werden. Es wurde für den Zeitraum vor der ersten CPBK die Stunden der invasiven Beatmung ausgezählt, sowie festgestellt, ob der Patient nicht-invasive Beatmung (NIV) hatte.

Auch die Daten zur Ernährung konnten direkt im ICM ermittelt werden. Hierbei wurde in die Datenbank eingetragen, ob vor oder nach der ersten CPBK der Patient enteral bzw. parenteral ernährt worden war.

Ebenso konnte auch die Gabe von Blutprodukten für den Zeitraum vor erster CPBK direkt im ICM ausgezählt werden, wie Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat, gefrorenes Frischplasma und Humanalbumin.

Im Bereich „Katheter“ wurde vor der ersten CPBK ermittelt, ob der Patient einen arteriellen Katheter hatte. Daneben wurde in dieser Kategorie aber auch in die Datenbank aufgenommen, ob die Patienten vor bzw. nach erster CPBK eine Organersatztherapie erhalten hatten. Organersatztherapien umfassen hierbei: Extrakorporale Membranoxygenierung, interventionale Lung Assist, Hämodialyse/-filtration, Assist Device für das linke Herz, Assist Device für das rechte Herz und Assist Device für beide Herzkammern.

Die Daten zum Bereich „Operative Eingriffe“ konnten durch Auszählen von Operationsberichten ermittelt werden. Die Operationen wurden nach Lokalisation (Wirbelsäule, Extremitäten, intrakranielle, Hals, Thorax, Abdomen) getrennt für den Zeitraum vor der ersten CPBK in die Datenbank aufgenommen. Zusätzlich wurden die abdominalen Revisionseingriffe ausgezählt und getrennt nach vor und nach erster CPBK eingetragen.

2.3.5 Medikamentöse Therapie

Die Kategorie „Medikamentöse Therapie“ umfasst Daten zur Gabe von Antibiotika, antiviralen Therapeutika, Immunsuppressiva und Steroide, sowie Antimykotika, die

jeweils zeitlich in „vor erster CPBK“ und „nach erster CPBK“ eingeteilt wurden. Alle Daten dieser Kategorie konnten aus dem ICM ausgelesen und in die Datenbank übertragen werden.

Hierbei wurde für jeden Wirkstoff die Gabe vor und nach erster CPBK notiert. Aufwendig war dabei die Datenerhebung für Antimykotika und Steroide:

Für Antimykotika musste zusätzlich das Datum der ersten und letzten Gabe erhoben werden, da die Datumsangaben bei dem Prüfen der adäquaten Therapie benötigt wurden (siehe 2.3.6).

Bei Steroiden wurde zusätzlich die Höchstdosis des jeweiligen Medikaments notiert. Anschließend wurden die verschiedenen Steroide mittels relativer glukokortikoider Potenz auf die Wirkung von Cortisol (relative glukokortikoide Potenz=1) umgerechnet. Hierdurch konnte für jeden Patienten die höchste Einzeldosis an Cortisol während des Aufenthalts auf der Intensivstation vor und nach erster CPBK ermittelt werden. Eine Übersicht über die dabei verwendeten Potenzen findet sich im Anhang 8.4.

Abschließend wurde für die Auswertung der Medikamentengabe Kennzahlen in Excel berechnet: Anzahl der Fälle mit Medikamentengabe und Anzahl der verschiedenen Medikamente. Diese Kennzahlen wurden jeweils einmal für den Zeitraum vor und einmal für den Zeitraum nach der ersten CPBK ermittelt.

Bei den Antimykotika wurde zusätzlich als Kennzahl noch der Zeitraum zwischen erster bzw. letzter Gabe eines Antimykotikum und dem Zeitpunkt der ersten CPBK in Excel errechnet, sowie die Dauer der Gabe in Tagen vor und nach erster CPBK.

2.3.6 Therapie der Candidämie

Das standardisierte Vorgehen bei invasiven Pilzinfektionen im UKE beschreibt die SOP – Invasive Pilzinfektionen (siehe Anhang 8.5).

In dieser Studie wurde eine adäquate Candida Therapie so definiert, dass innerhalb von 24 Stunden nach Befundmitteilung ein Antimykotikum verabreicht worden sein musste, auf das der Candida-Pilz sensibel reagierte. Daneben mussten innerhalb von 48 Stunden nach Befundmitteilung sämtliche Zentrale Venenkatheter entfernt bzw. gewechselt worden sein. Diese Therapie entspricht der von Bassetti, M., et al. beschriebenen adäquaten Therapie (Bassetti et al., 2014).

Um zu ermitteln, ob diese Therapie bei den Patienten der Studie adäquat umgesetzt worden war, sind diese Regeln auf die Daten aus den Kategorien „Candidämie auf der Intensivstation“, „Zentraler Venenkatheter“ und „Medikamentöse Therapie“ in Verbindung mit dem Resistogramm (Tabelle 1) angewendet worden. Darüber hinaus wurde bei nicht-adäquater Therapie die Ursache ermittelt. Hierfür wurden zwei Klassen von nicht-adäquater Therapie definiert: „keine adäquate Antimykotikagabe im Zeitraum von 24 Stunden nach Befundmitteilung“ und „kein adäquater Zentraler Venenkatheter Wechsel innerhalb von 48 Stunden nach Befundmitteilung“.

Weiterhin wurde die Klasse „keine adäquate Antimykotikagabe“ bezüglich der Ursache weiter unterteilt: „Candida spp. resistent gegen Antimykotikum“, „Keine Gabe aufgrund von Tod oder Verlegung“.

2.3.7 Zentraler Venenkatheter

Für jeden Patienten wurde erhoben, an welchem Tag und um welche Uhrzeit ein Zentraler Venenkatheter gelegt und wann dieser wieder entfernt worden war.

Aus diesen Angaben plus dem Datum der Abnahme der ersten CPBK konnte die Anzahl der Zentralen Venenkatheter und ihre Liegedauer ermittelt werden.

Diese Kennzahlen wurden für den Zeitraum vor erster CPBK, nach erster CPBK und über den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation erhoben. Zusätzlich wurde noch die Liegedauer des Zentralen Venenkatheters zum Zeitpunkt der ersten CPBK festgestellt. Zur Berechnung dieser Kennzahlen wurde ein Algorithmus in Excel programmiert.

Zusätzlich konnten durch die genaue Registrierung der Datums- und Stundenangabe von Anlage und Wechsel der Zentralen Venenkatheter diese Daten auch bei der Ermittlung der Candida-Therapie Verwendung finden (siehe 2.3.6).

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Studie erfolgt mittels SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Im Rahmen der Dependenzanalyse kamen je nach Skalierung der Variablen zwei unterschiedliche statistische Verfahren zum Einsatz. Um einen Zusammenhang bei nominalskalierenden Variablen zu ermitteln wurde der zweiseitige Chi-Quadrat Test nach Pearson angewandt. Um einen Unterschied zwischen zwei Gruppen hinsichtlich eines metrisch skalierten Merkmals zu ermitteln kam ein 2-seitiger T-Test unter

Berücksichtigung der Leaven/Varianz-Heterogenität zum Einsatz. Das Konfidenzintervall wurde jeweils auf 95% festgelegt.

Bei der Überlebensanalyse wurde der Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. Es wurden die Überlebensfunktionen für bestimmte Gruppen ermittelt und miteinander verglichen, um so abzuschätzen, ob eine Therapie oder ein Faktor einen Einfluss auf das Überleben hat. Der Vergleich der zwei Gruppen wurde mittels nicht-parametrischem Logrank-Test durchgeführt.

Da der Logrank-Test nicht die Möglichkeit bietet, den Effekt mehrerer Variablen auf das Überleben zu prüfen, wurde im Rahmen der Überlebensanalyse auch ein Cox-Regressions-Modell erstellt: durch die multivariate Regressionsmethode des Cox-Modell - auch als proportionales Hazard Modell bekannt – können verschiedene Variablen hinsichtlich ihres Einfluss auf das Überleben geschätzt werden. Dabei liefert das Cox-Modell als Ergebnis die Hazard-Funktion (siehe Formel 1).

$$h(t; z_i) = h_0(t) \exp(z_i \beta)$$

Formel 1: Cox-Modell - Hazard Funktion

Die baseline Hazard zum Zeitpunkt t ($h_0(t)$) beschreibt dabei das grundlegende Risiko des Sterbens zu einem bestimmten Zeitpunkt. Dieses wird im Cox-Modell nicht explizit spezifiziert und macht es dadurch flexibel, da lediglich der Einfluss der Variablen auf das baseline Hazard ermittelt wird. Dieser Einfluss wird durch die Regressionskoeffizienten dargestellt. Diese beschreiben die proportionale Änderung des Hazard im Verhältnis zur erklärenden Variable und werden im Rahmen des Cox-Modells mittels Likelihood berechnet.

Da das Cox-Modell auf der Annahme einer konstanten Beziehung zwischen abhängiger und erklärender Variable basiert, wurde in dieser Studie das „proportional hazard“ geprüft. Zwar ist dies mittels Kaplan-Meier-Überlebens-Kurve möglich (beim Kreuzen der Kurven liegt eine Verletzung des „proportional hazard“ nahe), jedoch kann diese Prüfmethode ggf. sehr fehlerträchtig sein. Daher wurde ein „complementary log-log plot“ verwendet. Bei dieser Methode wird ein Plot des negativen Logarithmus der geschätzten Überlebensfunktion gegen den Logarithmus der Überlebensfunktion geplottet. Liegt ein „proportional hazard“ vor, so liegen die Plots parallel zueinander. Anderenfalls ist in SPSS das „Cox-Modell mit zeitabhängigen Kovariaten“ zu verwenden.

Die Auswahl der Variablen, die in diesem Modell geprüft werden sollen, basieren zum einen auf statistisch signifikanten Ergebnissen aus der Dependenzanalyse und zum anderen aus bekannten Faktoren aus der Literatur. Im Rahmen des Trainings des Cox-Modells gibt der Signifikanzwert den Einfluss des zu prüfenden Faktors auf das Modell an. Das Signifikanzniveau für die Aufnahme eines Faktors in das Modell wird als $<0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Alle Patienten

3.1.1 Demographische Daten und Mortalität

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Aufnahme liegt bei 62,1(±15,7) Jahren. Die Geschlechterverteilung ist unausgewogen: die 146 Patienten setzen sich aus 83 (56,8%) Männern und 63 (43,2%) Frauen zusammen. Der durchschnittliche BMI liegt bei 26,7 (±8,8). (Tabelle 2)

Tabelle 2: Alle Patienten - Demographische Daten

Demographische Daten aller Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

	Gesamt (n=146)
Demographische Daten	
Alter bei Aufnahme	62,1 [15,7]
Geschlecht, weiblich	63 [43,2]
Geschlecht, männlich	83 [56,8]
BMI [kg/m ²] (n=117)	26,7 [8,8]

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD]

92 (63,0%) der 146 Patienten sind innerhalb des Beobachtungszeitraums von 180 Tagen verstorben, wobei innerhalb von 28 Tagen bereits 67 (45,9%) verstorben waren. Im Mittel war der Todeszeitpunkt dabei 23,62 (±31,9) Tage nach erster CPBK. Der Ort des Todes war überwiegend die Intensivstation (n=72, 49,3%), nur 8 (5,48%) Patienten sind außerhalb der Intensivstation im Krankenhaus verstorben, die übrigen außerhalb des Krankenhauses. (Tabelle 3)

Tabelle 3: Alle Patienten - Mortalität

Mortalität aller Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

	Gesamt (n=146)
Mortalität	
Patienten verstorben im Krankenhaus	80 [54,8]
Patienten verstorben auf Intensivstation	72 [49,3]
Anzahl Tage zw. Datum erster CPBK und Todesdatum (n=92)	23,62 [31,9]
28 Tage Mortalität – Patienten innerhalb von 28 Tagen verstorben	67 [45,9]
180 Tage Mortalität – Patienten innerhalb von 180 Tagen verstorben	92 [63,0]

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD]

3.1.2 Vorbestehende Erkrankungen, Befunde und Operationen bei Aufnahme

Abbildung 1 zeigt die Häufigkeiten der jeweiligen vorbestehenden Erkrankungen und Befunde der Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation.

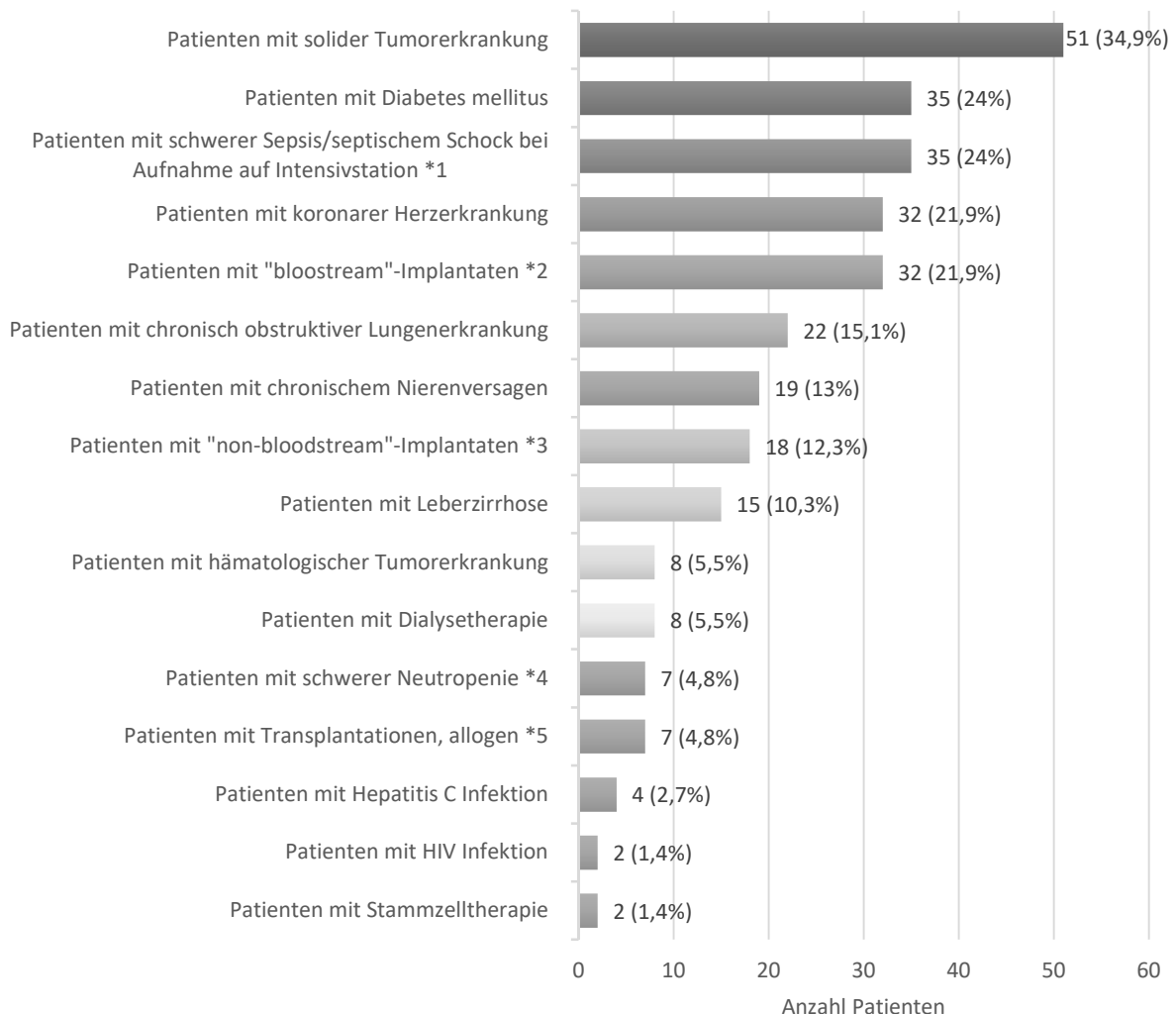


Abbildung 1: Alle Patienten - Vorbestehende Erkrankungen und Befunde

Blockdiagramm Summe über vorbestehende Erkrankungen und Befunde aller Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

*1: nach den Diagnosekriterien der 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) Quelle: Reinhart, K., et al., Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). Ger Med Sci, 2010. 8: p. Doc14.*2: "bloodstream"-Implantate umfassen jegliche Implantate, die in den Blutstrom eingebracht werden.

*3: "non-bloodstream"-Implantate umfassen jegliche Implantate, die nicht in den Blutstrom eingebracht werden.

*4: < 500 neutrophile Granulozyten je µl

*5: über alle (n=146) Patienten der Studie konnten folgende allogene Transplantationen beobachtet werden: Herz, Leber, Niere, Pankreas

Am häufigsten wurde bei der Aufnahme auf die Intensivstation als vorbestehende Erkrankung und Befund beobachtet, dass bei ca. einem Drittel der Patienten eine solide Tumorerkrankung (n=51, 34,9%) vorlag. Ein Viertel der Patienten zeigte unabhängig voneinander Diabetes mellitus (n=35, 24%), eine schwere Sepsis oder septischen Schock (n=35, 24%), gefolgt von koronarer Herzerkrankung (n=32, 21,9%) und „bloodstream“-Implantaten (n = 32, 21,9%). Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (n=22, 15,1%), chronisches Nierenversagen (n=19, 13%), „non-bloodstream“-Implantate (n=18, 12,3%) und Leberzirrhose (n=15, 10,3%) wiesen jeweils nur eine Häufigkeit von ca. 10-15% auf. Die übrigen vorbestehenden Erkrankungen und Befunde lagen jeweils unter 10%. (Abbildung 1)

Mehr als die Hälfte der beobachteten Patienten mit CPBK hatten kurz vor oder bei Aufnahme auf die Intensivstation eine Operation (n=78, 53,4%). Am häufigsten waren dabei Eingriffe im Bereich des Abdomens (n=57, 39,0%), gefolgt von Operationen am Thorax (n=15, 10,3%). (Abbildung 2)

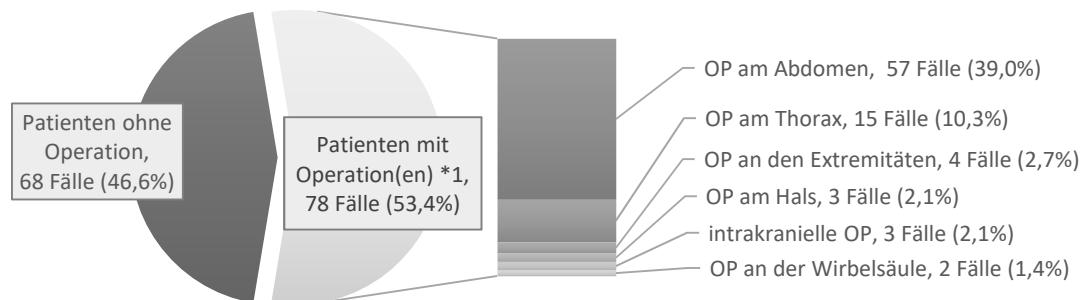


Abbildung 2: Alle Patienten - Operationen bei Aufnahme auf Intensivstation

Blockdiagramm Operationen vor oder bei Aufnahme auf Intensivstation aller Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

*1: Operationen mit mehreren Lokalisationen werden als eine Operation gezählt.

3.1.3 Candidämie auf Intensivstation

Das Einschlusskriterium für die Studie war eine Candida positive Blutkultur. Abbildung 3 zeigt Häufigkeiten der Erstdiagnose von Candida spp. in Blutkulturen über die Jahre der Studie. Hierbei zeigt sich ein positiver Trend: von 3 Fällen in 2008 (Studienbeginn Oktober 2008, siehe 2.2) bis hin zu 41 Fällen in 2012. 2013 waren die Fallzahlen leicht rückläufig (n=38).

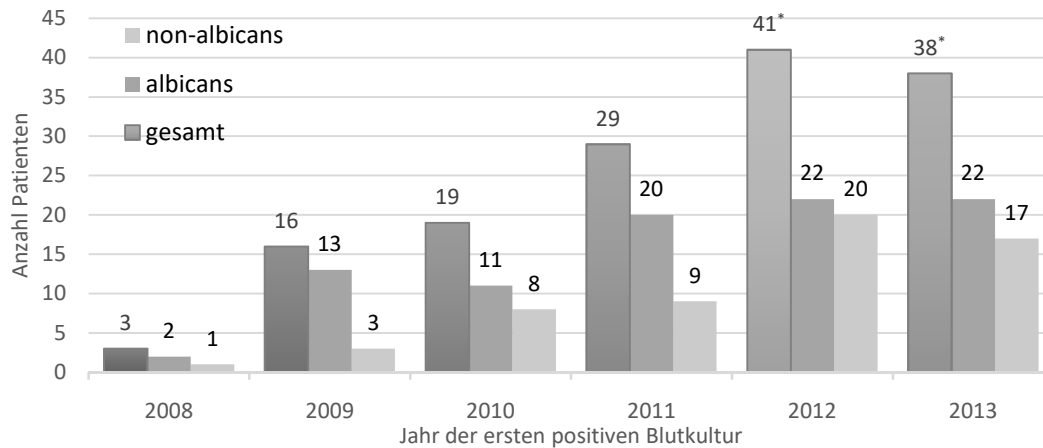


Abbildung 3: Alle Patienten - Patienten je Jahr mit Candida spp. positiver Blutkultur

Blockdiagramm Anzahl der Patienten je Jahr mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

*: In 2012 und 2013 je ein Fall mit zwei verschiedene Candida spp.-Nachweise (C.parapsilosis und C. albicans) in einer Blutkultur

Die dabei am häufigsten gefundene Candida Spezies ist Candida albicans (n=90) gefolgt von Candida glabrata (n=33). An dritter Stelle folgt Candida tropicalis (n=10). Ein Candida parapsilosis Nachweis gelang in 5 Fällen und zudem bei zwei weiteren Patienten, bei denen neben C. parapsilosis auch C. albicans in derselben Blutkultur nachgewiesen werden konnte. Diese zwei Fälle waren zudem auch die einzigen, bei denen zwei Candida Spezies in einer Blutkultur nachgewiesen werden konnten. (Abbildung 4)

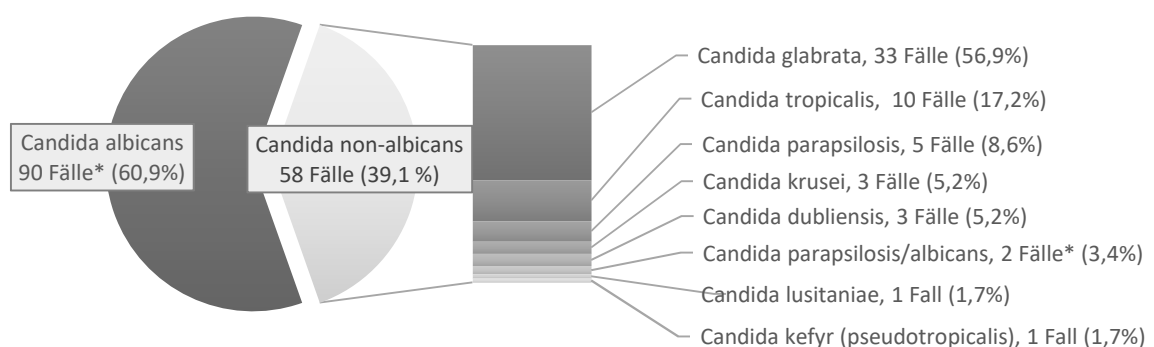


Abbildung 4: Alle Patienten - Anzahl Fälle je Candida spp.

Kreisdiagramm Anzahl der Fälle von verschiedenen Candida spp. aus allen Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

*: zwei Fälle mit zwei verschiedenen Candida spp.-Nachweisen (C.parapsilosis und C. albicans) in einer Blutkultur

Tabelle 4 zeigt die Variablen bzgl. Candidanachweis, Koinfektion und Candida Score: Bei 29 (19,9%) der Patienten gab es vor dem ersten Nachweis von Candida spp. in der Blutkultur auch einen Candida Nachweis an mehreren Lokalisationen des Körpers, die nicht zusammenhängen.

Der Candida Score für den Tag der ersten CPBK lag im Mittel bei 3,1 ($\pm 1,3$).

Bei einem Teil der Patienten gab es neben dem Candida Nachweis auch einen Nachweis von Bakterien vor der ersten CPBK: 54 (37%) Befunde für grampositive Bakterien, 11 (7,5%) für gramnegative Bakterien. Ein Zytomegalievirus-Nachweis während des gesamten Aufenthalts auf der Intensivstation gelang bei 20 (13,7%) Patienten.

Die Anzahl der Tage bis zur Befundmitteilung lag im Mittel bei 3,8 ($\pm 7,7$) Tagen. Durchschnittlich hatten die Patienten nachfolgend 0,5 ($\pm 1,0$) CPBK nach der ersten CPBK.

Die Betrachtung der Aufenthaltsdauer zeigt, dass die Patienten vor der ersten CPBK im Durchschnitt 24 ($\pm 31,9$) Tage im Krankenhaus und davon auch 24 ($\pm 69,6$) Tage auf der Intensivstation blieben. Nach der ersten CPBK waren die Patienten durchschnittlich 23,6 ($\pm 22,2$) Tage im Krankenhaus und davon 17,8 ($\pm 19,9$) Tage auf der Intensivstation. (Tabelle 4)

Tabelle 4: Alle Patienten - Candidanachweis, Koinfektion und Candida Score

Candidanachweis, Koinfektion und Candida Score aller Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

	Gesamt (n=146)
Candidanachweis	
Patienten mit Nachweis von Candida albicans in CPBK	88, [60,3]
Patienten mit Nachweis von Candida non-albicans in CPBK	58 [39,7]
Patienten mit Candida spp. Nachweisen an >1 nicht zusammenhängenden Lokalisationen am Körper durch Abstriche vor dem Datum der ersten CPBK	29 [19,9]
Anzahl Tage bis zur Befundmitteilung nach dem Abnahmedatum der ersten CPBK	3,8 [7,7]
Anzahl CPBK nach der ersten CPBK ¹	0,5 [1,0]
Anzahl Tage im Krankenhaus vor dem Datum der ersten CPBK	24,0 [31,9]
Anzahl Tage auf Intensivstation vor dem Datum der ersten CPBK	24,0 [69,6]
Anzahl Tage im Krankenhaus nach dem Datum der ersten CPBK	23,6 [22,2]
Anzahl Tage auf Intensivstation nach dem Datum der ersten CPBK	17,8 [19,9]
Koinfektion	
Patienten mit Nachweis Zytomegalievirus während des Aufenthalts auf Intensivstation	20 [13,7]
Patienten mit Nachweis gramnegativer Bakterien in einer Blutkultur vor oder am Tag der ersten CPBK	11 [7,5]
Patienten mit Nachweis grampositiver Bakterien in einer Blutkultur vor oder am Tag der ersten CPBK	54 [37,0]
Candida Score	
Candida Score für den Tag der ersten CPBK	3,1 [1,3]

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [$\pm$ SD] beschrieben.

¹ es wurde nur eine CPBK je 24h gezählt

Tabelle 5 zeigt die Labor- und Temperaturwerte am Tag der ersten CPBK. Unter Einbeziehung der Referenzwerte weist ein Großteil der Patienten erhöhte Entzündungsparameter (C-Reaktives Protein, Procalcitonin, Leukozyten), einen erniedrigten Hämoglobinwert, eine normale Anzahl an Thrombozyten, einen erhöhten Kreatininwert, einen erhöhten Albuminwert und im Mittel eine Temperatur um 37,5 ($\pm$ 1,5) °C auf.

Tabelle 5: Alle Patienten - Klinische Chemie und Körpertemperatur

Klinische Chemie und Körpertemperatur am Abnahmetag der ersten Candida spp. positiven Blutkultur (CPBK) aller Patienten mit CPBK im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

	Gesamt (n=146)
klinische Chemie und Temperatur am Tag der ersten CPBK	
C-Reaktives Protein mg/l (<6 mg/l)	141,5 [95,6]
Procalcitonin ng/ml (<0,5 ng/ml) (n=106)	7,8 [19,2]
Leukozyten k/ μ l (4-10 k/ μ l)	14,7 [8,3]
Hämoglobin g/dl (w:12-16 g/dl m: 14-18g/dl) (n=142)	9,2 [2,1]
Thrombozyten k/ μ l (150-400 k / μ l)	210,3 [176,8]
Kreatinin mg/dl (w:0,5-1,0 mg/dl m: 0,6-1,2 mg/dl)	2,2 [6,8]
Albumin g/dl (3,5-5,5 g/dl) (n=83)	17,2 [6,1]
Körpertemperatur °C	37,5 [1,5]

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [$\pm$ SD] beschrieben.

3.1.4 Daten der intensivmedizinischen Behandlung

Tabelle 6: Alle Patienten - Daten der intensivmedizinischen Behandlung

Daten der intensivmedizinischen Behandlung aller Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

	Gesamt (n=146)
Aufenthaltsdaten	
Patienten übernommen von auswärtigem Krankenhaus	35 [24,0]
Length of stay – Krankenhaus in Tagen	47,5 [39,9]
Length of stay – Intensivstation in Tagen	41,8 [74,9]
Anzahl Fälle Zwischenaufenthalt auf Normalstation	6,1 [17,7]
Scores	
Apache II	20,5 [7,6]
Apache II – Sterbewahrscheinlichkeit in %	39,2 [22,2]
SAPS2	45,4 [16,4]
SAPS2 - Sterbewahrscheinlichkeit in %	38,5 [27,1]
Diagnosen	
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	
Patienten mit Endokarditis	2 [1,4]
Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock ¹	95 [65,1]
Patienten mit Peritonitis	50 [34,2]
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	
Patienten mit Endokarditis	4 [2,7]
Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock ¹	117 [80,1]
Patienten mit Peritonitis	45 [30,8]

Beatmung

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

invasive Beatmung in Stunden	176,2 [260,3]
Patienten mit nichtinvasiver Beatmung	48 [32,9]

Ernährung

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

Patienten mit enteraler Ernährung	126 [86,3]
Patienten mit parenteraler Ernährung	97 [66,4]

Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK

Patienten mit enteraler Ernährung	118 [80,8]
Patienten mit parenteraler Ernährung	109 [74,7]

Blutprodukte

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

Anzahl Erythrozytenkonzentrate in Stk.	5,9 [12,2]
Anzahl gefrorenes Frischplasma in Stk.	3,2 [7,8]
Anzahl Thrombozytenkonzentrat in Stk.	1,4 [4,7]
Anzahl Humanalbumin in Stk.	0,5 [1,2]

Katheter

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

Patienten mit arteriellem Katheter ²	133 [91,1]
Patienten mit Organersatz-Therapie ³	50 [34,2]

Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK

Patienten mit Organersatz-Therapie ³	54 [37,0]
---	-----------

Operative Eingriffe

Im Zeitraum auf Intensivstation sowie direkt vor Aufnahme

Patienten mit Operation(en) ⁴	80 [54,8]
- davon Patienten mit OP an der Wirbelsäule	5 [3,4]
- davon Patienten mit OP an den Extremitäten	7 [4,8]
- davon Patienten mit intrakranieller OP	2 [1,4]
- davon Patienten mit OP am Hals	6 [4,1]
- davon Patienten mit OP am Thorax	13 [8,9]
- davon Patienten mit OP am Abdomen	62 [42,5]

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

Anzahl Abdomenrevisionen	1,0 [2,8]
--------------------------	-----------

Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK

Anzahl Abdomenrevisionen	0,6 [1,7]
--------------------------	-----------

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben.

¹ nach den Diagnosekriterien der 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)
Quelle: Reinhart, K., et al., Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). Ger Med Sci, 2010. 8: p. Doc14.

² wurden nur im Zeitraum vor erster Candida spp. positiver Blutkultur ermittelt

³ Organersatztherapie umfasst: Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), interventionale Lung Assist (ILA), Hämodialyse/-filtration, Assist Device für das linke Herz (LVAD), Assist Device für das rechte Herz (RVAD), Assist Device für beide Herzkammern (BIVAD)

⁴ Operationen mit mehreren Lokalisationen werden als eine Operation gezählt.

Tabelle 6 zeigt die Daten der intensivmedizinischen Behandlung: 35 (24%) Patienten, die intensivmedizinisch behandelt worden waren, wurden von einem auswärtigen Krankenhaus übernommen. Der Aufenthalt aller 146 Patienten lag durchschnittlich bei 47,5 ($\pm 39,9$) Tagen im Krankenhaus und davon 41,8 ($\pm 74,9$) Tage auf der Intensivstation. Im Durchschnitt hatten diese Patienten 6,1 ($\pm 17,7$) Tage Zwischenaufenthalt auf der Normalstation.

Im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung wurden zwei Scores erhoben: der Apache II Score bei Aufnahme auf der Intensivstation lag im Mittel bei 20,5 ($\pm 7,6$) und der SAPS 2 Score am Tag der ersten CPBK lag im Mittel bei 45,4 ($\pm 16,4$). Beide Scores wiesen eine etwa gleich hohe Sterbewahrscheinlichkeit auf: der APACHE II 39,2 ($\pm 22,2$), der SAPS 2 38,5 ($\pm 27,1$).

Die Fälle von Endokarditis und insbesondere schwerer Sepsis oder septischem Schock nahmen nach der ersten CPBK zu. So stieg die Häufigkeit bei Endokarditis von 2 (1,4%) vor CPBK auf 4 (2,7%) nach CPBK, bei schwerer Sepsis bzw. septischem Schock von 95 (65,1%) vor CPBK auf 117 (80,1%) nach CPBK. Im Gegensatz dazu nahmen die Fälle von Peritonitis von 50 (34,2%) vor CPBK auf 45 (30,8%) nach CPBK ab.

Die Daten der intensivmedizinischen Behandlung bezüglich der Beatmung zeigten, dass vor der ersten CPBK 48 (32,9%) der Patienten eine nicht-invasive Beatmung erhielten. Bei den invasiv beatmeten Patienten fielen im Mittel 176,2 ($\pm 260,3$) Beatmungsstunden an.

Der Vergleich der Ernährung vor und nach erster CPBK zeigt, dass die Fälle von enteraler Ernährung von 126 (86,3%) auf 118 (80,8%) abnahmen und die Fälle von parenteraler Ernährung von 97 (66,4%) auf 109 (74,7%) zunahmen.

Hinsichtlich der Gabe von Blutprodukten vor erster CPBK wurden am häufigsten Erythrozytenkonzentrate (5,9, $\pm 12,2$) gegeben, gefolgt von gefrorenem Frischplasma (3,2, $\pm 7,8$), Thrombozytenkonzentrat (1,4, $\pm 4,7$) und Humanalbumin (0,5, $\pm 1,2$).

Fast alle Patienten der Studie erhielten auf der Intensivstation einen arteriellen Katheter (n=133, 91,1%) vor erster CPBK. Die Anwendung von Organersatz-Therapien stieg nach der ersten CPBK von 50 (34,2%) auf 54 (37 %),

Während des gesamten Aufenthaltes auf der Intensivstation hatten 80 (54,8%) Patienten eine Operation. Dabei waren Operationen am Abdomen mit 62 (42,5%) Fällen am häufigsten, wobei die Anzahl an Abdomenrevisionen nach erster CPBK im Mittel über alle Patienten von 1,0 ($\pm 2,8$) auf 0,6 ($\pm 1,7$) abnahm.

Nach Operationen am Abdomen folgten in absteigender Reihenfolge Operationen am Thorax in 13 Fällen (8,9%), an den Extremitäten in 7 Fällen (4,8%), am Hals in 6 Fällen (4,1%) und an der Wirbelsäule in 5 Fällen (3,4%). Intrakranielle Operationen gab es nur in 2 Fällen (1,4%).

3.1.5 Medikamentöse Therapie

Tabelle 7 zeigt die Daten der medikamentösen Therapie aller Patienten untergliedert in die Bereiche Antibiotika, antivirale Therapeutika, Immunsuppressiva, Steroide und Antimykotika:

124 Patienten (84,9%) erhielten vor erster CPBK Antibiotika. Nach der ersten CPBK waren es 136 Patienten (93,2%). Die Anzahl der verschiedenen Antibiotika vor erster CPBK lag im Mittel bei 3,5 ($\pm 2,6$) und nach erster CPBK bei 3,6 ($\pm 2,1$).

Antivirale Therapeutika erhielten vor erster CPBK 13 (8,9%) Patienten und nach erster CPBK 19 (13,0%) Patienten. Die Anzahl der verschiedenen antiviralen Therapeutika vor erster CPBK betrug im Mittel 0,1 ($\pm 0,3$) und nach erster CPBK 0,1 ($\pm 0,4$).

Immunsuppressiva wurden vor erster CPBK 11 (7,5%) Patienten und nach erster CPBK 7 (4,8%) Patienten verabreicht. Die Anzahl der verschiedenen Immunsuppressiva vor erster CPBK betrug dabei im Mittel 0,1 ($\pm 0,5$) und nach erster CPBK 0,1 ($\pm 0,4$).

Vor der ersten CPBK erhielten 66 (45,2%) und nach der ersten CPBK 62 (42,5%) Patienten Steroide. Die Höchstdosis umgerechnet in Milligramm Cortisol lag vor erster CPBK im Mittel bei 287,1 ($\pm 706,2$) und nach der ersten CPBK bei 188,3 ($\pm 451,3$).

Vor der ersten CPBK erhielten 32 (21,9%) und nach der ersten CPBK 111 (76,0%) Patienten Antimykotika. Die Anzahl der Tage an denen Antimykotika verabreicht worden waren lag vor der ersten CPBK im Mittel bei 2,6 ($\pm 10,0$) und danach bei 11,7 ($\pm 15,0$). Die Anzahl der verschiedenen antimykotischen Wirkstoffe vor der ersten CPBK betrug im Mittel 0,3 ($\pm 0,6$) und nach erster CPBK 1,1 ($\pm 0,8$).

Tabelle 7: Alle Patienten - Medikamentöse Therapie

Daten der medikamentösen Therapie aller Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

	Gesamt (n=146)
Antibiotika ¹	
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	
Patienten mit Antibiotika-Gabe	124 [84,9]
Anzahl verschiedener Antibiotika	3,5 [2,6]
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	
Patienten mit Antibiotika-Gabe	136 [93,2]
Anzahl verschiedener Antibiotika	3,6 [2,1]
Antivirale Therapeutika ²	
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	
Patienten mit Gabe von antiviralen Therapeutika	13 [8,9]
Anzahl verschiedener antiviraler Therapeutika	0,1 [0,3]
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	
Patienten mit Gabe von antiviralen Therapeutika	19 [13,0]
Anzahl verschiedener antiviraler Therapeutika	0,1 [0,4]
Immunsuppressiva ³	
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	
Patienten mit Gabe von Immunsuppressiva	11 [7,5]
Anzahl verschiedener Immunsuppressiva	0,1 [0,5]
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	
Patienten mit Gabe von Immunsuppressiva	7 [4,8]
Anzahl verschiedener Immunsuppressiva	0,1 [0,4]
Steroide ⁴	
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	
Patienten mit Steroid-Gabe	66 [45,2]
Höchste Einzeldosis Cortisol [mg]	287,1 [706,2]
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	
Patienten mit Steroid-Gabe	62,0 [42,5]
Höchste Einzeldosis Cortisol [mg]	188,3 [451,3]
Antimykotika ⁵	
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	
Patienten mit Antimykotika-Gabe	32 [21,9]
Anzahl Tage Antimykotika-Therapie	2,6 [10,0]
Anzahl verschiedener Antimykotika	0,3 [0,6]
Durchschnittlicher Zeitraum in Tagen zwischen letzter Antimykotikum-Gabe und erster CPBK	11,4 [21,8]
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	
Patienten mit Antimykotika-Gabe	111 [76,0]
Anzahl Tage Antimykotika-Therapie	11,7 [15,0]
Anzahl verschiedener Antimykotika	1,1 [0,8]
Durchschnittlicher Zeitraum in Tagen zwischen erster CPBK und erster Antimykotikum-Gabe	2,4 [2,4]

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben.

¹ über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender Antibiotika beobachtet werden: Ampicillin, Ampicillin+Sulbactam, Cefazolin, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Clindamycin, Collistin, Daptomycin, Ertapenem, Flucloxacilin, Fosfomycin, Gentamicin, Levofloxacin, Meropenem, Metronidazol, Moxifloxacin, Norfloxacin, Paromomycin, Penicillin, Piperacillin+Sulbactam, Piperacillin+Tazobactam, Rifampicin, Tigecyclin, Tobramycin, Trimetoprim+Sulfamethoxazol, Vancomycin, Zyvoxid

² über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender antiviraler Therapeutika beobachtet werden: Aciclovir, Entecavir, Foscavir, Ganciclovir, Lamivudin, Oseltamivir, Tenofovir, Valganciclovir

³ über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender Immunsuppressiva beobachtet werden: Azathioprin, Ciclosporin, Everolimus, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus

⁴ die verschiedenen Steroide wurden mittels relativer glukokortikoider Potenz auf die Wirkung von Cortisol (relative glukokortikoider Potenz=1) umgerechnet. Über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender Steroide beobachtet werden: Hydrocortison (relative glukokortikoider Potenz=1), Prednison (relative glukokortikoider Potenz=4), Prednisolon (relative glukokortikoider Potenz=4), 6-Methylprednisolon (relative glukokortikoider Potenz=5), Dexamethason (relative glukokortikoider Potenz=35).

⁵ über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender Antimykotika beobachtet werden: Amphotericin B, Anidulafungin, Caspofungin, Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol

3.1.6 Therapie der Candidämie

Tabelle 8 und Abbildung 5 zeigen die Daten der Therapie bzw. Therapiefehler.

23,3 % (n=34) der Patienten waren einer Therapie nicht zugänglich, da sie zuvor verstorben (n= 20, 58,8%) oder verlegt worden sind (n=10, 41,2%). 76,7% (n=112) der Patienten waren für eine Therapie zugänglich.

Von den zugänglichen Patienten haben 79,5% (n=89) eine adäquate Therapie erhalten. Eine nicht adäquate Therapie konnte bei 17% (n=19) aufgrund der antimykotischen Therapie und bei 5,4% (n=6) aufgrund des ZVK-Wechsels festgestellt werden. Vereinzelt lagen auch beide Gründe vor.

Bezüglich der 17% (n=19) antimykotisch nicht adäquat Therapierten ist folgendes festzustellen: bei 1,8% (n=2) erfolgte die Gabe des Antimykotikums erst nach 24-48 Stunden und bei 3,6% (n=4) erst nach mehr als 48 Stunden nach erster CPBK. 6,1% (n=7) erhielten ein Antimykotikum, jedoch war die nachgewiesene Candida Spezies gegen dieses resistent. Bei 5,4% (n=6) ist keine antimykotische Therapie durchgeführt worden. (Tabelle 8, Abbildung 5)

Tabelle 8: Alle Patienten - Therapie der Candidämie

Daten der Therapie der Candidämie aller Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

		Gesamt (n=146)
Therapie		
einer Therapie zugängliche Patienten		112 [76,7]
- adäquate Therapie		89 [79,5]
- nicht adäquate Therapie: Zentraler Venenkatheter-Wechsel nicht innerhalb von 48h ¹		6 [5,4]
- nicht adäquate Therapie: Antimykotikum nicht innerhalb von 24h ¹		19 [17,0]
davon:		
- adäquate Therapie nach 24-48h		2 [1,8]
- adäquate Therapie nach >48h		4 [3,6]
- keine antimykotische Therapie		6 [5,4]
- antimykotische Therapie nicht wirksam		7 [6,1]
einer Therapie nicht zugängliche Patienten		34 [23,3]
- verstorben		20 [58,8]
- verlegt		14 [41,2]

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben.

1: mehrere Gründe möglich, bspw. kein Katheter-Wechsel in 48h als auch kein Antimykotikum in 24h

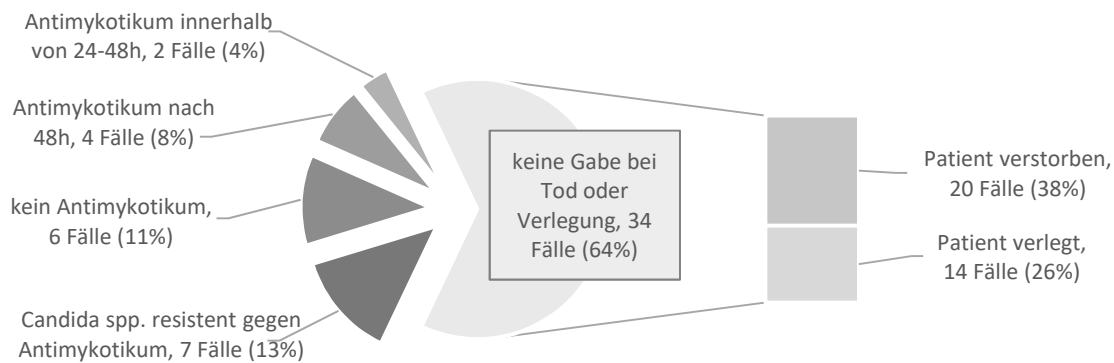


Abbildung 5: Alle Patienten – nicht-adäquate Therapie: kein Antimykotikum

Kreisdiagramm über Ursache der inadäquaten antimykotischen Therapie aller Patienten mit *Candida* spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE).

3.1.7 Zentraler Venenkatheter

Tabelle 9 zeigt die Auswertung der Zentralen Venenkatheter für den gesamten Zeitraum auf der Intensivstation, sowie für den Zeitraum vor und nach erster CPBK. Hierbei wurden die drei Kennzahlen „Anzahl der Zentralen Venenkatheter“, „kumulative Liegedauer aller Zentraler Venenkatheter“ und „Durchschnittsliegedauer der Zentralen Venenkatheter“ im jeweiligen Zeitraum berechnet:

Über die gesamte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation hatten die Patienten hierbei im Durchschnitt 4,8 ($\pm 3,3$) Zentrale Venenkatheter mit einer Durchschnittsliegedauer je Katheter von 160,7 ($\pm 120,0$) Stunden und mit einer mittleren Gesamtliegedauer aller Zentraler Venenkatheter von 917 ($\pm 1301,0$) Stunden.

Im Zeitraum vor der ersten CPBK haben die Patienten im Durchschnitt 2,1 ($\pm 1,8$) Zentrale Venenkatheter bekommen. Die Durchschnittsliegedauer je Katheter beträgt 106,6 ($\pm 95,7$) Stunden. Die mittlere Gesamtliegedauer aller Zentraler Venenkatheter in diesem Zeitraum ergibt 304,4 ($\pm 404,4$) Stunden.

Im Zeitraum nach der ersten CPBK haben die Patienten im Durchschnitt 3,8 ($\pm 2,9$) Zentrale Venenkatheter mit einer Durchschnittsliegedauer je Katheter von 178,1 ($\pm 195,7$) Stunden gehabt. Die mittlere Gesamtliegedauer aller Zentraler Venenkatheter in diesem Zeitraum beträgt 760,5 ($\pm 1215,2$) Stunden.

Zusätzlich wurde die Liegedauer des Zentralen Venenkatheters zum Zeitpunkt der ersten CPBK ermittelt. Diese liegt im Mittel über alle Patienten bei 119,8 ($\pm 119,1$) Stunden.

Tabelle 9: Alle Patienten - Zentrale Venenkatheter

Daten der Zentralen Venenkatheter¹ (ZVK) und aller Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

	Gesamt (n=146)
ZVK: Anzahl und Zeiträume	
Anzahl ZVK: gesamter Zeitraum auf Intensivstation	4,8 [3,3]
Anzahl ZVK: Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	2,1 [1,8]
Anzahl ZVK: Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	3,8 [2,9]
Kumulative Liegedauer aller ZVK in Stunden: gesamter Zeitraum auf Intensivstation	917,0 [1301,0]
Kumulative Liegedauer aller ZVK in Stunden: im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	304,4 [404,4]
Kumulative Liegedauer aller ZVK in Stunden: im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	760,5 [1215,2]
Durchschnittsliegedauer der ZVK in Stunden: gesamter Zeitraum auf Intensivstation	160,7 [120,0]
Durchschnittsliegedauer der ZVK in Stunden: im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	106,6 [95,7]
Durchschnittsliegedauer der ZVK in Stunden: im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	178,1 [195,7]
Liegedauer ZVK zum Zeitpunkt der CPBK in Stunden	119,8 [119,1]

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben.

3.2 180 Tage Mortalität

3.2.1 Demographische Daten

Tabelle 10 zeigt die demographischen Daten für die Überlebenden und Verstorbenen der 180 Tage Mortalität: Alter bei Aufnahme, Geschlecht, BMI. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte nicht festgestellt werden ($p < 0,05$).

Tabelle 10: 180 Tage Mortalität - Demographische Daten

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Demographischen Daten von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene

	Überlebende (n=54)	180 Tage Mortalität Verstorbene (n=92)	p-Wert
Demographische Daten			
Alter bei Aufnahme	60,6 [15,7]	62,9 [15,7]	0,401
Geschlecht, weiblich	23 [42,6]	40 [43,5]	0,917
Geschlecht, männlich	31 [57,4]	52 [56,5]	0,917
BMI [kg/m ²] (Überlebende n=45 Verstorbene n=72)	27,3 [5,8]	26,2 [10,2]	0,513

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels χ^2 nach Pearson(2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test(2-seitig) unter Berücksichtigung von Leavene/Varianz-Heterogenität ermittelt.

3.2.2 Vorbestehende Erkrankungen, Befunde und Operationen bei Aufnahme

Tabelle 11: 180 Tage Mortalität - Vorbestehende Erkrankungen und Befunde

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich vorbestehender Erkrankungen und Befunde von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene

	Überlebende (n=54)	180 Tage Mortalität Verstorbene (n=92)	p-Wert
Vorbestehende Erkrankungen und Befunde			
Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	11 [20,4]	11 [12,0]	0,17
Patienten mit koronarer Herzerkrankung	10 [18,5]	22 [23,9]	0,447
Patienten mit Diabetes Mellitus	15 [27,8]	20 [21,7]	0,409
Patienten mit Dialysetherapie	2 [3,7]	6 [6,5]	0,47
Patienten mit chronischem Nierenversagen	4 [7,4]	15 [16,3]	0,123
Patienten mit Leberzirrhose	2 [3,7]	13 [14,1]	0,045*
Patienten mit schwerer Neutropenie ¹	3 [5,6]	4 [4,3]	0,742
Patienten mit hämatologischen Tumorerkrankungen	1 [1,9]	7 [7,6]	0,14
Patienten mit solider Tumorerkrankung	18 [33,3]	33 [35,9]	0,756
Patienten mit Stammzelltherapie	0 [0,0]	2 [2,2]	0,275
Patienten mit HIV-Infektion	0 [0,0]	2 [2,2]	0,275
Patienten mit Hepatitis C Infektion	0 [0,0]	4 [4,3]	0,12
Patienten mit "bloodstream"-Implantaten ²	11 [20,4]	21 [22,8]	0,729
Patienten mit "non-bloodstream"-Implantaten ³	8 [14,8]	10 [10,9]	0,484
Patienten mit Transplantationen, allogene ⁴	3 [5,6]	4 [4,3]	0,742
Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock bei Aufnahme auf Intensivstation ⁵	6 [11,1]	29 [31,5]	0,005*

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels χ^2 nach Pearson(2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test(2-seitig) unter Berücksichtigung von Leavene/Varianz-Heterogenität ermittelt. * $p < 0$,

¹ < 500 neutrophile Granulozyten je μ l

² "bloodstream"-Implantate umfassen jegliche Implantate, die in den Blutstrom eingebracht werden.

³ "non-bloodstream"-Implantate umfassen jegliche Implantate, die nicht in den Blutstrom eingebracht werden.

⁴ über alle (n=146) Patienten der Studie konnten folgende allogene Transplantationen beobachtet werden: Herz, Leber, Niere, Pankreas

⁵ nach den Diagnosekriterien der 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Quelle: Reinhart, K., et al., Prevention, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). Ger Med Sci, 2010. 8: p. Doc14.

Bei der Analyse der Kategorie „vorbestehende Erkrankungen und Befunde“ hinsichtlich 180 Tage Mortalität in Tabelle 11 zeigt sich ein deutlicher Unterschied bei

dem Auftreten von Leberzirrhose. Bei den Verstorbenen der 180 Tage Mortalität trat eine Leberzirrhose in 14,1% (n=13) der Fälle auf, wohingegen nur 3,7% (n=2) der Überlebenden hieran erkrankt waren (p=0,045). (Tabelle 11, Abbildung 6)

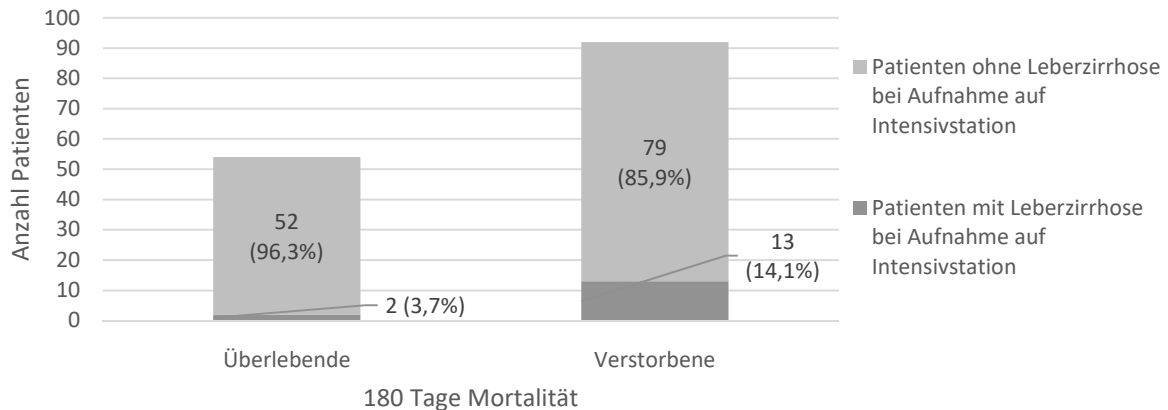


Abbildung 6: 180 Tage Mortalität - Leberzirrhose bei Aufnahme auf Intensivstation

Blockdiagramme Summe über „Patienten mit Leberzirrhose“ bei Aufnahme auf Intensivstation von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene.

Ein weiterer statistisch signifikanter Zusammenhang konnte im Hinblick auf das Auftreten einer schweren Sepsis oder septischem Schock bei Aufnahme auf die Intensivstation festgestellt werden: 29 (31,5%) der innerhalb von 180 Tagen verstorbenen Patienten erkrankten hieran. Bei den Überlebenden der 180 Tage waren dies lediglich 6 (11,1%) der Patienten (p = 0,005). (Tabelle 11, Abbildung 7)

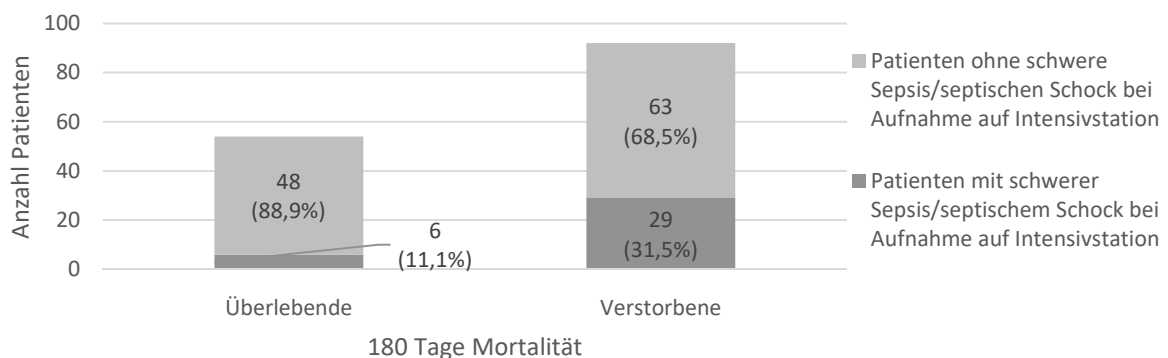


Abbildung 7: 180 Tage Mortalität - schwere Sepsis/septischer Schock¹ bei Aufnahme auf Intensivstation

Blockdiagramme Summe über „schwere Sepsis/septischer Schock bei Aufnahme auf Intensivstation“ von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene.

*1: nach den Diagnosekriterien der 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) Quelle: Reinhart, K., et al., Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). Ger Med Sci, 2010. 8: p. Doc14.

Tabelle 12 zeigt die Auswertung der Variablen der Kategorie „Operationen bei Aufnahme auf Intensivstation“ für die Überlebenden und Verstorbenen der 180 Tage Mortalität. Die Anzahl der Operationen der Überlebenden und Verstorbenen ist dabei relativ ausgeglichen: 51,1% (n=47) der Verstorbenen und 57,4% (n=31) der Überlebenden hatten bei Aufnahme auf die Intensivstation eine Operation.

Tabelle 12: 180 Tage Mortalität - Operationen bei Aufnahme auf Intensivstation

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich Operationen bei Aufnahme auf Intensivstation von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene

	180 Tage Mortalität		p-Wert
	Überlebende (n=54)	Verstorbene (n=92)	
Operationen bei Aufnahme auf Intensivstation			
Patienten mit Operation(en) ¹	31 [57,4]	47 [51,1]	0,46
- davon Patienten mit OP an der Wirbelsäule	2 [3,7]	0 [0,0]	0,063
- davon Patienten mit OP an den Extremitäten	2 [3,7]	2 [2,2]	0,585
- davon Patienten mit intrakranieller OP	1 [1,9]	2 [2,2]	0,895
- davon Patienten mit OP am Hals	2 [3,7]	1 [1,1]	0,282
- davon Patienten mit OP am Thorax	5 [9,3]	10 [10,9]	0,757
- davon Patienten mit OP am Abdomen	26 [48,1]	31 [33,7]	0,084
Anzahl Abdomenrevisionen	0,3 [1,0]	0,1 [0,3]	0,093

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels chi² nach Pearson(2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test(2-seitig) unter Berücksichtigung von Levene/Varianz-Heterogenität ermittelt.

¹ Operationen mit mehreren Lokalisationen werden als eine Operation gezählt.

Mit Abstand am häufigsten waren dabei Operationen am Abdomen. Am höchsten war dieser Anteil bei den 180 Tage Überlebenden mit 48,1% (n=26). Eine statistische Signifikanz bei einem Konfidenzintervall von 95% lag jedoch nicht vor.

In der Häufigkeit danach folgten Operationen am Thorax. Die relative Häufigkeit liegt jeweils um die 10 %: Verstorbene 10,9% (n=10) und Überlebende 9,3% (n=5). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang lag hier sowie bei allen übrigen Variablen der Kategorie „Operationen bei Aufnahme auf Intensivstation“ nicht vor (p < 0,05). (Tabelle 12)

3.2.3 Candidämie auf Intensivstation

Wie in Tabelle 13 zu sehen ist, liegt die Häufigkeit von Candida non-albicans bei Überlebenden und Verstorbenen um die 40 % und ist damit so häufig wie die aller Fälle aus Kapitel 3.1.3. Die Häufigkeit eines Candidanachweises an mehr als einer nicht zusammenhängenden Lokalisation ist bei den 180 Tage Überlebenden um 5% geringer als bei den Verstorbenen und erfolgte bei den Überlebenden in 16,7% (n=9) der Fälle. Die Zeit bis zur Befundmitteilung der ersten CPBK liegt bei den 180 Tage Verstorbenen im Mittel bei 4,0 (±9,6) Tagen und bei den Überlebenden bei 3,4 (±1,9) Tagen. Die Anzahl der CPBK nach der ersten CPBK sind bei Überlebenden (n=0,5,

$\pm 0,9$) und Verstorbenen ($n=0,5$, $\pm 1,0$) im Mittel gleich hoch und weisen lediglich bei der Streuung eine marginale Abweichung auf. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte jeweils nicht festgestellt werden ($p < 0,05$).

Tabelle 13: 180 Tage Mortalität - Candidanachweis, Koinfektion und Candida Score

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich Candidanachweis, Koinfektion und Candida Score von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene

Verstorbene	180 Tage Mortalität		p-Wert
	Überlebende (n=54)	Verstorbene (n=92)	
Candidanachweis			
Patienten mit Nachweis von Candida albicans in CPBK	32 [59,3]	56 [60,9]	0,848
Patienten mit Nachweis von Candida non-albicans in CPBK	22 [40,7]	36 [39,1]	0,848
Patienten mit Candida spp. Nachweisen an >1 nicht zusammenhängenden Lokalisationen am Körper durch Abstriche vor dem Datum der ersten CPBK	9 [16,7]	20 [21,7]	0,458
Anzahl Tage bis zur Befundmitteilung nach dem Abnahmedatum der ersten CPBK	3,4 [1,9]	4,0 [9,6]	0,666
Anzahl CPBK nach der ersten CPBK ¹	0,5 [0,9]	0,5 [1,0]	0,969
Anzahl Tage im Krankenhaus vor dem Datum der ersten CPBK	22,9 [27,1]	24,6 [34,5]	0,753
Anzahl Tage auf Intensivstation vor dem Datum der ersten CPBK	20,3 [26,7]	26,3 [85,3]	0,619
Anzahl Tage im Krankenhaus nach dem Datum der ersten CPBK	32,1 [16,9]	18,7 [23,5]	0,001*
Anzahl Tage auf Intensivstation nach dem Datum der ersten CPBK	18,6 [14,8]	17,3 [22,5]	0,707
Koinfektion			
Patienten mit Nachweis Zytomegalievirus während des Aufenthalts auf Intensivstation	8 [14,8]	12 [13,0]	0,764
Patienten mit Nachweis gramnegativer Bakterien in einer Blutkultur vor oder am Tag der ersten CPBK	6 [11,1]	5 [5,4]	0,21
Patienten mit Nachweis grampositiver Bakterien in einer Blutkultur vor oder am Tag der ersten CPBK	23 [42,6]	31 [33,7]	0,282
Candida Score			
Candida Score für den Tag der ersten CPBK	2,7 [1,3]	3,4 [1,2]	0,004*

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [$\pm$ SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels χ^2 nach Pearson(2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test(2-seitig) unter Berücksichtigung von Leavene/Varianz-Heterogenität ermittelt. * $p < 0,05$

¹ es wurde nur eine CPBK je 24h gezählt

Hinsichtlich der Aufenthaltsdauer vor und nach erster CPBK konnte festgestellt werden, dass die nach 180 Tagen Überlebenden sich 32,1 ($\pm 16,9$) Tage im Krankenhaus nach erster CPBK aufhielten. Die Nicht-Überlebenden verstarben durchschnittlich nach 18,7 ($\pm 23,5$) Tagen. (Tabelle 13)

Die Rate der Koinfektionen mit gramnegativen Bakterien in einer Blutkultur vor oder am Tag der ersten CPBK war bei den Verstorbenen mit 5,4% ($n=5$) geringer als bei den Überlebenden mit 11,1% ($n=6$). Dies trifft auch auf die Koinfektionen mit grampositiven Bakterien in einer Blutkultur vor oder am Tag der ersten CPBK zu: die Verstorbenen weisen mit 33,7% ($n=31$) eine geringere Infektionsrate als die Überlebenden mit 42,6% ($n=23$) auf. Es konnte jeweils kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p < 0,05$). (Tabelle 13)

Im Gegensatz dazu konnte bei den Verstorbenen und Überlebenden der 180 Tage Mortalität ein statistisch signifikanter Zusammenhang in Bezug auf den Candida Score nachgewiesen werden ($p=0,004$): der Candida Score der in 180 Tagen Verstorbenen lag bei 3,4 ($\pm 1,2$) und bei den Überlebenden bei 2,7 ($\pm 1,3$). (Tabelle 13)

Die Analyse der Labor- und Temperaturwerte am Tag der ersten CPBK in Tabelle 14 zeigt lediglich hinsichtlich der Thrombozyten und der Körpertemperatur einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p<0,05$): so weisen die innerhalb von 180 Tagen Verstorbenen eine durchschnittlich erniedrigte Thrombozytenzahl auf. Diese liegt mit 163,7 ($\pm 132,5$) k/ μ l knapp innerhalb des Referenzbereichs. Die Überlebenden der 180 Tage weisen im Mittel 289,6 (212,7) k/ μ l Thrombozyten auf ($p= 0,001$).

Die Körpertemperatur bei den Verstorbenen ist im Mittel um 0,6°C geringer: diese lag bei den Verstorbenen im Mittel bei 37,3 ($\pm 1,6$) °C und bei den Überlebenden bei 37,9 ($\pm 1,3$) °C ($p=0,014$).

Tabelle 14: 180 Tage Mortalität - Klinische Chemie und Körpertemperatur

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich Klinischer Chemie und Körpertemperatur am Tag der ersten Candida spp. positiven Blutkultur (CPBK) von Patienten mit CPBK im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene

	180 Tage Mortalität		
	Überlebende (n=54)	Verstorbene (n=92)	p-Wert
klinische Chemie und Temperatur am Tag der ersten CPBK			
C-Reaktives Protein mg/l (<6 mg/l)	142,9 [96,3]	140,7 [95,7]	0,894
Procalcitonin ng/ml (<0,5 ng/ml) (Überlebende n=36 Verstorbene n=70)	6,0 [9,9]	8,7 [22,5]	0,501
Leukozyten k/μl (4-10 k/μl)	13,3 [6,8]	15,6 [9,0]	0,082
Hämoglobin g/dl (w:12-16 g/dl m: 14-18g/dl) (Überlebende n=53, Verstorbene n=89)	9,4 [2,9]	9,1 [1,5]	0,461
Thrombozyten k/μl (150-400 k /μl)	289,6 [212,7]	163,7 [132,5]	0,001*
Kreatinin mg/dl (w:0,5-1,0 mg/dl m: 0,6-1,2 mg/dl)	1,6 [2,5]	2,6 [8,4]	0,368
Albumin g/dl (3,5-5,5 g/dl) (Überlebende n=23 Verstorbene n=60)	17,7 [5,8]	17,0 [6,2]	0,638
Körpertemperatur °C	37,9 [1,3]	37,3 [1,6]	0,014*

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [$\pm$ SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels χ^2 nach Pearson(2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test(2-seitig) unter Berücksichtigung von Leavene/Varianz-Heterogenität ermittelt. * $p<0,05$

3.2.4 Daten der intensivmedizinischen Behandlung

Tabelle 15: 180 Tage Mortalität - Daten der intensivmedizinischen Behandlung

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Daten der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene

180 Tage Mortalität			
	Überlebende (n=54)	Verstorbene (n=92)	p-Wert
Aufenthaltsdaten			
Patienten übernommen von auswärtigem Krankenhaus	16 [29,6]	19 [20,7]	0,22
Length of stay – Krankenhaus in Tagen	54,9 [32,6]	43,1 [43,2]	0,083
Length of stay – Intensivstation in Tagen	38,9 [27,5]	43,5 [92,2]	0,718
Anzahl Fälle Zwischenaufenthalt auf Normalstation	7,8 [24,8]	5,1 [11,6]	0,377
Scores			
Apache II (Überlebende n=51 Verstorbene n=90)	17,7 [6,6]	22,2 [7,6]	0,001*
Apache II – Sterbewahrscheinlichkeit in % (Überlebende n=51 Verstorbene n=90)	30,9 [18,5]	43,9 [22,9]	0,001*
SAPS2	34,3 [11,4]	52,0 [15,4]	0,001*
SAPS2 - Sterbewahrscheinlichkeit in %	20,2 [17,3]	49,3 [26,1]	0,001*
Diagnosen			
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK			
Patienten mit Endokarditis	0 [0,0]	2 [2,2]	0,275
Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock ¹	25 [46,3]	70 [76,1]	0,001*
Patienten mit Peritonitis	18 [33,3]	32 [34,8]	0,859
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK			
Patienten mit Endokarditis	1 [1,9]	3 [3,3]	0,615
Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock ¹	32 [59,3]	85 [92,4]	0,001*
Patienten mit Peritonitis	10 [18,5]	35 [38,0]	0,014*
Beatmung			
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK			
invasive Beatmung in Stunden	165,1 [215,1]	182,8 [284,5]	0,693
Patienten mit nichtinvasiver Beatmung	18 [33,3]	30 [32,6]	0,928
Ernährung			
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK			
Patienten mit enteraler Ernährung	51 [94,4]	75 [81,5]	0,028*
Patienten mit parenteraler Ernährung	37 [68,5]	60 [65,2]	0,683
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK			
Patienten mit enteraler Ernährung	49 [90,7]	69 [75,0]	0,02*
Patienten mit parenteraler Ernährung	34 [63,0]	75 [81,5]	0,013*
Blutprodukte			
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK			
Anzahl Erythrozytenkonzentrate in Stk.	3,5 [6,1]	7,3 [14,4]	0,027*
Anzahl gefrorenes Frischplasma in Stk.	0,9 [2,4]	4,6 [9,3]	0,001*
Anzahl Thrombozytenkonzentrat in Stk.	0,4 [1,3]	2,0 [5,7]	0,012*
Anzahl Humanalbumin in Stk.	0,3 [0,9]	0,6 [1,4]	0,071
Katheter			
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK			
Patienten mit arteriellem Katheter ²	50 [92,6]	83 [90,2]	0,627
Patienten mit Organersatz-Therapie ³	11 [20,4]	39 [42,4]	0,007*
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK			
Patienten mit Organersatz-Therapie ³	11 [20,4]	43 [46,7]	0,001*

Operative Eingriffe

Im Zeitraum auf Intensivstation sowie direkt vor Aufnahme

Patienten mit Operation(en) ⁴	31 [57,4]	49 [53,3]	0,627
- davon Patienten mit OP an der Wirbelsäule	3 [5,6]	2 [2,2]	0,278
- davon Patienten mit OP an den Extremitäten	2 [3,7]	5 [5,4]	0,636
- davon Patienten mit intrakranieller OP	1 [1,9]	1 [1,1]	0,701
- davon Patienten mit OP am Hals	3 [5,6]	3 [3,3]	0,5
- davon Patienten mit OP am Thorax	6 [11,1]	7 [7,6]	0,473
- davon Patienten mit OP am Abdomen	22 [40,7]	40 [43,4]	0,745

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

Anzahl Abdomenrevisionen	1,2 [3,7]	0,9 [2,1]	0,599
--------------------------	-----------	-----------	-------

Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK

Anzahl Abdomenrevisionen	0,4 [1,2]	0,7 [2,0]	0,172
--------------------------	-----------	-----------	-------

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels χ^2 nach Pearson (2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test (2-seitig) unter Berücksichtigung von Levene/Varianz-Heterogenität ermittelt. * $p < 0,05$

¹ nach den Diagnosekriterien der 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Quelle: Reinhart, K., et al., Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). Ger Med Sci, 2010. 8: p. Doc14.

² wurden nur im Zeitraum vor erster Candida spp. positiver Blutkultur ermittelt

³ Organersatztherapie umfasst: Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), interventionale Lung Assist (ILA), Hämodialyse/-filtration, Assist Device für das linke Herz (LVAD), Assist Device für das rechte Herz (RVAD), Assist Device für beide Herzkammern (BIVAD)

⁴ Operationen mit mehreren Lokalisationen werden als eine Operation gezählt.

Die Tabelle 15 zeigt die Auswertung der intensivmedizinischen Behandlung.

Bezüglich der Aufenthaltsdaten stellte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang dar ($p < 0,05$).

Hinsichtlich der Scores ergaben sich folgende statistisch signifikanten Unterschiede mit einem Signifikanzwert von jeweils $p = 0,001$: die aus dem APACHE II als auch aus dem SAPS 2 Score berechneten Sterbewahrscheinlichkeiten waren bei den Verstorbenen am höchsten. Wiesen diese Patienten bei der Aufnahme auf die Intensivstation laut APACHE II Score im Mittel eine Sterbewahrscheinlichkeit von 43,9 (±22,9) % auf, so stieg die Sterbewahrscheinlichkeit dieser Patienten laut SAPS 2 am Tag der ersten CPBK im Mittel auf 49,3 (±26,1) %. Die Gruppe der Überlebenden wies bei der Aufnahme auf die Intensivstation eine um 13% niedrigere Sterbewahrscheinlichkeit von 30,9 (±18,5) % auf. Am Tag der ersten CPBK stieg diese Differenz dann auf 29,1%: die Sterbewahrscheinlichkeit der Überlebenden lag im Mittel am Tag der ersten CPBK bei 20,2 (±17,3) %. (Tabelle 15)

Die Auswertung der Daten der intensivmedizinischen Behandlung hinsichtlich der Diagnosen zeigten für die Variablen schwere Sepsis/septischer Schock vor und nach erster CPBK statistisch signifikante Zusammenhänge mit einem Signifikanzwert von

jeweils $p=0,001$: die Verstorbenen litten sowohl vor als auch nach erster CPBK häufiger an einer schweren Sepsis oder septischem Schock. So hatten vor erster CPBK 76,1 % ($n=70$) der Verstorbenen eine schwere Sepsis oder septischen Schock. Bei den Überlebenden waren es 46,3% ($n=25$). Im Zeitraum nach erster CPBK hatten 92,4% ($n=85$) der innerhalb von 180 Tagen Verstorbenen eine schwere Sepsis oder septischen Schock. Bei den Überlebenden waren es 59,3% ($n=32$). (Tabelle 15, Abbildung 8)

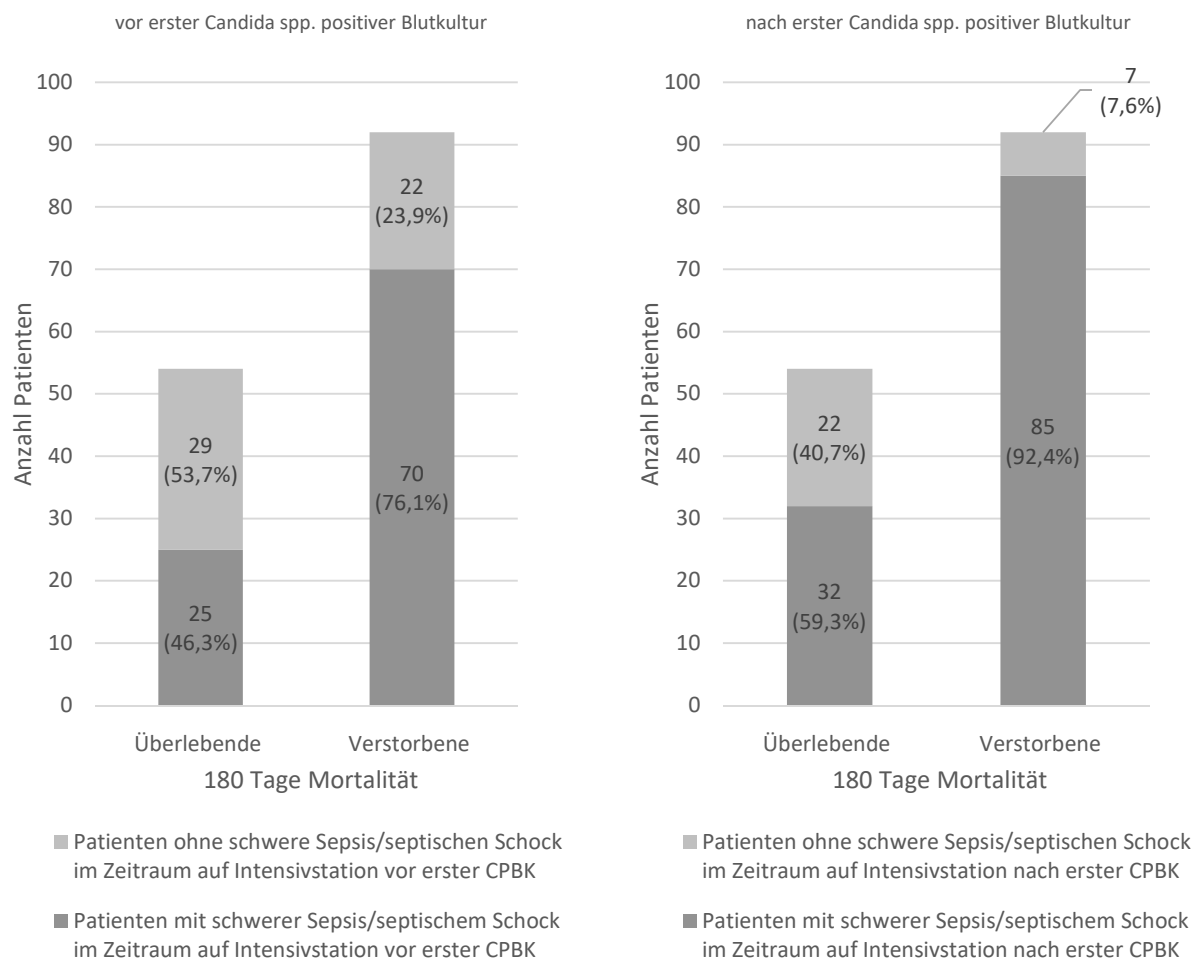


Abbildung 8: 180 Tage Mortalität - schwere Sepsis/septischer Schock im Zeitraum auf Intensivstation

Blockdiagramme Summe über „Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK“ und „Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“ von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene.

*1: nach den Diagnosekriterien der 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) Quelle: Reinhart, K., et al., Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). Ger Med Sci, 2010. 8: p. Doc14.

Ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p=0,014$) gab es im Bereich der Diagnose Peritonitis im Zeitraum nach der ersten CPBK. 38% ($n=35$) der im Zeitraum von 180 Tagen Verstorbenen wiesen diese Diagnose auf, jedoch nur 18,5% ($n=10$) der Überlebenden. (Tabelle 15, Abbildung 9)

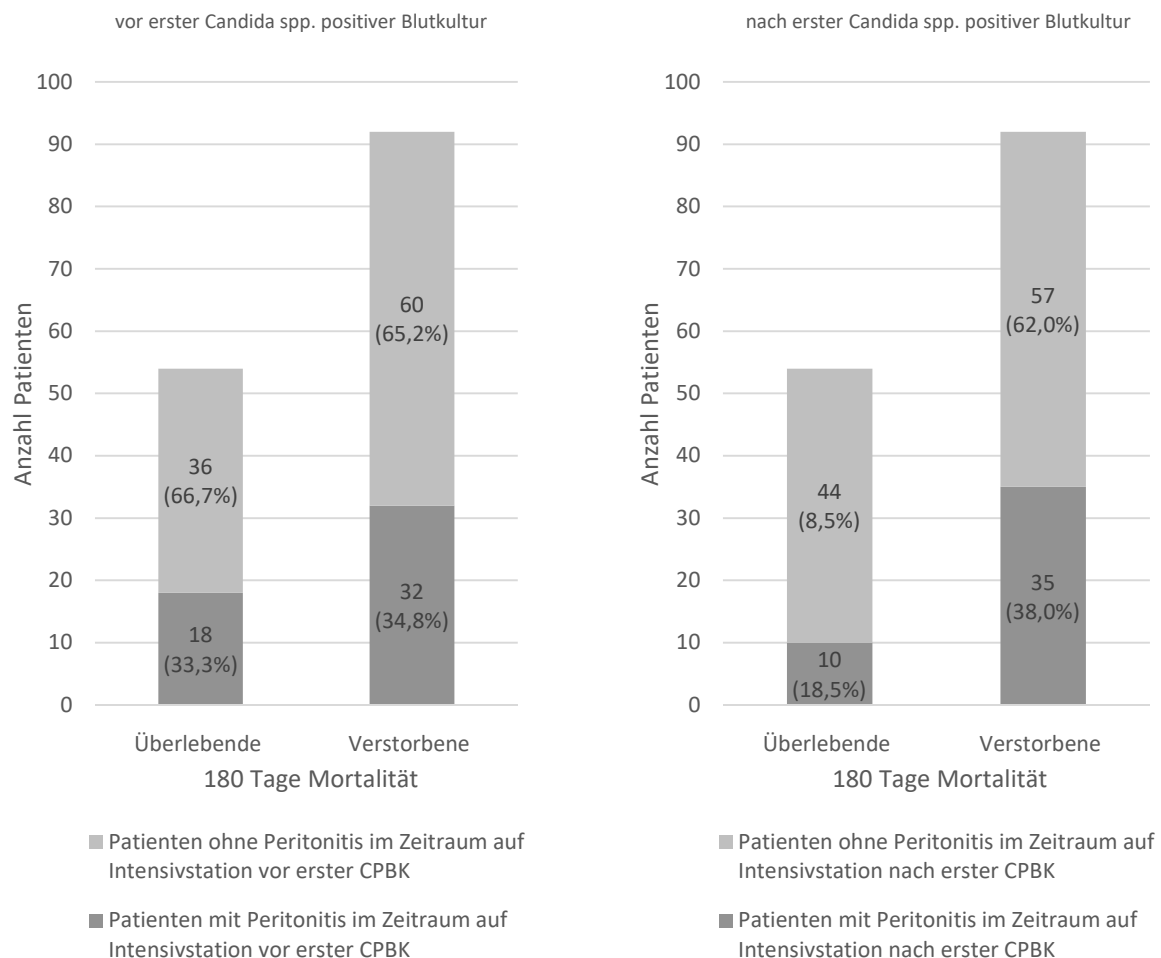


Abbildung 9: 180 Tage Mortalität - Peritonitis im Zeitraum auf Intensivstation

Blockdiagramme Summe über „Patienten mit Peritonitis im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK“ und „Patienten mit Peritonitis im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“ von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene.

Die Daten zur Beatmung vor erster CPBK wiesen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang auf ($p<0,05$): der Anteil der Patienten mit nicht-invasiver Beatmung lag bei den Verstorbenen bei 32,6% ($n=30$) und bei den Überlebenden bei 33,3% ($n=18$). Die invasiven Beatmungsstunden lagen bei den Verstorbenen bei 182,8 ($\pm 284,5$) und bei den Überlebenden bei 165,1 ($\pm 215,1$). (Tabelle 15)

Hinsichtlich der enteralen Ernährung besteht im Zeitraum vor und nach der ersten CPBK für die Verstorbenen und Überlebenden ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Die Überlebenden erhielten in 94,4% ($n=51$) der Fälle eine enterale Ernährung. Im Gegensatz dazu bekamen die Verstorbenen mit 81,5% ($n=75$) weniger häufig eine enterale Ernährung ($p=0,028$). Im Zeitraum nach der ersten CPBK bekamen 90,7% ($n=49$) der Überlebenden und 75,0% ($n=69$) der innerhalb von 180 Tagen Verstorbenen eine enterale Ernährung ($p=0,02$). (Tabelle 15, Abbildung 10).

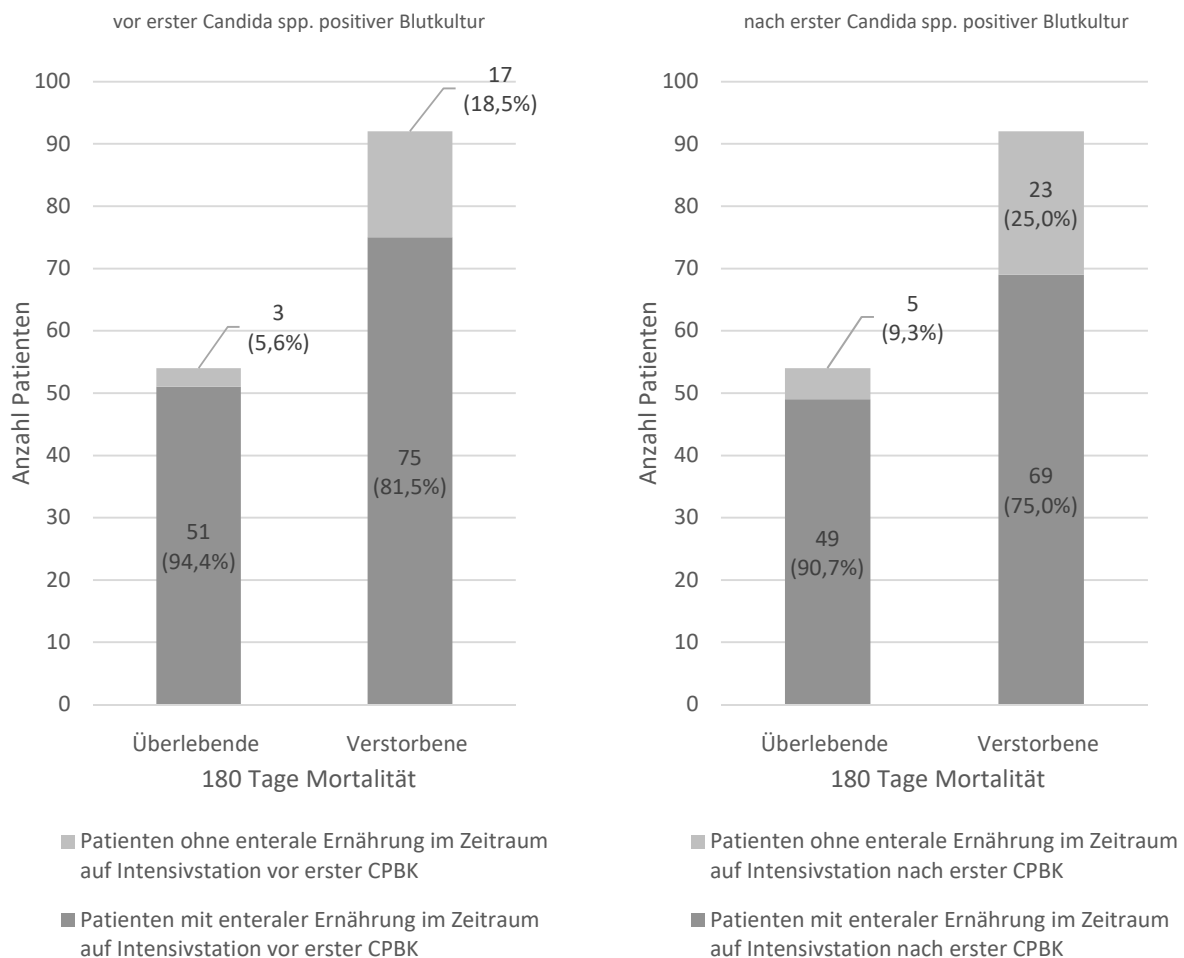


Abbildung 10: 180 Tage Mortalität - enterale Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation

Blockdiagramme Summe über „Patienten mit enteraler Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK“ und „Patienten mit enteraler Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“ von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene.

Bei der parenteralen Ernährung ergab sich nur für den Zeitraum nach erster CPBK ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,013$). Mit 81,5% ($n=75$) erhielten die Verstorbenen häufiger eine parenterale Ernährung als die Überlebenden mit 63,0% ($n=34$). (Tabelle 15, Abbildung 11)

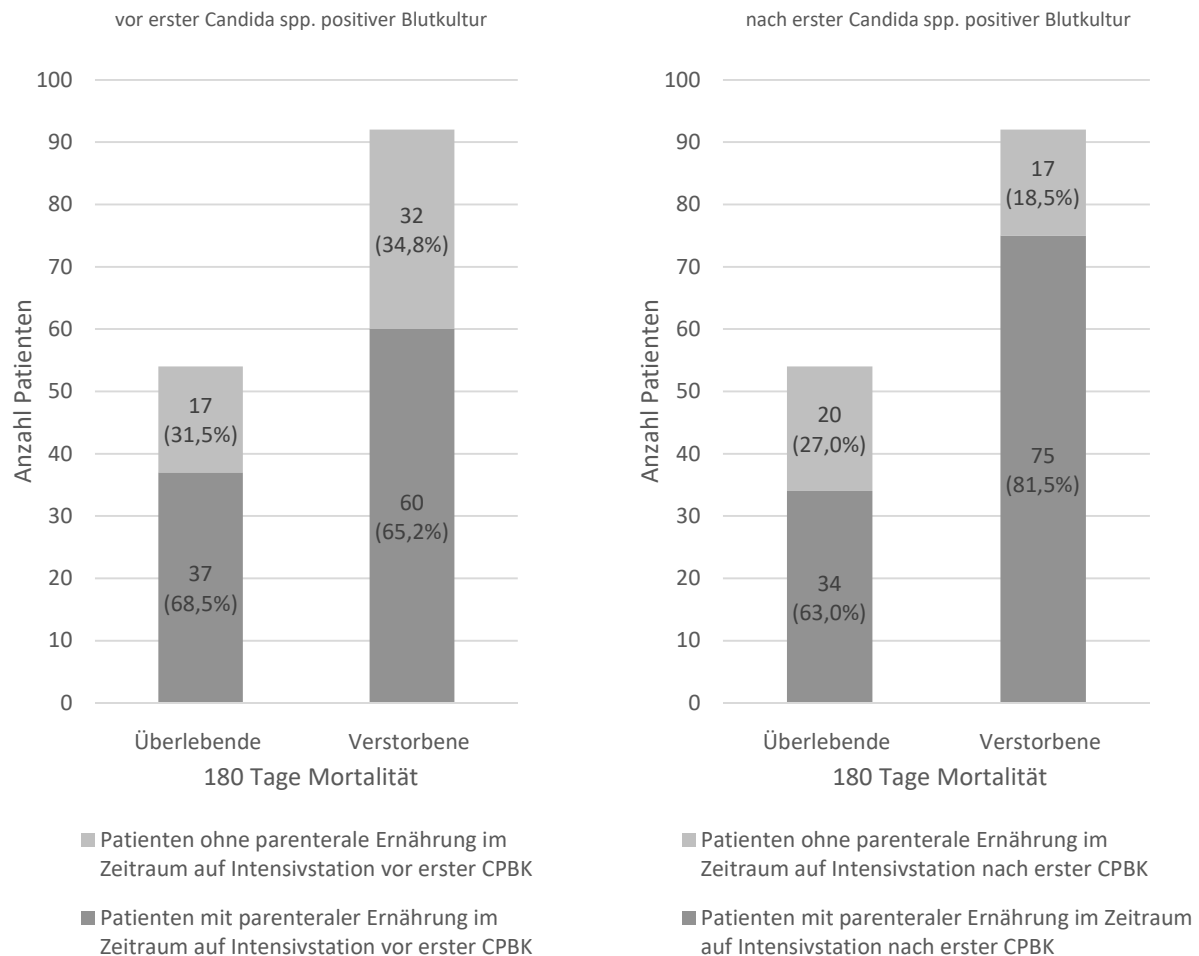


Abbildung 11: 180 Tage Mortalität - parenterale Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation

Blockdiagramme Summe über „Patienten mit parenteraler Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK“ und „Patienten mit parenteraler Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“ von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene.

Im Bereich der Blutprodukte vor erster CPBK zeigten sich folgende statistisch signifikante Zusammenhänge ($p < 0,05$): die Verstorbenen bekamen im Mittel 7,3 ($\pm 14,4$) und die Überlebenden 3,5 ($\pm 6,1$) Einheiten Erythrozytenkonzentrat ($p = 0,027$), 4,6 ($\pm 9,3$) bzw. 0,9 ($\pm 2,4$) Einheiten gefrorenes Frischplasma ($p = 0,001$), sowie 2,0 ($\pm 5,7$) bzw. 0,4 ($\pm 1,3$) Einheiten Thrombozytenkonzentrat ($p = 0,012$). (Tabelle 15)

Im Bereich der Katheter zeigte sich nur bei Organersatzverfahren ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$): die Verstorbenen erhielten sowohl vor erster CPBK als auch nach erster CPBK häufiger Organersatzverfahren. Vor erster CPBK bekamen 42,4% ($n = 39$) der innerhalb von 180 Tagen Verstorbenen Organersatzverfahren. Im Gegensatz dazu waren es bei den Überlebenden 20,4%

(n=11). Im Zeitraum nach erster CPBK erhielten 46,7% (n=43) der innerhalb von 180 Tagen Verstorbenen ein Organersatzverfahren. Bei den Überlebenden waren es 20,4 % (n=11). (Tabelle 15, Abbildung 12)

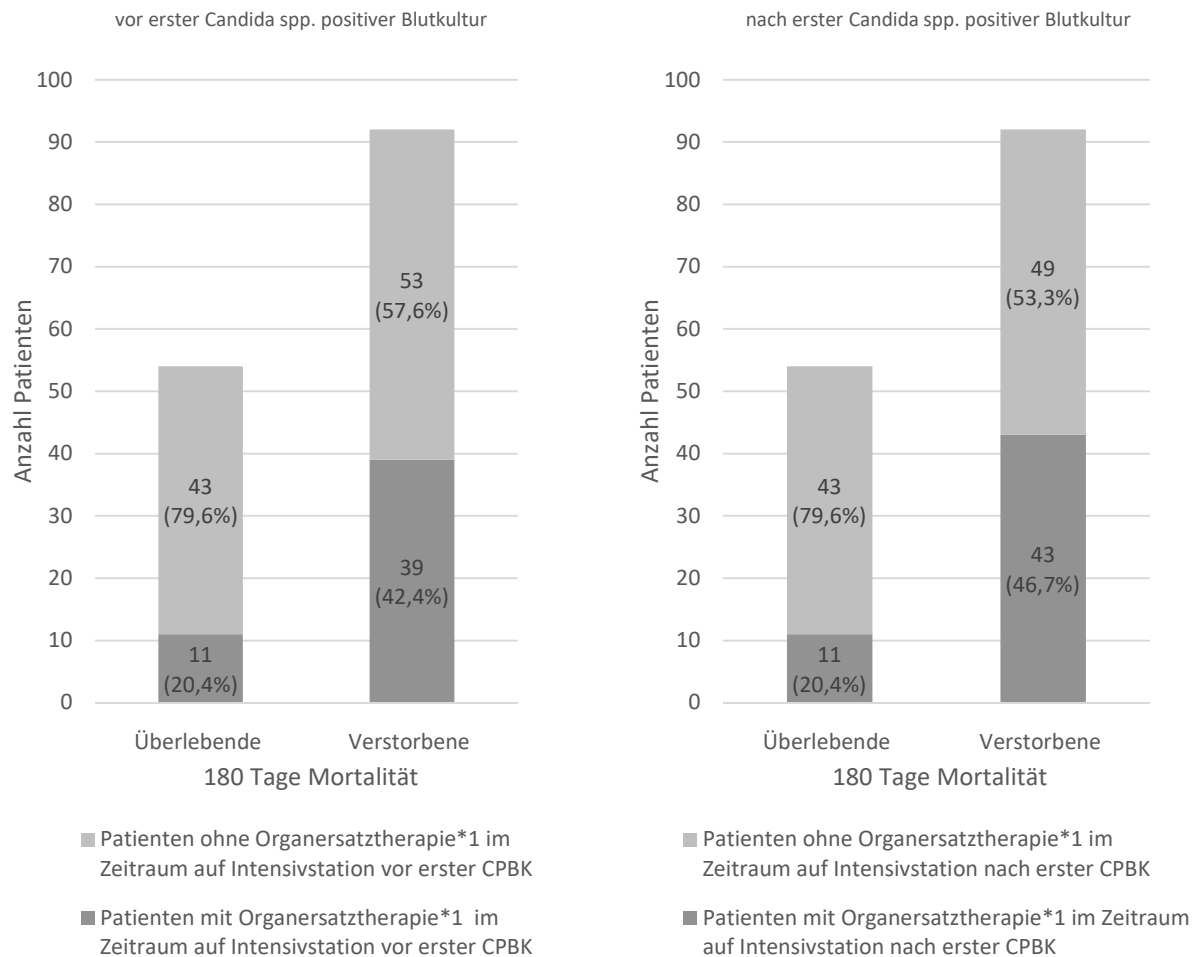


Abbildung 12: 180 Tage Mortalität - Organersatztherapie im Zeitraum auf Intensivstation

Blockdiagramme Summe über „Patienten mit Organersatztherapie im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK“ und „Patienten mit Organersatztherapie im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“ von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene.

*1 Organersatztherapie umfasst: Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), interventionale Lung Assist (ILA), Hämodialyse/-filtration, Assist Device für das linke Herz (LVAD), Assist Device für das rechte Herz (RVAD), Assist Device für beide Herzkammern (BIVAD)

Im Bereich der operativen Eingriffe im Zeitraum auf der Intensivstation vor und nach erster CPBK gab es keine statistisch signifikanten Zusammenhänge ($p < 0,05$). Etwa die Hälfte aller betrachteten Gruppen erhielt während des gesamten Zeitraums auf der Intensivstation operative Eingriffe: 53,3% (n=49) der Verstorbenen und 57,4% (n=31) der Überlebenden.

Am häufigsten waren hierbei Eingriffe am Abdomen: 43,4% (n=40) der Verstorbenen und 40,7% (n=22) der Überlebenden wurden am Abdomen operiert. (Tabelle 15)

3.2.5 Medikamentöse Therapie

Tabelle 16 zeigt Daten der Analyse der medikamentösen Therapie in Bezug auf die 180 Tage Mortalität. Hier zeigt sich lediglich in der Antibiotika-Therapie ein statistisch signifikanter Zusammenhang: im Zeitraum auf der Intensivstation vor erster CPBK erhielten 94,4% (n=51) der Überlebenden und 79,3% (n=73) der Verstorbenen eine Antibiose (p=0,014). Die restlichen Variablen der Antibiotika-Therapie zeigten keine statistische Signifikanz (p<0,05).

Auch in den übrigen Bereichen der Tabelle 16 - antivirale Therapeutika, Immunsuppressiva, Steroide und Antimykotika - konnte zwischen den Überlebenden und Verstorbenen kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (p<0,05). Dies betrifft sowohl den Zeitraum auf der Intensivstation vor erster CPBK als auch nach erster CPBK.

Tabelle 16: 180 Tage Mortalität - Medikamentöse Therapie

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich der medikamentösen Therapie von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene

		180 Tage Mortalität		
		Überlebende (n=54)	Verstorbene (n=92)	p-Wert
Antibiotika ¹				
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK				
Patienten mit Antibiotika-Gabe		51 [94,4]	73 [79,3]	0,014*
Anzahl verschiedener Antibiotika		3,4 [2,2]	3,6 [2,9]	0,596
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK				
Patienten mit Antibiotika-Gabe		49 [90,7]	87 [94,6]	0,377
Anzahl verschiedener Antibiotika		3,4 [2,1]	3,7 [2,1]	0,470
Antivirale Therapeutika ²				
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK				
Patienten mit Gabe von antiviralen Therapeutika		6 [11,1]	7 [7,6]	0,473
Anzahl verschiedener antiviraler Therapeutika		0,1 [0,3]	0,1 [0,3]	0,477
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK				
Patienten mit Gabe von antiviralen Therapeutika		7 [13,0]	12 [13,0]	0,989
Anzahl verschiedener antiviraler Therapeutika		0,1 [0,4]	0,1 [0,3]	0,778
Immunsuppressiva ³				
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK				
Patienten mit Gabe von Immunsuppressiva		4 [7,4]	7 [7,6]	0,965
Anzahl verschiedener Immunsuppressiva		0,1 [0,5]	0,2 [0,6]	0,803
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK				
Patienten mit Gabe von Immunsuppressiva		3 [5,6]	4 [4,3]	0,742
Anzahl verschiedener Immunsuppressiva		0,1 [0,4]	0,1 [0,4]	0,801

Steroide ⁴

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

Patienten mit Steroid-Gabe	20 [37,0]	46 [50,0]	0,129
Höchste Einzeldosis Cortisol [mg]	212,8 [404,5]	330,8 [833,2]	0,332

Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK

Patienten mit Steroid-Gabe	21 [38,9]	41 [44,6]	0,503
Höchste Einzeldosis Cortisol [mg]	214,3 [618,6]	175,2 [318,0]	0,615

Antimykotika ⁵

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

Patienten mit Antimykotika-Gabe	12 [22,2]	20 [21,7]	0,946
Anzahl Tage Antimykotika-Therapie	2,7 [6,4]	2,6 [11,7]	0,973
Anzahl verschiedener Antimykotika	0,3 [0,6]	0,3 [0,6]	0,729
Durchschnittlicher Zeitraum in Tagen zwischen letzter Antimykotikum-Gabe und erster CPBK (Überlebende n=9 Verstorbenen n=17)	4,7 [8,0]	15,0 [26,0]	0,146

Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK

Patienten mit Antimykotika-Gabe	42 [77,8]	69 [75,0]	0,704
Anzahl Tage Antimykotika-Therapie	11,6 [10,3]	11,7 [17,2]	0,971
Anzahl verschiedener Antimykotika	1,2 [0,8]	1,1 [0,8]	0,438
Durchschnittlicher Zeitraum in Tagen zwischen erster CPBK und erster Antimykotikum-Gabe (Überlebende n=43 Verstorbenen n=69)	2,6 [2,3]	2,2 [2,4]	0,4

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels chi² nach Pearson(2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test(2-seitig) unter Berücksichtigung von Leavene/Varianz-Heterogenität ermittelt. * p<0,05

¹ über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender Antibiotika beobachtet werden: Ampicillin, Ampicillin+Sulbactam, Cefazolin, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Clindamycin, Colistin, Daptomycin, Ertapenem, Flucloxacilin, Fosfomycin, Gentamicin, Levofloxacin, Meropenem, Metronidazol, Moxifloxacin, Norfloxacin, Paromomycin, Penicillin, Piperacillin+Sulbactam, Piperacillin+Tazobactam, Rifampicin, Tigecyclin, Tobramycin, Trimetoprim+Sulfamethoxazol, Vancomycin, Zyvoxid

² über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender antiviraler Therapeutika beobachtet werden: Aciclovir, Entecavir, Foscavir, Ganciclovir, Lamivudin, Oseltamivir, Tenofovir, Valganciclovir

³ über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender Immunsuppressiva beobachtet werden: Azathioprin, Ciclosporin, Everolimus, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus

⁴ die verschiedenen Steroide wurden mittels relativer glukokortikoider Potenz auf die Wirkung von Cortisol (relative glukokortikoide Potenz=1) umgerechnet. Über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender Steroide beobachtet werden: Hydrocortison (relative glukokortikoide Potenz=1), Prednison (relative glukokortikoide Potenz=4), Prednisolon (relative glukokortikoide Potenz=4), 6-Methylprednisolon (relative glukokortikoide Potenz=5), Dexamethason (relative glukokortikoide Potenz=35).

⁵ über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender Antimykotika beobachtet werden: Amphotericin B, Anidulafungin, Caspofungin, Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol

3.2.6 Therapie der Candidämie

Tabelle 17 zeigt die 180 Tage Mortalität der Patienten in Hinsicht auf die Therapie der Candidämie aufgeteilt in zugängliche Patienten und nicht zugängliche Patienten.

Bei den Patienten, die einer Therapie zugänglich waren, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der 180 Tage Mortalität (p<0,05).

Bei den Patienten, die einer Therapie nicht zugänglich waren, konnten von den Verstorbenen 83,3% (n=20) nicht therapiert werden, da die Blutkulturbefunde erst nach dem Tod vorlagen (p=0,000). Bei den übrigen 16,7% (n=4) der in 180 Tagen Verstorbenen sind die Patienten vor Blutkulturbefund verlegt worden. Bei den 180 Tage Überlebenden war in jedem Fall die Verlegung vor Ergebnis der Blutkultur der Grund (n=10, 100%), dass die Patienten für eine Therapie auf Intensivstation nicht mehr zugänglich waren (p=0,005).

Tabelle 17: 180 Tage Mortalität - Therapie der Candidämie

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Daten der Therapie der Candidämie von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene

Therapie	180 Tage Mortalität		p-Wert
	Überlebende (n=54)	Verstorbene (n=92)	
einer Therapie zugängliche Patienten	44 [81,5]	68 [73,9]	0,296
- adäquate Therapie	35 [79,5]	54 [79,4]	0,464
- nicht-adäquate Therapie: Zentraler Venenkatheter-Wechsel in 48h ¹	2 [4,5]	4 [5,9]	0,85
- nicht-adäquate Therapie: Antimykotikum nicht innerhalb 24h ¹	8 [18,2]	11 [16,2]	0,62
davon:			
- adäquate Therapie nach 24-48h	0 [0,0]	2 [2,9]	0,275
- adäquate Therapie nach >48h	2 [4,5]	2 [2,9]	0,585
- keine antimykotische Therapie	2 [4,5]	4 [5,9]	0,85
- antimykotische Therapie nicht wirksam	4 [9,2]	3 [4,5]	0,258
einer Therapie nicht zugängliche Patienten	10 [18,5]	24 [26,1]	0,296
- verstorben	0 [0,0]	20 [83,3]	0,000
- verlegt	10 [100]	4 [16,7]	0,005*

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels chi² nach Pearson (2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test (2-seitig) unter Berücksichtigung von Levene/Varianz-Heterogenität ermittelt. * p<0,05
¹: mehrere Gründe möglich, bspw. kein Katheter-Wechsel in 48h als auch kein Antimykotikum in 24h

3.2.7 Zentraler Venenkatheter

Die Tabelle 18 zeigt die Auswertung der Kennzahlen zu den Zentralen Venenkathetern in Bezug auf die 180 Tage Mortalität. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Verstorbenen und Überlebenden hinsichtlich der verschiedenen Variablen bei einem Konfidenzintervall von 95%.

Tabelle 18: 180 Tage Mortalität - Zentrale Venenkatheter

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Zentralen Venenkatheter¹ (ZVK) von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach der 180 Tage Mortalität in die Gruppen Überlebende und Verstorbene

	180 Tage Mortalität		p-Wert
	Überlebende (n=54)	Verstorbene (n=92)	
ZVK: Anzahl und Zeiträume			
Anzahl ZVK: gesamter Zeitraum auf Intensivstation	4,4 [2,7]	5,1 [3,6]	0,212
Anzahl ZVK: im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	2,0 [1,5]	2,1 [1,9]	0,654
Anzahl ZVK: im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	3,4 [2,2]	4,1 [3,2]	0,174
Kumulative Liegedauer aller ZVK in Stunden: gesamter Zeitraum auf Intensivstation	854,0 [1186,0]	954,0 [1368,9]	0,655
Kumulative Liegedauer aller ZVK in Stunden: im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	284,4 [361,1]	316,2 [429,3]	0,649
Kumulative Liegedauer aller ZVK in Stunden: im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	683,0 [1131,9]	805,9 [1265,4]	0,557
Durchschnittsliegedauer der ZVK in Stunden: gesamter Zeitraum auf Intensivstation	165,9 [116,8]	157,6 [122,3]	0,688
Durchschnittsliegedauer der ZVK in Stunden: im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	103,3 [91,4]	108,5 [98,5]	0,748
Durchschnittsliegedauer der ZVK in Stunden: im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	172,6 [149,5]	181,3 [219,0]	0,797
Liegedauer ZVK zum Zeitpunkt der CPBK in Stunden	102,1 [102,0]	130,2 [127,5]	0,73

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels chi² nach Pearson (2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test (2-seitig) unter Berücksichtigung von Levene/Varianz-Heterogenität ermittelt.

¹ inkl. Shaldon Katheter

3.3 Candida albicans vs. non-albicans

3.3.1 Demographische Daten und Mortalität

Die beiden Gruppen – albicans und non-albicans - zeigen hinsichtlich der Variablen der demographischen Daten ein ähnliches Bild wie die 146 Patienten in Kapitel 3.1.1 . Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der non-albicans und albicans Gruppe festgestellt werden ($p < 0,05$). (Tabelle 19)

Tabelle 19: Candida albicans vs. non-albicans - Demographische Daten

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Demographischen Daten von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach Candida spp. in die Gruppen albicans und non-albicans

	albicans (n=88)	Candida spp. non-albicans (n=58)	p-Wert
Demographische Daten			
Alter bei Aufnahme	63,5 [14,1]	59,9 [17,8]	0,203
Geschlecht, weiblich	35 [39,8]	28 [48,3]	0,31
Geschlecht, männlich	53 [60,2]	30 [51,7]	0,31
BMI [kg/m ²] (albicans n=72, non-albicans n=45)	26,3 [9,7]	27,3 [7,2]	0,566

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels χ^2 nach Pearson (2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test (2-seitig) unter Berücksichtigung von Levene/Varianz-Heterogenität ermittelt.

Auch bei den Variablen der Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der albicans und der non-albicans Gruppe ($p < 0,05$). (Tabelle 20)

Tabelle 20: Candida albicans vs. non-albicans - Mortalität

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Mortalität von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach Candida spp. in die Gruppen albicans und non-albicans

	albicans (n=88)	Candida spp. non-albicans (n=58)	p-Wert
Mortalität			
Patienten verstorben im Krankenhaus	48 [54,5]	32 [55,2]	0,941
Patienten verstorben auf Intensivstation	42 [47,7]	30 [51,7]	0,636
Anzahl Tage zw. Datum erster CPBK und Todesdatum (albicans n= 56, non-albicans n= 36)	26,3 [36,7]	19,5 [22,4]	0,321
28 Tage Mortalität – Patienten innerhalb von 28 Tagen verstorben (n=67)	40 [45,5]	27 [46,6]	0,896
180 Tage Mortalität – Patienten innerhalb von 180 Tagen verstorben (n=92)	56 [63,6]	36 [62,1]	0,848

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels χ^2 nach Pearson (2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test (2-seitig) unter Berücksichtigung von Levene/Varianz-Heterogenität ermittelt.

3.3.2 Vorbestehende Erkrankungen, Befunde und Operationen bei Aufnahme

Tabelle 21 zeigt die Variablen „Vorbestehende Erkrankungen und Befunde“ hinsichtlich der non-albicans und albicans Gruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht in Tabelle 21 nur bei den Implantaten vom Typ „bloodstream“

($p < 0,02$): 28,4 % ($n=25$) der Patienten der albicans und nur 12,1 % ($n=7$) der non-albicans Gruppe besitzen Implantate von diesem Typ. (Abbildung 13)

Tabelle 21: Candida albicans vs. non-albicans - Vorbestehende Erkrankungen und Befunde

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich vorbestehender Erkrankungen und Befunde von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach Candida spp. in die Gruppen albicans und non-albicans

	albicans (n=88)	Candida spp. non-albicans (n=58)	p-Wert
Vorbestehende Erkrankungen und Befunde			
Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	15 [17,0]	7 [12,1]	0,411
Patienten mit koronarer Herzerkrankung	21 [23,9]	11 [19,0]	0,484
Patienten mit Diabetes mellitus	24 [27,3]	11 [19,0]	0,25
Patienten mit Dialysetherapie	7 [8,0]	1 [1,7]	0,106
Patienten mit chronischem Nierenversagen	15 [17,0]	4 [6,9]	0,075
Patienten mit Leberzirrhose	7 [8,0]	8 [13,8]	0,256
Patienten mit schwerer Neutropenie ¹	3 [3,4]	4 [6,9]	0,334
Patienten mit hämatologischen Tumorerkrankungen	3 [3,4]	5 [8,6]	0,176
Patienten mit solider Tumorerkrankung	33 [37,5]	18 [31,0]	0,423
Patienten mit Stammzelltherapie	1 [1,1]	1 [1,7]	0,765
Patienten mit HIV-Infektion	2 [2,3]	0 [0,0]	0,248
Patienten mit Hepatitis C Infektion	2 [2,3]	2 [3,4]	0,67
Patienten mit "bloodstream"-Implantaten ²	25 [28,4]	7 [12,1]	0,02*
Patienten mit "non-bloodstream"-Implantaten ³	11 [12,5]	7 [12,1]	0,938
Patienten mit Transplantationen, allogene ⁴	4 [4,5]	3 [5,2]	0,862
Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock bei Aufnahme auf Intensivstation ⁵	21 [23,9]	14 [24,1]	0,97

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [$\pm$ SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels χ^2 nach Pearson (2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test (2-seitig) unter Berücksichtigung von Levene/Varianz-Heterogenität ermittelt. * $p < 0,05$

¹ < 500 neutrophile Granulozyten je μ l

² "bloodstream"-Implantate umfassen jegliche Implantate, die in den Blutstrom eingebracht werden.

³ "non-bloodstream"-Implantate umfassen jegliche Implantate, die nicht in den Blutstrom eingebracht werden.

⁴ über alle ($n=146$) Patienten der Studie konnten folgende allogene Transplantationen beobachtet werden: Herz, Leber, Niere, Pankreas

⁵ nach den Diagnosekriterien der 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Quelle: Reinhart, K., et al., Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). Ger Med Sci, 2010. 8: p. Doc14.

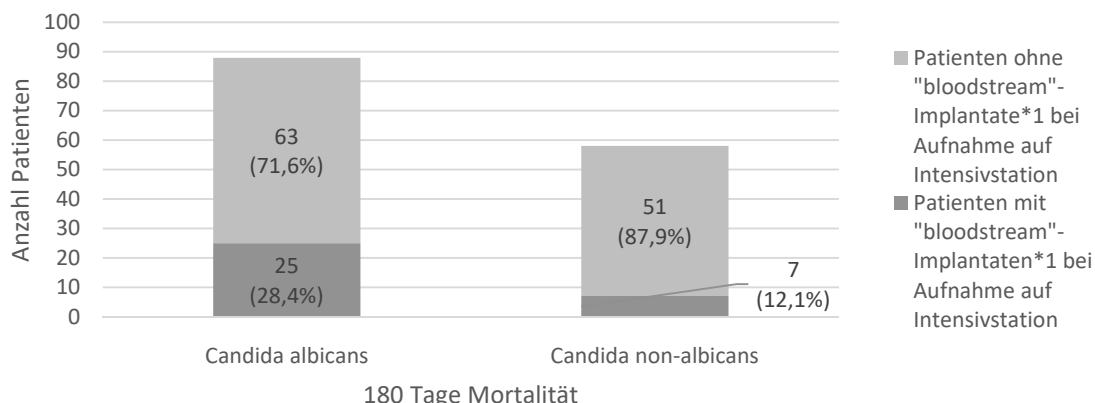


Abbildung 13: Candida albicans vs. non-albicans - "bloodstream"-Implantate bei Aufnahme auf Intensivstation

Blockdiagramme Summe über „Patienten mit "bloodstream"-Implantaten“ von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach Candida spp. in die Gruppen albicans und non-albicans.

*1: "bloodstream"-Implantate umfassen jegliche Implantate, die in den Blutstrom eingebracht werden.

Tabelle 22 zeigt die Variablen „Operation bei Aufnahme auf Intensivstation“ für die albicans und non-albicans Gruppe. Hier besteht nur ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen der non-albicans und albicans Gruppe ($p = 0,027$): die albicans Patienten zeigen vor oder bei Aufnahme auf die Intensivstation einen Anteil von 14,8 % ($n = 13$) an Thorax-Operationen. Die non-albicans Patienten haben solche Operationen nur in 2 (3,4%) Fällen. (Abbildung 14)

Tabelle 22: Candida albicans vs. non-albicans - Operationen bei Aufnahme auf Intensivstation

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich Operationen bei Aufnahme auf Intensivstation von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach Candida spp. in die Gruppen albicans und non-albicans

	albicans (n=88)	Candida spp. non-albicans (n=58)	p-Wert
Operationen bei Aufnahme auf Intensivstation			
Patienten mit Operation(en) ¹	51 [58,0]	27 [46,6]	0,177
- davon Patienten mit OP an der Wirbelsäule	2 [2,3]	0 [0,0]	0,248
- davon Patienten mit OP an den Extremitäten	3 [3,4]	1 [1,7]	0,542
- davon Patienten mit intrakranieller OP	1 [1,1]	2 [3,4]	0,335
- davon Patienten mit OP am Hals	3 [3,4]	0 [0,0]	0,155
- davon Patienten mit OP am Thorax	13 [14,8]	2 [3,4]	0,027*
- davon Patienten mit OP am Abdomen	35 [39,8]	22 [37,9]	0,823
Anzahl Abdomenrevisionen	0,1 [0,3]	0,2 [1,0]	0,227

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [$\pm$ SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels χ^2 nach Pearson(2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test(2-seitig) unter Berücksichtigung von Leavene/Varianz-Heterogenität ermittelt. * $p < 0,05$

¹ Operationen mit mehreren Lokalisationen werden als eine Operation gezählt.

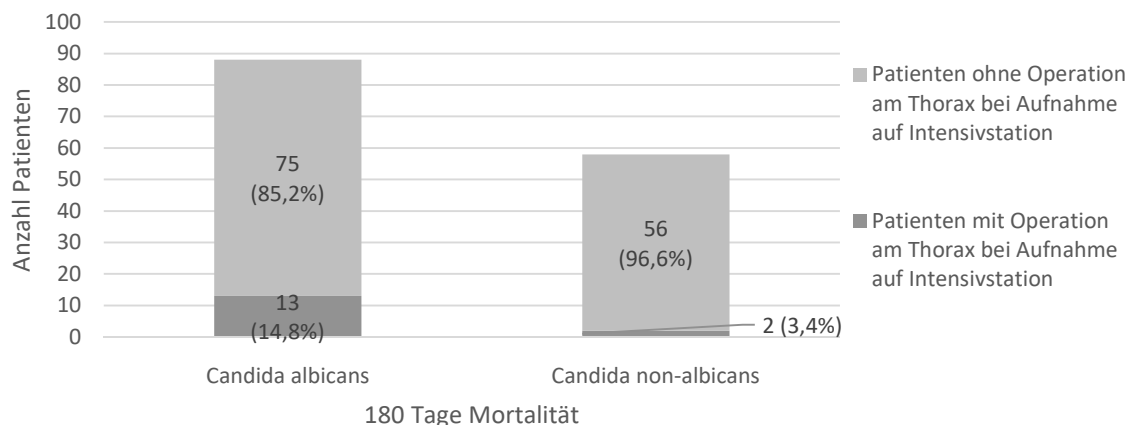


Abbildung 14: Candida albicans vs. non-albicans - OP am Thorax bei Aufnahme auf Intensivstation

Blockdiagramme Summe über „Patienten mit OP am Thorax“ von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach Candida spp. in die Gruppen albicans und non-albicans.

3.3.3 Candidämie auf Intensivstation

Tabelle 23: Candida albicans vs. non-albicans - Candidanachweis, Koinfektion und Candida Score

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich Candidanachweis, Koinfektion und Candida Score von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach Candida spp. in die Gruppen albicans und non-albicans

		Candida spp.		p-Wert
		albicans (n=88)	non-albicans (n=58)	
Candidanachweis				
	Patienten mit Candida spp. Nachweisen an >1 nicht zusammenhängenden Lokalisationen am Körper durch Abstriche vor dem Datum der ersten CPBK	21 [23,9]	8 [13,8]	0,136
	Anzahl Tage bis zur Befundmitteilung nach dem Abnahmedatum der ersten CPBK	4,1 [9,8]	3,3 [1,8]	0,562
	Anzahl CPBK nach der ersten CPBK ¹	0,7 [1,1]	0,3 [0,6]	0,002*
	Anzahl Tage im Krankenhaus vor dem Datum der ersten CPBK	26,4 [34,9]	20,3 [26,6]	0,257
	Anzahl Tage auf Intensivstation vor dem Datum der ersten CPBK	28,5 [86,9]	17,3 [26,4]	0,341
	Anzahl Tage im Krankenhaus nach dem Datum der ersten CPBK	25,6 [24,7]	20,7 [17,5]	0,188
	Anzahl Tage auf Intensivstation nach dem Datum der ersten CPBK	20,0 [22,6]	14,4 [14,5]	0,101
Koinfektion				
	Patienten mit Nachweis Zytomegalievirus während des Aufenthalts auf Intensivstation	13 [14,8]	7 [12,1]	0,642
	Patienten mit Nachweis gramnegativer Bakterien in einer Blutkultur vor oder am Tag der ersten CPBK	6 [6,8]	5 [8,6]	0,686
	Patienten mit Nachweis grampositiver Bakterien in einer Blutkultur vor oder am Tag der ersten CPBK	35 [39,8]	19 [32,8]	0,39
Candida Score				
	Candida Score für den Tag der ersten CPBK	3,1 [1,3]	3,2 [1,2]	0,881

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels χ^2 nach Pearson(2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test(2-seitig) unter Berücksichtigung von Leavene/Varianz-Heterogenität ermittelt. * p<0,05

¹ es wurde nur eine CPBK je 24h gezählt

Die Auswertung der Variablen der Tabelle 23 „Candidanachweis, Koinfektion und Candida Score“ zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Gruppen albicans und non-albicans die Anzahl der CPBK nach der ersten CPBK ($p=0,002$): im Mittel liegt die Anzahl der CPBK bei der Gruppe der non-albicans Patienten bei 0,3 ($\pm 0,6$) CPBK und bei den albicans Patienten bei 0,7 ($\pm 1,1$) CPBK, sodass die albicans Patienten im Mittel mehr positive Blutkulturen nach der ersten CPBK aufweisen.

Der Vergleich der Labor- und Temperaturwerte zum Zeitpunkt der ersten CPBK in Tabelle 24 weist keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der albicans und non-albicans Gruppe auf. Unter Einbeziehung der Referenzwerte zeigen sich - wie schon aus der Betrachtung der 146 Patienten in Kapitel 3.1.3 bekannt – im Mittel erhöhte Entzündungsparameter (C-Reaktives Protein, Procalcitonin, Leukozyten),

erniedrigtes Hämoglobin, normale Thrombozytenzahl, erhöhter Kreatininwert, erhöhter Albumin-wert und normale Temperatur.

Tabelle 24: Candida albicans vs. non-albicans - Klinische Chemie und Körpertemperatur

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich Klinischer Chemie und Körpertemperatur am Tag der ersten Candida spp. positiven Blutkultur (CPBK) von Patienten mit CPBK im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach Candida spp. in die Gruppen albicans und non-albicans

	albicans (n=88)	Candida spp. non-albicans (n=58)	p-Wert
klinische Chemie und Temperatur am Tag der ersten CPBK			
C-Reaktives Protein mg/l (<6 mg/l)	145,6 [94,9]	135,3 [97,1]	0,525
Procalcitonin ng/ml (<0,5 ng/ml) (albicans n= 66, non-albicans n= 40)	8,7 [23,5]	6,3 [8,2]	0,539
Leukozyten k/μl (4-10 k/μl)	15,5 [8,5]	13,6 [7,9]	0,181
Hämoglobin g/dl (w:12-16 g/dl m: 14-18g/dl) (albicans n= 86, non-albicans n= 56)	9,2 [2,3]	9,2 [1,8]	0,982
Thrombozyten k/μl (150-400 k /μl)	225,2 [173,1]	187,7 [181,5]	0,211
Kreatinin mg/dl (w:0,5-1,0 mg/dl m: 0,6-1,2 mg/dl)	2,4 [8,6]	1,9 [2,6]	0,63
Albumin g/dl (3,5-5,5 g/dl) (albicans n= 51, non-albicans n= 32)	17,3 [5,8]	17,2 [6,5]	0,961
Körpertemperatur °C	37,7 [1,3]	37,2 [1,8]	0,054

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels chi² nach Pearson(2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test(2-seitig) unter Berücksichtigung von Leavene/Varianz-Heterogenität ermittelt.

3.3.4 Daten der intensivmedizinischen Behandlung

Tabelle 25: Candida albicans vs. non-albicans - Daten der intensivmedizinischen Behandlung

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich Daten der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach Candida spp. in die Gruppen albicans und non-albicans

	albicans (n=88)	Candida spp. non-albicans (n=58)	p-Wert
Aufenthaltsdaten			
Patienten übernommen von auswärtigem Krankenhaus	23 [26,1]	12 [20,7]	0,451
Length of stay – Krankenhaus in Tagen	51,8 [42,9]	40,9 [34,3]	0,107
Length of stay – Intensivstation in Tagen	48,5 [93,2]	31,7 [29,1]	0,187
Anzahl Fälle Zwischenaufenthalt auf Normalstation	5,1 [10,3]	7,6 [25,1]	0,476
Scores			
Apache II (albicans n= 85, non-albicans n= 56)	20,4 [7,3]	20,7 [8,0]	0,831
Apache II – Sterbewahrscheinlichkeit in % (albicans n= 85, non-albicans n= 56)	38,5 [21,7]	40,3 [23,2]	0,627
SAPS2	45,0 [15,7]	46,1 [17,6]	0,672
SAPS2 - Sterbewahrscheinlichkeit in %	37,6 [26,4]	40,0 [28,3]	0,595
Diagnosen			
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK			
Patienten mit Endokarditis	2 [2,3]	0 [0,0]	0,248
Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock ¹	55 [62,5]	40 [69,0]	0,423
Patienten mit Peritonitis	33 [37,5]	17 [29,3]	0,308
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK			
Patienten mit Endokarditis	3 [3,4]	1 [1,7]	0,542
Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock ¹	70 [79,5]	47 [81,0]	0,825
Patienten mit Peritonitis	28 [31,8]	17 [29,3]	0,748

Beatmung

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

invasive Beatmung in Stunden	186,2 [270,2]	161,1 [246,1]	0,57
Patienten mit nichtinvasiver Beatmung	31 [35,2]	17 [29,3]	0,456

Ernährung

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

Patienten mit enteraler Ernährung	79 [89,8]	47 [81,0]	0,133
Patienten mit parenteraler Ernährung	58 [65,9]	39 [67,2]	0,868

Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK

Patienten mit enteraler Ernährung	71 [80,7]	47 [81,0]	0,958
Patienten mit parenteraler Ernährung	62 [70,5]	47 [81,0]	0,15

Blutprodukte

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

Anzahl Erythrozytenkonzentrate in Stk.	5,0 [7,9]	7,3 [16,7]	0,249
Anzahl gefrorenes Frischplasma in Stk.	2,1 [5,6]	4,9 [10,0]	0,053
Anzahl Thrombozytenkonzentrat in Stk.	0,8 [1,9]	2,3 [7,0]	0,104
Anzahl Humanalbumin in Stk.	0,5 [1,3]	0,5 [1,0]	0,956

Katheter

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

Patienten mit arteriellem Katheter ²	82 [93,2]	51 [87,9]	0,276
Patienten mit Organersatz-Therapie ³	32 [36,4]	18 [31,0]	0,507

Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK

Patienten mit Organersatz-Therapie ³	29 [33,0]	25 [43,1]	0,214
---	-----------	-----------	-------

Operative Eingriffe

Im Zeitraum auf Intensivstation sowie direkt vor Aufnahme

Patienten mit Operation(en) ⁴	55 [62,5]	25 [43,1]	0,021*
- davon Patienten mit OP an der Wirbelsäule	3 [3,4]	2 [3,4]	0,99
- davon Patienten mit OP an den Extremitäten	6 [6,8]	1 [1,7]	0,159
- davon Patienten mit intrakranieller OP	2 [2,3]	0 [0,0]	0,248
- davon Patienten mit OP am Hals	5 [5,7]	1 [1,7]	0,238
- davon Patienten mit OP am Thorax	10 [11,4]	3 [5,2]	0,199
- davon Patienten mit OP am Abdomen	41 [46,6]	21 [36,1]	0,214

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

Anzahl Abdomenrevisionen	0,8 [1,6]	1,3 [4,0]	0,452
--------------------------	-----------	-----------	-------

Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK

Anzahl Abdomenrevisionen	0,8 [2,1]	0,3 [1,0]	0,104
--------------------------	-----------	-----------	-------

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels chi² nach Pearson (2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test (2-seitig) unter Berücksichtigung von Levene/Varianz-Heterogenität ermittelt. * p < 0,05

¹ nach den Diagnosekriterien der 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Quelle: Reinhart, K., et al., Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). Ger Med Sci, 2010. 8: p. Doc14.

² wurden nur im Zeitraum vor erster Candida spp. positiver Blutkultur ermittelt

³ Organersatztherapie umfasst: Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), interventionale Lung Assist (ILA), Hämodialyse/-filtration, Assist Device für das linke Herz (LVAD), Assist Device für das rechte Herz (RVAD), Assist Device für beide Herzkammern (BIVAD)

⁴ Operationen mit mehreren Lokalisationen werden als eine Operation gezählt.

Die Datenauswertung der Kategorie „Daten der intensivmedizinischen Behandlung“ in Tabelle 25 zeigen in den Bereichen Aufenthaltsdaten, Scores, Diagnosen, Beatmung,

Ernährung, Blutprodukte und Katheter keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der albicans und non-albicans Patienten bei einem Konfidenzintervall von 95 %.

Im Gegensatz dazu ergibt die Auswertung der Variablen „Operationen während des Aufenthalts auf Intensivstation“ aus dem Bereich operativer Eingriff einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p=0,021$) zwischen der albicans und non-albicans Gruppe: 62,5% ($n=55$) der Patienten der albicans Gruppe hatten eine Operation. Bei der non-albicans Gruppe wurden hingegen nur 43,1 % ($n=25$) der Patienten während des Aufenthalts auf der Intensivstation operiert. Die Abbildung 15 verdeutlicht diesen Unterschied anhand eines Blockdiagramms. Die restlichen Variablen des Bereichs zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der non-albicans und albicans Patienten ($p<0,05$). (Tabelle 25)

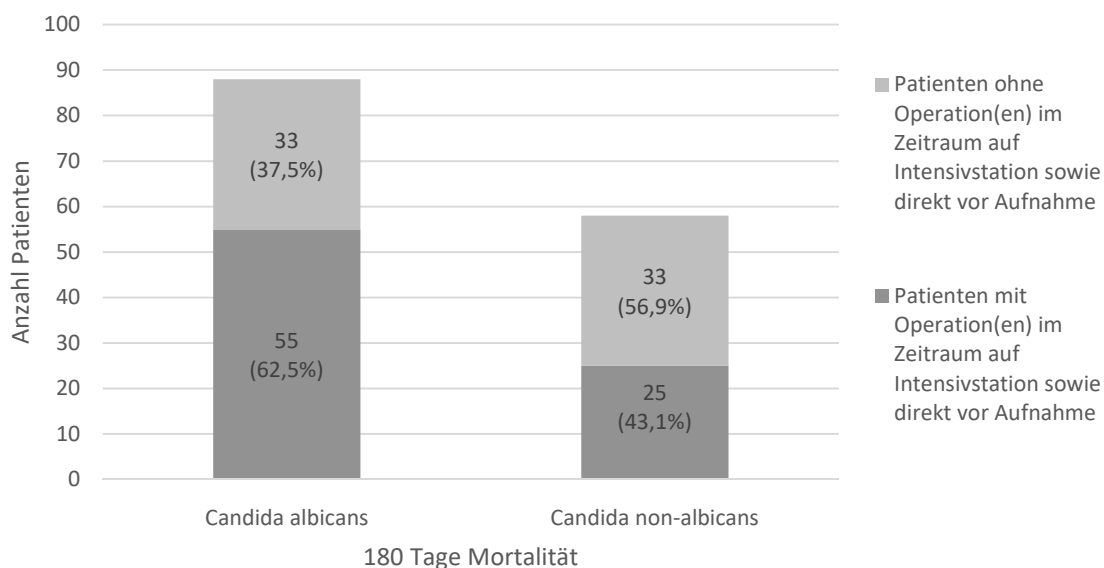


Abbildung 15: Candida albicans vs. non-albicans - Operationen im Zeitraum auf Intensivstation sowie direkt vor Aufnahme

Blockdiagramme Summe über „Patienten mit Operation(en)“ im Zeitraum auf Intensivstation sowie direkt vor Aufnahme von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach Candida spp. in die Gruppen albicans und non-albicans.

*1: Operationen mit mehreren Lokalisationen werden als eine Operation gezählt.

3.3.5 Medikamentöse Therapie

In der Kategorie „Medikamentöse Therapie“ unterscheiden sich die albicans und non-albicans Gruppen hinsichtlich der Variablen in den Bereichen Antibiotika, antivirale

Therapeutika, Gabe von Immunsuppressiva und Steroide nicht wesentlich. Es konnte bei diesen Variablen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p < 0,05$). (Tabelle 26)

Bei der Betrachtung der Variablen im Bereich der Antimykotika zeigte sich lediglich bei dem Zeitraum zwischen letzter Gabe eines prophylaktischen Antimykotikums und erster CPBK ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,021$): dieser Zeitraum ist bei der non-albicans Gruppe mit 1,0 ($\pm 0,0$) Tag signifikant kleiner als bei der albicans Gruppe mit 16,1 ($\pm 25,1$) Tagen.

Die restlichen Variablen vor und nach erster CPBK zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der albicans und non-albicans Gruppe ($p < 0,05$). (Tabelle 26)

Tabelle 26: Candida albicans vs. non-albicans - Medikamentöse Therapie

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich Daten der medikamentösen Therapie von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach Candida spp. in die Gruppen albicans und non-albicans

		Candida spp.		
		albicans (n=88)	non-albicans (n=58)	p-Wert
Antibiotika ¹				
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK				
Patienten mit Antibiotika-Gabe		77 [87,5]	47 [81,0]	0,285
Anzahl verschiedener Antibiotika		3,6 [2,6]	3,3 [2,8]	0,541
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK				
Patienten mit Antibiotika-Gabe		81 [92,0]	55 [94,8]	0,515
Anzahl verschiedener Antibiotika		3,7 [2,2]	3,4 [1,9]	0,459
Antivirale Therapeutika ²				
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK				
Patienten mit Gabe von antiviralen Therapeutika		9 [10,2]	4 [6,9]	0,489
Anzahl verschiedener antiviraler Therapeutika		0,1 [0,3]	0,1 [0,3]	0,493
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK				
Patienten mit Gabe von antiviralen Therapeutika		10 [11,4]	9 [15,5]	0,465
Anzahl verschiedener antiviraler Therapeutika		0,1 [0,4]	0,2 [0,4]	0,626
Immunsuppressiva ³				
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK				
Patienten mit Gabe von Immunsuppressiva		7 [8,0]	4 [6,9]	0,813
Anzahl verschiedener Immunsuppressiva		0,2 [0,6]	0,1 [±0,5]	0,667
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK				
Patienten mit Gabe von Immunsuppressiva		4 [4,5]	3 [5,2]	0,862
Anzahl verschiedener Immunsuppressiva		0,1 [0,3]	0,1 [0,4]	0,586
Steroide ⁴				
Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK				
Patienten mit Steroid-Gabe		45 [51,1]	21 [36,2]	0,076
Höchste Einzeldosis Cortisol [mg]		349,8 [833,6]	192,1 [439,0]	0,188
Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK				
Patienten mit Steroid-Gabe		39 [44,3]	23 [39,7]	0,577
Höchste Einzeldosis Cortisol [mg]		206,5 [520,9]	164,1 [320,7]	0,581

Antimykotika ⁵

Im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK

Patienten mit Antimykotika-Gabe	23 [26,1]	9 [15,5]	0,129
Anzahl Tage Antimykotika-Therapie	3,2 [12,1]	1,8 [5,6]	0,414
Anzahl verschiedener Antimykotika	0,3 [0,7]	0,2 [0,5]	0,138
Durchschnittlicher Zeitraum in Tagen zwischen letzter Antimykotikum-Gabe und erster CPBK (albicans n= 18, non-albicans n= 8)	16,1 [25,1]	1,0 [0,0]	0,021*

Im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK

Patienten mit Antimykotika-Gabe	68 [77,3]	43 [74,1]	0,664
Anzahl Tage Antimykotika-Therapie	13,4 [17,1]	9,1 [10,8]	0,089
Anzahl verschiedener Antimykotika	1,1 [0,8]	1,1 [0,8]	0,571
Durchschnittlicher Zeitraum in Tagen zwischen erster CPBK und erster Gabe Antimykotikum (albicans n= 69, non-albicans n= 43)	2,6 [2,5]	2,0 [2,2]	0,227

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels χ^2 nach Pearson (2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test (2-seitig) unter Berücksichtigung von Levene/Varianz-Heterogenität ermittelt. * p<0,05

¹ über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender Antibiotika beobachtet werden: Ampicillin, Ampicillin+Sulbactam, Cefazolin, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Clindamycin, Collistin, Daptomycin, Ertapenem, Flucloxacilin, Fosfomycin, Gentamicin, Levofloxacin, Meropenem, Metronidazol, Moxifloxacin, Norfloxacin, Paromomycin, Penicillin, Piperacillin+Sulbactam, Piperacillin+Tazobactam, Rifampicin, Tigecyclin, Tobramycin, Trimetoprim+Sulfamethoxazol, Vancomycin, Zyvoxid

² über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender antiviraler Therapeutika beobachtet werden: Aciclovir, Entecavir, Foscavir, Ganciclovir, Lamivudin, Oseltamivir, Tenofovir, Valganciclovir

³ über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender Immunsuppressiva beobachtet werden: Azathioprin, Ciclosporin, Everolimus, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus

⁴ die verschiedenen Steroide wurden mittels relativer glukokortikoider Potenz auf die Wirkung von Cortisol (relative glukokortikoide Potenz=1) umgerechnet. Über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender Steroide beobachtet werden: Hydrocortison (relative glukokortikoide Potenz=1), Prednison (relative glukokortikoide Potenz=4), Prednisolon (relative glukokortikoide Potenz=4), 6-Methylprednisolon (relative glukokortikoide Potenz=5), Dexamethason (relative glukokortikoide Potenz=35).

⁵ über alle (n=146) Patienten der Studie konnte die Gabe folgender Antimykotika beobachtet werden: Amphotericin B, Anidulafungin, Caspofungin, Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol

3.3.6 Therapie der Candidämie

Der Vergleich zwischen den einer Therapie zugänglichen albicans und non-albicans Patienten in Tabelle 27 zeigt, dass 83,8% (n=57) der albicans Patienten und 72,7% (n=32) der non-albicans Patienten eine adäquate Therapie erhalten haben.

Bei beiden Gruppen war die Anzahl der Fälle einer nicht adäquaten Therapie aufgrund des Wechsels von Zentralen Venenkathetern relativ niedrig. Dies trat bei der non-albicans Gruppe einmal (2,3%) und bei der albicans Gruppe bei 5 mal (7,4%) auf.

Auch die Fälle von nicht adäquater antimykotischer Therapie waren vergleichsweise gering:

Bei der albicans Gruppe betraf dies 8 Fälle (11,8%), wobei hiervon 2 Patienten (2,9%) das Antimykotikum erst nach 24 bis 48 Stunden und ebenfalls 2 Patienten (2,9%) das Antimykotikum erst nach mehr als 48 Stunden erhalten haben. 4 Patienten (5,9%) haben kein Antimykotikum bekommen.

Bei der non-albicans Gruppe gab es 11 Fälle (25%) von nicht adäquater antimykotischer Therapie, wobei hiervon 2 Patienten (4,5%) das Antimykotikum erst nach mehr als 48 Stunden und weitere 2 Patienten (4,5%) kein Antimykotikum erhalten haben. In 7 Fällen (15,9%) war der Grund für die nicht-adäquate antimykotische Therapie bei non-albicans Patienten jedoch die Resistenzen von Candida spp. gegen das gegebene Antimykotikum (siehe Tabelle 1 Resistogramm Kapitel 2.3.3).

Die Verteilung der Patienten, die einer Therapie aufgrund von Tod oder Verlegung nicht zugänglich waren, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang für die Variablen der Therapie bei Candidämie in Tabelle 27 konnte bei einem Konfidenzintervall von 95% lediglich bei der nicht-adäquaten Antimykotikagabe aufgrund von Resistenz ermittelt werden ($p=0,001$).

Tabelle 27: Candida albicans vs. non-albicans - Therapie der Candidämie

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich Daten der Therapie der Candidämie von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach Candida spp. in die Gruppen albicans und non-albicans

	Candida spp.		p-Wert
	albicans (n=88)	non-albicans (n=58)	
Therapie			
einer Therapie zugängliche Patienten	68 [77,3]	44 [75,9]	0,844
- adäquate Therapie	57 [83,8]	32 [72,7]	0,245
- nicht-adäquate Therapie: Zentraler Venenkatheter-Wechsel in 48h ¹	5 [7,4]	1 [2,3]	0,238
- nicht-adäquate Therapie: Antimykotikum nicht innerhalb 24h ¹	8 [11,8]	11 [25,0]	0,83
davon:			
- adäquate Therapie nach 24-48h	2 [2,9]	0 [0,0]	0,248
- adäquate Therapie nach >48h	2 [2,9]	2 [4,5]	0,67
- keine antimykotische Therapie	4 [5,9]	2 [4,5]	0,744
- antimykotische Therapie nicht wirksam	0 [0,0]	7 [15,9]	0,001
einer Therapie nicht zugängliche Patienten	20 [22,7]	14 [24,1]	0,844
- verstorben	12 [60,0]	8 [57,1]	0,978
- verlegt	8 [40,0]	6 [42,9]	0,801

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels χ^2 nach Pearson(2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test(2-seitig) unter Berücksichtigung von Levene/Varianz-Heterogenität ermittelt.

1: mehrere Gründe möglich, bspw. kein Katheter-Wechsel in 48h als auch kein Antimykotikum in 24h

3.3.7 Zentraler Venenkatheter

Tabelle 28 zeigt die Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Zentralen Venenkatheter in Bezug auf die Candida spp.. Bei den non-albicans und albicans Patientengruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p<0,05$). Sie verteilen sich ähnlich wie in der Tabelle 9 in Kapitel 3.1.7.

Tabelle 28: Candida albicans vs. non-albicans - Zentrale Venenkatheter

Analyse statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Zentralen Venenkatheter¹ (ZVK) von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeteilt nach Candida spp. in die Gruppen albicans und non-albicans

	albicans (n=88)	Candida spp. non-albicans (n=58)	p-Wert
ZVK: Anzahl und Zeiträume			
Anzahl ZVK: gesamter Zeitraum auf Intensivstation	5,1 [3,6]	4,5 [±2,9]	0,289
Anzahl ZVK: im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	2,0 [1,7]	2,1 [±1,9]	0,892
Anzahl ZVK: im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	4,1 [3,3]	3,5 [±2,2]	0,236
Kumulative Liegedauer aller ZVK in Stunden: gesamter Zeitraum auf Intensivstation	985,8 [1365,0]	812,7 [1201,4]	0,433
Kumulative Liegedauer aller ZVK in Stunden: im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	306,8 [354,5]	300,8 [473,6]	0,931
Kumulative Liegedauer aller ZVK in Stunden: im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	828,7 [1283,6]	656,8 [1106,3]	0,405
Durchschnittsliegedauer der ZVK in Stunden: gesamter Zeitraum auf Intensivstation	168,3 [119,1]	149,2 [121,3]	0,349
Durchschnittsliegedauer der ZVK in Stunden: im Zeitraum auf Intensivstation vor erster CPBK	118,9 [98,4]	87,9 [89,0]	0,054
Durchschnittsliegedauer der ZVK in Stunden: im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	182,5 [204,9]	171,4 [182,2]	0,739
Liegedauer ZVK zum Zeitpunkt der CPBK in Stunden	128,0 [113,3]	107,4 [127,4]	0,309

Kategoriale Variablen als n [%], kontinuierliche als m [±SD] beschrieben. P-Wert kategorialer Variablen mittels chi² nach Pearson(2-seitig), P-Wert kontinuierlicher Variablen mittels T-Test(2-seitig) unter Berücksichtigung von Leavene/Varianz-Heterogenität ermittelt.

¹ inkl. Shaldon Katheter

3.4 Überleben

3.4.1 Kaplan-Meier

Um zu untersuchen, ob bestimmte Faktoren einen Einfluss auf das Überleben haben wurden verschiedene Gruppen gebildet. Mittels Kaplan-Meier-Schätzer wurden deren Überlebensfunktionen ermittelt, miteinander verglichen und über Logrank-Test auf statistische Signifikanz geprüft. Die Abbildung 16 zeigt die jeweiligen Überlebensfunktionen grafisch und das Ergebnis des zugehörigen Log-Rank-Test.

Die Vergleiche der Gruppen der Variablen „Candida spp“ sowie „Patienten mit parenteraler Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“ ergaben jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Überlebensverteilungen bei einem Konfidenzintervall von 95%: der Logrank-Test ergab jeweils einen p-Wert $> 0,05$. Auch grafisch lässt sich kein wesentlicher Unterschied feststellen, da die Kurven annähernd parallel verlaufen. (Abbildung 16)

Dahingegen zeigt der Vergleich der Gruppen der Variablen „Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock bei Aufnahme“, „Patienten mit adäquater Therapie“, „Patienten mit Antimykotika-Gabe im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“ und „Patienten mit enteraler Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“ bereits in der Grafik in Abbildung 16 voneinander abweichende Kurven. Bestätigt wird dies durch den Log-Rank Test, der für alle drei Vergleiche einen statistisch signifikanten Unterschied zeigt ($p < 0,05$).

Festzustellen ist daher, dass sich eine schwere Sepsis/septischer Schock bei Aufnahme auf der Intensivstation negativ auf das Überleben auswirkt. Die enterale Ernährung, adäquate Therapie sowie Gaben von Antimykotika nach erster CPBK haben hingegen einen positiven Effekt auf das Überleben der Patienten. (Abbildung 16)

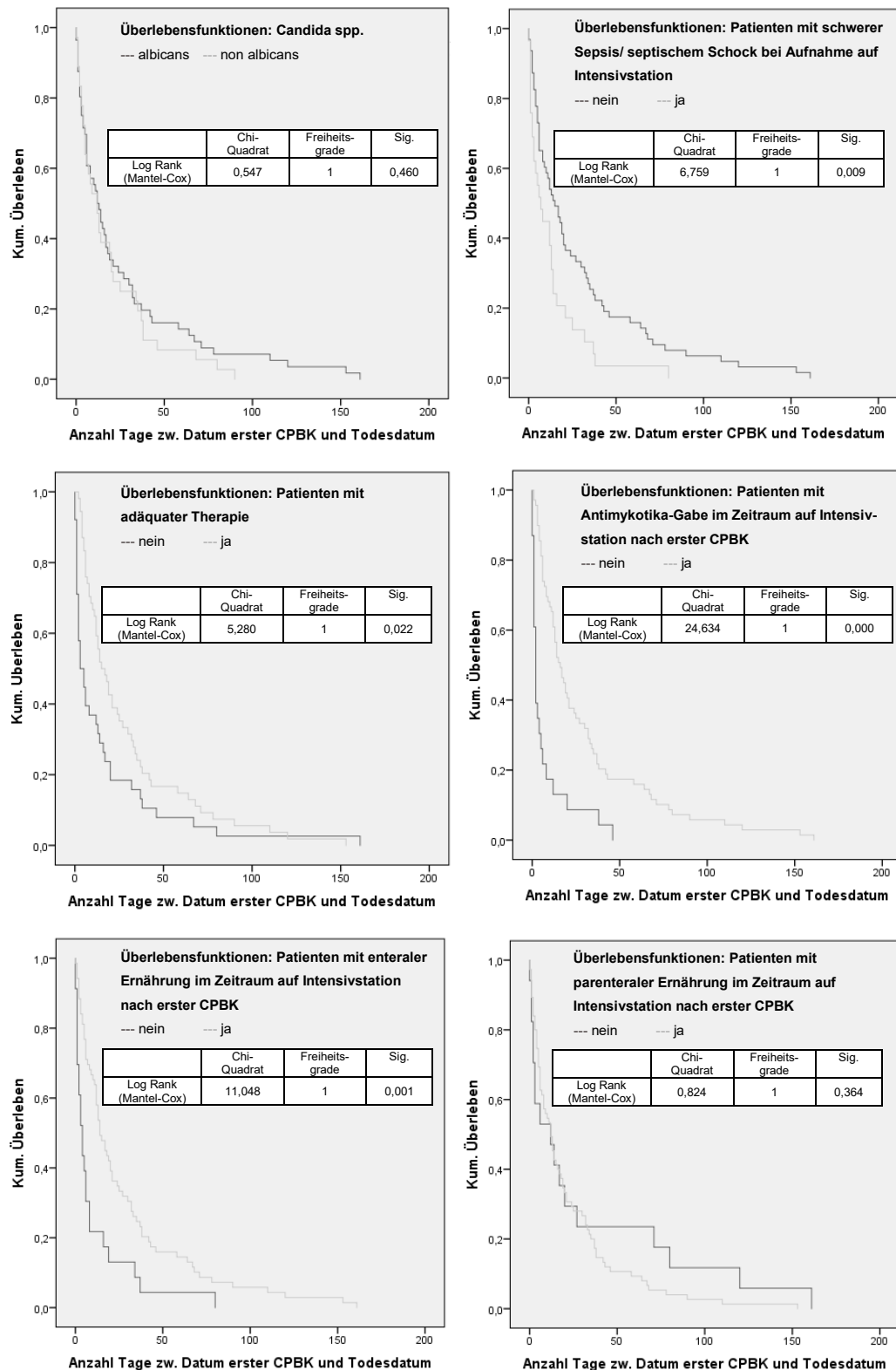


Abbildung 16: Kaplan-Meier Überlebensfunktion mit jeweiligem Logrank-Test auf Gleichheit der Überlebensverteilung

Kaplan-Meier Überlebensfunktion mit jeweiligem Logrank-Test auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die Variablen „Candida spp.“, „Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock bei Aufnahme“, „Patienten mit adäquater Therapie“, „Patienten mit Antimykotikagabe im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“, „Patienten mit enteraler Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“, „Patienten mit parenteraler Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“ von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE).

*1: nach den Diagnosekriterien der 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) Quelle: Reinhart, K., et al., Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). Ger Med Sci, 2010. 8: p. Doc14.

3.4.2 Cox-Regression

Mittels der multivariaten Regressionsmethode des Cox-Modells konnte der Einfluss der Variablen der unterschiedlichen Kategorien auf das Überleben geschätzt (siehe Kapitel 2.4) und ein zeitunabhängiges statistisch signifikantes Cox-Regressions-Modell gefittet werden ($p < 0,05$). (Tabelle 29)

Tabelle 29: Cox-Regression – Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten a – Analyse mittels multivariater Regressionsmethode des Cox-Modells hinsichtlich des Einfluss verschiedener Variablen auf das Überleben von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

-2 Log- Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenem Schritt			Änderung aus vorangegangenem Block		
	Chi- Quadrat	df	Signifikanz	Chi- Quadrat	df	Signifikanz	Chi- Quadrat	df	Signifikanz
624,197	40,957	3	0,000	33,601	3	0,000	33,601	3	0,000

a. Beginnen mit Block-Nr. 1. Methode = Einschluß

Für das endgültige Modell wurden drei Variablen mittels Einschluss-Methode dem Modell hinzugefügt. Alle drei Variablen sind bei einem Konfidenzintervall von 95% statistisch signifikant. (Tabelle 29 und 30)

Tabelle 30 zeigt einen Überblick über die Variablen der Gleichung. Die Spalte „B“ und „df“ zeigen den Standardfehler und die entsprechenden Freiheitsgrade. Die Werte in der Spalte „Wald“ zeigen, wie wichtig die jeweilige Variable für das Modell ist: je höher der Wert, desto wichtiger ist die Variable. Mit Abstand am wichtigsten ist in diesem Modell die Variable „Patienten mit Antimykotika-Gabe im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“ mit einem Wert von 24,543.

Die Spalte „Exp(B)“ gibt den exponentiellen Wert des beta-Koeffizienten an und zeigt den Einfluss der Variablen auf das *baseline hazard*, d.h. die relative Änderung des Risikos durch die Variable. Im Modell ist eine Variable enthalten, die das Risiko zu sterben wesentlich erhöht und zwei Variable, die das Risiko senken. Das Risiko zu sterben ist bei „Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock bei Aufnahme auf Intensivstation“ um den Faktor 1,924 erhöht. Dahingegen ist das Risiko zu sterben bei „Patienten mit Antimykotika-Gabe im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“ um den Faktor 0,269 und bei „Patienten mit enteraler Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK“ um den Faktor 0,510 vermindert.

Tabelle 30: Cox-Regression - Variablen der Gleichung

Variablen der Gleichung – Analyse mittels multivariater Regressionsmethode des Cox-Modells hinsichtlich des Einfluss verschiedener Variablen auf das Überleben von Patienten mit Candida spp. positiver Blutkultur (CPBK) im Zeitraum 2008-2013 in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock bei Aufnahme auf Intensivstation	0,654	0,242	7,288	1	0,007	1,924	1,196	3,094
Patienten mit Antimykotika-Gabe im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	-1,314	0,265	24,543	1	0,000	0,269	0,160	0,452
Patienten mit enteraler Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK	-0,674	0,254	7,017	1	0,008	0,510	0,310	0,839

Um abschließend zu prüfen, ob die Annahme des *proportional hazard* im Modell vorliegt, wurde für die Gruppen jeweils ein *complementary log-log* Plot erstellt. Abbildung 18 zeigt, dass sich der Plot des negativen Logarithmus der geschätzten Überlebensfunktion und der Plot des Logarithmus der Überlebensfunktion in allen Fällen nicht kreuzen und parallel verlaufen, sodass die Annahme des *proportional hazard* im Modell vorliegt und das zeitunabhängige Cox-Modell dahingehend validiert ist. Die Hazard-Funktion bei Mittelwerten der Kovariaten und die Überlebensfunktion bei Mittelwert der Kovariaten, sowie die Hazard- und Log-Log Funktionen der einzelnen Gruppen sind abschließend in Abbildung 17 dargestellt.

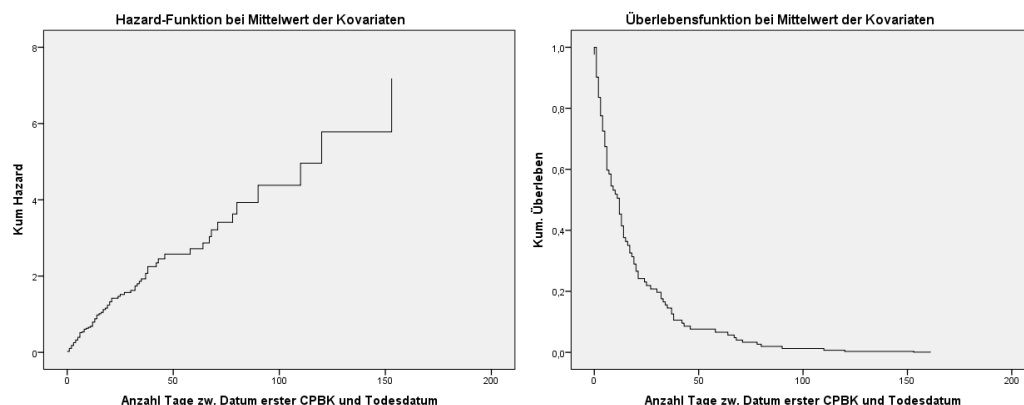


Abbildung 17: Cox-Regression - Hazard-Funktion und Überlebensfunktion bei Mittelwerten der Kovariaten

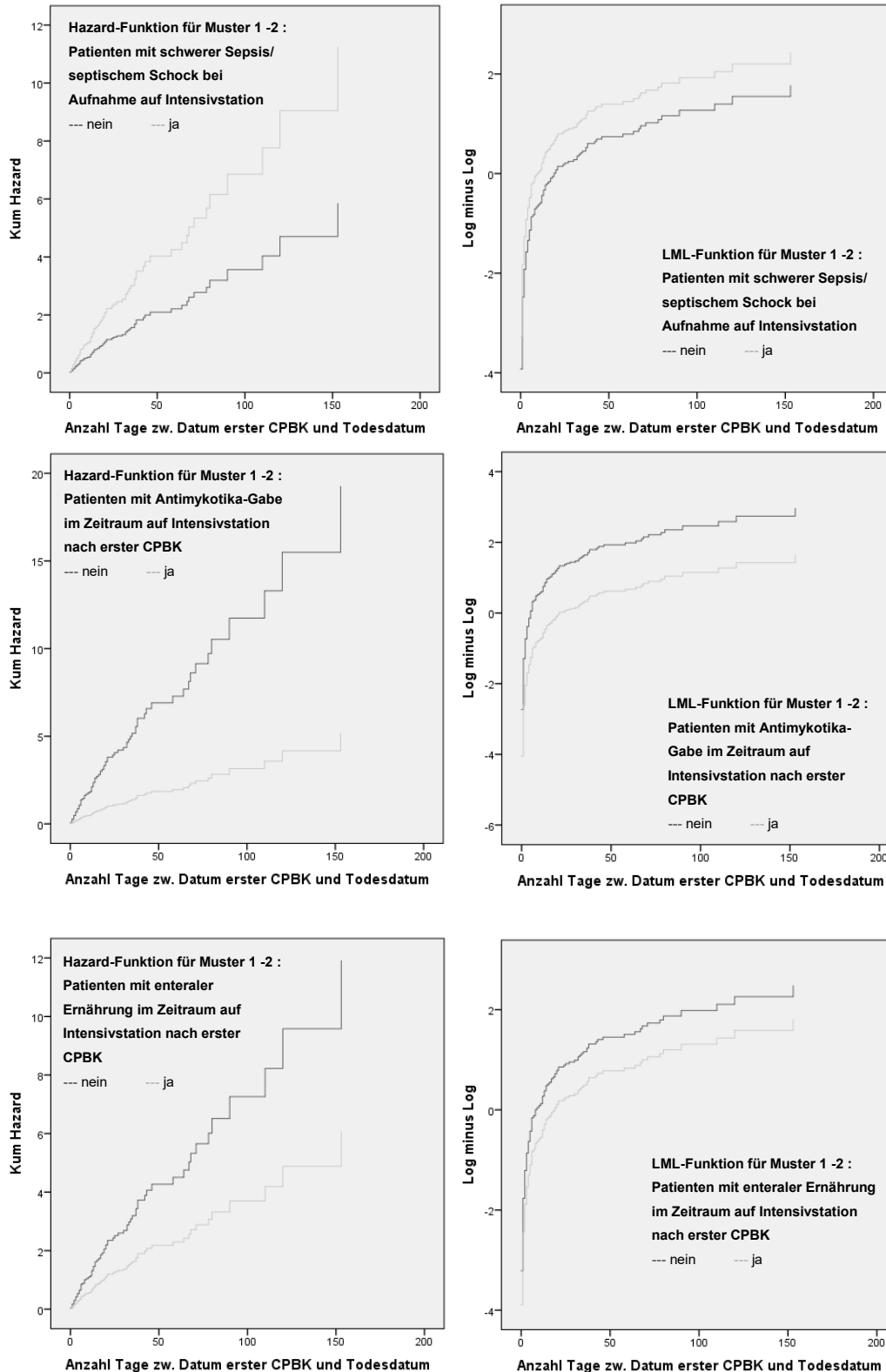


Abbildung 18: Cox-Regression - Hazard-Funktion und Log-Log Funktion der Variablen

Hazard-Funktion und Log-Log Funktion für "Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock bei Aufnahme auf Intensivstation", "Patienten mit Antimykotika-Gabe im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK", "Patienten mit enteraler Ernährung im Zeitraum auf Intensivstation nach erster CPBK"

*1: nach den Diagnosekriterien der 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) Quelle: Reinhart, K., et al., Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). Ger Med Sci, 2010. 8: p. Doc14.

4 Diskussion

In der Forschung der letzten Jahre konnten eine Reihe an verschiedenen Risikofaktoren identifiziert werden, die das Entstehen einer Candida Blutstrominfektion begünstigen. Zu diesen zählen zum einen Erkrankungen wie z.B. Pankreatitis (Gaspar et al., 2015), akutes Nierenversagen (Gaspar et al., 2015), schwere Sepsis (Gaspar et al., 2015), solide Tumorerkrankungen (Cornistein et al., 2013) als auch hämatologische Tumorerkrankungen (Colombo et al., 2017), aber auch Operationen (Cornistein et al., 2013, Leon et al., 2014, Gaspar et al., 2015) und therapeutische Eingriffe und Verfahren wie der Einsatz von Zentralen Venenkathetern (Das et al., 2011), parenterale Ernährung (Gaspar et al., 2015) und Dialysetherapie (Gaspar et al., 2015). Auch die Gabe von bestimmten Medikamenten, wie z.B. Steroiden (Cornistein et al., 2013) oder Antibiotika (Das et al., 2011, Cornistein et al., 2013) ist mit einem erhöhten Risiko einer Candida Blutstrominfektion assoziiert. Daneben gibt es aber auch demographische und andere Risikofaktoren, die in der allgemeinen medizinischen Versorgung des Patienten liegen, wie z.B. ein hohes Patientenalter (Das et al., 2011) oder die Aufnahme auf die Intensivstation (Das et al., 2011, Cornistein et al., 2013).

180 Tage Mortalität

Die Frage, welche Faktoren einen Einfluss auf die 180 Tage Mortalität der Patienten der Klinik für Intensivmedizin des UKE mit CBSI haben, wurde im ersten Teil der Dissertation untersucht.

Hierbei stellte sich heraus, dass die Variablen der Kategorie Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht) in dieser Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens zeigten, obwohl insbesondere das Alter in zahlreichen anderen Studien mit einer höheren Sterblichkeit verknüpft ist (Das et al., 2011, Guo et al., 2013, Hoffmann-Santos et al., 2013, Berdal et al., 2014, Colombo et al., 2014, Lortholary et al., 2014, Klingspor et al., 2015).

Die Analyse der Variablen der Kategorie „Vorbestehende Erkrankungen und Befunde“ hinsichtlich des Überlebens über 180 Tage ergab in dieser Studie, dass Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock bei Aufnahme deutlich häufiger versterben. Daneben zeigte sich auch bei Patienten mit Leberzirrhose innerhalb von 180 Tagen eine höhere Mortalität.

Dass eine schwere Sepsis oder septischer Schock - unabhängig von CBSI - mit einer hohen Mortalität verbunden ist, ist aus anderen Studien hinreichend bekannt. (Angus und van der Poll, 2013, Engel et al., 2007, Fleischmann et al., 2016, Reinhart et al., 2010)

Eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit Blutstrominfektionen aufgrund von Bakterien oder Candida spp. bei bestehender Leberzirrhose konnten Bartoletti, M., et al. in ihrer Studie feststellen und führten dies u.a. auf eine inadäquate Therapie zurück (Bartoletti et al., 2014). Bezogen auf CBSI könnte dies auch auf die Lebertoxizität einiger Antimykotika zurückzuführen sein. Allerdings sehen die „Standard Operating Procedure - Invasive Pilzinfektionen“ der Klinik für Intensivmedizin bei Patienten mit Lebersynthesestörungen die Gabe von Anidulafungin vor, was ebenfalls in aktuellen Studien empfohlen wird (Canbay und Glockner, 2015, Jung et al., 2015).

Die häufigste vorbestehende Erkrankung bei Aufnahme auf die Intensivstation war bei 34,9 % (n=51) der beobachteten Patienten dieser Studie eine solide Tumorerkrankung. Guo, F., et al. konnten in ihrer Studie über Patienten mit Candida Blutstrominfektion feststellen, dass solide Tumorerkrankungen die Mortalität der Patienten erhöht (Guo et al., 2013). Ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Mortalität konnte hinsichtlich einer soliden Tumorerkrankung in dieser Studie jedoch nicht festgestellt werden.

Ebenfalls konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden, dass eine Koinfektion mit Bakterien eine höhere Sterblichkeit über 180 Tage aufweist. Dies konnten Prowle, J.R., et al.: sie stellten fest, dass Koinfektionen mit Bakterien – insbesondere Staphylococcus aureus und gramnegative Bakterien – das Risiko zu sterben erhöhen (Prowle et al., 2011) .

Im Rahmen dieser Studie wurde der Candida Score zum Zeitpunkt der ersten CPBK erhoben. Dieser lag bei allen Gruppen im Mittel über einem Wert von 2,5. Ein Wert ab dem die Therapie in der ursprünglichen Studie zum Candida Score empfohlen wird (Leon et al., 2006).

Im weiteren Verlauf der Studie ist der Candida Score der Verstorbenen mit dem der Überlebenden verglichen worden. Hier zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Candida Score bei den Verstorbenen.

Eine Prüfung, ob ein hoher Candida Score ein Hinweis auf eine CBSI ist und damit ein Hinweis für eine frühzeitige antimykotische Therapie darstellt, konnte in dieser Studie aufgrund des Settings nicht geprüft werden, da die Studie nur Teilnehmer einschloss, die eine CBSI hatten. Hierzu wurden in den letzten Jahren diverse Studien durchgeführt, die den Einsatz eines Candida Score für sinnvoll erachten, allerdings verschiedene Grenzwerte empfehlen (Leon et al., 2006, Leroy et al., 2011, Posteraro et al., 2011, Bruyere et al., 2014, Leon et al., 2014, Umberger et al., 2016).

Die Auswertung der Daten der klinischen Chemie am Tag der ersten CPBK zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Verstorbenen und Überlebenden hinsichtlich der Thrombozytenzahl: es konnte festgestellt werden, dass im Mittel eine niedrigere Thrombozytenzahl am unteren Referenzbereich vermehrt bei den verstorbenen Patienten auftrat, jedoch keine Thrombozytopenie. Die Thrombozytopenie ist ein hochspezifischer Marker für eine Candida Sepsis in der Neonatologie und steht dort mit einer hohen Mortalität in Verbindung (Torres Claveras et al., 2007, Manzoni, 2015). Ein Abfall der Thrombozyten innerhalb von 24 Stunden um mehr als 30 % oder eine Thrombozytenzahl unter $100.000/\text{mm}^3$ ist wiederum ein Kriterium innerhalb der Diagnostik der schweren Sepsis. (Reinhart et al., 2010)

Ebenfalls ein Kriterium innerhalb der Diagnostik der Sepsis ist eine Hypo- oder Hyperthermie. Hier zeigte sich in der durchgeführten Studie ein statistisch signifikanter Unterschied: so war die Temperatur bei den Überlebenden der 180 Tage Mortalität im Mittel um $0,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ höher als bei den Verstorbenen, aber mit $37,9^{\circ}\text{C}$ unter der Schwelle der Sepsiskriterien von 38°C . (Reinhart et al., 2010)

Die Analyse der im Rahmen „Daten der intensivmedizinischen Behandlung“ erhobenen Scores APACHE II und SAPS 2 ergaben, dass es statistisch signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen der 180 Tage Mortalität gibt. Die Scores scheinen somit auch bei Patienten mit CBSI anwendbar zu sein. Hinsichtlich des APACHE 2 Score zeigen dies auch ähnliche Studien (Guo et al., 2013, Colombo et al., 2014, Gaspar et al., 2015, Zhong et al., 2015, Li et al., 2016).

Weiterhin zeigt die Analyse der Daten der intensivmedizinischen Behandlung dieser Studie, dass die innerhalb von 180 Tage Verstorbenen häufiger an Sepsis litten, Organersatzverfahren erhielten als auch Blutprodukte bekamen. Zusätzlich litten sie

häufiger an einer Peritonitis und bekamen häufiger eine parenterale Ernährung. Bei den Überlebenden wurde dahingegen häufiger die Ernährung enteral durchgeführt. Dies entspricht bereits veröffentlichten Studien:

Die Diagnose schwere Sepsis oder septischer Schock sowie der Einsatz von Organersatzverfahren und Gabe von Blutprodukten bedeutet eine kritische Situation für das Leben des Patienten, weshalb der Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und einer erhöhten Mortalität plausibel ist (Angus und van der Poll, 2013, Choi et al., 2017, Engel et al., 2007, Fleischmann et al., 2016, Reinhart et al., 2010, Richardson et al., 2017, Sutton und Raines, 2017) .

Dies trifft auch auf die Diagnose Peritonitis zu. Die aktuelle Studienlage zeigt, wie oben schon erwähnt, dass Peritonitis und damit verbundene abdominelle Eingriffe mit einer höheren 30 Tage Mortalität verbunden sind (Ma et al., 2013, Hasibeder und Halabi, 2014) .

Bezüglich der enteralen und parenteralen Ernährung kommen zahlreiche Studien zu dem Ergebnis, dass die parenterale Ernährung einen Risikofaktor für eine CBSI darstellen (Gaspar et al., 2015, Al-Tawfiq, 2007). Townell, N. et al. stellen in ihrer Studie fest, dass Candida Blutstrominfektionen, die mit parenteraler Ernährung assoziiert sind, häufig sind und eine hohe Mortalität aufweisen. Weitere Risikofaktoren für diese sind laut Townell, N. et al. geringe Albuminspiegel sowie intravenöse Insulingabe als Marker für anhaltende Hyperglykämie. (Townell et al., 2014)

Luzzati, R. et al. sehen in der parenteralen Ernährung sogar den stärksten Risikofaktor zur Entwicklung einer nosokomialen CBSI bei älteren Patienten. In ihrer Untersuchung konnten sie feststellen, dass das Entwickeln einer Candidämie stark mit der Dauer der parenteralen Ernährung assoziiert ist und fordern deshalb Studien, die überprüfen sollen, ob eine restriktivere Handhabung der parenteralen Ernährung und eine frühere enterale Ernährung zu geringeren Zahlen an Candidämie führen können. (Luzzati et al., 2013)

Betreffend der medikamentösen Therapie konnten in der hier durchgeführten Untersuchung signifikante Unterschiede hinsichtlich der 180 Tage Mortalität lediglich in der Kategorie Antibiotika festgestellt werden.

So zeigte sich, dass vor erster CPBK die 180 Tage Überlebenden häufiger Antibiotika bekamen. Die Ursache hierfür ist aus den Daten nicht ohne weiteres ersichtlich. Denkbar wäre aber, dass die Überlebenden aufgrund einer erfolgreichen

antibiotischen Therapie bei einer weiteren bakteriellen Infektion neben der Candidämie überlebt haben bzw. die Verstorbenen aufgrund einer nicht eingeleiteten antibiotischen Therapie verstorben sind.

In der hier durchgeführten Studie zeigte sich bezüglich der 180 Tage Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied durch die Gabe eines Antimykotikums nach erster CPBK. Im weiteren Verlauf konnte jedoch hier mittels Überlebensfunktion und Cox-Analyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang hinsichtlich der Gabe eines Antimykotikums nach erster CPBK und dem Überleben bzw. dem Risiko zu versterben festgestellt werden.

Auch Klingspor, L. et al. stellen in einer großen europäischen Multicenter Studie - initiiert vom European Confederation of Medical Mycology (ECMM) - fest, dass das Nicht-Erhalten einer systemischen antimykotischen Therapie die Mortalität erhöht (Klingspor et al., 2015). Unterstützend kommt hierbei hinzu, dass in den letzten Jahrzehnten neu entwickelte Medikamente aufgrund ihrer geringen Medikamenteninteraktion insbesondere auch bei älteren, multimorbiden Patienten gut einzusetzen sind und damit die Mortalität senken (Dimopoulos et al., 2012, Ruhnke et al., 2012, Flevvari et al., 2013, Colombo et al., 2014).

In dieser Studie wurde – wie in 2.3.6 beschrieben - eine adäquate Candida Therapie so definiert, dass innerhalb von 24 Stunden nach Befundmitteilung ein Antimykotikum verabreicht worden sein musste, auf das der Candida-Pilz sensibel reagierte. Daneben mussten innerhalb von 48 Stunden nach Befundmitteilung sämtliche Zentralen Venenkatheter entfernt bzw. gewechselt worden sein entsprechend der von Bassetti, M. et al. beschriebenen Therapie (Bassetti et al., 2014).

Die Auswertung der Daten der adäquaten Therapie dieser Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenden und Verstorbenen der 180 Tage Mortalität hinsichtlich einer adäquaten Therapie. Auch Bassetti, M. et al. stellen in ihrer Studie fest, dass es keinen Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen hinsichtlich des Beginns einer adäquaten antimykotischen Therapie und dem Zeitpunkt der ersten CPBK gibt (Bassetti et al., 2014).

Konträr zur 180 Tage Mortalitätsauswertung zeigte sich jedoch in der Auswertung der Daten der adäquaten Therapie mittels Überlebensfunktion ein statistisch signifikant höheres Überleben bei adäquater Therapie.

Auch in der aktuellen Forschung ist beschrieben, dass die Mortalität von Patienten, die eine empirische antimykotische Therapie erhalten haben, deutlich niedriger ist als von denen mit einer bestätigten CBSI: so stellte Lortholary, O. et al. fest, dass keine antimykotische Therapie zum Zeitpunkt der Befundmitteilung der positiven Blutkultur im Zusammenhang mit einer hohen Mortalität steht (Lortholary et al., 2014).

Bei der Auswertung der Daten der Liegedauer der Zentralen Venenkatheter konnte in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen festgestellt werden. Im Gegensatz dazu konnte in diversen Studien gezeigt werden, dass Candida Blutstrominfektionen katheterassoziiert sind (Das et al., 2011) und dass lange Liegezeiten der Zentralen Venenkatheter ein schlechteres Outcome haben (Prowle et al., 2011, Hoffmann-Santos et al., 2013, Ma et al., 2013, Klingspor et al., 2015).

Candida albicans vs. non-albicans

Die Frage, was zur Besiedlung mit Candida albicans bzw. non-albicans führt und ob es Auffälligkeiten im Verlauf des Aufenthalts auf der Intensivstation dieser Patientengruppe gab, wurde im zweiten Teil der Studie untersucht.

Die Auswertung der Blutkulturen über alle 146 Patienten zeigte, dass es über die beobachteten Jahre insgesamt einen deutlichen Anstieg an Candida Blutstrominfektionen gab. Waren es 2009 noch 16 Fälle so waren es 2012 41 Fälle, wobei über alle Jahre Candida albicans mit 88 Fällen gefolgt von 33 Candida glabrata am häufigsten vorkam. Auffällig war dabei, dass der erneute Nachweis von Candida spp. in einer Blutkultur nach der ersten CPBK bei Candida albicans statistisch signifikant häufiger als bei Candida non-albicans war.

Auch andere Studien konnten zeigen, dass Candida albicans nach wie vor die häufigste Spezies ist (Li et al., 2016, Pfaller et al., 2012, Sasso et al., 2017, Tan et al., 2016) . Jedoch kann auch beobachtet werden, dass es eine Zunahme von Candida non-albicans Fällen gibt (Chi et al., 2011, Hoffmann-Santos et al., 2013).

Bei den non-albicans Spezies lässt sich zudem feststellen, dass insbesondere C. glabrata häufig in europäischen Ländern auftritt, wie Frankreich, Italien, Großbritannien und Deutschland (Das et al., 2011, Guinea, 2014, Lortholary et al., 2014, Milazzo et al., 2014, Montagna et al., 2014, Sasso et al., 2017). In südeuropäischen Ländern wie Spanien und Griechenland aber auch der Türkei findet

sich dahingegen eher *C. parapsilosis* (Montagna et al., 2014). Tan, T. Y. et al. stellen fest, dass in der Asien-Pazifik Region *C. tropicalis* die dominante Spezies ist (Tan et al., 2016). *Candida auris* – eine zu Teilen Polye-, Echinocandin- und Azol-resistente *Candida* spp., die mit den konventionellen biochemischen Methoden schwer zu identifizieren ist – wurde in 12 Ländern auf 4 Kontinenten beschrieben. (Sarma und Upadhyay, 2017)

Die Auswertung der erhobenen Daten dieser Studie bezüglich des Vergleichs *Candida albicans* vs. non-*albicans* zeigte folgende statistisch signifikante Unterschiede:

Patienten mit *Candida albicans* hatten bei Aufnahme auf der Intensivstation häufiger „bloodstream“-Implantate wie künstliche Aortenklappen oder Gefäßprothesen und erhielten vor Aufnahme häufiger Thorax Operationen. Auch im weiteren Verlauf auf der Intensivstation wurden diese Patienten statistisch signifikant häufiger operiert. Im Rahmen der Medikamentengabe war der Abstand zwischen letzter Antimykotika-Gabe und der ersten CPBK signifikant größer als bei non-*albicans* Patienten, was vermutlich auf die Resistenzen der *Candida* spp. zurückzuführen ist.

Auch andere Studien konnten feststellen, dass *Candida albicans* vermehrt im Rahmen von Operationen auftritt (Pfaller et al., 2012, Montagna et al., 2014). Daneben existieren jedoch weitere Faktoren, die im Zusammenhang mit der Entwicklung einer CBSI mit *C. albicans* stehen. Diese konnten im Rahmen dieser Studie nicht aufgezeigt werden, wie beispielsweise die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen und hämatologische Tumorerkrankungen (Pfaller et al., 2012).

Auch für die Entwicklung einer CBSI mit einer non-*albicans* Spezies gibt es in der Literatur zahlreiche Risikofaktoren, wie operative Eingriffe (Cornistein et al., 2013, Montagna et al., 2014), Neutropenie (Chi et al., 2011), Chemotherapie (Cornistein et al., 2013), parenterale Ernährung (Montagna et al., 2014), Gabe von Antibiotika gegen Anaerobier (Wang et al., 2014) aber auch bestimmte Antibiotika wie Aminopenicilline, Carbapeneme und Glycopeptide (Cornistein et al., 2013).

Teilweise konnte in Studien den non-*albicans* Spezies bestimmte Faktoren direkt zugeordnet werden: so steht *C. glabrata* im Zusammenhang mit hohem Alter, Operationen im Bereich des Abdomen, frühzeitigen antimykotischen Therapien sowie Transplantationen von hämatopoetischen Stammzellen (Pfaller et al., 2012, Guinea, 2014). Klingspor, L. et al. beschreiben gehäuftes Vorkommen von *C. parapsilosis* im Bereich der Neurochirurgie, bei Patienten mit Polytrauma sowie bei Kindern (Klingspor

et al., 2015). Villalobos, J. M. et al. sehen in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen Auftreten von *C. parapsilosis* und dem Einsatz von Zentralen Venenkathetern sowie parenteraler Ernährung (Villalobos et al., 2016). Bassetti et al. beschreiben in ihrer Studie ein gehäuftes Auftreten von *C. tropicalis* bei den Verstorbenen nach Lebertransplantation (Bassetti et al., 2017).

Der Vergleich zwischen *albicans* und *non-albicans* hinsichtlich der Mortalität ergab in dieser Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch in anderen Studien sehen, die feststellen, dass das Überleben unabhängig von der *Candida* spp. ist (Chi et al., 2011, Lortholary et al., 2014). Daneben gibt es aber auch andere Studien wie die von Montagna, M. T. et al., in denen festgestellt wurde, dass die Mortalität bei *Candida non-albicans* deutlich erhöht ist (Montagna et al., 2014).

Überlebensfunktionen

Von den 146 Patienten der Studie verstarben 92 Patienten über einen Zeitraum von 180 Tagen: ein Großteil davon auf der Intensivstation (n=72). Die durchschnittliche Zeit zwischen erster CPBK und Todestag lag für die 92 verstorbenen Patienten bei 23,62 Tagen. Die 28 Tage Mortalität aller 146 Patienten lag bei 45,9% und die 180 Tage Mortalität bei 63%. In anderen Studien konnten ähnlich kurze Zeiten und hohe Mortalitäten festgestellt werden (Das et al., 2011, Prowle et al., 2011, Pfaller et al., 2012, Bassetti et al., 2013, Chahoud et al., 2013, Guo et al., 2013, Berdal et al., 2014, Puig-Asensio et al., 2014).

Mittels Kaplan-Meier Überlebensfunktion konnte in dieser Studie ermittelt werden, dass sich die Diagnose schwere Sepsis oder septischer Schock bei Aufnahme auf der Intensivstation negativ auf das Überleben der Patienten auswirkt. Positiven Effekt auf das Überleben in der Kaplan-Meier Überlebensfunktion hatten in dieser Studie die enterale Ernährung, eine adäquate Therapie und die Gabe von Antimykotika nach der ersten positiven Blutkultur.

Die multivariate Cox-Regressionanalyse ergab ein Modell mit drei Variablen, die einen Einfluss auf das Überleben der Patienten mit *Candida* Blutstrominfektionen haben: schwere Sepsis und septischer Schock bei Aufnahme auf der Intensivstation, enterale Ernährung nach erster CPBK und Gabe von Antimykotika nach erster CPBK. Den stärksten Einfluss hat dabei die Antimykotika-Gabe. Diese hat in diesem Cox- Modell

einen starken positiven Einfluss auf das Überleben und auch im Kaplan-Meier Logrank- Test konnte dessen statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier Überlebensfunktion sowie der multivariaten Cox-Regressionsanalyse sind plausibel. Die Variablen schwere Sepsis oder septischer Schock bei der Aufnahme auf die Intensivstation, enterale Ernährung und Gabe von Antimykotika nach der ersten CPBK wurden zuvor bereits diskutiert.

Fazit

Die Basis dieser Studie bildet eine umfangreiche Erhebung von Patientendaten der Klinik für Intensivmedizin des UKE von Oktober 2008 bis Dezember 2013. Hierfür wurden in sieben Kategorien – „Demographische Daten und Mortalität“, „Vorbestehende Erkrankungen, Befunde und Operationen bei Aufnahme“, „Candidämie auf Intensivstation“, „Daten der intensivmedizinischen Behandlung“, „Medikamentöse Therapie“, „Therapie der Candidämie“, „Zentrale Venenkatheter“ - über 130 Variable erhoben und statistisch ausgewertet. So konnte eine breite epidemiologische Auswertung erstellt werden.

Um eine weiterführende Differenzierung zu erreichen, wie sich Candidämiepatienten von Nicht-Candidämiepatienten unterscheiden, ist eine Erweiterung der Daten mit einem Kollektiv ähnlicher Patienten als Kontrollgruppe notwendig. Hierdurch könnten dann z.B. Risikofaktoren ermittelt werden, die in der Klinik für Intensivmedizin des UKE zur CBSI führen.

Weiterhin enthalten die Daten auch nicht die exakte Todesursache der Patienten. So wäre es dann möglich festzustellen, ob die Patienten tatsächlich an der Candidämie verstorben sind oder andere Todesursachen aufweisen.

Insgesamt ist es schwierig einen Fakt - wie beispielsweise die parenterale Ernährung - als negativen Prädiktor für das Überleben direkt der Candidämie zuzuordnen und nicht der intensivmedizinischen Therapie. Auch hier spielt es eine Rolle, dass ein Kollektiv ähnlicher Patienten ohne Nachweis einer CBSI fehlt.

Um das Ziel zu erreichen, die Anzahl an Candida-Infektionen bzw. dessen Mortalität zu senken, müsste in einem ersten Schritt festgestellt werden, welche Risikofaktoren in der Klinik für Intensivmedizin des UKE dazu führen, dass Patienten eine Candida Blutstrominfektion entwickeln und daran versterben. Anschließend müsste versucht

werden, diese Risikofaktoren zu minimieren. Zur Überprüfung dieser Effekte wäre es denkbar prospektive Studien durchzuführen.

Um zukünftig eine optimale empirische Therapie durchzuführen ist es nötig zu wissen, welche Patienten zu therapieren sind und wie eine adäquate Therapie auszusehen hat. Hierzu sollten verschiedene Scores, wie beispielsweise der Candida Score erprobt oder aber ein intensivmedizinisch-spezifischer Index entwickelt werden, um die lokalen epidemiologischen Bedingungen zu berücksichtigen und eine entsprechende Sensitivität und Spezifität zu erreichen.

Weiterhin sollte aber auch die adäquate Therapie optimiert werden. Dafür ist es notwendig zu wissen, welche Candida Spezies bei welchem Patiententyp in der Klinik für Intensivmedizin vorkommt und wie die aktuellen Resistenzen der Candida Spezies in der Klinik für Intensivmedizin sind und sich entwickeln, um die Gabe der Antimykotika entsprechend anzupassen. (Das et al., 2011, Cornistein et al., 2013, Ma et al., 2013, Gaspar et al., 2015)

Zur Optimierung der empirischen Therapie ist es grundsätzlich nötig, lokale epidemiologische Trends kontinuierlich zu überwachen, um somit verwendete Scores und Therapien dem aktuellen Trend anzupassen und damit die Mortalität zu senken. (Das et al., 2011, Ma et al., 2013)

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden aus dem Zeitraum 2008 bis 2013 156 Intensivpatienten mit *Candida* spp. positive Blutkultur (CPBK) ermittelt. Zu jedem Patient wurden über 180 Tage nach erster CPBK Daten zu mehr als 130 Variablen in sieben Kategorien erhoben und analysiert, um Hinweise auf *Candida* spp. Therapieerfolg und Mortalität zu erhalten.

146 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen: 83 Männer und 63 Frauen mit einem mittleren Alter von 62,1 Jahren ($\pm 15,7$). Die am häufigsten nachgewiesenen *Candida* spp. sind *C. albicans* (n=90) gefolgt von *C. glabrata*, (n=33) und *C. tropicalis* (n=10). *C. albicans* wies jeweils keine Resistenzen auf. *C. glabrata* war gegen Fluconazol und zudem intermediär resistent gegen Itraconazol. *C. tropicalis* war in zwei Fällen gegen Fluconazol resistent. Von den 146 Patienten der Studie verstarben 92 (63%) innerhalb von 180 Tagen, davon 67 (45,9%) innerhalb der ersten 28 Tage.

Die Analyse der 180 Tage Mortalität zeigt eine Reihe an statistisch signifikanten Variablen, deren Einfluss auf die Mortalität auch in der aktuellen Forschung diskutiert wird. Teilweise weisen diese Variablen – wie schwere Sepsis oder septischer Schock - unabhängig von einer *Candida* Blutstrominfektion (CBSI) eine sehr hohe Mortalität auf. Der Vergleich *C. albicans* mit non-*albicans* zeigt, dass non-*albicans* Patienten einen kürzeren Abstand zwischen letzter Antimykotikagabe und erster CPBK aufweisen. Patienten mit *Candida albicans* Nachweis besitzen häufiger „bloodstream“-Implantate wie bspw. Aortenklappen oder Gefäßprothesen und werden häufiger thorakal operiert. Im Rahmen der Kaplan-Meier Überlebensverteilungen konnte bei einem Konfidenzintervall von 95% ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppen adäquate Therapie vs. inadäquate Therapie festgestellt werden. Mittels multivariater Regressionsmethode des Cox-Modells konnte mit statistischer Signifikanz der Einfluss der Variablen schwere Sepsis oder septischer Schock bei Aufnahme auf der Intensivstation, Antimykotika-Gabe und enterale Ernährung nach erster CPBK der unterschiedlichen Kategorien auf das Überleben geschätzt werden. Abschließend lässt sich feststellen, dass auf den Intensivstationen des UKE bei CBSI insbesondere in den ersten 28 Tagen eine hohe Mortalität besteht. *C. albicans* gefolgt vom *C. glabrata* sind die dominanten Keime. Es ist daher essentiell, zukünftig lokale epidemiologische Trends zu beobachten, um darauf aufbauend eine score-basierte kalkulierte Therapie zu entwickeln und den Nachweis mittels neuer Biomarker zu etablieren. Das könnte zukünftig Mortalität und Morbidität senken.

6 Abstract

In this retrospective study, 156 intensive-care patients with *Candida* spp. positive blood culture (CPBC) were identified from the period 2008–2013. For each patient, data on more than 130 variables, in seven categories, was collected and analyzed during the 180 days following initial CPBC, in order to check for various varieties of *Candida* and evaluate therapeutic efficacy and mortality.

The study included 146 patients, 83 men and 63 women, with a mean age of 62.1 years (± 15.7). The most commonly detected varieties of *Candida* were *C. albicans* ($n = 90$), followed by *C. glabrata* ($n = 33$) and *C. tropicalis* ($n = 10$). *C. albicans* exhibited no resistance to antifungals, *C. glabrata* showed resistance against fluconazole and intermediate resistance against itraconazole and *C. tropicalis* was in two cases resistant to fluconazole. Of the 146 patients in the study, 92 (63%) died within 180 days; of these, 67 (45.9%) died within the first 28 days.

Analysis of the patients' 180-day mortality reveals a number of statistically significant variables whose influence on mortality has also been discussed in current research. To some extent, these variables - such as severe sepsis or septic shock - are associated with very high mortality irrespective of a *Candida* bloodstream infection (CBSI). Comparison of *C. albicans* cases with non-*albicans* cases demonstrates that the gap in time between final antifungal agent and initial CPBC is shorter for non-*albicans* patients. Patients with *C. albicans*, meanwhile, receive bloodstream implantations such as aortic valve replacement or vascular prosthesis and operations more frequently. In the Kaplan-Meier survival distributions, statistically significant difference could be found (confidence interval: 95%) between patients receiving adequate and inadequate therapy. By applying the Cox model's multivariate regression method, it was possible to arrive at a statistically significant estimate of the effect on various categories of viability attributable to the variables severe sepsis or septic shock during intensive care unit admissions, administration of antifungals, and enteral feeding following initial CPBC.

In conclusion, the UKE intensive care units show high mortality rates in cases of CBSI, particularly during the first 28 days. The dominant pathogens are *C. albicans* followed by multiresistant *C. glabrata*. It is thus essential that local epidemiological trends be observed carefully in order to develop a score-based calculated therapy and establish a method of pathogen detection with the aid of new biomarkers. This could reduce mortality and morbidity in the future.

7 Abkürzungsverzeichnis

APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score II
BIVAD	Assist Device für beide Herzkammern
BMI	Body-Mass-Index
CBSI	Candida Blutstrominfektion; Candida bloodstream infection
CPBC	Candida spp. positive blood culture
CPBK	Candida spp. positive Blutkultur
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft
ECMM	European Confederation of Medical Mycology
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
ICM	Integrated Care Manager, Software der Firma Dräger (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, SH, Deutschland)
ILA	Interventional Lung Assist
KIM	Klinik für Intensivmedizin
LVAD	Assist Device für das linke Herz
MIC	Minimal Inhibitory Concentration
NIV	Nicht-invasive Beatmung
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
PCR	Polymerase Chain Reaction
RVAD	Assist Device für das rechte Herz
SAPS 2	Simplified Acute Physiology Score 2
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOP	Standard Operating Procedures
SPSS	Software Statistical Package for social sciences der Firma IBM (IBM Corp., Armonk, NY, USA)
spp.	species pluralis
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

8 Anhang

8.1 Candida Score

Table 4. Calculation of the Candida score: Variables selected in the logistic regression model

Variable	Coefficient (β)	Standard Error	Wald χ ²	p Value
Multifocal <i>Candida</i> species colonization	1.112	.379	8.625	.003
Surgery on ICU admission	.997	.319	9.761	.002
Severe sepsis	2.038	.314	42.014	.000
Total parenteral nutrition	.908	.389	5.451	.020
Constant	-4.916	.485	102.732	.000

ICU, intensive care unit.

Candida score = .908 × (total parenteral nutrition) + .997 × (surgery) + 1.112 (multifocal *Candida* species colonization) + 2.038 (severe sepsis). Candida score (rounded) = 1 × (total parenteral nutrition) + 1 × (surgery) + 1 (multifocal *Candida* species colonization) + 2 × (severe sepsis). All variables coded as follows: absent, 0; present, 1.

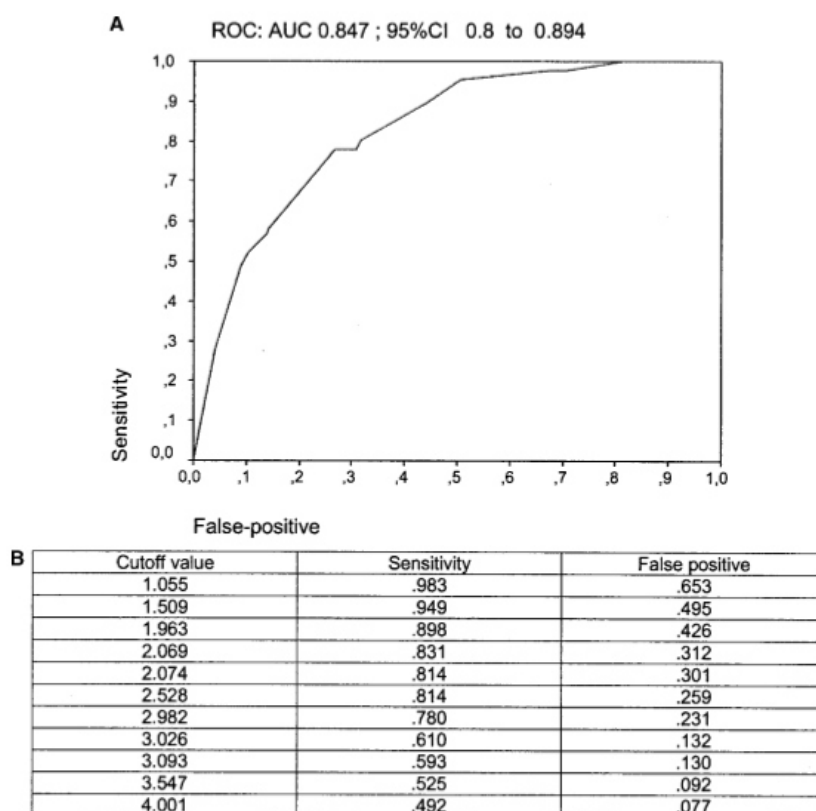


Figure 1. A, receiver operating characteristics (ROC) curve and area under the ROC curve (AUC) for assessing the discriminatory power of the Candida score. B, cut-off values for the ROC curve.

A score >2.5 will help intensivists select patients who will benefit from early anti-fungal administration.

Quelle: Leon, C., et al., A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. Crit Care Med, 2006. 34(3): p. 730-737

8.2 Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score (APACHE II)

THE APACHE II SEVERITY OF DISEASE CLASSIFICATION SYSTEM

PHYSIOLOGIC VARIABLE	HIGH ABNORMAL RANGE					LOW ABNORMAL RANGE				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
TEMPERATURE — rectal (°C)	≥ 41°	39°-40.9°		38.5°-38.9°	36°-38.4°	34°-35.9°	32°-33.9°	30°-31.9°	≤ 29.9°	
MEAN ARTERIAL PRESSURE — mm Hg	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
HEART RATE (ventricular response)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
RESPIRATORY RATE — (non-ventilated or ventilated)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
OXYGENATION: A-aDO ₂ or PaO ₂ (mm Hg)										
a. FIO ₂ ≥ 0.5 record A-aDO ₂	≥ 500	350-499	200-349		≤ 200					
b. FIO ₂ < 0.5 record only PaO ₂					PO ₂ > 70	PO ₂ 61-70		PO ₂ 55-60	PO ₂ < 55	
ARTERIAL pH	≥ 7.7	7.6-7.89		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	≤ 7.15	
SERUM SODIUM (mMol/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
SERUM POTASSIUM (mMol/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		≤ 2.5	
SERUM CREATININE (mg/100 ml) (Double point score for acute renal failure)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		≤ 0.6			
HEMATOCRIT (%)	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		≤ 20	
WHITE BLOOD COUNT (total/mm ³) (in 1,000s)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		≤ 1	
GLASGOW COMA SCORE (GCS): Score = 15 minus actual GCS										
A Total ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (APS): Sum of the 12 individual variable points										
Serum HCO ₃ (venous-mMol/L) [Not preferred, use if no ABGs]	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	≤ 15	

AGE POINTS:

Assign points to age as follows:

AGE(yrs)	Points
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

CHRONIC HEALTH POINTS

If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immuno-compromised assign points as follows:

- for nonoperative or emergency postoperative patients — 5 points
- for elective postoperative patients — 2 points

DEFINITIONS

Organ Insufficiency or immuno-compromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria:

LIVER: Biopsy proven cirrhosis and documented portal hypertension, episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension, or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/coma.

CARDIOVASCULAR: New York Heart Association Class IV.

RESPIRATORY: Chronic restrictive, obstructive, or vascular disease resulting in severe exercise restriction, i.e., unable to climb stairs or perform household duties; or documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia, severe pulmonary hypertension (>40mmHg), or respirator dependency.

RENAL: Receiving chronic dialysis.

IMMUNO-COMPROMISED: The patient has received therapy that suppresses resistance to infection, e.g., immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g., leukemia, lymphoma, AIDS.

APACHE II SCORE

Sum of **A** + **B** + **C** :

A APS points _____

B Age points _____

C Chronic Health points _____

Total APACHE II _____

FIG. 1. The APACHE II severity of disease classification system.

APPENDIX

To compute predicted death rates for groups of acutely ill patients, for each individual compute the risk (R) of hospital death with the following equation; then sum the individual risks and divide by the total number of patients.

$$\ln(R/1-R) = -3.517 + (\text{APACHE II score} \times 0.146) + (0.603, \text{ only if postemergency surgery}) + (\text{Diagnostic category weight, as shown below})$$

Principal Diagnostic Categories Leading to ICU Admission

Nonoperative patients	
Respiratory failure or insufficiency from:	
Asthma/allergy	-2.108
COPD	-0.367
Pulmonary edema (noncardiogenic)	-0.251
Postrespiratory arrest	-0.168
Aspiration/poisoning/toxic	-0.142
Pulmonary embolus	-0.128
Infection	0
Neoplasm	0.891
Cardiovascular failure or insufficiency from:	
Hypertension	-1.798
Rhythm disturbance	-1.368
Congestive heart failure	-0.424
Hemorrhagic shock/hypovolemia	0.493
Coronary artery disease	-0.191
Sepsis	0.113
Postcardiac arrest	0.393
Cardiogenic shock	-0.259
Dissecting thoracic/abdominal aneurysm	0.731
Trauma:	
Multiple trauma	-1.228
Head trauma	-0.517
Neurologic:	
Seizure disorder	-0.584
ICH/SDH/SAH	0.723
Other:	
Drug overdose	-3.353
Diabetic ketoacidosis	-1.507
GI bleeding	0.334
If not in one of the specific groups above, then which major vital organ system was the principal reason for admission?	
Metabolic/renal	-0.885
Respiratory	-0.890
Neurologic	-0.759
Cardiovascular	0.470
Gastrointestinal	0.501

Postoperative patients

Multiple trauma	-1.684
Admission due to chronic cardiovascular disease	-1.376
Peripheral vascular surgery	-1.315
Heart valve surgery	-1.261
Craniotomy for neoplasm	-1.245
Renal surgery for neoplasm	-1.204
Renal transplant	-1.042
Head trauma	-0.955
Thoracic surgery for neoplasm	-0.802
Craniotomy for ICH/SDH/SAH	-0.788
Laminectomy and other spinal cord surgery	-0.699
Hemorrhagic shock	-0.682
GI bleeding	-0.617
GI surgery for neoplasm	-0.248
Respiratory insufficiency after surgery	-0.140
GI perforation/obstruction	0.060
For postoperative patients admitted to the ICU for sepsis or postarrest, use the corresponding weights for nonoperative patients.	
If not in one of the above, which major vital organ system led to ICU admission postsurgery?	
Neurologic	-1.150
Cardiovascular	-0.797
Respiratory	-0.610
Gastrointestinal	-0.613
Metabolic/renal	-0.196

For example: A patient admitted with noncardiogenic pulmonary edema (nonoperative) having 15 APACHE II points would have the following estimated risk:

$$\ln(R/1-R) = -3.517 + (15 \times 0.146) + (0 \times 0.603) - 0.251 = -3.517 + 2.19 + 0 - 0.251 = -1.578$$

Since the exponential of -1.578 is +0.206, then (R/1-R) equals +0.206, and R is 0.17 or 17% estimated risk of hospital death.

Quelle: Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. 13(10): p. 818-29.

8.3 Simplified Acute Physiology Score 2 (SAPS 2)

Table 3.—SAPS II Scoring Sheet*

Variable	Points:	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0
Age, y													<40
Heart rate, beats/min					<40							40-69	70-119
Systolic BP, mm Hg			<70						70-99				100-199
Body temperature, °C (°F)													<39° (<102.2°)
Only if ventilated or continuous pulmonary artery pressure Pao ₂ , mm Hg/Fio ₂					<100	100-199		≥200					
Pao ₂ , kPa/Fio ₂					<13.3	13.3-26.5		≥26.6					
Urinary output, L/d					<0.500					0.500- 0.999			≥1.000
Serum urea level, mmol/L (g/L) or serum urea nitrogen level, mg/dL													<10.0 (<0.60) <28
WBC count (10 ³ /cu mm)				<1.0									1.0-19.9
Serum potassium, mmol/d											<3.0		3.0-4.9
Serum sodium level, mmol/L									<125				125-144
Serum bicarbonate level, mEq/L								<15			15-19		≥20
Bilirubin level, μmol/L (mg/dL)													<68.4 (<4.0)
Glasgow Coma Score		<6	6-8				9-10		11-13				14-15
Chronic diseases													
Type of admission													Scheduled surgical
Sum of points													

*SAPS indicates Simplified Acute Physiology Score; BP blood pressure; Fio₂, fraction of inspired oxygen; kPa, kilopascal; WBC, white blood cell; and AIDS, acquired immuno-deficiency syndrome.

1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
			120-159		40-59				60-69	70-74	75-79		≥80
	≥200				≥160								
		≥39° (≥102.2°)											
				10.0-29.9 (6.0-1.79) 28-83				≥30.0 (≥1.80) ≥84					
		≥20.0											
		≥5.0											
≥145													
			68.4-102.5 (4.0-5.9)				≥102.6 (≥6.0)						
							Metastatic cancer	Hematologic malignancy				AIDS	
				Medical		Unscheduled surgical							
Total SAPS II Score										Points			
Risk of Hospital Death										%			

Table 4.—Variables and Definitions for SAPS II*

Variable	Definition
Age	Use the patient's age (in years) at last birthday
Heart rate	Use the worst value in 24 hours, either low or high heart rate; if it varied from cardiac arrest (11 points) to extreme tachycardia (7 points), assign 11 points
Systolic blood pressure	Use the same method as for heart rate; eg, if it varied from 60 mm Hg to 205 mm Hg, assign 13 points
Body temperature	Use the highest temperature in degrees Centigrade or Fahrenheit
Pao ₂ /Fio ₂ ratio	If ventilated or continuous pulmonary artery pressure, use the lowest value of the ratio
Urinary output	If the patient is in the intensive care unit for less than 24 hours, make the calculation for 24 hours; eg, 1 L in 8 hours = 3 L in 24 hours
Serum urea or serum urea nitrogen level	Use the highest value in mmol/L or g/L for serum urea, in mg/dL for serum urea nitrogen
WBC count	Use the worst (high or low) WBC count according to the scoring sheet
Serum potassium level	Use the worst (high or low) value in mmol/L, according to the scoring sheet
Serum sodium level	Use the worst (high or low) value in mmol/L, according to the scoring sheet
Serum bicarbonate level	Use the lowest value in mEq/L
Bilirubin level	Use the highest value in μ mol/L or mg/dL
Glasgow Coma Score	Use the lowest value; if the patient is sedated, record the estimated Glasgow Coma Score before sedation
Type of admission	Unscheduled surgical, [†] scheduled surgical, [‡] or medical [§]
AIDS	Yes, if HIV-positive with clinical complications such as <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia, Kaposi's sarcoma, lymphoma, tuberculosis, or toxoplasma infection
Hematologic malignancy	Yes, if lymphoma, acute leukemia, or multiple myeloma
Metastatic cancer	Yes, if proven metastasis by surgery, computed tomographic scan, or any other method

*SAPS indicates Simplified Acute Physiology Score; Fio₂, fraction of inspired oxygen; WBC, white blood cell; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; and HIV, human immunodeficiency virus.

[†]Patients added to operating room schedule within 24 hours of the operation.

[‡]Patient whose surgery was scheduled at least 24 hours in advance.

[§]Patients having no surgery within 1 week of admission to intensive care unit.

The first step to calculate a probability of hospital mortality is to compute the logit, as follows:

$$\begin{aligned} \text{logit} = & \beta_0 + \beta_1(\text{SAPS II score}) + \\ & \beta_2[\ln(\text{SAPS II score} + 1)] = \\ & -7.7631 + 0.0737(\text{SAPS II score}) + \\ & 0.9971[\ln(\text{SAPS II score} + 1)]. \end{aligned}$$

This logit is converted to a probability of hospital mortality with the following equation:

$$\text{Pr}(y=1/\text{logit}) = e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}}),$$

where Pr indicates probability, and e indicates a mathematical constant 2.7182818, which represents the base of the natural logarithm.

Quelle: Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. JAMA, 1993. 270(24): p. 2957-63.

8.4 Glukokortikoide Potenz

Freiname	Handelsname	relative glukokortikode Potenz
Cortisol ~ Hydrocortison	Hydrocortison Hoechst®	1
Cortison	Cortison – Ciba®	0,8
Prednison	Decortin® Ultracorten®	4
Prednisolon	Decortin H® Ultracorten-H®	4
6-Methyl-Prednison	Urbason®	5
Fluocortolon	Ultralan®	5
Triamcinolon	Volon®	5
Paramethason	Monocortin®	10
Betamethason	Celestan®	30
Dexamethason	Fortecortin®	35

Quelle: in Anlehnung an Karow, T., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2012; [in Farbe; Markierung der Prüfungsfakten des "Hammerexamens" bis 042011, Therapieempfehlungen deutscher und internationaler Fachgesellschaften, umfassende Dosierungen]. 20. Aufl. ed, ed. R. Lang-Roth, K. Thomas, and L.-R. Ruth. 2012, Pulheim: Selbstverl. des Verf. 1275 S. : S. 673

8.5 Standard Operating Procedure – Invasive Pilzinfektionen



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik für Intensivmedizin

Direktor: Prof. S. Kluge

01.02.2015

Invasive Pilzinfektionen

2.03.01.01 Anlage 08

1. Candida-Infektionen

Diagnostik

Die Diagnose einer systemischen Candidainfektion basiert auf dem kulturellen Nachweis von Candidaspezies (Hefen) aus sterilen Materialien (Aszites, Blut, Liquor, Pleuraerguß) oder dem histologischen Nachweis aus geschädigtem Gewebe.

Der kulturelle Nachweis aus respiratorischen Sekreten (BAL, Trachealsekret) entspricht im Regelfall einer Kolonisation, eine Candida-Pneumonie ist extrem selten.

Der Nachweis von Candida im Urin gilt per se ebenfalls nicht als systemische Candidainfektion und ist häufig mit der Präsenz eines Dauerkatheters assoziiert. Bei Nachweis einer signifikanten Candidurie ($>10^5$ Erreger/ml) sollte primär ein Wechsel des Dauerkatheters und anschließend eine mikrobiologische Kontrolle erfolgen. Eine Harnwegsinfektion ist wahrscheinlich bei erneuter signifikanter Candidurie und Leukozyturie.

Beachtet werden muss, dass das Ausmaß der Kolonisierung beim Intensivpatienten mit dem Infektionsrisiko korreliert. Daher ist in jedem Fall eine mikrobiologische Speziesdifferenzierung mit anschließender Resistenztestung anzustreben. Antikörper, Antigen-Tests sowie PCR-Verfahren können aufgrund der eingeschränkten Sensitivität/Spezifität zur Zeit für die Diagnostik der systemischen Candidainfektion nicht empfohlen werden.

Therapie

Bei systemischer oder organinvasiver Candidainfektion ist **umgehend** eine Therapie einzuleiten. Die initiale Therapie einer systemischen oder invasiven Candidainfektion erfolgt beim instabilen Patienten mit einem Antimykotikum aus der Gruppe der Echinocandine. Mit Anidulafungin und Caspofungin stehen hierfür in der KIM zwei klinisch gleichwertige Substanzen zur Verfügung. Ersteres ist bei Patienten mit schweren Lebersynthesestörungen zu bevorzugen. Nach Ermittlung der Candidaspezies und Resistenztestung kann die Therapie im weiteren Verlauf gegebenenfalls auf Fluconazol umgestellt werden. Die empfohlenen Dosierungen finden sich in der SOP Dosierung Anti-Infektiva (2.03.01.01).

Bei klinisch stabilen, nicht-neutropenen Patienten (> 500 Neutrophile/ μ l) mit kulturellem Nachweis oder vermutetem Nachweis von *Candida albicans* ist die primäre Therapie mit Fluconazol möglich.

Bei Candidämie kann die Therapie erst 14 Tage nach erstmalig negativer Blutkultur beendet werden. Analog ist bei organinvasiven Candidainfektionen zu verfahren. Daher sind täglich mikrobiologische Kulturen aus der betroffenen Körperflüssigkeit anzulegen.

Zentralvenöse Katheter gelten als potentieller infektiöser Fokus und sollten wann immer möglich entfernt werden. Ist eine Entfernung nicht möglich so sollte der ZVK alle 5-7 Tage gewechselt werden. **Vor Beendigung der antimykotischen Therapie sollte mittels Fundoskops eine Endophthalmitis oder Chorioretinitis ausgeschlossen werden.**

© UKE 2015

2. Aspergillusinfektionen

Neben den klassischen Risikofaktoren (Neutropenie, Transplantation und AIDS) besteht nach neueren Untersuchungen ein erhöhtes Risiko u. a. bei Vorliegen einer COPD, Leberzirrhose oder vorbestehender Steroidtherapie.

Diagnostik

Der Nachweis des Erregers in respiratorischen Sekreten wie Trachealsekret oder BAL kann ein erster Hinweis auf eine invasive Infektion sein, die mit einer Mortalität von 65-80% einhergeht. Bei invasiver pulmonaler Aspergillose sind allerdings nur bei 50% der Patienten Aspergillen in respiratorischen Sekreten nachweisbar.

Bei Verdacht auf eine invasive pulmonale Aspergillose sollte folgende Diagnostik durchgeführt werden:

1. HR-CT des Thorax
2. Bronchoskopie mit
 - a) Beurteilung der Schleimhaut und
 - b) BAL auf Aspergillus-Antigen (=Galaktomannan) und
 - c) Aspergillus-PCR
3. Aspergillus-Antigen (=Galaktomannan) im Serum

Therapie

Zur Therapie der invasiven pulmonalen Aspergillose wird primär Voriconazol (AI) empfohlen. Aufgrund des Abbaus über das Cytochrom-P-450-System sind deutliche Interaktionen mit einer Vielzahl von Medikamenten (z.B. Cyclosporin-A, Rifampicin, Erythromycin) zu erwarten. Im Einzelfall sollte deshalb immer Rücksprache mit einem Pharmazeuten gehalten werden. Einmal wöchentlich sollte eine Voriconazol-Spiegelbestimmung in der UKE-Rechtsmedizin (Soarian Anforderung Rechtsmedizin/Toxikologie) erfolgen.

Alternativ kann liposomales Amphotericin B (A II) eingesetzt werden. Bei Versagen der Erstlinientherapie sollte auf Caspofungin umgestellt werden. Bei den meisten Patienten kann allerdings erst nach 10-14 Tagen beurteilt werden, ob die Therapie erfolgreich ist, insbesondere in den ersten Tagen kann es zu einer Zunahme der Infiltratgröße kommen.

3. Dokumentation

Der Einsatz eines Antimykotikums erfolgt immer nach Rücksprache mit dem zuständigen Oberarzt. In der elektronischen Patientenakte (ICM) ist die Indikation (Erreger, Nachweisort) für die antimykotische Therapie zu dokumentieren.

Literatur

1. Diagnose und Therapie von Candida-Infektionen. Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) Chemotherapie Journal 2011.
2. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Kullberg et al. European Expert Opinion on the Management of Invasive Candidiasis in Adults. *Clin. Mic. Inf.* 2011;17(Supp 5): 1-12.
3. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2009; 88:97.

© UKE 2015

9 Literaturverzeichnis

- AL-TAWFIQ, J. A. 2007. Distribution and epidemiology of *Candida* species causing fungemia at a Saudi Arabian hospital, 1996-2004. *Int J Infect Dis*, 11, 239-44.
- ANGUS, D. C. & VAN DER POLL, T. 2013. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 369, 2063.
- BARTOLETTI, M., GIANNELLA, M., CARACENI, P., DOMENICALI, M., AMBRETTI, S., TEDESCHI, S., VERUCCHI, G., BADIA, L., LEWIS, R. E., BERNARDI, M. & VIALE, P. 2014. Epidemiology and outcomes of bloodstream infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 61, 51-8.
- BASSETTI, M., MERELLI, M., RIGHI, E., DIAZ-MARTIN, A., ROSELLO, E. M., LUZZATI, R., PARRA, A., TRECARCHI, E. M., SANGUINETTI, M., POSTERARO, B., GARNACHO-MONTERO, J., SARTOR, A., RELLO, J. & TUMBARELLO, M. 2013. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol*, 51, 4167-72.
- BASSETTI, M., PEGHIN, M., CARNELUTTI, A., RIGHI, E., MERELLI, M., ANSALDI, F., TRUCCHI, C., ALICINO, C., SARTOR, A., WAUTERS, J., LAGROU, K., TASCINI, C., MENICHETTI, F., MESINI, A., DE ROSA, F. G., LAGUNES, L., RELLO, J., COLOMBO, A. L., VENA, A., MUNOZ, P., TUMBARELLO, M., SGANGA, G., MARTIN-LOECHES, I. & VISCOLI, C. 2017. Invasive *Candida* Infections in Liver Transplant Recipients: Clinical Features and Risk Factors for Mortality. *Transplant Direct*, 3, e156.
- BASSETTI, M., RIGHI, E., ANSALDI, F., MERELLI, M., TRUCCHI, C., DE PASCALE, G., DIAZ-MARTIN, A., LUZZATI, R., ROSIN, C., LAGUNES, L., TRECARCHI, E. M., SANGUINETTI, M., POSTERARO, B., GARNACHO-MONTERO, J., SARTOR, A., RELLO, J., ROCCA, G. D., ANTONELLI, M. & TUMBARELLO, M. 2014. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*, 40, 839-45.
- BERDAL, J. E., HAAGENSEN, R., RANHEIM, T. & BJORNHOLT, J. V. 2014. Nosocomial candidemia; risk factors and prognosis revisited; 11 years experience from a Norwegian secondary hospital. *PLoS One*, 9, e103916.
- BERG, F. T. 1846. *Om Torsk Hos Barn*, L.J.Hjerta, Stockholm.
- BERKHOUT, C. M. 1923. *De schimmelgeslachten Monilia, Oidium, Oospora, en Torula*. University of Utrecht, The Netherlands.
- BLOT, S. & CHARLES, P. E. 2013. Fungal sepsis in the ICU: are we doing better? Trends in incidence, diagnosis, and outcome. *Minerva Anesthesiol*, 79, 1396-405.
- BRUYERE, R., QUENOT, J. P., PRIN, S., DALLE, F., VIGNERON, C., AHO, S., LEON, C. & CHARLES, P. E. 2014. Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic *Candida* score-based strategy in one medical ICU. *BMC Infect Dis*, 14, 385.
- CANBAY, A. E. & GLOCKNER, A. 2015. Liver dysfunctions in intensive care patients-consequences for the treatment of invasive *Candida* infections. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 110, 138-44.
- CHAHOU, J., KANAFANI, Z. A. & KANJ, S. S. 2013. Management of candidaemia and invasive candidiasis in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*, 42 Suppl, S29-35.
- CHI, H. W., YANG, Y. S., SHANG, S. T., CHEN, K. H., YEH, K. M., CHANG, F. Y. & LIN, J. C. 2011. *Candida albicans* versus non-*albicans* bloodstream infections:

- the comparison of risk factors and outcome. *J Microbiol Immunol Infect*, 44, 369-75.
- CHOI, M. J., HA, S. O., KIM, H. S., PARK, S., HAN, S. J. & LEE, S. H. 2017. The Simplified Acute Physiology Score II as a Predictor of Mortality in Patients Who Underwent Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock. *Ann Thorac Surg*, 103, 1246-1253.
- COLOMBO, A. L., DE ALMEIDA JUNIOR, J. N., SLAVIN, M. A., CHEN, S. C. & SORRELL, T. C. 2017. Candida and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *Lancet Infect Dis*.
- COLOMBO, A. L., GUIMARAES, T., SUKIENIK, T., PASQUALOTTO, A. C., ANDREOTTI, R., QUEIROZ-TELLES, F., NOUER, S. A. & NUCCI, M. 2014. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med*, 40, 1489-98.
- CORNISTEIN, W., MORA, A., ORELLANA, N., CAPPARELLI, F. J. & DEL CASTILLO, M. 2013. Candida: epidemiology and risk factors for non-albicans species. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 31, 380-4.
- DAS, I., NIGHTINGALE, P., PATEL, M. & JUMAA, P. 2011. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. *Int J Infect Dis*, 15, e759-63.
- DELALOYE, J. & CALANDRA, T. 2014. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*, 5, 161-9.
- DIMOPOULOS, G., PAIVA, J. A., MEERSSEMAN, W., PACHL, J., GRIGORAS, I., SGANGA, G., MONTRAVERS, P., AUZINGER, G., SA, M. B., MILLER, P. J., MARCEK, T., KANTECKI, M. & RUHNKE, M. 2012. Efficacy and safety of anidulafungin in elderly, critically ill patients with invasive Candida infections: a post hoc analysis. *Int J Antimicrob Agents*, 40, 521-6.
- ENGEL, C., BRUNKHORST, F. M., BONE, H. G., BRUNKHORST, R., GERLACH, H., GROND, S., GRUENDLING, M., HUHLE, G., JASCHINSKI, U., JOHN, S., MAYER, K., OPPERT, M., OLTHOFF, D., QUINTEL, M., RAGALLER, M., ROSSAINT, R., STUBER, F., WEILER, N., WELTE, T., BOGATSCH, H., HARTOG, C., LOEFFLER, M. & REINHART, K. 2007. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*, 33, 606-18.
- FLEISCHMANN, C., THOMAS-RUEDDEL, D. O., HARTMANN, M., HARTOG, C. S., WELTE, T., HEUBLEIN, S., HEUBLEIN, S., DENNLER, U. & REINHART, K. 2016. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 159-66.
- FLEVARI, A., THEODORAKOPOULOU, M., VELEGRAKI, A., ARMAGANIDIS, A. & DIMOPOULOS, G. 2013. Treatment of invasive candidiasis in the elderly: a review. *Clin Interv Aging*, 8, 1199-208.
- FORSTNER, C., LASSNIGG, A., TOBUDIC, S., SCHIFERER, A., FISCHER, H., GRANINGER, W., STEINLECHNER, B., FRANTAL, S. & PRESTERL, E. 2013. A prospective analysis of invasive candidiasis following cardiac surgery: severity markers are predictive. *J Infect*, 66, 528-35.
- GASPAR, G. G., MENEGUETI, M. G., AUXILIADORA-MARTINS, M., BASILE-FILHO, A. & MARTINEZ, R. 2015. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop*, 48, 77-82.
- GLOCKNER, A. & KARTHAUS, M. 2011. Current aspects of invasive candidiasis and aspergillosis in adult intensive care patients. *Mycoses*, 54, 420-33.

- GOW, N. A. R. & YADAV, B. 2017. Microbe Profile: *Candida albicans*: a shape-changing, opportunistic pathogenic fungus of humans. *Microbiology*.
- GUINEA, J. 2014. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*, 20 Suppl 6, 5-10.
- GUO, F., YANG, Y., KANG, Y., ZANG, B., CUI, W., QIN, B., QIN, Y., FANG, Q., QIN, T., JIANG, D., LI, W., GU, Q., ZHAO, H., LIU, D., GUAN, X., LI, J., MA, X., YU, K., CHAN, D., YAN, J., TANG, Y., LIU, W., LI, R., QIU, H. & CHINA, S. T. 2013. Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study. *J Antimicrob Chemother*, 68, 1660-8.
- HASIBEDER, W. & HALABI, M. 2014. *Candida* peritonitis. *Minerva Anesthesiol*, 80, 470-81.
- HIPPOCRATES & ADAMS, F. 1886. *The genuine works of Hippocrates ; translated from the Greek with a preliminary discourse and annotations*, New York, W. Wood.
- HOFFMANN-SANTOS, H. D., PAULA, C. R., YAMAMOTO, A. C., TADANO, T. & HAHN, R. C. 2013. Six-year trend analysis of nosocomial candidemia and risk factors in two intensive care hospitals in Mato Grosso, midwest region of Brazil. *Mycopathologia*, 176, 409-15.
- JUNG, D. S., TVERDEK, F. P., JIANG, Y. & KONTOYIANNIS, D. P. 2015. Switching to anidulafungin from caspofungin in cancer patients in the setting of liver dysfunction is associated with improvement of liver function tests. *J Antimicrob Chemother*.
- KAWAI, A., YAMAGISHI, Y. & MIKAMO, H. 2017. *Candida tropicalis* Biofilm Formation and Efficacy of Liposomal Amphotericin B using time-lapse images. *Jpn J Infect Dis*.
- KLINGSPOR, L., TORTORANO, A. M., PEMAN, J., WILLINGER, B., HAMAL, P., SENDID, B., VELEGRAKI, A., KIBBLER, C., MEIS, J. F., SABINO, R., RUHNKE, M., ARIKAN-AKDAGLI, S., SALONEN, J. & DOCZI, I. 2015. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006-2008). *Clin Microbiol Infect*, 21, 87 e1-87 e10.
- KNAUS, W. A., DRAPER, E. A., WAGNER, D. P. & ZIMMERMAN, J. E. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13, 818-29.
- KUSE, E. R., CHETCHOTISAKD, P., DA CUNHA, C. A., RUHNKE, M., BARRIOS, C., RAGHUNADHARAO, D., SEKHON, J. S., FREIRE, A., RAMASUBRAMANIAN, V., DEMEYER, I., NUCCI, M., LEELARASAMEE, A., JACOBS, F., DECRUYENAERE, J., PITTET, D., ULLMANN, A. J., OSTROSKY-ZEICHNER, L., LORTHOLARY, O., KOBLINGER, S., DIEKMANN-BERNDT, H., CORNELLY, O. A. & MICAFUNGIN INVASIVE CANDIDIASIS WORKING, G. 2007. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*, 369, 1519-27.
- LE GALL, J. R., LEMESHOW, S. & SAULNIER, F. 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 270, 2957-63.
- LEON, C., OSTROSKY-ZEICHNER, L. & SCHUSTER, M. 2014. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 40, 808-19.
- LEON, C., RUIZ-SANTANA, S., SAAVEDRA, P., ALMIRANTE, B., NOLLA-SALAS, J., ALVAREZ-LERMA, F., GARNACHO-MONTERO, J., LEON, M. A. & GROUP, E. S. 2006. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal

- treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*, 34, 730-7.
- LEROY, G., LAMBIOTTE, F., THEVENIN, D., LEMAIRE, C., PARMENTIER, E., DEVOS, P. & LEROY, O. 2011. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care*, 1, 50.
- LI, Y., DU, M., CHEN, L. A., LIU, Y. & LIANG, Z. 2016. Nosocomial Bloodstream Infection Due to *Candida* spp. in China: Species Distribution, Clinical Features, and Outcomes. *Mycopathologia*.
- LORTHOLARY, O., RENAUDAT, C., SITBON, K., MADEC, Y., DENOEUD-NDAM, L., WOLFF, M., FONTANET, A., BRETAGNE, S., DROMER, F. & FRENCH MYCOSIS STUDY, G. 2014. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med*, 40, 1303-12.
- LUZZATI, R., CAVINATO, S., GIANGRECO, M., GRANA, G., CENTONZE, S., DEIANA, M. L., BIOLO, G. & BARBONE, F. 2013. Peripheral and total parenteral nutrition as the strongest risk factors for nosocomial candidemia in elderly patients: a matched case-control study. *Mycoses*, 56, 664-71.
- MA, C. F., LI, F. Q., SHI, L. N., HU, Y. A., WANG, Y., HUANG, M. & KONG, Q. Q. 2013. Surveillance study of species distribution, antifungal susceptibility and mortality of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in China. *BMC Infect Dis*, 13, 337.
- MANZONI, P. 2015. Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Clin Perinatol*, 42, 587-95.
- MILAZZO, L., PERI, A. M., MAZZALI, C., GRANDE, R., CAZZANI, C., RICABONI, D., CASTELLI, A., RAIMONDI, F., MAGNI, C., GALLI, M. & ANTINORI, S. 2014. Candidaemia observed at a university hospital in Milan (northern Italy) and review of published studies from 2010 to 2014. *Mycopathologia*, 178, 227-41.
- MONTAGNA, M. T., LOVERO, G., BORGHİ, E., AMATO, G., ANDREONI, S., CAMPION, L., LO CASCIO, G., LOMBARDI, G., LUZZARO, F., MANSO, E., MUSSAP, M., PECILE, P., PERIN, S., TANGORRA, E., TRONCI, M., IATTA, R. & MORACE, G. 2014. Candidemia in intensive care unit: a nationwide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18, 661-74.
- PFALLER, M., NEOFYTOS, D., DIEKEMA, D., AZIE, N., MEIER-KRIESCHE, H. U., QUAN, S. P. & HORN, D. 2012. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance(R)) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 74, 323-31.
- PONGRACZ, J., BENEDEK, K., JUHASZ, E., IVAN, M. & KRISTOF, K. 2016. In vitro biofilm production of *Candida* bloodstream isolates: any association with clinical characteristics? *J Med Microbiol*, 65, 272-7.
- POSTERARO, B., DE PASCALE, G., TUMBARELLO, M., TORELLI, R., PENNISI, M. A., BELLO, G., MAVIGLIA, R., FADDA, G., SANGUINETTI, M. & ANTONELLI, M. 2011. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1-->3)-beta-D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. *Crit Care*, 15, R249.
- PROWLE, J. R., ECHEVERRI, J. E., LIGABO, E. V., SHERRY, N., TAORI, G. C., CROZIER, T. M., HART, G. K., KORMAN, T. M., MAYALL, B. C., JOHNSON, P. D. & BELLOMO, R. 2011. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care*, 15, R100.

- PUIG-ASENSIO, M., PEMAN, J., ZARAGOZA, R., GARNACHO-MONTERO, J., MARTIN-MAZUELOS, E., CUENCA-ESTRELLA, M., ALMIRANTE, B., PROSPECTIVE POPULATION STUDY ON CANDIDEMIA IN SPAIN, P., HOSPITAL INFECTION STUDY, G., MEDICAL MYCOLOGY STUDY GROUP OF THE SPANISH SOCIETY OF INFECTIOUS, D., CLINICAL, M. & SPANISH NETWORK FOR RESEARCH IN INFECTIOUS, D. 2014. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med*, 42, 1423-32.
- RAJENDRAN, R., SHERRY, L., NILE, C. J., SHERRIFF, A., JOHNSON, E. M., HANSON, M. F., WILLIAMS, C., MUNRO, C. A., JONES, B. J. & RAMAGE, G. 2016. Biofilm formation is a risk factor for mortality in patients with *Candida albicans* bloodstream infection-Scotland, 2012-2013. *Clin Microbiol Infect*, 22, 87-93.
- REINHART, K., BRUNKHORST, F. M., BONE, H. G., BARDUTZKY, J., DEMPFFLE, C. E., FORST, H., GASTMEIER, P., GERLACH, H., GRUNDLING, M., JOHN, S., KERN, W., KREYMAN, G., KRUGER, W., KUJATH, P., MARGGRAF, G., MARTIN, J., MAYER, K., MEIER-HELLMANN, A., OPPERT, M., PUTENSEN, C., QUINTEL, M., RAGALLER, M., ROSSAINT, R., SEIFERT, H., SPIES, C., STUBER, F., WEILER, N., WEIMANN, A., WERDAN, K., WELTE, T., GERMAN SEPSIS, S., GERMAN INTERDISCIPLINARY ASSOCIATION OF INTENSIVE, C. & EMERGENCY, M. 2010. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci*, 8, Doc14.
- RICHARDSON, A. S., SCHMIDT, M., BAILEY, M., PELLEGRINO, V. A., RYCUS, P. T. & PILCHER, D. V. 2017. ECMO Cardio-Pulmonary Resuscitation (ECPR), trends in survival from an international multicentre cohort study over 12-years. *Resuscitation*, 112, 34-40.
- RUHNKE, M., PAIVA, J. A., MEERSSEMAN, W., PACHL, J., GRIGORAS, I., SGANGA, G., MENICHETTI, F., MONTRAVERS, P., AUZINGER, G., DIMOPOULOS, G., BORGES SA, M., MILLER, P. J., MARCEK, T. & KANTECKI, M. 2012. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*, 18, 680-7.
- SARMA, S. & UPADHYAY, S. 2017. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. *Infect Drug Resist*, 10, 155-165.
- SASSO, M., ROGER, C., SASSO, M., POUJOL, H., BARBAR, S., LEFRANT, J. Y. & LACHAUD, L. 2017. Changes in the distribution of colonising and infecting *Candida* spp. isolates, antifungal drug consumption and susceptibility in a French intensive care unit: A 10-year study. *Mycoses*.
- SKINNER, C. E. & FLETCHER, D. W. 1960. A Review of the Genus *Candida*. *Bacteriol Rev*, 24, 397-416.
- SKROBIK, Y. & LAVERDIERE, M. 2013. Why *Candida* sepsis should matter to ICU physicians. *Crit Care Clin*, 29, 853-64.
- SUTTON, D. H. & RAINES, D. A. 2017. The Risks Associated with Red Blood Cell Transfusion: Implications for Critical Care Practice. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 29, 305-314.
- TAN, T. Y., HSU, L. Y., ALEJANDRIA, M. M., CHAIWARITH, R., CHINNIAH, T., CHAYAKULKEEREE, M., CHOUDHURY, S., CHEN, Y. H., SHIN, J. H., KIRATISIN, P., MENDOZA, M., PRABHU, K., SUPPARATPINYO, K., TAN, A.

- L., PHAN, X. T., TRAN, T. T., NGUYEN, G. B., DOAN, M. P., HUYNH, V. A., NGUYEN, S. M., TRAN, T. B. & VAN PHAM, H. 2016. Antifungal susceptibility of invasive *Candida* bloodstream isolates from the Asia-Pacific region. *Med Mycol*, 54, 471-7.
- TORRES CLAVERAS, S., DUPLA ARENAZ, M., PEREZ DELGADO, R., ALIAGA MAZAS, Y. & REBAGE MOISES, V. 2007. Nosocomial *Candida* infections and thrombocytopenia in very low birth weight newborns. *An Pediatr (Barc)*, 67, 544-7.
- TOWNELL, N., MCDUGALL, D. & PLAYFORD, E. G. 2014. Parenteral nutrition-associated bloodstream infection in an Australian teaching hospital--an 8-year retrospective study of over 11,000 PN-days. *Scand J Infect Dis*, 46, 361-7.
- UMBERGER, R., GARSEE, K., DAVIDSON, B., CARRINGER, J. A., KUHL, D. & MUTHIAH, M. P. 2016. The Utility of the *Candida* Score in Patients With Sepsis. *Dimens Crit Care Nurs*, 35, 92-8.
- VILLALOBOS, J. M., CASTRO, J. A., AVILES, A., PELAEZ, M. C., SOMOGYI, T. & SANDOVAL, L. 2016. *Candida parapsilosis*: a major cause of bloodstream infection in a tertiary care hospital in Costa Rica. *Rev Chilena Infectol*, 33, 159-65.
- WANG, H., WU, D. W., HAN, H., YUE, J. F., ZHANG, F., SHAN, T. C., GUO, H. P. & YIN, M. 2014. Antibiotics exposure, risk factors, and outcomes with *Candida albicans* and non-*Candida albicans* candidemia. Results from a multi-center study. *Saudi Med J*, 35, 153-8.
- ZHONG, X., JU, Y., PU, C., LI, Y. & SUN, T. 2015. Clinical characteristics and influencing factors of nosocomial candidemia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 95, 1386-90.

10 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Stefan Kluge, der mir die Dissertation ermöglicht hat, sowie Dr. Ina Grimme und Dr. Maria Schröder, die mich alle zusammen während der Bearbeitungsphase meiner Dissertation wissenschaftlich und methodisch unterstützt haben und in zahlreichen konstruktiven Diskussionen und Gesprächen motiviert und vorangetragen haben.

Weiterhin gilt mein Dank Prof. Dr. Holger Rohde für die Bereitstellung der Daten der Mikrobiologie als auch für die Beratung bzgl. der Einordnung und Auswertung der mikrobiologischen Befunde. Dem Studienbüro und allen voran Frau Priefer möchte ich an dieser Stelle für die Unterstützung bei der mühseligen Erhebung der Daten Dank sagen.

Unerwähnt bleiben soll hier auf keinen Fall Benjamin Scheerer, dem ich zutiefst dafür dankbar bin, dass er mir die Möglichkeit gab das Medizinstudium und die Dissertation zu bestreiten und auch in schweren Zeiten hinter mir stand.

Besonderer Dank gilt jedoch an dieser Stelle meiner Familie, insbesondere meiner Frau und meinen Kindern: zum einen für das Ertragen der entbehrungsreichen Zeiten der letzten Jahre aber auch für die ausdauernde Motivierung und Stärkung während der gesamten Zeit.

11 Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

12 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: