

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und
Schmerzmedizin
(Direktor Univ.-Prof. Dr. med. K. Hahnenkamp)
der Universität Greifswald der Universitätsmedizin Greifswald

**Evaluierung und Vergleich zweier Risikoprädiktionsstrategien für invasive
Candida Infektionen bei nicht neutropenen Patienten mit schwerer Sepsis und
septischem Schock zum Sepsisdiagnosezeitpunkt**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Universitätsmedizin
der
Universität Greifswald
2020

vorgelegt von
Johanna Magdalena Meister
geboren am 12.01.1989
in Berlin

Dekan : Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1. Gutachter : Prof. Dr. med. Stefan Kluge
2. Gutachter : PD Dr. med. Matthias Gründling
Ort, Raum : Berlin und Greifswald, online via Zoom
Tag der Disputation : 12.01.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Invasive Candida Infektionen bei Patienten auf Intensivstationen	1
1.1.1	Ätiologie, Definition und Pathogenese invasive Candidiasis	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Diagnostik	3
1.1.4	Antimykotische Therapie	4
1.2	Risikostratifizierung für invasive Candida Infektionen	5
1.2.1	Candida Score nach Leon <i>et al.</i>	6
1.2.2	Clinical decision rule (CDR) nach Ostrosky-Zeichner <i>et al.</i>	8
2	Fragestellung	9
3	Material und Methoden	11
3.1	Studienbeschreibung und Erhebungszeitraum	11
3.2	Ethikvotum.....	11
3.3	Studienlokalisierung	11
3.4	Ein- und Ausschlusskriterien	12
3.5	Methodik der Datenerfassung	12
3.5.1	SIQ.....	12
3.5.2	Patientenerfassung.....	14
3.5.3	Ermittlung und Definition der Risikofaktoren.....	14
3.5.4	Mikrobiologie.....	17
3.6	Statistische Auswertung	20
4	Ergebnisse	24
4.1	Deskriptive Statistik	24
4.1.1	Allgemeine Charakteristika	24
4.1.2	Zeitpunkt der Sepsisdiagnose	27
4.1.3	Mikrobiologie.....	28
4.1.4	Klinische Risikofaktoren.....	33
4.1.5	Chirurgie als Risikofaktor.....	34
4.2	Candida Score (CS) nach León <i>et al.</i>	36
4.3	Klinische Entscheidungshilfe (CDR) nach Ostrosky-Zeichner <i>et al.</i>	38
4.4	neues Modell/neuer „Greifswalder Score“	39
4.5	Antimykotische Therapie	49
5	Diskussion.....	52
5.1	Allgemeine Charakteristika.....	55

5.2	Intraabdominelle Candida Infektionen (IAC)	56
5.3	Relevante Risikofaktoren	58
5.3.1	Abdominalchirurgie	60
5.3.2	Aufnahmeart chirurgisch-geplant.....	62
5.3.3	Total parenterale Ernährung.....	62
5.3.4	Pankreatitis	63
5.3.5	Alter (70-75 Jahre).....	64
5.4	Candida Score (Leon <i>et al.</i>)	64
5.5	CDR- clinical decision rule (Ostrosky-Zeichner <i>et al.</i>).....	66
5.6	Neuer Score/“Greifswalder Score“	68
5.7	Empirische antimykotische Therapie.....	69
6	Zusammenfassung	72
7	Ausblick.....	73
8	Eidesstaatliche Erklärung	74
9	Danksagung.....	75
10	Literaturverzeichnis	76

Soweit Berufsgruppen- bzw. Personenbezeichnungen Verwendung finden, ist auch stets die jeweils weibliche Form gemeint. Von einer genderneutralen Ausdrucksweise wird daher bewusst abgesehen.

Abkürzungsverzeichnis

ACCP = American College of Chest Physicians

AUC = Area under the Curve; Fläche unter der Kurve

CDR = Clinical Decision Rule, klinische Entscheidungsregel, nach Ostrosky-Zeichner *et al.*

CS = Candida Score, nach León *et al.*

EORTC/MSD = European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group/National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group

ESCMID = European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

GIT = Gastrointestinaltrakt

IAC = intra abdominale Candididasis

IC = invasive Candidiasis, invasive Candida Infektion

ICM = Integrated Care Manager ®

ICU = intensive care unit, Intensivstation

IDSA = Infectious Diseases Society of America

ITS = Intensivstation

NPW = negativ prädiktiver Wert

OR = odds ratio

PPW = positiv prädiktiver Wert

qSOFA = quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment

ROC = Receiver Operating Characteristics

SCCM= Society of Critical Care Medicine

SIRS = Septic Inflammatory Response Syndrom

SOFA = Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment

Spp. = Spezies

TPN = total parenterale Ernährung

ZVK = zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Klinische Entscheidungsregel.....	8
Abbildung 2 Diagnostische Kriterien für invasive Pilzinfektionen der EORTC/MSG-Gruppe	18
Abbildung 3 Berechnung Sensitivität/Spezifität/positiv prädiktiver Wert/negativ prädiktiver Wert	20
Abbildung 4 Maximalform des Infektionsstatus während des Aufenthaltes auf der Intensivstation.....	25
Abbildung 5 Letalität	26
Abbildung 6 Flussdiagramm Mikrobiologie	28
Abbildung 7 Nachweisort der invasiven Pilzinfektion.....	29
Abbildung 8 Speziesverteilung der positiven Candida Nachweise	31
Abbildung 9 Dauer in Tagen bis zum Vorliegen eines positiven Pilznachweises	32
Abbildung 10 Candida Score nach Leon et al.= Leon Score, Rate invasiver Infektionen, abhängig von Candida Score Punktwert.....	36
Abbildung 11 Altersgruppierung und invasive Pilzinfektion	39
Abbildung 12 Vorausgesagte Wahrscheinlichkeit für invasive Infektionen vs. tatsächlich eingetretene invasive Infektionen	42
Abbildung 13 ROC Kurven des möglichen neuen Modells, des Candida Scores und des Ostrosky Scores(=CDR) zur Prädiktion einer invasiven Candida Infektion	43
Abbildung 14 ROC Kurve Vergleich Prognose neues Modell und Prognose neues Modell mit Punktevergabe	47
Abbildung 15 Mögliche therapeutische Konsequenz des erreichten Punktwertes (neues Modell).....	48
Abbildung 16 Antimykotikagaben pro Patient	49
Abbildung 17 Zusammenhang invasiver Pilznachweise und erste Antimykotikagabe	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Punktwerte des Candida Scores.....	7
Tabelle 2 Rate invasiver Candida Infektionen abhängig vom Candida Score Wert ...	7
Tabelle 3 Charakteristika der Studienpopulation nach Infektionsstatus	24
Tabelle 4 Zeitpunkt der Sepsisdiagnose.....	27
Tabelle 5 Verteilung der Abstrich Ergebnisse mit positivem Pilznachweis auf die Regionen	30
Tabelle 6 Dauer in Tagen zwischen Sepsisdiagnose und erstem Pilznachweis aus einem sterilen Kompartiment.....	32
Tabelle 7 Klinische Risikofaktoren	33
Tabelle 8 Chirurgie als Risikofaktor	34
Tabelle 9 Art des abdominal chirurgischen Eingriffes.....	35
Tabelle 10 Candida Score, Rate invasiver Infektionen	36
Tabelle 11 Candida Score nach León et al 2009 bei Greifswalder Patienten zum Sepsis Diagnosezeitpunkt	37
Tabelle 12 Klinische Entscheidungsregel (CDR) nach Ostrosky-Zeichner et al. 2007 bei Greifswalder Intensivpatienten zum Sepsis Diagnosezeitpunkt	38
Tabelle 13 CDR neu nach Ostrosky-Zeichner et al. 2011 bei Greifswalder Intensivpatienten zum Sepsisdiagnosezeitpunkt.....	38
Tabelle 14 Neues Modell	40
Tabelle 15 Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW des neuen Modells	41
Tabelle 16 AUC Werte für das neue Prognosemodell, den Candida Score nach León und die CDR nach Ostrosky-Zeichner.....	44
Tabelle 17 Validierungsstichprobe	44
Tabelle 18 Mögliche Punktevergabe neues Modell	45
Tabelle 19 AUC Werte Vergleich Prognose neues Modell und Prognose neues Modell mit Punktevergabe.....	47

1 Einleitung

1.1 Invasive Candida Infektionen bei Patienten auf Intensivstationen

Hefen, vor allem Candida Spezies, sind die wichtigsten Auslöser für nosokomiale Pilzinfektionen [1, 2]. Candidämien stellen durch (die assoziierte) hohe Morbidität und Letalität ein globales und besorgniserregendes Gesundheitsproblem dar. Abgesehen von medikamentös chronisch immunsupprimierten und neutropenen Patienten sind Intensivpatienten wegen ihrer ebenfalls deutlich geminderten Immunkompetenz besonders gefährdet [3–12].

Wie bei bakteriellen Infektionen ist auch die Therapie von Pilzinfektionen zeitkritisch [13]. Die schnelle und sichere Diagnostik von invasiven Pilzinfektionen stellt eine besondere Herausforderung dar.

Die Sterblichkeit bei Patienten mit einem septischen Schock und simultaner Candidämie liegt nach belegten Angaben zwischen 36 und 87% [3–11].

Neben der hohen Letalität sind auch die Kosten und die Liegedauer erhöht.

Zaoutis *et al.* stellten 2005 fest, dass Candidämien bei erwachsenen Patienten mit einem Anstieg der Letalität um 14,5% und der Kosten um 39.331\$, sowie einem durchschnittlich 10 Tage längeren Krankenhausaufenthalt assoziiert waren [14]. Ergebnisse aus einer spanischen Veröffentlichung zeigen einen 12,7 Tage längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und zusätzliche direkte Kosten von 16.000€ bei Intensivpatienten mit Candida Infektionen [15].

Eine Prophylaxe kann Kosten um 7.000€ reduzieren [16].

1.1.1 Ätiologie, Definition und Pathogenese invasive Candidiasis

Candida Spezies sind Sprosspilze, die zur Gattung der hemiascomyzetalen Hefepilze gehören. Sie kommen in der belebten und unbelebten Natur ubiquitär vor. Mit einem Anteil von 40-50% sind sie Bestandteil der normalen Haut und Schleimhaut des Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts [17–19].

Als invasive Candidiasis werden zum einen Blutstrominfektionen, zum anderen der Nachweis von Candida Spezies in als steril geltenden Geweben (z.B. Peritoneum, Pleura, Liquor) bezeichnet [20].

Das mögliche, wahrscheinliche oder erwiesene Vorliegen einer invasiven Pilzkrankung wird nach den diagnostischen Kriterien der European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group/National Institut of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) definiert. Diese können als international akzeptierter Standard für die klinische Evaluierung invasiver Pilzinfektionen angenommen werden [21].

Eine bestehende Kolonisation mit Spezies der physiologischen Flora der Schleimhaut kann endogen über eine gestörte Barriere-Funktion zur Invasion der Erreger führen. Auslöser können mechanische Kontinuitätsunterbrechungen oder ein Verlust der physiologischen Integrität sein. Exogen können invasive Infektionen durch die Besiedlung, z. B. von zentralvenösen Kathetern, entstehen [17, 22]. Die Inkubationszeit beträgt 7-10 Tage [23].

Eine Differenzierung zwischen Kolonisation und Infektion ist diffizil [24]. *Candida* Spezies Kolonisationen finden sich bei bis zu 80% der kritisch kranken Patienten nach einem einwöchigen ITS-Aufenthalt, jedoch entwickeln nur 5-10% dieser Patienten eine invasive Infektion [19, 25–28].

1.1.2 Epidemiologie

Die relative Häufigkeit von Candidämien wird mit 4.8 bis 17% angegeben. Dabei variiert die Erregerhäufigkeit und -verteilung zwischen Risikogruppen, Kliniken und geographischen Regionen – sowohl global, als auch innereuropäisch [29].

In den USA wurden *Candida* Spezies als vierthäufigster Erreger mit einem Anteil von 9.5% der nosokomialen Blutstrominfektionen gefunden [11, 30]. Kumar *et al.* 2009 fanden in Kanada einen Pilzanteil von 12.2%, darunter 7.1% *Candida* spp. bei Patienten mit septischem Schock [31].

17% *Candida* Spezies wurden als mikrobielle Ursache einer Infektion bei chirurgisch-internistischen Intensivpatienten mit Sepsis in der „European Prevalence of Infection in Intensive Care“-Studie isoliert [25].

Meyer *et al.* wiesen *Candida* Spezies ebenfalls als vierthäufigsten Erreger nach.

C. albicans machte hier einen Anteil von 4.8% aller nosokomialen laborbestätigten Blutstrominfektionen in Deutschland aus. [32]

Über 90% der Candida Infektionen entfallen auf fünf verschiedene Spezies [33]. In der Erregerverteilung zeigt sich ein europäisches Nord-Süd-Gefälle. *C. glabrata* wurde häufiger im deutschsprachigen und nordeuropäischen Raum und *C. parapsilosis* häufiger in der Türkei, in Griechenland oder Spanien, an zweiter Stelle nach *C. albicans*, identifiziert [34–47]. Kresken *et al.* fanden in Deutschland 2010 *C. albicans* (62.5%), *C. glabrata* (21.4%) und *C. tropicalis* (5%) als häufigste Spezies [48].

1.1.3 Diagnostik

Goldstandard für die Diagnose ist der Pilznachweis in der Blutkultur oder anderen primär sterilen Körperflüssigkeiten- und Geweben. Dieser gelingt jedoch nur in 50-70% der Fälle und ist oft nicht rechtzeitig verfügbar, um eine frühzeitige und gezielte Therapie einzuleiten [49–51].

Das Fehlen spezifischer Symptome und Laborparameter ist ursächlich für die erschwerte Diagnose einer invasiven Candidiasis bei Intensivpatienten [27]. Anhand klinischer Zeichen kann nicht zwischen bakteriellen oder fungalen Erregern unterschieden werden [52]. Erst ein über 72 Stunden andauerndes antibiotikaresistentes Fieber und eine klinische Verschlechterung können zu der Verdachtsdiagnose invasive Candidiasis führen [49].

Der Nachweis invasiver Gewebeinfektionen ohne simultane Candidämie ist kompliziert. Nguyen *et al.* konnten nur 17% der tiefen Gewebeinfektionen durch eine positive Blutkultur erkennen [53]. In anderen rezenten Studienergebnissen zeigten Blutkulturen bei invasiven Infektionen des Gewebes eine Sensitivität von 45% [54].

Die Zeit bis zum Vorliegen der Speziesdifferenzierung kann mehrere Tage betragen [51].

Neben der Anwendung klinischer Scores und kulturbasierter Nachweismethoden sind daher nicht-kulturbasierte Diagnostikmethoden entwickelt worden. Dazu zählen die Nachweise von:

- 1,3-beta-D-Glucan
- Mannan und Anti-Mannan und
- Candida-DNA mittels PCR.

Diese zeichnen sich durch hohe Sensitivitäten und Spezifitäten aus. Ihre Anwendung ist im klinischen Alltag noch nicht etabliert, da sie noch nicht flächendeckend verfügbar sind. Zudem fallen hohe Kosten an und die abschließende Überprüfung ihrer Evidenz steht noch aus [55, 56].

1.1.4 Antimykotische Therapie

Eine frühzeitige und adäquate Therapie ist mit einem Überlebensvorteil assoziiert [9]. Die Verzögerung des Therapiebeginns um mehr als 12h nach Erhalt des positiven Ergebnisses aus der Blutkultur ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit [57]. Auch inadäquate antimykotische Therapien und Herdsanierungen sind ursächlich für hohe Sterblichkeitsraten [9].

Höheren Überlebensraten wurden durch eine adäquate Herdsanierung (Abszess-Drainagen, Entfernen körperfremder Materialien, operative Herdsanierungen) und antimykotische Therapie (richtiger Wirkstoff in ausreichend hoher Dosierung zum richtigen Zeitpunkt) erreicht [58–60].

Einigkeit zur Einleitung einer Therapie besteht bei Vorliegen eines definitiven Nachweises aus einem sterilen Kompartiment [61].

Nach den European Society of Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Kriterien wird eine empirische Therapie als fiebergesteuerte Therapie definiert. Das präemptive Therapiekonzept stützt sich auf das Vorliegen eines mikrobiologischen Nachweises (zum Beispiel multifokale Besiedlung), ohne dass es sich dabei um eine Infektion handelt [62].

Die Indikation zur empirischen antimykotischen Therapie ist bisher nicht eindeutig geregelt. In der 2018 aktualisierten Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Leitlinie wird die Empfehlung einer empirischen Therapie bei Risikopatienten ausgesprochen. Die aktuelle Infectious Diseases Society of America (IDSA) Leitlinie empfiehlt eine empirische Therapie bei

- Fieber
- dem Vorhandensein von Risikofaktoren und
- positiven Seromarkern [33, 63].

Die genaue Definition und Identifizierung der Risikopatienten, welche eine Verbesserung der Prognose durch empirische Therapiestrategien erfahren, ist ausstehend und Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen [64, 65].

1.2 Risikostratifizierung für invasive Candida Infektionen

Aus diesem Dilemma heraus wurden in der Vergangenheit verschiedene Risikofaktoren analysiert. Daraus wurden Risiko Scores erstellt, die durch eine Kombination aus anamnestischen, klinischen und paraklinischen Informationen eine risikostratifizierte Behandlungsindikation ermöglichen sollen [61, 66–71].

Zahlreiche Risikofaktoren für invasive Candida Infektionen sind bekannt. Viele davon finden sich regelhaft bei intensivpflichtigen schwerkranken Patienten.

Muskett *et al.* fanden die Risikofaktoren

- chirurgischer Eingriff
- total parenterale Ernährung
- Kolonisation
- Nierenersatztherapie
- Infektion und/oder Sepsis
- invasive Beatmung
- Diabetes und
- APACHE II/III-Score

signifikant mit dem Auftreten invasiver Pilzinfektionen assoziiert [71].

Daneben sind auch

- Behandlung mit Breitspektrumantibiotika
- Vorhandensein eines zentral venösen oder arteriellen Katheters
- rezidivierende gastrointestinale Perforationen mit sekundärer Peritonitis
- Operationen bei einer akuten Pankreatitis
- akutes Nierenversagen
- Granulozytopenie
- Graft-versus-Host Erkrankung nach allogener Stammzelltransplantation
- hoher Bedarf an Bluttransfusionen und
- prolongierter Intensivstationsaufenthalt

als Risikofaktoren für Pilzinfektionen bekannt [72].

1.2.1 Candida Score nach Leon *et al.*

León *et al.* entwickelten unter Berücksichtigung mikrobiologischer Ergebnisse im prospektiven multizentrischen Design den Candida Score (CS). Sie schlossen 1699 volljährige Patienten ein, die einen mindestens siebentägigen Intensivstationsaufenthalt hatten. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen des EPCAN (Estudio de Prevalencia de Candidiasis) Projektes auf 73 Intensivstationen in Spanien vom Juli 1998 bis Januar 1999.

Bei Aufnahme und im Anschluss einmal wöchentlich wurden

- Tracheal-,
- Pharyngeal-,
- Magen- und Drainagesekrete sowie
- Urin- und Stuhlproben

auf das Vorhandensein von Candida Spezies untersucht. Es erfolgte die Einteilung in vier Gruppen abhängig vom Infektionsstatus. Den Zusammenhang von Infektionsstatus und Mortalität verdeutlicht das folgende Balkendiagramm:

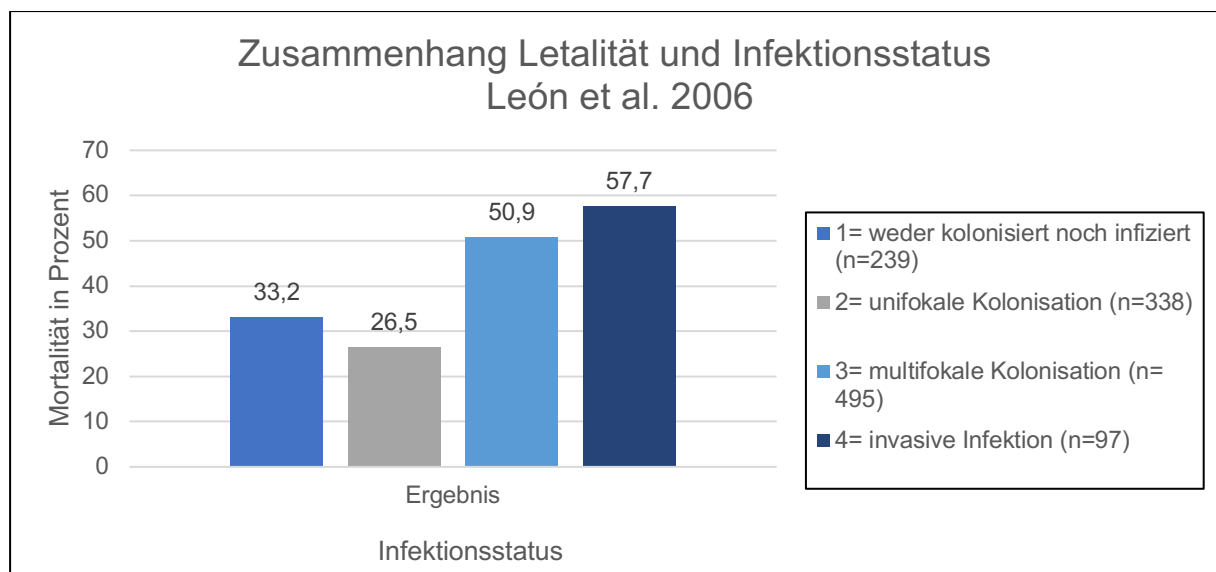


Abbildung 1 Zusammenhang Letalität und Infektionsstatus [68]

Nach Anwendung einer logistischen Regressionsanalyse, angepasst an mögliche Störvariablen, wurden folgende Risikofaktoren für eine Candida Infektion identifiziert:

- Chirurgie
- Total parenterale Ernährung
- Multifokale Kolonisation und
- Schwere Sepsis.

Die Erfüllung der genannten Risikofaktoren ergibt folgende Punktwerte:

Faktor	Punktwert
schwere Sepsis	2
chirurgischer Eingriff	1
total parenterale Ernährung	1
multifokale Kolonisation	1

Tabelle 1 Punktwerte des Candida Scores [68]

Die Summe der Punktwerte ist der Candida Score.

Ein CS >2.5 war assoziiert mit einem 7.75-fachen Anstieg der Infektionen. Die Sensitivität wird mit 81%, die Spezifität mit 74% angegeben. Léon *et al.* vermuten, dass ein Candida Score >2.5 Intensivmedizinern helfen kann, Patienten zu selektieren, die von einer frühen antimykotischen Therapie profitieren [68].

2009 evaluierten sie den Candida Score in einer prospektiven Kohortenstudie an 892 Fällen. Beobachtet wurde die Assoziation eines CS ≥ 3 mit dem 7-fachen Anstieg invasiver Candida Infektionen.

Cutoff Wert	Inzidenzrate (%) (95%CI)	relatives Risiko
< 3	2,3 (1,2 - 3,5)	1
3	8,5 (4,2 - 12,7)	3,7 (1,8 - 7,7)
4	16,8 (9,7 - 23,9)	7,3 (3,7 - 14,5)
5	23,6 (12,4 - 34,9)	10,3 (5,0 - 21,0)

Tabelle 2 Rate invasiver Candida Infektionen abhängig vom Candida Score Wert, CI = Konfidenzintervall [69]

1.2.2 Clinical decision rule (CDR) nach Ostrosky-Zeichner *et al.*

Ostrosky-Zeichner *et al.* verzichteten in ihrer klinischen Vorhersageregeln zur Prädiktion einer invasiven Candidiasis auf das Einbeziehen mikrobiologischer Ergebnisse. In der retrospektiven, multizentrischen (USA, Brasilien) Studie untersuchten sie die Auswirkung acht bekannter Risikofaktoren.

Die Daten von 2890 Patienten im Zeitraum von 2000 bis 2002 wurden ausgewertet.

Einschlusskriterien waren:

- Alter >17 Jahre
- Mindestens viertägiger ITS-Aufenthalt
- Keine systemischen Antimykotika (7 Tage vor bis 3 nach Aufnahme auf die Intensivstation)

Die Erfüllung ihrer klinischen Regel erfolgt bei Vorhandensein mindestens eines Hauptkriteriums und zweier Nebenkriterien:

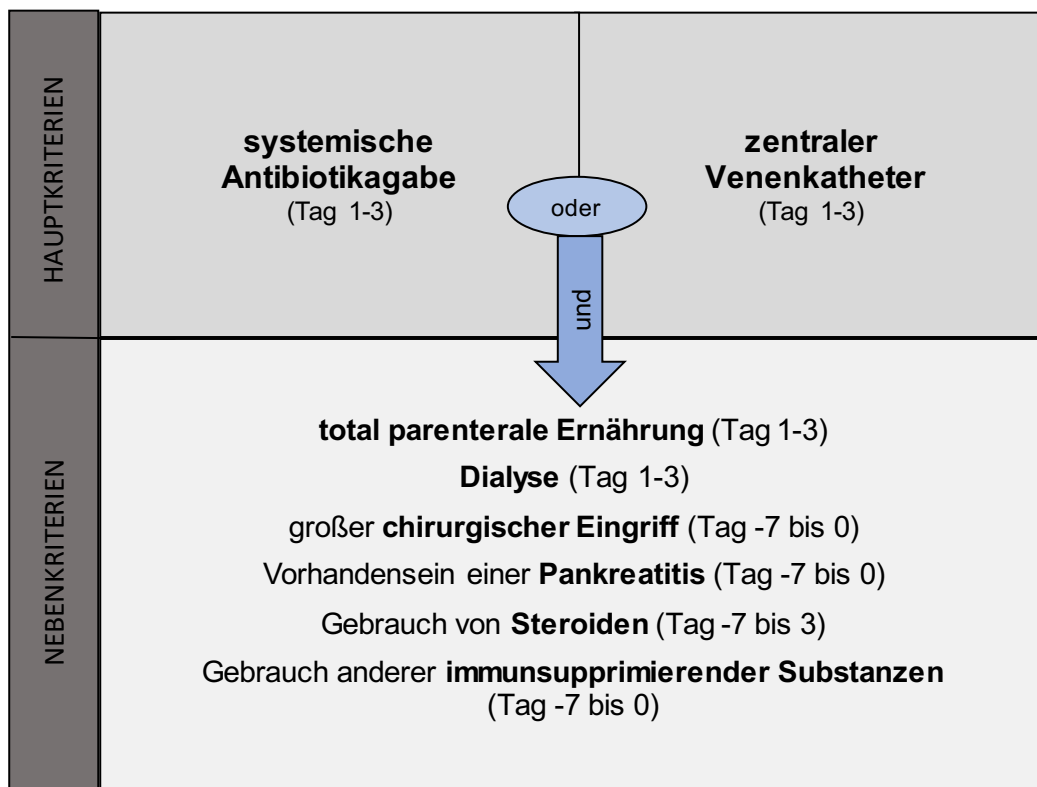


Abbildung 1 Klinische Entscheidungsregel (Clinical Decision Rule=CDR)[67]

2 Fragestellung

Prädiktionsscores könnten als schnell verfügbares und kostengünstiges Diagnosetool eine zeitnahe Diagnosestellung ermöglichen und die Therapieeinleitung bei Verdacht auf invasive Candida Infektionen beschleunigen [73, 74].

Bisher ist kein Score fester Bestandteil des klinischen Alltags oder wird in aktuellen Behandlungsleitlinien empfohlen. Die klinische Erfahrung zeigt, dass die Entscheidung über eine empirische Therapie bei septischen Patienten oftmals als Einzelfallentscheidung getroffen wird. Persönlicher Erfahrungen und subjektive Einschätzungen der Behandelnden stehen im Vordergrund.

Eine frühe empirische Therapie bei schwerer Candidiasis kann das Überleben verbessern, jedoch auch verantwortlich für den übermäßigen Verbrauch von Antimykotika sein [57, 75–78].

Intention der vorliegenden Arbeit ist, die Prädiktion von Candida Infektionen zum Sepsisdiagnosezeitpunkt bei chirurgischen Intensivpatienten zu verbessern. Das soll durch Evaluation des Candida Scores und der klinischen Entscheidungsregel nach Ostrosky-Zeichner *et al.* bezüglich ihrer prädiktiven Werte zum Erkennen einer invasiven Candidiasis erreicht werden. Die Übertragbarkeit zur Entscheidung über die Initiierung einer empirischen Antimykotikatherapie zum Diagnosezeitpunkt einer schweren Sepsis oder septischen Schocks soll überprüft werden.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

- Welche Vorhersagekraft hatte ein Candida Score nach León *et al.* ≥ 3 zur Prädiktion invasiver Candida Infektionen zum Sepsisdiagnosezeitpunkt bei Greifswalder Intensivpatienten?
- Welche Vorhersagekraft hatte das Erfüllen der CDR nach Ostrosky-Zeichner *et al.* zur Prädiktion invasiver Candida Infektionen zum Sepsisdiagnosezeitpunkt bei Greifswalder Intensivpatienten?
- Ist eines der beiden Verfahren besser geeignet als das andere zur Prädiktion einer invasiven Infektion? Können daraus Rückschlüsse gezogen werden, ob eine Implementierung als Diagnosetool bei Sepsisdiagnosezeitpunkt sinnvoll wäre?
- Welche Risikofaktoren sind für Patienten am Standort Greifswald signifikant mit dem Entwickeln einer invasiven Candidiasis assoziiert?

- Kann anhand der Daten ein Scoringmodell für Greifswalder Sepsispatienten entworfen werden, welches die Abschätzung der Notwendigkeit einer Therapie unterstützen könnte?
- Wie effektiv gestaltete sich die in den Jahren 2010 bis 2013 durchgeführte antimykotische Therapie?

3 Material und Methoden

3.1 Studienbeschreibung und Erhebungszeitraum

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse aller Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock (Definition siehe 3.5) und ihrer Risikofaktoren für das Entstehen einer invasiven Pilzinfektion, die im Zeitraum vom 01.01.2010 00:00 Uhr bis zum 31.12.2013 23:59 Uhr auf der anästhesiologisch geführten Intensivstation 1 an der Universitätsmedizin Greifswald behandelt wurden. Grundlage der Datenerhebung war eine bestehende Datenbank für Sepsispatienten, das Sepsisinformationssystem zur Qualitätssicherung (SIQ). (siehe Punkt 3.5.1)

3.2 Ethikvotum

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen des Qualitätsmanagementprojektes „Sepsisdialog“. Ein positives Votum der Ethikkommission liegt vor (Reg.-Nr: BB 133/10). Aufgrund der Anonymisierung der Daten und des beobachtenden Charakters waren eine Aufklärung und das Einholen einer Einverständniserklärung nicht erforderlich. Die gültigen Datenschutzrichtlinien wurden eingehalten.

3.3 Studienlokalisierung

Die Universitätsmedizin Greifswald ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung mit 919 Betten. Im Jahr 2015 wurden am Klinikum über 178.000 Patienten behandelt, davon 35.793 vollstationär [79].

Im Beobachtungszeitraum 01.01.2010 bis 31.03.2012 standen zwei Intensivstationen, mit jeweils 10 bzw. 17 Betten zur Behandlung der Patienten zur Verfügung. Aktuell können auf der Intensivstation 1 an 27 Bettenplätzen mit Beatmungsmöglichkeit, inklusive 5 intermediate care (IMC)-Betten, jährlich ca. 2000 Patienten versorgt werden. Es handelt sich um eine intensivmedizinische Versorgung unter anästhesiologischer Führung mit operativem Schwerpunkt. Zum operativen Spektrum zählt die Abdominal-, Gefäß- und Thoraxchirurgie (Transplantations- und Kardiochirurgie ausgeschlossen), Neurochirurgie, Unfallchirurgie und Orthopädie, Gynäkologie und Urologie. Außerdem erfolgt die Versorgung von Verletzten und Patienten mit Erkrankungen aus dem interdisziplinär-intensivmedizinischen Bereich [80].

3.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks nach ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) -Kriterien und die Aufnahme auf der Intensivstation 1 im o.g. Zeitraum. Zur Überprüfung der prädiktiven Werte des Candida Scores und der CDR nach Ostrosky-Zeichner *et al.* sowie zur Erstellung eines möglichen neuen Modells wurde als Ausschlusskriterium das Vorhandensein des Nachweises einer invasiven Candida Infektion vor oder bei Sepsisdiagnosezeitpunkt festgelegt.

3.5 Methodik der Datenerfassung

3.5.1 SIQ

Das Sepsis-Informationssystem zur Qualitätssicherung „SIQ“ ist ein datenschutz zertifiziertes Qualitäts- und Benchmarkingtool zur Erfassung, Verarbeitung und Analyse qualitätsrelevanter Informationen von Sepsis-Patienten.

Die im SIQ verfügbaren Informationen entstanden in einer prospektiven Datenerfassung durch Studienschwestern. Patienten wurden täglich auf das Vorhandensein der ACCP/SCCM-Kriterien gescreent.

Begründet im Jahr 1992 und erneuert im Jahr 2001 wurden die Definitionen von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock durch die American College of Chest Physicians und die Society of Critical Care [52, 81].

Ein SIRS lag vor, wenn mindestens zwei der folgenden vier Kriterien:

- Fieber $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ oder Hypothermie $\leq 36.0^{\circ}\text{C}$
- Tachykardie mit einer Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3 \text{ kPa}$ oder 33mmHg)
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$), oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ Neutrophile im Differentialblutbild

erfüllt waren.

Bestand zusätzlich der Verdacht oder Nachweis einer Infektion sprach man von einer Sepsis. Die Diagnose einer schweren Sepsis konnte beim Vorhandensein zweier SIRS-Kriterien, einer nachgewiesenen oder vermuteten Infektion sowie mindestens eines der nachfolgenden Organversagen

- akute Enzephalopathie: neuer alterierter Mentalstatus (Delirium, Somnolenz, Desorientiertheit)
- Thrombozytopenie: relativ oder absolut, Abfall der Thrombozyten >30% in 24h oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$
- arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10 \text{ kPa}$ ($\leq 75\text{mmHg}$) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von $\leq 33\text{kPa}$ ($\leq 250\text{mmHg}$) unter O_2
- arterielle Hypotension
- renale Dysfunktion: Diurese von $\leq 0.5\text{ml/kg/h}$ für $\geq 2 \text{ h}$ trotz ausreichend Volumen und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins auf mehr als das 2-fache oberhalb des lokalen Referenzwertes
- metabolische Azidose: Base-Excess $\leq -5\text{mmol/l}$ oder ein Laktat über 1.5-fach oberhalb des lokalen Referenzbereiches

gestellt werden.

Wenn bei Vorliegen einer Sepsis trotz einer adäquaten Volumengabe ein systolischer arterieller Blutdruck von $\leq 90\text{mmHg}$ oder ein mittlerer arterieller Druck von $\leq 65\text{mmHG}$ eine Vasopressorengaben notwendig ist, handelt es sich um einen septischen Schock. [52]

Seit Ende des Jahres 2016 existieren neue Sepsis Definitionen, die in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurden.

Der Sepsisdiagnosezeitpunkt ist der Zeitpunkt, an dem diese Kriterien erstmalig erfüllt waren. War eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock bereits bei Aufnahmezeitpunkt vorhanden, wurde dieser als Sepsisdiagnosezeitpunkt festgelegt. Die Identifizierung der Patienten erfolgte über einen Code und die Speicherung der Daten pseudonymisiert.

Aus dem SIQ wurden folgende Informationen entnommen:

- Anzahl der Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock im o.g. Zeitraum,
- deren relevante Stammdaten,
- Vorhandensein der SIRS Kriterien 24 Stunden vor Sepsisdiagnose,
- Vorhandensein der Organversagen zum Sepsisdiagnosezeitpunkt,
- bestehende chronische Vorerkrankungen,
- Infektionsparameter zum Sepsisdiagnosezeitpunkt,
- Therapie der Organversagen sowie
- Angaben zur antimikrobiellen Therapie [82].

Die Definitionen der Organversagen entsprechen jenen, welche zur Diagnose einer schweren Sepsis notwendig sind [52].

3.5.2 Patientenerfassung

Zu Beginn wurde eine Datenabfrage aus dem SIQ für den o.g. Zeitraum durchgeführt. Um alle benötigten Merkmale für die Erfassung des Candida Scores und der CDR bei Sepsisdiagnosezeitpunkt zu erfassen wurden diese definiert und in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Da jede Fallnummer einen neuen Fall darstellt, besteht die Möglichkeit, dass Patienten bei wiederholter Aufnahme gesondert betrachtet wurden.

3.5.3 Ermittlung und Definition der Risikofaktoren

Es erfolgte eine manuelle Datenrecherche in der elektronischen Patientenkurve und Patientenakte. Der Integrated Care Manager 8.n von Dräger(ICM) ist ein Patientendatenmanagementsystem, welches auf der Intensivstation 1 zur Dokumentation des aktuellen Patientenaufenthaltes im Sinne einer elektronischen Patientenkurve verwendet wird. Alle Informationen des jeweiligen Behandlungsprozesses wurden durch medizinisches Personal notiert oder Messwerte von Beatmungsgeräten und Monitoren oder Laborparameter automatisch erfasst [83].

Daneben wurde Lorenzo von der Firma iSOFT Health GmbH, fungierend als elektronische Patientenakte, verwendet [84]. Daraus konnten Informationen aus Operations- und Verlegungsberichten und Arztbriefen über den Aufnahmezustand inklusive bestehender Vormedikationen, Anamnese, liegende oder neu gelegte zentrale Venenkatheter sowie die Verabreichung total parenteraler Ernährung entnommen werden.

Es wurde festgelegt, dass die Risikofaktoren total parenterale Ernährung (TPN) und ein liegender zentral venöser Katheter (ZVK) mindestens 24 Stunden vor Sepsisbeginn vorhanden gewesen sein sollten, um als ursächlich für das Entstehen der Sepsis gesehen und damit erfasst zu werden.

Aus ICM und Lorenzo wurden folgende Risikofaktoren erfasst und wie folgt definiert:

Total parenterale Ernährung (TPN): Das Kriterium galt als erfüllt, wenn über eine Dauer von mindestens 24 Stunden innerhalb von 24-72 Stunden vor Sepsisdiagnose eine Verabreichung aller Nährstoffe (Aminosäuren, Lipide und Kohlenhydrate, z.B. in Form von Oilmel® intravenös) über den parenteralen Weg erfolgte. Falls ja, wurde ebenfalls die Dauer dieser in Tagen dokumentiert.

ZVK (zentraler Venenkatheter): Das Kriterium galt als erfüllt, wenn innerhalb von 24-72 h vor Sepsisdiagnosezeitpunkt ein zentralvenöser Katheter lag. Falls ein ZVK lag, wurde ebenfalls die Liegedauer in Tagen erfasst. Handelte es sich um einen längerfristig implantierten ZVK (Port, Hickman, Demers) wurde dies ebenfalls kenntlich gemacht und aus den Daten hervorgehend mit der Annahme, dass ein liegender Katheter mind. 45 Tage in situ lag, vereinfacht berechnet. Waren kürzlich gelegter ZVK und langliegender ZVK in situ, wurde die Dauer des neu gelegten ZVK erfasst.

Steroide: Das Kriterium galt als erfüllt, wenn der Patient zur Sepsisdiagnose vorbehandelt mit Kortikosteroiden war (jede längerfristige Gabe, Vorbehandlung mit oralen Glucocorticoiden, hierunter zählten nicht: Lowdosesterioide zur Sepsisbehandlung).

Immunsuppressiva: Das Kriterium galt als erfüllt, wenn der Patient zum Sepsisdiagnosezeitpunkt vorbehandelt mit immunsuppressiven Medikamenten war (Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid, Mycophenolatmofetil, Mitoxantron, Tacrolimus, Sirolimus) oder im Vorfeld der Sepsis eine Bestrahlungs- oder Chemotherapie hatte.

Diabetes mellitus: Das Kriterium galt als erfüllt, wenn bei Aufnahmezustand die Angabe der Diagnose Diabetes m. oder eine diabetestypische Medikation in der Vormedikation vorlag (Insuline, orale Antidiabetika).

Erste und zweite Antimykotikagabe, Art des Antimykotikums, Dauer der Verabreichung des Antimykotikums in Tagen

Chirurgie: Um einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Operation und Sepsisdiagnose zu ermöglichen wurde festgelegt (angelehnt an die Zeiteinteilung von Ostrosky-Zeichner *et al.*), dass die Anzahl der Operationen in einem Zeitraum von bis zu 7 Tagen vor Diagnose erfasst werden soll. Von der letzten Operation vor Sepsisdiagnosezeitpunkt wurde die

- Art (Kategorien: Abdominal, Gefäß- Thorax-, Neurochirurgie, Gynäkologie, Urologie, Unfallchirurgie/Orthopädie oder Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde) und
- Dringlichkeit (Kategorien: elektiv, Revision, Notfall) des Eingriffs - sowie, wenn abdominal-chirurgischer Herkunft - auch der genaue
- Ort (Kategorien: Ösophagus, Magen, mehrfach oberer GIT [z.B. bei Magenhochzug nach Ösophagus-CA], Dünndarm, Dickdarm, mehrfach unterer GIT [z.B. bei rechtsseitiger Hemikolektomie], Leber/Galle/Milz, ohne Eröffnung des GIT [z.B. bei Spülungen der Peritonealhöhle], sowie Operationen an oberen und unteren GIT [z.B. bei Whipple-Operationen])

dokumentiert.

3.5.4 Mikrobiologie

Alle eingegangenen Abstriche der Intensivstation im o.g. Zeitraum wurden am Friedrich Loeffler Institut für Medizinische Mikrobiologie abgefragt. Diese wurde anschließend – abhängig von der Fallnummer - selektiert und auf das Vorliegen eines Pilznachweises bei Sepsis-Patienten überprüft.

Durch die Art der Abfrage der Daten aus der Mikrobiologie wurde, sobald ein positiver Pilznachweis vorlag, nur eine Spezies erfasst. Eine Mehrfachbesiedlung mit verschiedenen Spezies wird nicht abgebildet.

Es erfolgte eine Einteilung in die Regionen

- Respirationstrakt
- Gastrointestinaltrakt
- Urogenitaltrakt,
- Blut
- ZVK
- ZNS (Zentralnervensystem)
- abdominal
- retroperitoneal
- Extremitäten
- Haut und
- nicht genauer zuzuordnen.

Zusätzlich erfolgte die Einteilung in „in einem sterilen Kompartiment gefunden“ und „in einem nicht sterilen Kompartiment gefunden“.

Als Kolonisation wurde der Pilznachweis in einem nicht sterilen Kompartiment gewertet. Eine unifokale Besiedlung lag vor, wenn an nur einem der Orte ein Pilznachweis erfolgte. Waren es zwei oder mehr verschiedene Orte zum gleichen Abnahmezeitpunkt, wurde die Kolonisation als multifokal notiert. Positive Abstriche aus verschiedenen Orten eines Organsystems, zum Beispiel Tracheal-, Bronchial- und Sputumergebnisse, wurden als Respirationstrakt zusammengefasst und galten somit bei gleichem Abnahmedatum als unifokale Besiedlung.

Abstriche der Haut (vaginal, oberflächliche Wundabstriche, Anal), aus Drainagen (länger als 24 h in situ) und Urinproben wurden als aus einem nicht sterilen Kompartiment kommend gewertet.

Eine invasive Candidiasis wurde analog der aktuellen EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group/National Institut of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) Kriterien definiert [21].

Diagnostische Kriterien für invasive Pilzinfektionen	
Erwiesene invasive Pilzinfektion	
Bei einem Patienten mit klinischem Bild einer invasiven Mykose: Histo-/Zytopathologischer/Mikroskopischer Nachweis oder positive Kultur aus einem primär sterilen Untersuchungsmaterial (z. B. Blut, Liquor, Biopsiematerial)	
Wahrscheinliche invasive Pilzinfektion	Mögliche invasive Pilzinfektion
Ein patientenbezogenes Kriterium	Ein patientenbezogenes Kriterium
UND	UND
Ein klinisches Kriterium	Ein klinisches Kriterium
UND	ABER
Ein mykologisches Kriterium	KEIN mykologisches Kriterium
Patientenbezogene Kriterien	
Neutropenie, Status nach allog. Stammzelltransplantation, längere Einnahme von Kortikosteroiden oder Behandlung mit anderen T-Zell-Immunsuppressiva, angeborene Defizite des Immunsystems	
Klinische Kriterien	
Pilzinfektion des unteren Respirationstraktes, Tracheobronchitis, saisonale Infektionen, ZNS-Infektionen, chronisch disseminierte Candidiasis	
Mykologische Kriterien	
Nachweis von Pilzelementen mittels Zytologie, direkter Mikroskopie oder Kultur aus einem primär nicht sterilen Untersuchungsmaterial (z.B. Sputum), serologischer Nachweis von Pilz-Zellwand-Antigen (z.B. β -D-Glukan)	

Abbildung 2 Diagnostische Kriterien für invasive Pilzinfektionen der EORTC/MSG-Gruppe [21]

Als aus einem sterilen Kompartiment kommend wurden gewertet:

- intraoperativ gewonnene Proben
- tiefe Wundabstriche
- Punktionen
- Drainagesekrete von Drainagen < 24 h in situ
- Biopsien
- zentrale Venenkatheter (eingesendete Katheterspitzen, Abnahmen aus liegenden zentralen Venenkathetern)
- Blutkulturen
- Liquor cerebrospinalis.

War eine Angabe des Abnahmeortes auf dem Einsendeschein ungenau, wurde ein Abgleich der Uhrzeiten von durchgeführten Prozeduren und des Einsendescheins durchgeführt. Falls keine präzise Benennung des Materials erfolgen konnte, wurden diese Proben als „nicht genauer zuzuordnen“ kategorisiert. In diesen Fällen handelt es sich also um eine Probenabnahme aus einem sterilen Kompartiment (z.B. durch Angabe „tiefer Wundabstrich“) ohne dass der exakte Abstrichort benannt werden konnte.

Eine Einteilung in Gruppen wurde durchgeführt:

1 = kein Pilznachweis oder unifokaler Pilznachweis (singulärer Nachweis von Candida in einem nicht-sterilen Kompartiment)

2 = multifokaler Nachweis (zum gleichen Zeitpunkt wurden an ≥ 2 nicht sterilen Kompartimenten Candida spp. nachgewiesen)

3 = invasive Infektion (Nachweis von Candida spp. in primär sterilen Kompartimenten)

Zuerst wurde, um eine Erfassung des Candida Scores zu ermöglichen, für jeden Patienten der Infektionsstatus bei Sepsisdiagnosezeitpunkt erfasst. Patienten, bei denen zum Sepsisdiagnosezeitpunkt bereits ein invasiver Infektionsnachweis vorlag (n=4) wurden bei der Berechnung der prädiktiven Werte der Scores ausgeschlossen. Anschließend wurde die Maximalform der Infektion während des Aufenthaltes auf der Intensivstation beobachtet und die beschriebene Gruppeneinteilung vorgenommen. Diese wurde anschließend für die infektionsstatus-abhängige deskriptive Statistik zur Darstellung der Patientencharakteristika verwendet.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 22.

Bei kategorialen Variablen und deren Verteilung erfolgte die Angabe in absoluten Zahlen und relativen Häufigkeiten. Die Verteilung metrischer Daten wurde durch den Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) sowie den Standardfehler beschrieben. Stetige Daten wurden auf ihre Verteilung hin analysiert. Falls abweichend von der Normalverteilung, wurden der Median als Lagemaß sowie die Spannweite R (Englisch range) [Maximum - Minimum] als Streuungsmaße herangezogen.

Statistische Tests wurden zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt. Für Kennwerte sind zusätzlich - da, wo es sinnvoll erscheint - 95%-ige Konfidenzintervalle angegeben. Gruppenunterschiede in metrischen Daten bzgl. des Infektionsstatus' wurden statistisch durch Anwendung von Kruskal-Wallis-Tests geprüft. Aus den Häufigkeiten in den Kreuztabellen wurden zudem Spezifität, Sensitivität, der positiv prädiktive Wert (PPW) und der negativ prädiktive Werte (NPW) berechnet.

Die folgende Illustration verdeutlicht die Berechnungsweise:

		invasive Pilzinfektion		
		+	-	
Testergebnis	+	a	b	PPW $a/(a+b)$
	-	c	d	NPW $d/(c+d)$
		Sensitivität $a/(a+c)$	Spezifität $d/(b+d)$	

Abbildung 3 Berechnung Sensitivität/Spezifität/positiv prädiktiver Wert/negativ prädiktiver Wert

Zur Feststellung der relevanten Risikofaktoren der Patientenpopulation und Kalkulation eines möglichen neuen Scores zur Risikoprädiktion wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Primär dichotome Zielgröße (abhängige Variable) war das Auftreten einer invasiven Candida Infektion.

Zunächst wurde die Signifikanz der Variablen geprüft, die aus Informationen stammten, welche vor der Sepsisdiagnosezeitpunkt verfügbar waren.

Insgesamt wurden 34 unabhängige Variablen überprüft. Folgende unabhängige Variablen wurden berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Intensivstation Aufnahmegrund
- Intensivstation Aufnahmediagnose
- woher der Patient auf die Intensivstation aufgenommen wurde
- Sepsis-Schwere
- vorbestehendes chronisches Nierenversagen
- vorbestehendes metastasierendes Karzinom
- vorbestehendes hämatologisches Malignom
- vorbestehende Herzinsuffizienz der Klasse NYHA (New York Heart Association) 4
- vorbestehende chronische Hypoxie
- akutes Kreislaufversagen zum Sepsisdiagnosezeitpunkt,
- akute Enzephalopathie zum Sepsisdiagnosezeitpunkt
- akute Thrombozytenfunktionsstörung zum Sepsisdiagnosezeitpunkt
- akutes respiratorisches Versagen zum Sepsisdiagnosezeitpunkt
- akutes Nierenversagen zum Sepsisdiagnosezeitpunkt
- metabolische Azidose zum Sepsisdiagnosezeitpunkt
- Notwendigkeit einer Beatmung vor Sepsisbeginn
- Notwendigkeit einer Dialyse oder CVVH(kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration) vor Sepsisbeginn
- akute oder chronische Pankreatitis
- total parenteralen Ernährung vor Sepsisbeginn
- zentral venöser Katheter vor Sepsisbeginn
- Diabetes mellitus
- Anzahl der chirurgischen Eingriffe 7 Tage vor Sepsisdiagnosezeitpunkt
 - o Dringlichkeit des letzten Eingriffs vor Sepsisdiagnosezeitpunkt
 - o Art des letzten Eingriffs vor Sepsisdiagnosezeitpunkt
 - o falls es sich hierbei um einen abdominal chirurgischen Eingriff handelte dessen genaue Lokalisation
- vorbestehende Immunsuppression
- vorbestehende Steroidmedikation

- vorliegende Ergebnisse aus der Mikrobiologie
- Anzahl der Tage auf der Intensivstation
- Höhe des SAPS (Simplified Acute Physiology Score) II und APACHE (Acute Physiology and Chronic Health) II Scores und
- vorbestehende Antimykotikagabe

Da das Modell zur Entscheidung über die Einleitung einer antimykotischen Therapie dienen soll, wurde eine vorherige Antimykotikagabe als mögliche Störgröße berücksichtigt. Der Effekt einer möglichen Auswirkung einer bereits erfolgten Antimykotikagabe ist damit Bestandteil der multivariablen logistischen Regression. Zudem kann die Schätzung anderer Einflussfaktoren bezüglich dieser Störgröße als adjustiert angesehen werden.

Mit der binär logistischen Regression wurde durch ein schrittweises Verfahren (Vorwärtsselektion mit Wald-Kriterium) sukzessive ein Modell aufgebaut, beginnend mit den wichtigsten Risikofaktoren. Zu den geschätzten Regressionskoeffizienten wurden die dazugehörigen p-Werte und die Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen angegeben. Es wurden ausschließlich signifikante Risikofaktoren einbezogen.

Zur internen Validierung wurde die Stichprobe in eine Lern- und eine Validierungsstichprobe im Verhältnis 80:20 zufällig aufgeteilt. Mit Hilfe der Lernstichprobe wurde das Modell angepasst und dann auf die Validierungsstichprobe angewendet. So kann die Prädiktionskraft des Modells überprüft werden mit Fällen, die nicht zur Modellbildung verwendet wurden. Das ist ein in der Modellbildung übliches Vorgehen, um die Allgemeingültigkeit eines Modells zu überprüfen und eine „Überidentifikation“ bei vielen zu schätzenden Parametern bei gleichzeitig wenigen Fällen in der Lernstichprobe zu vermeiden.

Zusätzlich wurde das Modell mit einer Bootstrap-Simulation auf seine Robustheit überprüft. Das ist eine Resampling-Technik, bei der wiederholt zufällig 621 Patienten mit Zurücklegen (d.h. Patienten können mehrfach im Datensatz vorkommen) aus der vorhandenen Datenbasis gezogen werden. Für jede dieser so gewonnenen Zufallsstichproben wird das logistische Modell für die ursprünglich gefundenen signifikanten Einflüsse angepasst. Dies wurde 2000 Mal wiederholt, um die Stabilität der geschätzten Regressionskoeffizienten (Verzerrung und Standardfehler) zu berechnen.

Für den leichteren Umgang im klinischen Alltag wurden die Koeffizienten der Prädiktoren auf ganze Zahlen gerundet. Um den Informationsverlust aufgrund schlechter Rundungen zu reduzieren, wurden alle Koeffizienten zuerst mit dem Faktor 2.5 multipliziert.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Allgemeine Charakteristika

621 Patienten wurden intensivmedizinisch mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock im Zeitraum von 2010 bis 2013 auf der Intensivstation 1 behandelt. Unter ihnen waren mehr Männer (n=337, 63.7%) als Frauen. Das Alter betrug im Median 70 Jahre. Patienten mit invasiven Infektionen verweilten länger im Krankenhaus und auf der Intensivstation als unifokal/nicht besiedelte Patienten.

allgemeine Charakteristika	Infektionsstatus			gesamt n=621
	kein Nachweis/unifokal n= 483	multifokal n=49	invasive Infektion n=89	
Alter (p=0,671)				
MW ± SW	67, 4 ± 12, 72	64,8 ± 15,27	67,5 ± 9,72	67,2 ± 12,56
Median (Min/Max)	69 (21/94)	68 (20/85)	71 (46/82)	70 (20/94)
Standardfehler	0, 58	2,18	1,03	0,5
Geschlecht (p<0,001)				
weiblich	174 (36,0%)	32 (65,3%)	25 (28,1%)	231 (37,2%)
männlich	309 (64,0%)	17 (34,7%)	64 (71,9%)	390 (62,8%)
SAPS II - Score (p=0,517)				
MW ± SW	44,3 ± 14,70	46,1 ± 13,11	44,4 ± 13,09	44,4 ± 14,35
Median (Min/Max)	42 (6/93)	45,5 (22/75)	43 (19/78)	43 (6/93)
Standardfehler	0,68	1, 89	1,4	0,58
APACHE II -Score (p= 0,213)				
MW ± SW	19,9 ± 7, 47	21,3 ± 7,01	20,3 ± 6,63	20,1 ± 7,32
Median (Min/Max)	19 (2/44)	21 (9/40)	20 (5/36)	19 (2/44)
Standardfehler	0, 35	1,01	0,71	0,3
Verweildauer Intensivstation [Tage] (p<0,001)				
MW ± SW	14,0 ± 15,67	28,6 ± 20,29	28,1 ± 29,33	17,2 ± 19,50
Median (Min/Max)	8 (0/85)	24 (3/91)	19 (0/166)	10 (0/166)
Standardfehler	0,71	2,9	3,11	0,78
Verweildauer Krankenhaus [Tage] (p<0,001)				
MW ± SW	33,1 ± 26,95	42,0 ± 31,45	56,1 ± 41,14	37,1 ± 30,79
Median (Min/Max)	26 (0/182)	32 (3/138)	44 (1/180)	29 (0/182)
Standardfehler	1,23	4,49	4,36	1,24

Tabelle 3 Charakteristika der Studienpopulation nach Infektionsstatus, alle Patienten (Intensivstation) mit schwerer Sepsis und septischem Schock (n=621), Angabe in absoluten und relativen Häufigkeiten sowie Mittelwert ± Standardabweichung, Median (Minimum/Maximum) und Standardfehler, Prozentangabe spaltenweise

77.8% der Patienten zeigte entweder keinen oder einen unifokalen Pilznachweis.
Der Anteil der Patienten mit invasiven Pilzinfektionen betrug 14.3%.

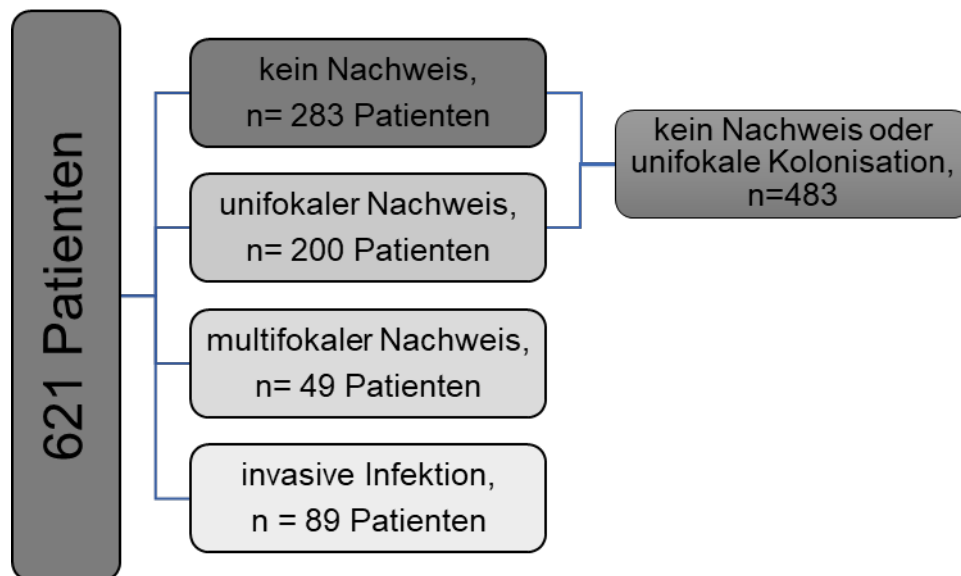


Abbildung 4 Maximalform des Infektionsstatus während des Aufenthaltes auf der Intensivstation

Die Höhe der Letalität zu verschiedenen Zeitpunkten ist dargestellt in Abbildung 5. Tendenziell zeigte sich eine höhere Sterblichkeit bei Patienten mit invasiven Infektionen als in den Vergleichsgruppen. Eine Ausnahme stellt die Letalität an Tag 28 dar. Zu diesem Zeitpunkt war die Letalität bei nicht/unifokal besiedelten Patienten höher als die Letalität in der Gruppe der invasiv infizierten Patienten.

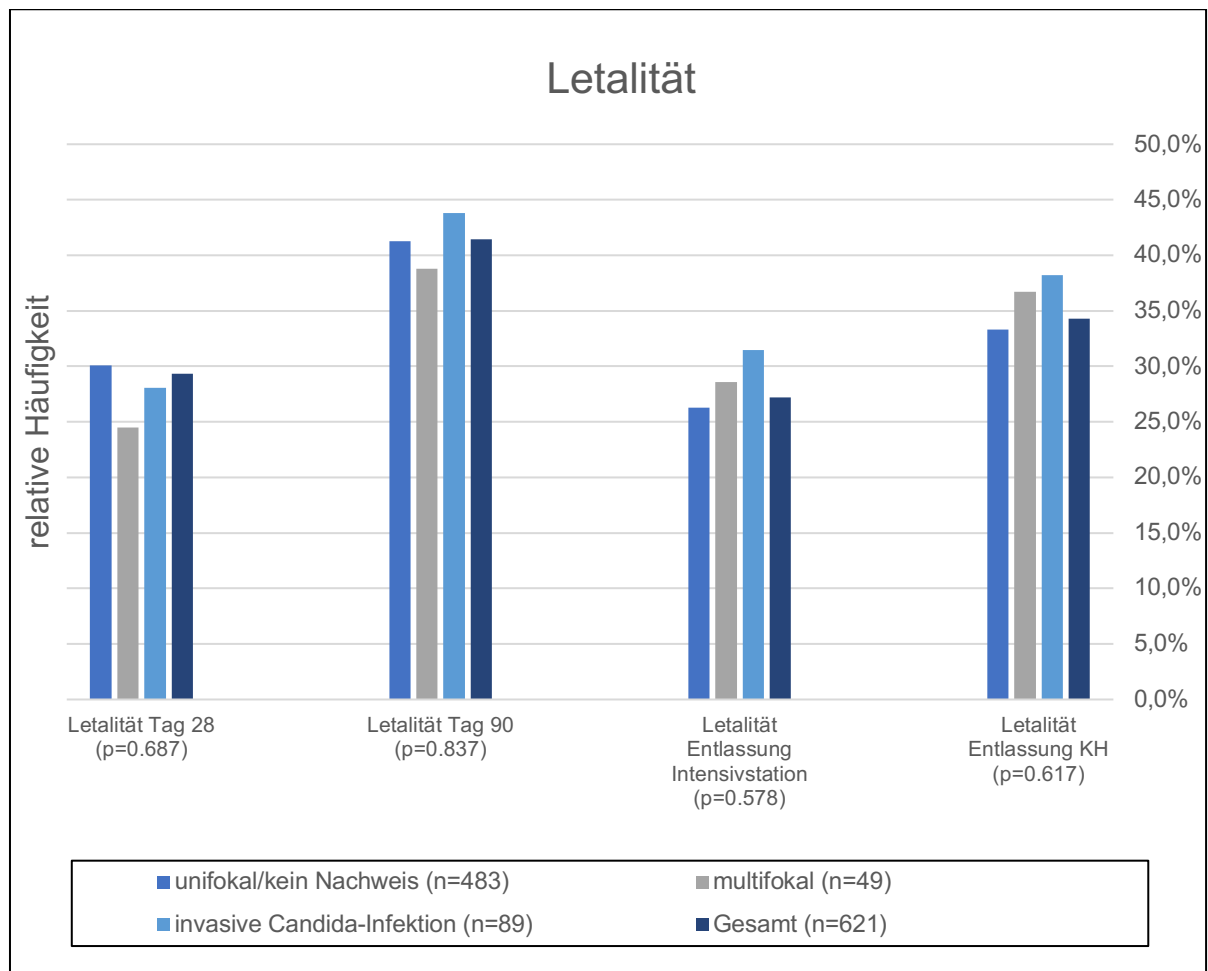


Abbildung 5 Letalität

4.1.2 Zeitpunkt der Sepsisdiagnose

Bei 69.4% der Patienten wurde die Sepsisdiagnose am Tag der Aufnahme auf die Intensivstation gestellt (siehe Tabelle 4).

Sepsisdiagnose	absolute Häufigkeit (n=)	relative Häufigkeit(in%)
vor ITS-Aufnahme	23	3,7
am gleichen Tag wie ITS-Aufnahme	431	69,4
nach ITS-Aufnahme	167	26,9
Gesamt	621	100

Tabelle 4 Zeitpunkt der Sepsisdiagnose

4.1.3 Mikrobiologie

Die Gesamtprävalenz invasiver Pilzinfektionen betrug 14.3% (89 von 621), während sich die Inzidenz auf 13.7% (85 von 621) belief.

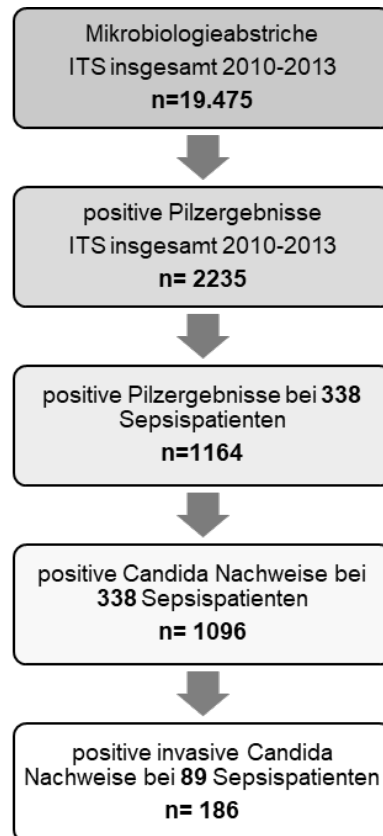


Abbildung 6 Flussdiagramm Mikrobiologie

Die Candidämie Prävalenz betrug 2.7% (17 von 621). Intraabdominelle Infektionen machten den Großteil innerhalb der invasiv mit Candida Infizierten aus (siehe Abbildung 7).

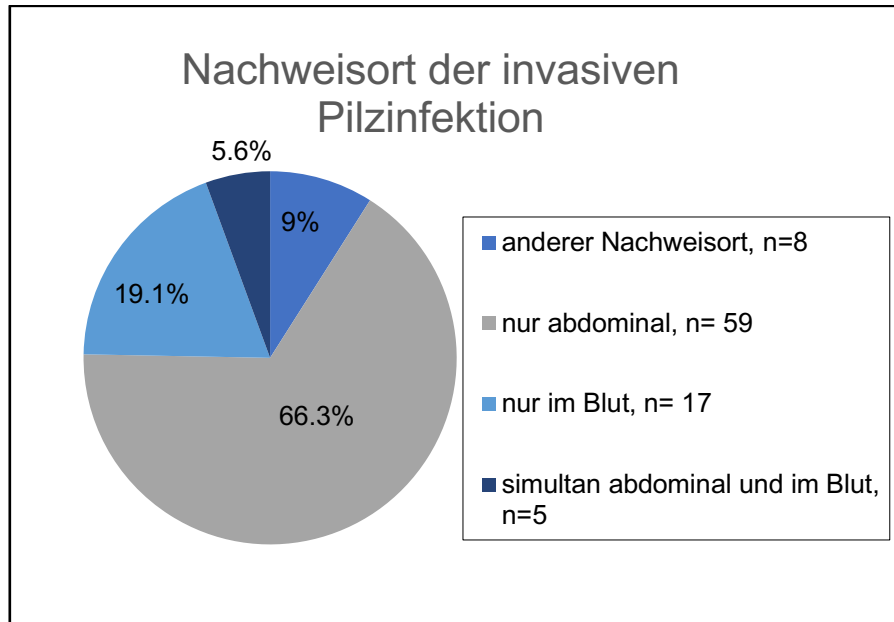


Abbildung 7 Nachweisort der invasiven Pilzinfektion

Von n=89 Patienten mit invasivem Infektionsnachweis lag in 52.8% (47/89) vorher kein anderer positiver Pilznachweis vor. In 42.7% (38/89) folgte auf einen unifokalen und in 4.5% (4/89) auf einen multifokalen Pilznachweis der Nachweis von Candida Spezies aus einem sterilen Kompartiment.

In Tabelle 5 wird die Verteilung der aus als steril oder nicht steril definierten Abnahmeorten stammenden positiven Pilznachweise aller Sepsis-Patienten (n=1164) bezogen auf die Region dargestellt. Eine Fallzahl von n=6 entfällt hier, da dort keine eindeutige Zuordnung zu steril/nicht steril möglich war.

Positive Pilznachweise

Von n=1158 Abstrichen mit Nachweis eines Pilzes waren 83.9% der eingesandten Proben aus nicht sterilen Kompartimenten. Proben aus einem als nicht steril gewerteten Kompartiment stammend, wurden am häufigsten im Respirationstrakt gefunden.

16.1% der Proben stammten aus sterilen Kompartimenten. Diese wurden in 57.5 % der Fälle aus abdominellen Abnahmen isoliert.

Region	positive Pilznachweise		
	aus einem nicht sterilen Kompartiment	aus einem sterilen Kompartiment	Gesamt
Respirationstrakt	788 (81,1%)	4 (2,2%)	792 (68,4%)
Urogenital	128 (13,2%)	0	128 (11,1%)
Haut	30 (3,1%)	0	30 (2,6%)
Gastrointestinal	9 (0,9%)	0	9 (0,8%)
Abdomen	15 (1,5%)	107 (57,5%)	122 (10,5%)
Retroperitoneal	0	1 (0,5%)	1 (0,1%)
Blut	0	57 (30,6%)	57 (4,9%)
ZVK	0	8 (4,3%)	8 (0,7%)
ZNS	0	2 (1,1%)	2 (0,2%)
Nicht genau zuzuordnen	2 (0,2%)	5 (2,7%)	7 (0,6%)
Extremitäten	0	2 (1,1%)	2 (0,2%)
Gesamt	972 (100%)	186 (100%)	1158 (100%)

Tabelle 5 Verteilung der Abstrich Ergebnisse (n=1158) mit positivem Pilznachweis auf die Regionen, Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten, Angabe der relativen Häufigkeiten in Spaltenprozenten

Positive Candida Nachweise

Die Gesamtfallzahl aller positiven Candida Nachweise beträgt n=1096. Bei der Einteilung nach „in einem sterilen/nicht-sterilen Kompartiment gefunden“ entfallen oben genannte n=6 Fälle, sodass die Fallzahl hier n=1090 beträgt.

Die Differenz (n= 68) aus allen positiven Pilznachweisen (n=1164) und nur positiven Candida Nachweisen (n= 1096) zeigt den geringen Anteil anderer Pilze. Diese zeigten folgende absolute Häufigkeiten: Aspergillus spezie (n= 23), Mucor racemosus (n=1), Hefen-nicht genauer differenziert (n= 43) und Sprosspilze (n=1).

Die Gesamtanzahl (n=186) der in einem sterilen Kompartiment gefundenen Abstriche enthielt nur Candida Nachweise.

Die drei am häufigsten isolierten Candida Spezie waren Candida albicans, glabrata und tropicalis. Sie machten einen Anteil von 92.3% (n=1011) unter den positiven Candida Nachweisen aus. Es zeigte sich keine Veränderung der Spezieverteilung bei differenzierter Beobachtung des Abnahmeortes. Eine Angabe der Verteilung in absoluten und relativen Häufigkeiten findet sich in Abbildung 8.

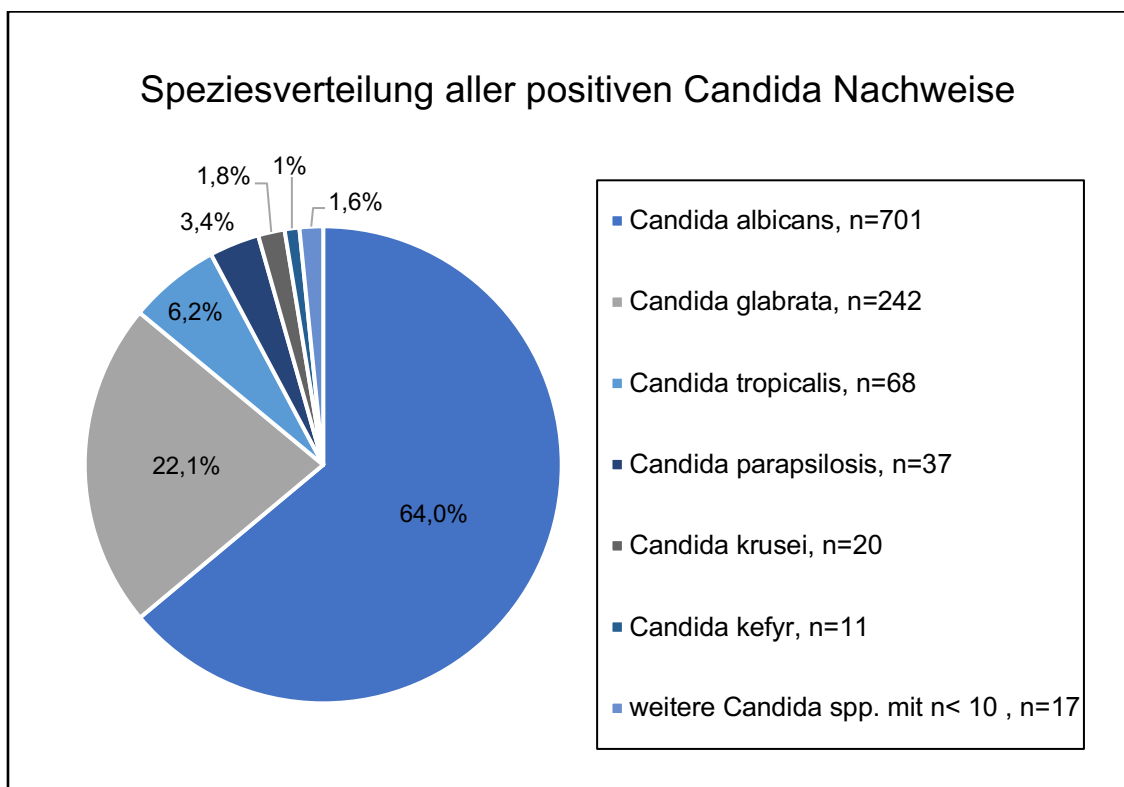


Abbildung 8 Speziesverteilung der positiven Candida Nachweise

Die Dauer von der Sepsisdiagnose bis zum Vorliegen des ersten positiven Pilznachweises aus einem sterilen Kompartiment belief sich im Median auf 6 Tage.

Dauer von Sepsisdiagnose bis erster Pilznachweis aus sterilem Kompartiment	
Mittelwert	10,6 ± 17,96
Standardfehler	1,9
Median	6
Minimum	-14
Maximum	112

Tabelle 6 Dauer in Tagen zwischen Sepsisdiagnose und erstem Pilznachweis aus einem sterilen Kompartiment

Vom Zeitpunkt der Erfassung bis zum Vorliegen der Information über das Wachstum bzw. Vorliegen des Nachweises eines Pilzes in der Probe vergingen im Median 2 Tage (Minimum 0 – maximum 18 Tage). 83% der Abstriche lieferten innerhalb von drei Tagen ein erstes Ergebnis, weitere 15% waren im Zeitraum von bis zu sieben Tagen verfügbar und 2% benötigten acht Tage oder mehr.

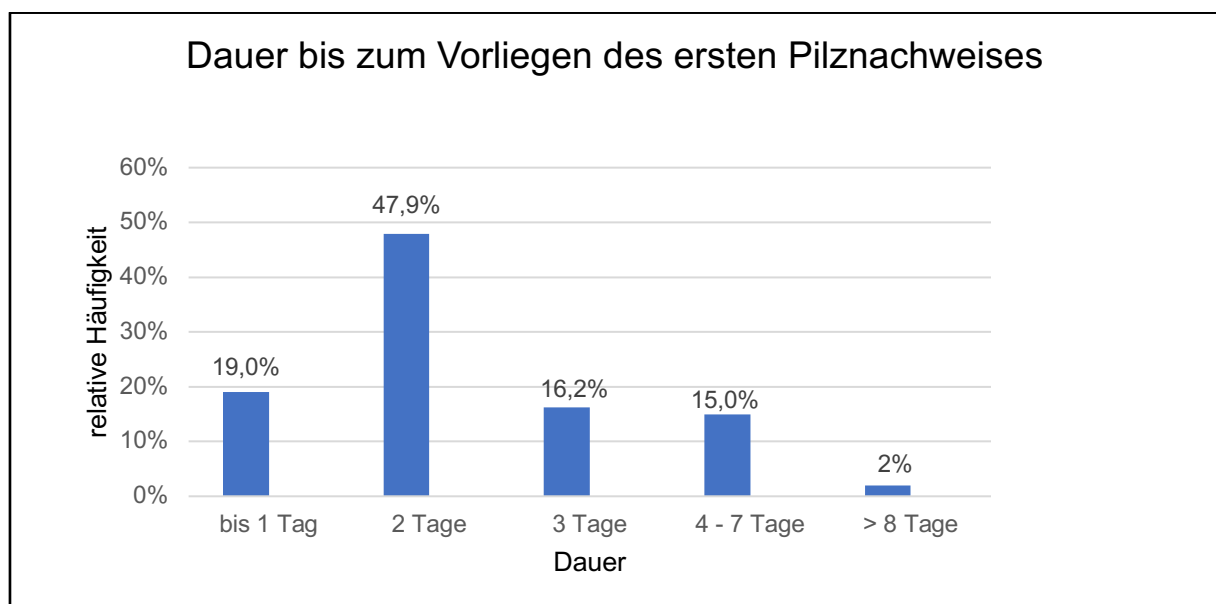


Abbildung 9 Dauer in Tagen bis zum Vorliegen eines positiven Pilznachweises

4.1.4 Klinische Risikofaktoren

Tabelle 7 zeigt die Häufigkeiten klinischer Risikofaktoren vor Sepsisdiagnose und den Infektionsstatus. Patienten mit invasiver Infektion erhielten häufiger und länger eine parenterale Ernährung und hatten häufiger eine Pankreatitis.

klinische Risikofaktoren	Infektionsstatus			gesamt n=621
	kein Nachweis/unifokal n=483	multifokal n=49	invasive Infektion n=89	
Total parenterale Ernährung				
TPN [vorhanden] (p<0,001)	39 (8,1%)	4 (8,2%)	25 (28,1%)	68 (11,0%)
TPN Dauer [Tage] (p< 0,001)				
MW ± SD	0,4 ± 1,94	0,1 ± 0,61	1,8 ± 4,13	0,6 ± 2,37
Median (Min/Max)	0 (0/24)	0 (0/3)	0 (0/22)	0 (0/24)
Standardfehler	0,09	0,09	0,44	0,1
Zentraler Venenkathter				
ZVK [vorhanden] (p=0,079)	155 (32,1%)	14 (28,6%)	39 (43,8%)	208 (33,5%)
ZVK Dauer [Tage] (p=0,062)				
MW ± SD	4,2 ± 10,82	3,3 ± 9,60	4,2 ± 8,81	4,1 ± 10,46
Median (Min/Max)	0 (0/45)	0 (0/45)	0 (0/45)	0 (0/45)
Standardfehler	0,49	1,39	0,93	0,42
Antibiotikagabe				
vorher AB-Gabe [i.v.] (p=0,947)	215 (44,5%)	22 (44,9%)	38 (42,7%)	275 (44,3%)
Beatmung				
vorher Beatmung (p=0,365)	78 (16,1%)	8 (16,3%)	20 (22,5%)	106 (17,1%)
Dauer Beatmung [Tage] (p= 0,994)				
MW ± SW	0,5 ± 4,46	0,5 ± 2,91	0,7 ± 3,57	0,5 ± 4,23
Median (Min/Max)	0 (-59/42)	0 (-1/20)	0 (-8/18)	0 (-59/42)
Standardfehler	0,2	0,42	0,38	0,17
Dialysepflichtigkeit (p=0,382)	82 (17,0%)	12 (24,5%)	18 (20,2%)	112 (18,0%)
Steroide (p=0,519)	37 (7,7%)	6 (12,2%)	6 (6,7%)	49 (7,9%)
Immunsuppression (p=0,232)	26 (5,4%)	1 (2,0%)	2 (2,2%)	29 (4,7%)
Diabetes mellitus (p=0,764)	166 (34,4%)	19 (38,8%)	29 (32,6%)	214 (34,5%)
Pankreatitis (p=0,001)	27 (5,6%)	5 (10,2%)	16 (18,0%)	48 (7,7%)

Tabelle 7 Klinische Risikofaktoren, Definition der Risikofaktoren siehe 3.5.3, abhängig vom Infektionsstatus, alle Patienten (Intensivstation, n=621) mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, Angabe der absoluten oder relativen Häufigkeiten sowie der Mittelwerte ± Standardabweichung und Standardfehler, Prozentangabe spaltenweise

4.1.5 Chirurgie als Risikofaktor

Bei 74.1% der behandelten Patienten erfolgte die Aufnahme auf die Intensivstation aufgrund eines chirurgischen Notfalles oder nach einem geplanten chirurgischen Eingriff. Patienten mit invasiven Infektionen hatten eine größere Anzahl (1.0 vs. 0.8) chirurgischer Eingriffe vor Sepsisdiagnose als jene der Gruppe kein Nachweis/unifokal ($p=0,009$).

Risikofaktor Chirurgie	Infektionsstatus			gesamt n=621
	kein Nachweis/unifokal n = 483	multifokal n = 49	Infektion n= 89	
Aufnahmegrund Intensivstation ($p<0,001$)				
chirurg Notfall	314 (65,0%)	31 (63,3%)	65 (73,0%)	410 (66,0%)
geplant	31 (6,4%)	2 (4,1%)	17 (19,1%)	50(8,1%)
internistisch	138 (28,6%)	16 (32,7%)	7 (7,9%)	161 (25,9%)
chirurgischer Eingriff bis zu 7 Tage vor Sepsisdiagnose				
Anzahl der Eingriffe ($p=0,010$)				
MW \pm SW	0,8 \pm 0,67	0,8 \pm 0,83	1,0 \pm 0,71	0,8 \pm 0,69
Median (Min/Max)	1 (0/4)	1 (0/3)	1 (0/4)	1 (0/4)
Standardfehler	0,03	0,12	0,08	0,03
Dringlichkeit des Eingriffs ($p=0,010$)				
kein Eingriff	158 (32,7%)	18 (36,7%)	16 (18,0%)	192 (30,9%)
Notfall	201 (41,6%)	19 (38,8%)	36 (40,4%)	256 (41,2%)
geplant	73 (15,1%)	5 (10,2%)	19 (21,3%)	97 (15,6%)
Revisionseingriff	51 (10,6%)	7 (14,3%)	18 (20,2%)	76 (12,2%)
Art des Eingriffes ($p<0,001$)				
	n= 325	n=31	n = 73	n= 429
Abdominal	190 (58,5%)	17 (54,8%)	65 (89,0%)	272 (63,4%)
Orthopädie/Unfallchirurgie	39 (12,0%)	6 (19,4%)	3 (4,1%)	48 (11,2%)
NCH	32 (9,8%)	2 (6,5%)	1 (1,4%)	35 (8,2%)
Urologie	31 (9,5%)	3 (9,7%)	1 (1,4%)	35 (8,2%)
Gefäßchirurgie	9 (2,8%)	1 (3,2%)	2 (2,7%)	12 (2,8%)
HNO	12 (3,7%)	0	0	12 (2,8%)
Gynäkologie	6 (1,8%)	2 (6,5%)	0	8 (1,9%)
Thoraxchirurgie	6 (1,8%)	0	1 (1,4%)	7 (1,6%)

Tabelle 8 Chirurgie als Risikofaktor, abhängig vom Infektionsstatus, alle Patienten(Intensivstation) mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten sowie der Mittelwerte \pm Standardabweichung, Median (Minimum/Maximum) und Standardfehler, Prozentangabe spaltenweise, aufgrund von Rundungen kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100% abweichen

82% der invasiv infizierten Patienten wurden im Zeitraum von bis zu sieben Tagen vor ihrer Sepsisdiagnose operiert. Im Falle eines operativen Eingriffes war dieser bei Patienten mit invasiver Infektion in 89% ein abdominal chirurgischer.

Die häufigsten Eingriffe in der Gruppe invasive Candida Infektion waren Mehrfacheingriffe am unteren Gastrointestinaltrakt (18%) und Eingriffe am Dünndarm (14.6%). (siehe Tabelle 9)

Art des abdominal-chirurgischen Eingriffs	Infektionsstatus			gesamt (n=621)
	kein Nachweis/unifokal (n=483)	multifokal (n=49)	invasive Infektion (n=89)	
kein Eingriff	293 (60,7%)	32 (65,3%)	24 (27,0%)	349 (56,2%)
Dickdarm	53 (11,0%)	5 (10,2%)	7 (7,9%)	65 (10,5%)
Dünndarm	31 (6,4%)	5 (10,2%)	13 (14,6%)	49 (7,9%)
Mehrfach (unterer GIT)	39 (8,1%)	1 (2,0%)	16 (18,0%)	56 (9,0%)
Leber/Galle/Milz	14 (2,9%)	1 (2,0%)	2 (2,2%)	17 (2,7%)
Ösophagus	3 (0,6%)	0	3 (3,4%)	6 (1,0%)
Magen	8 (1,7%)	0	7 (7,9%)	15 (2,4%)
Mehrfach (oberer GIT)	5 (1,0%)	1 (2,0%)	4 (4,5%)	10 (1,6%)
Oberer und unterer GIT	16 (3,3%)	1 (2,0%)	6 (6,7%)	23 (3,7%)
Ohne GIT (nur Spülung etc)	21 (4,3%)	3 (6,1%)	7 (7,9%)	31 (5,0%)

Tabelle 9 Art des abdominal chirurgischen Eingriffes, absolute und relative Häufigkeiten, Angaben der Spaltenprozente

4.2 Candida Score (CS) nach León *et al.*

617 Fälle wurden zur Überprüfung des prädiktiven Wertes des Candida Scores nach León *et al.* mit einem Cut-off Wert von ≥ 3 mit einbezogen.

Unter allen Fällen konnten die Punktwerte 2, 3 und 4 ermittelt werden. Mit zunehmendem Punktwert des Candida Scores stieg die Rate invasiver Candida Infektionen und erreichte ihr Maximum bei 4 Punkten und einer Inzidenzrate von durchschnittlich 32,6%. Abbildung 11 und Tabelle 10 zeigen die Zunahme der Inzidenzrate invasiver Candida Infektionen mit zunehmendem Score Wert.

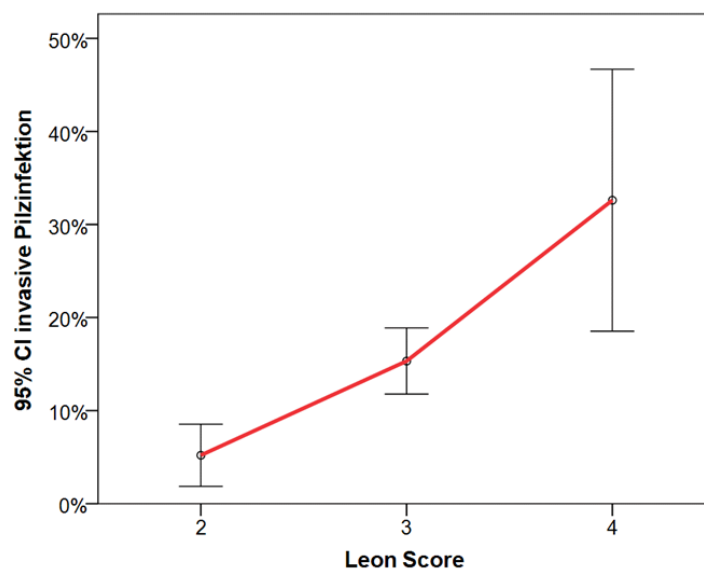


Abbildung 10 Candida Score nach León *et al.* = Leon Score, Rate invasiver Infektionen, abhängig von Candida Score Punktwert, CI = Konfidenzintervall

Candida Score Cutoff Wert	Inzidenzrate (%) (95 % CI)
2	5,2 (1,9 - 8,5)
3	15,3 (11,8 - 18,9)
4	32,6 (18,5 - 46,7)

Tabelle 10 Candida Score, Rate invasiver Infektionen, abhängig von Candida Score Punktwert, CI = Konfidenzintervall

In Tabelle 11 kann neben der hohen Sensitivität die geringe Spezifität eingesehen werden. Zudem sind der positiv prädiktive Wert und der negativ prädiktive Wert abgebildet.

Candida Score		invasive Pilzinfektion		Prädiktionswert
		nein	ja	
<3	Anzahl Patienten(n=)	164	9	
	Spaltenprozent	30,8%	10,6%	
	Zeilenprozent	94,8%	5,2%	NPW 94,8
≥ 3	Anzahl Patienten(n=)	368	76	
	Spaltenprozent	69,2%	89,4%	
	Zeilenprozent	82,9%	17,1%	PPW 17,1
		Spezifität 30,8%	Sensitivität 89,4%	

Tabelle 11 Candida Score nach León et al 2009 bei Greifswalder Patienten zum Sepsis Diagnosezeitpunkt, Sensitivität und Spezifität. Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten, PPW, NPW

4.3 Klinische Entscheidungshilfe (CDR) nach Ostrosky-Zeichner *et al.*

Bei n=617 Patienten wurde überprüft, ob sie die CDR erfüllten. Eine Darstellung findet sich in Tabelle 12.

CDR		invasive Pilzinfektion		Prädiktionswert
		nein	ja	
nicht erfüllt	Anzahl Patienten (n=)	432	55	
	Spaltenprozent	81,2%	64,7%	
	Zeilenprozent	88,7%	11,3%	NPW 88,7
erfüllt	Anzahl Patienten (n=)	100	30	
	Spaltenprozent	18,8%	35,3%	
	Zeilenprozent	76,9%	23,1%	PPW 23,1
		Spezifität 81,2	Sensitivität 35,3	

Tabelle 12 Klinische Entscheidungsregel (CDR) nach Ostrosky-Zeichner *et al.* 2007 bei Greifswalder Intensivpatienten zum Sepsis Diagnosezeitpunkt, Sensitivität und Spezifität, PPW und NPW

Bei Anwendung der erneuerten klinischen Entscheidungsregel von Ostrosky-Zeichner *et al.* aus dem Jahr 2011 wurde ein Unterschied von n=4 Patienten gefunden. Diese Fallzahl wirkte sich kaum auf Vorhersagegenauigkeit der CDR aus. Die Inzidenzrate invasiver Infektionen fiel geringer aus als bei der ursprünglichen CDR.

CDR neu erfüllt	Inzidenzrate (%) (95% CI)
nein	11,4 (8,5 - 14,2)
ja	22,4 (15,2 - 29,5)

Tabelle 13 CDR neu nach Ostrosky-Zeichner *et al.* 2011 bei Greifswalder Intensivpatienten zum Sepsisdiagnosezeitpunkt

4.4 neues Modell/neuer „Greifswalder Score“

Für die logistische Regressionsanalyse kamen nur Variablen in Betracht, die zum Sepsisdiagnosezeitpunkt zur Verfügung standen (siehe 3.6). Von den untersuchten Risikofaktoren (siehe 3.6) zeigten

- das Alter (klassiert in 5 Gruppen),
- der Aufnahmegrund auf die Intensivstation,
- ein abdominal chirurgischer Eingriff im Zeitraum von bis zu 7 Tagen vor Sepsisdiagnose,
- eine total parenterale Ernährung vor Sepsisdiagnose,
- eine akute oder chronische Pankreatitis,
- ein akutes Nierenversagen,
- eine metabolische Azidose,
- eine akute Kreislaufdysfunktion sowie die
- Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung

eine signifikante Korrelation mit der Höhe der invasiven Candida Infektionen.

Die Höhe des SAPS- und APACHE Scores zeigten keinen signifikanten Einfluss.

Das Patientenalter wurde gruppiert in das Modell genommen, weil die Wirkung im Hinblick auf die Zielgröße einen nichtlinearen Verlauf aufweist (siehe Abbildung 11).

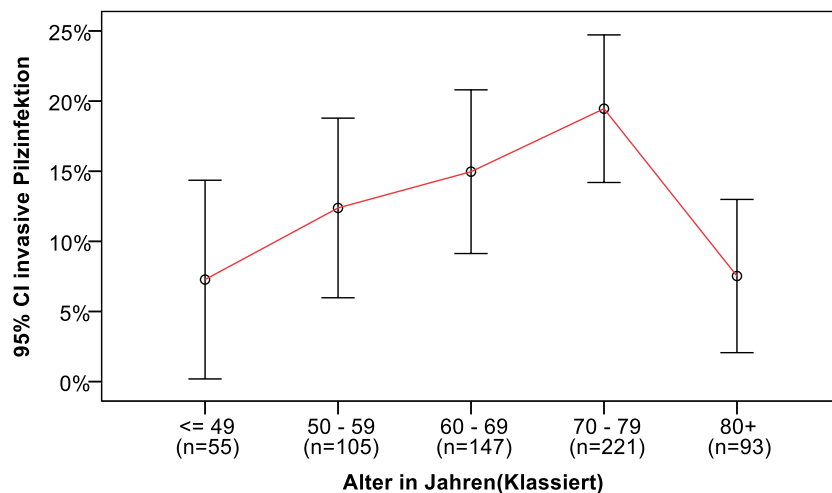


Abbildung 11 Altersgruppierung und invasive Pilzinfektion

Die Stärke des Einflusses der signifikanten Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von invasiven Infektionen ist dargestellt in Tabelle 14. Für die Erstellung eines neuen möglichen Prädiktionsmodells wurden n=4 Fälle ausgeschlossen, da diese schon bei Aufnahme auf die Intensivstation einen invasiven Pilznachweis zeigten. Die Anwendung eines Prädiktionsmodells zur Entscheidung über eine präemptive antimykotische Therapie wäre bei diesen vier Fällen hinfällig gewesen. Als Bezugswert (Referenz) in der Kategorie Alter diente ein Alter bis einschließlich 49 Jahren und in der Kategorie „Aufnahmegrund Intensivstation“ ein internistischer Aufnahmegrund, jeweils mit einem OR (odds ratio) von 1. Waren drei der vier Nebenrisikofaktoren vorhanden, ergab sich die gleiche Signifikanz wie bei vier erfüllten Nebenrisikokriterien. Bei Vorliegen aller Nebenrisikokriterien wurde maximal ein Regressionskoeffizient von 1.029 erreicht.

Risikofaktor	Regressionskoeffizient	p-Wert	odds ratio [OR]	95% Konfidenzintervall für odds ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Alter		0,031			
<= 49	Referenz		1,000		
50 - 59	0,409	0,525	1,506	0,427	5,315
60 - 69	0,785	0,197	2,193	0,666	7,228
70 - 79	1,243	0,034	3,466	1,096	10,957
80+	0,186	0,788	1,204	0,310	4,674
ITS-Aufnahmediagnose		0,046			
internistisch	Referenz		1,000		
chirurgisch, Notfall	0,881	0,050	2,412	0,998	5,830
chirurgisch, geplant	1,358	0,014	3,889	1,323	11,427
abdominalchirurgischer Eingriff	1,087	0,000	2,966	1,678	5,242
total parenterale Ernährung	1,339	0,000	3,814	1,966	7,396
Pankreatitis	1,340	0,001	3,820	1,732	8,428
Nebenrisikofaktoren	0,343	0,023	1,409	1,048	1,894
Antimykotikagabe	-0,279	0,309	0,756	0,442	1,295
Konstante	-4,836	0,000	0,008		

Tabelle 14 Neues Modell

Die Prognosegenauigkeit des neuen Modells betrug 71.3% (siehe Tabelle 15).

Vorhersage invasive Infektion durch neues Modell		invasive Pilzinfektion		Prädiktionwert
		nein	ja	
nein	Anzahl Patienten(n=)	380	25	
	Spaltenprozent	71,4%	29,4%	
	Zeilenprozent	93,8%	6,2%	NPW 93,8
ja	Anzahl Patienten(n=)	152	60	
	Spaltenprozent	28,6%	70,6%	
	Zeilenprozent	71,6%	28,3%	PPW 28,3
		Spezifität 71,4%	Sensitivität 70,6%	

Tabelle 15 Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW des neuen Modells

Aus Abbildung 12 geht hervor, dass die Vorhersagen des neuen Modells in allen Gruppen sehr nah bei dem tatsächlichen Auftreten invasiver Infektionen lagen. Die Signifikanz des Hosmer-Lemeshow Tests betrug 0.782.

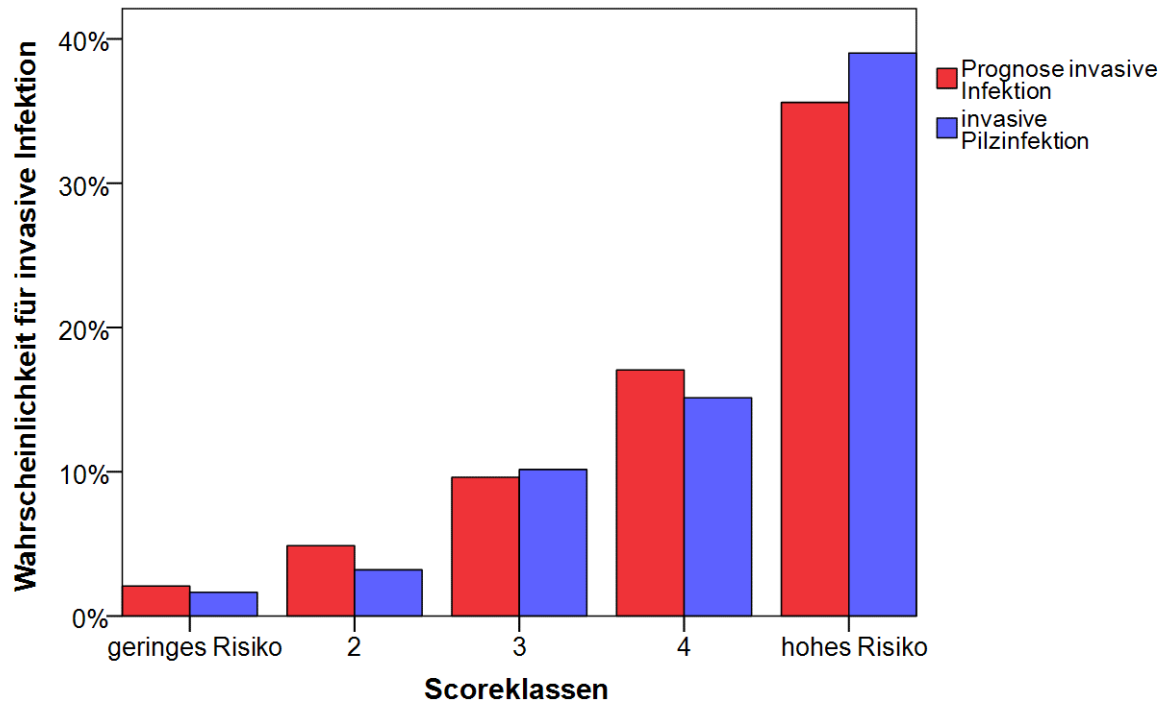


Abbildung 12 Vorausgesagte Wahrscheinlichkeit für invasive Infektionen vs. tatsächlich eingetretene invasive Infektionen, Scoreklassen stellen Perzentilgruppen dar, jede Score Klasse repräsentiert jeweils 20%

In allen Bereichen ist die Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurve des neuen Modells denen der anderen beiden Scores überlegen. Die gute Diskriminierungsfähigkeit des neuen Modells zeigt der AUC (Area under the Curve) Wert von 0.798 im 95%igen Konfidenzintervall an.

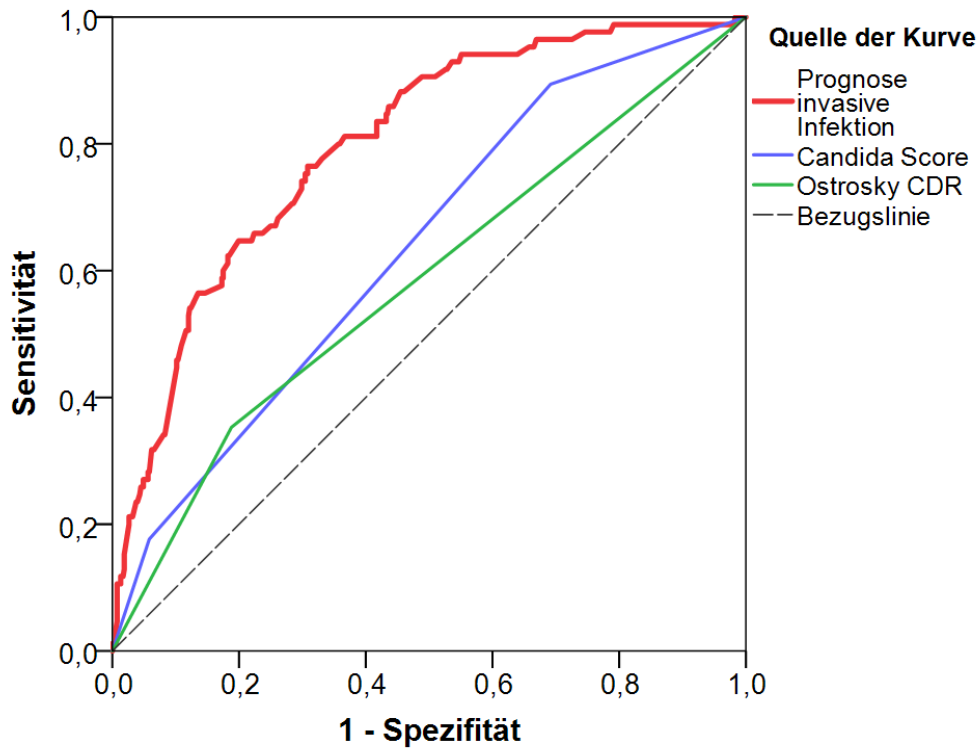


Abbildung 13 ROC-Kurven des möglichen neuen Modells (rote Linie), des Candida Scores (blaue Linie) und des Ostrosky Scores(=CDR (grüne Linie)) zur Prädiktion einer invasiven Candida Infektion, Bezugslinie gestrichelt

Der Vergleich der AUC-Werte des Candida Scores und der CDR mit dem des neuen Modells unterstreicht dessen Überlegenheit (siehe Tabelle 16).

Prädiktionsmodell	Fläche/AUC	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
neues Modell	0,798	0,750	0,847
Candida-Score nach León	0,636	0,575	0,697
CDR nach Ostrosky-Zeichner	0,582	0,514	0,651

Tabelle 16 Fläche unter der Kurve (AUC) Werte für das neue Prognosemodell, den Candida Score nach León und die CDR nach Ostrosky-Zeichner, Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5

Bei der internen Validierung mittels Aufteilung in Lern- und Validierungsstichprobe wurden durch eine Zufallsauswahl 78.4% der Fälle als Lernstichprobe verwendet. Die weggelassenen 21.6% wurden anschließend durch das Modell klassifiziert. Dabei waren noch immer 78.2% richtig klassifiziert.

Validierung der weggelassenen Fälle	Vorhergesagt		
	Nicht ausgewählte Fälle invasive Pilzinfektion		Prozentsatz der Richtigen
invasive Pilzinfektion	nein	ja	
nein	93	21	81,6
ja	8	11	57,9
Gesamtprozentsatz			78,2

Tabelle 17 Validierungsstichprobe

Auch die Bootstrap-Simulation mit 2000 Wiederholungen hat gezeigt, dass die Koeffizientenschätzungen des Modells sehr stabil sind. Die berechneten Verzerrungen sind vernachlässigbar. Die berechneten p-Werte sind nahezu identisch mit den p-Werten für das angepasste logistische Modell.

Für eine einfache Anwendbarkeit des Modells als Score im klinischen Alltag bei Sepsisdiagnosezeitpunkt, wäre eine Multiplikation der Koeffizienten mit 2,5 und anschließender Rundung denkbar.

Bei den Kategorien „Alter“ und „ITS-Aufnahmediagnose“ ist nur eine Einfachauswahl möglich. Die Anzahl der Nebenrisikofaktoren muss, je nach Vorhandensein, mit 1,0 multipliziert werden, wobei der Maximalwert nach oben durch 3,0 gedeckelt wird (bei Vorliegen von vier Nebenrisikofaktoren).

Risikofaktor	Regressionskoeffizient	Multiplikation mit 2,5	Punkte
Alter			
<= 49	0,000	0,00	0
50 - 59	0,409	1,02	1,0
60 - 69	0,785	1,96	2,0
70 - 79	1,243	3,11	3,0
80+	0,186	0,46	0,5
ITS-Aufnahmediagnose			
internistisch	0,000	0,00	0,0
chirurgisch, Notfall	0,881	2,20	2,0
chirurgisch, geplant	1,358	3,40	3,5
abdominalchirurgischer Eingriff	1,087	2,72	3,0
total parenterale Ernährung	1,339	3,35	3,5
Pankreatitis	1,340	3,35	3,5
Nebenrisikofaktoren	0,343	0,86	1,0

Tabelle 18 Mögliche Punktevergabe neues Modell

Bei Anwendung dieses Punktesystems auf die untersuchte Patientenpopulation könnte eine Einteilung in drei Risikogruppen vorgenommen werden.

Unter n=317 Patienten mit einem Wert von bis zu 6.5 Punkten waren 13 der 85 Patienten (15.3%), die an einer IC erkrankten. Die Rate invasiver Infektionen in dieser Gruppe lag bei 4.1 %. Daraus ergibt sich eine Inzidenzrate von 13.8%.

Ein Punktwert zwischen 7.0 und 9.0 (bei n=167 Patienten) fand 24.7% (21 von 85) der invasiv mit Candida infizierten Patienten. Ein mittleres Risiko kann durch die Rate invasiver Infektionen in der Höhe von 12.6% angenommen werden.

Als Hochrisikogruppe könnten Patienten mit Punktwerten > 9.0 gesehen werden. In dieser Gruppe (n=133) wurden 51 der 85 (60%) Patienten mit invasiven Infektionen gefunden. Eine 2.7-fache Erhöhung der Rate an invasiven in dieser Gruppe auf 38.3% unterstreicht deren hohes Risiko.

Durch die Vergrößerung auf die Punktevergabe verliert das Modell nicht an Diskriminationskraft (siehe Tabelle 19 und Abbildung 14).

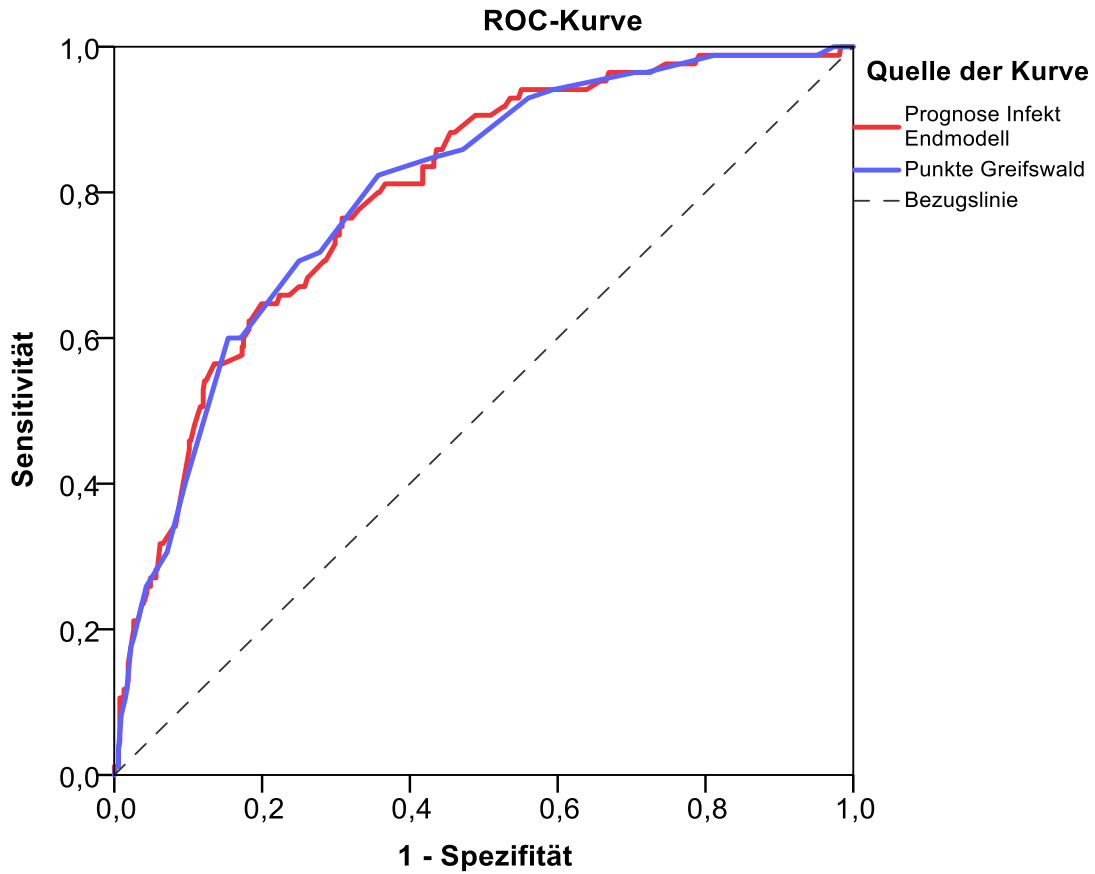


Abbildung 14 ROC Kurve Vergleich Prognose neues Modell und Prognose neues Modell mit Punktevergabe

Prädiktionsmodell	Fläche/AUC	asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
Prognose IC Endmodell	0,798	0,749	0,846
Prognose IC mit Punktevergabe	0,798	0,75	0,847

Tabelle 19 AUC Werte Vergleich Prognose neues Modell und Prognose neues Modell mit Punktevergabe

Abbildung 15 zeigt eine mögliche therapeutische Konsequenz bei Punktevergabe durch das neue Modell. Eine Zunahme der Wahrscheinlichkeit für invasive Pilzinfektionen steigt mit zunehmendem Punktwert.

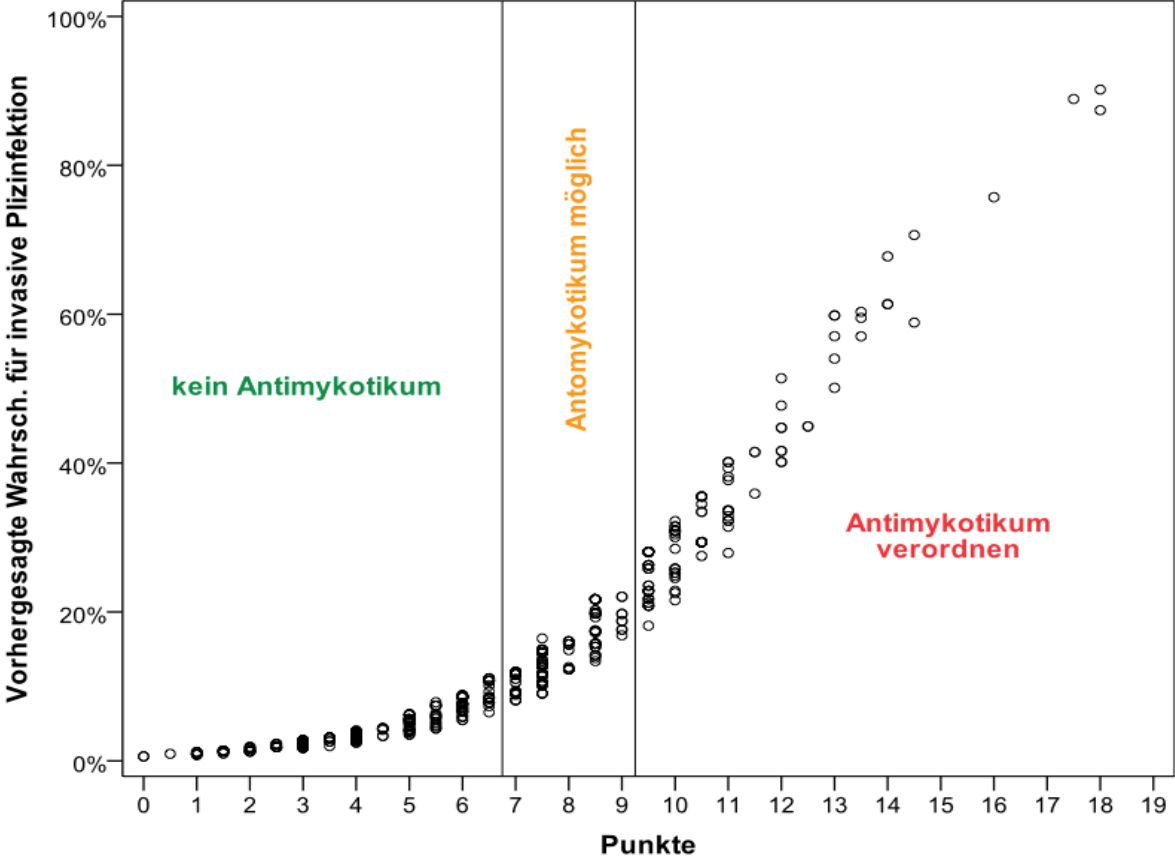


Abbildung 15 mögliche therapeutische Konsequenz des erreichten Punktwertes (neues Modell)

4.5 Antimykotische Therapie

Über die Hälfte (59.7%) der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock erhielten während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation kein Antimykotikum.

65.6% der Patienten mit Antimykotikagabe (165/250) bekamen ein Antimykotikum.

34.4% (86/250) der antimykotisch Behandelten wurden mit mindestens zwei Antimykotika therapiert.

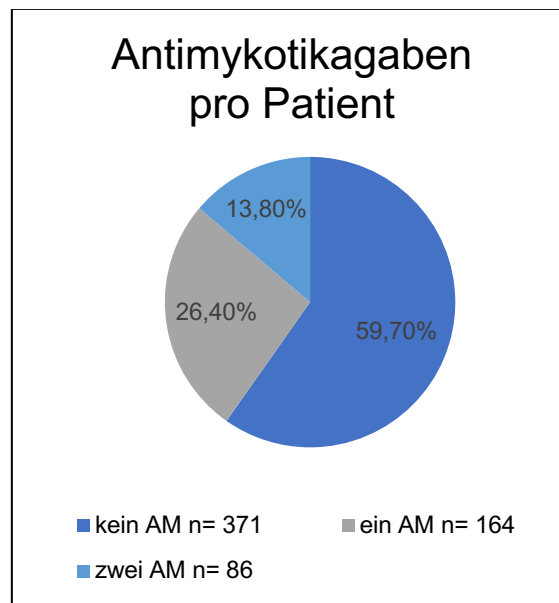


Abbildung 16 Antimykotikagaben (=AM) pro Patient, relative und absolute Häufigkeiten

War Fluconazol Erstlinientherapeutikum (n=36) erfolgte am häufigsten ein Wechsel auf Anidulafungin (n=16; 44.4%) und Caspofungin (n=12; 33.3%).

In n=31 Fällen wo Anidulafungin als erstes Antimykotikum gegeben wurde und im Anschluss eine weitere antimykotische Therapie erfolgte, bestand diese in n=19 (61.3%) Fällen aus Fluconazol.

Die Abbildung 17 zeigt den Zusammenhang der ersten Antimykotikagabe mit dem Zeitpunkt des ersten positiven Pilznachweises aus einem sterilen Kompartiment.

Bei 54.9% der Patienten wurde weder ein Antimykotikum gegeben, noch lag ein Pilznachweis aus einem sterilen Kompartiment vorlag.

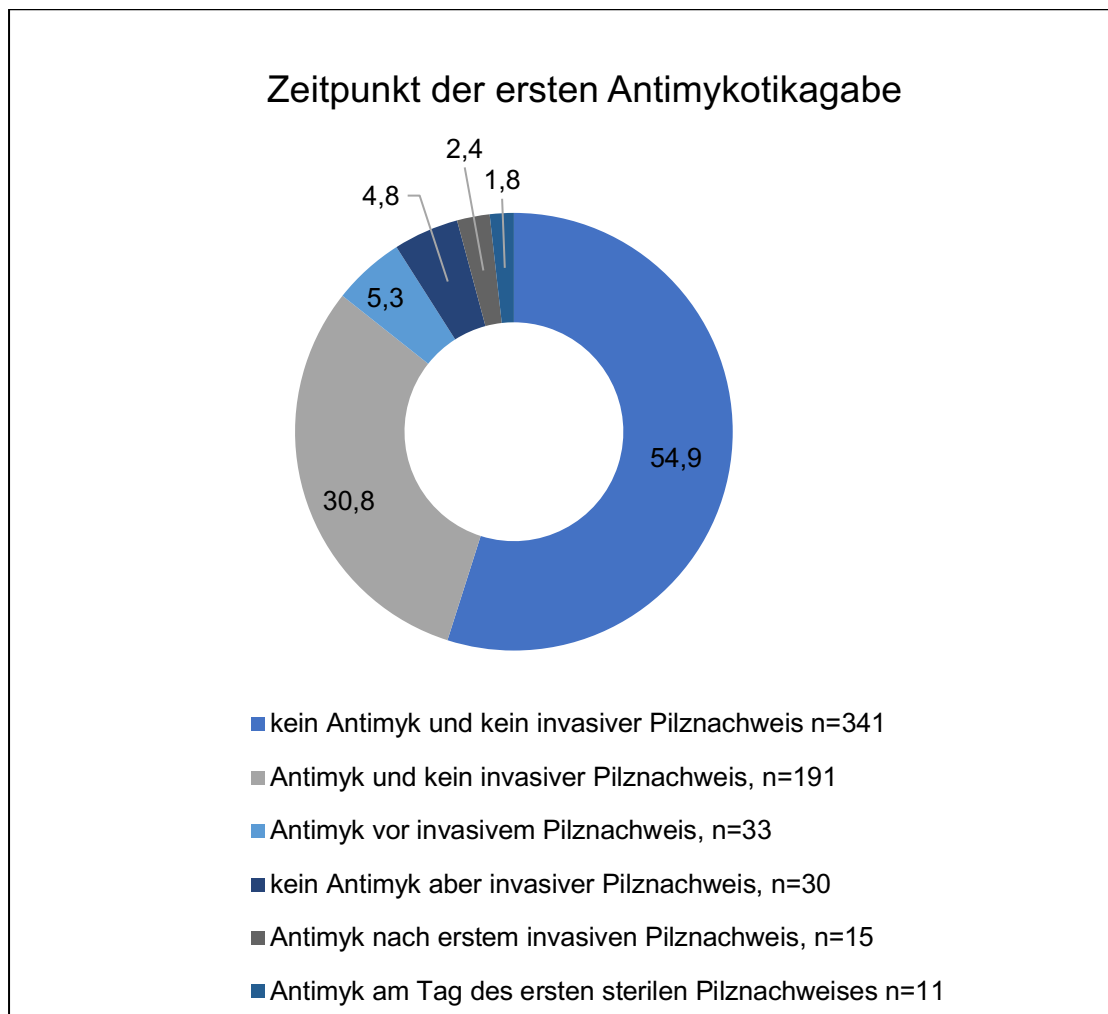


Abbildung 17 Zusammenhang invasiver Pilznachweise und erste Antimykotikagabe, Antimyk=Antimykotikum, Angabe der relativen Häufigkeiten

In 30% (n=191) der Fälle wurde ein Antimykotikum gegeben, jedoch lag zu keinem Zeitpunkt ein invasiver Infektionsnachweis vor. Von diesen n=191 Patienten, die, ohne jemals einen invasiven Nachweis gehabt zu haben, behandelt wurden, erfolgte das Absetzen des ersten Antimykotikums bei n=142 Patienten nach durchschnittlich 4,5 Tagen. Bei n=49 Patienten fand die Gabe eines zweiten Antimykotikums statt, welche durchschnittlich über eine Dauer von 14 Tagen durchgeführt wurde.

4.8% (30 von 621) aller Patienten wurden trotz Vorliegen eines invasiven Candida Nachweises nicht antimykotisch behandelt. Hierbei erfolgte der invasive Infektionsnachweis bei n=24 Patienten aus abdominellen Proben, bei n=3 Patienten aus dem Blut, und bei jeweils einem Patienten im Respirationstrakt, ZNS und an den Extremitäten.

In 5.3 % (33 von 621) aller Patienten wurde ein Antimykotikum gegeben und trotzdem konnte im Verlauf des Aufenthaltes eine invasive Infektion festgestellt werden. Hierbei lag ein invasiver Infektionsnachweis in n=19 (57.6%) Fällen ein bis drei Tage nach Beginn der ersten Antimykotikagabe vor. In 6 von 33 Fällen (18.2%) erfolgte der erste invasive Pilznachweis nach Beendigung der antimykotischen Therapie (5/6 Zweifachtherapie).

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurden retrospektiv zwei Prädiktionsscores für invasive Candida Infektionen auf nicht neutropene hauptsächlich chirurgische Sepsispatienten zum Sepsisdiagnosezeitpunkt angewendet. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen Ergebnis des Scores und dem Vorliegen einer invasiven Candida Infektion. Dazu wurden früh und leicht zugängliche klinische, basisepidemiologische und anamnestische Faktoren analysiert.

Ziel war es, die Übertragbarkeit des Candida Scores und der klinischen Entscheidungsregel (Ostrosky-Zeichner *et al.*) auf das Patientenkollektiv zum Sepsiszeitpunkt zu bewerten. Zudem sollten Risikofaktoren identifiziert werden, die eine frühzeitige Verdachtsdiagnose einer invasiven Candidiasis unterstützen.

Da eine frühestmögliche antimykotische Therapie das Outcome von Sepsispatienten beeinflusst [57], wäre eine Entscheidungshilfe mittels Prädiktionsscore für Candida Infektionen zum Sepsisdiagnosezeitpunkt hilfreich. Eine Entscheidung über die Einleitung einer empirischen antimykotischen Therapie zu diesem Zeitpunkt könnte damit präzisiert, erleichtert und beschleunigt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass keine der beiden ausgewählten Strategien zur Risikoprädiktion ausreichend gut war, um damit eine Entscheidung über die Einleitung oder Ablehnung einer empirischen antimykotischen Therapie zum Sepsisdiagnosezeitpunkt zu rechtfertigen. Aus den als signifikant identifizierten Risikofaktoren wurde ein neues Prädiktionsmodell erstellt. Dieses kombiniert fünf Haupt- und vier Nebenrisikofaktoren. Das neue Modell zeigte im untersuchten Patientengut höhere AUC-Werte als der Candida Score und die klinische Entscheidungsregel von Ostrosky-Zeichner *et al.*

Die Erhebung des Risikos zum Sepsisdiagnosezeitpunkt sowie die Entwicklung des neuen Modells ermöglichten einen Erkenntnisgewinn zum Management von Sepsispatienten. Vorteilhaft am erstellten Modell ist die Unabhängigkeit von mikrobiologischen Latenzzeiten und eine klinisch gut umsetzbare Identifikation von Risikopatienten, sofort zum Zeitpunkt der Sepsisdiagnose. Nach meiner Kenntnis kann somit erstmals anhand eines Scores die Frage beantwortet werden, ob die primär kalkulierte Antibiotikatherapie um eine empirische antimykotische Therapie ergänzt werden sollte.

Mit diesem Wissen könnte eine zeitnahe und einfache Risikoprädiktion ermöglicht, den diagnostischen Unsicherheiten begegnet und die bedenkliche Therapieverzögerung [57, 85] verhindert werden.

Das neue Modell könnte zur Detektion von Patienten mit hohem Risiko für invasive Candida Infektionen zum Sepsiszeitpunkt nützlich sein, jedoch bedarf es dazu weiterer Untersuchungen. Als Limitation dieser Arbeit sind verschiedene Faktoren erwähnenswert. Besonders das monozentrische, retrospektive Studiendesign mit geringer Fallzahl ermöglicht nur eine eingeschränkte Aussagefähigkeit der Ergebnisse.

Die Überprüfung des neu erstellten Modells erfolgte mittels Bootstrapmethode, welche auf einer Zufallsauswahl aus der Ursprungstichprobe basiert. Um die Übertragbarkeit der gefundenen Ergebnisse zu überprüfen ist die Anwendung bei einer unabhängigen Testgruppe notwendig.

Zudem beruht das neue Modell auf der Annahme, dass intraabdominelle Nachweise von Candida die Diagnose einer invasiven Candidiasis entsprechen. Die Definition einer intraabdominellen Candidiasis ist nicht gleichzusetzen mit der einer Candidämie, welche bei Vorliegen eines positiven Nachweises aus einer Blutkultur als gesichert gilt. Der „Goldstandard“ für die Diagnose invasive intraabdominelle Candidiasis ist das kulturelle Wachstum in einer intraoperativ abgenommenen Probe, oder einer nicht länger als 24 h liegenden Drainage [12, 86].

Die Entscheidung, ob es sich um eine Kolonisation oder Infektion handelt, ist bisher sehr schwierig und oftmals subjektiv. Retrospektiv kann im untersuchten Patientengut, bedingt durch die große Anzahl der abdominal chirurgischen Operationen in der Woche vor Sepsisdiagnose, nicht sicher zwischen postoperativer Kolonisation und Infektion bei septischen Patienten unterschieden werden. Auch prospektiv ist diese Entscheidung schwer zu standardisieren. Methodisch könnte dieses Problem zukünftig gelöst werden, in dem verschiedene Experten die Fälle unabhängig voneinander beurteilen. Durch die Art der Definition einer intraabdominellen Candida Infektion wie oben beschrieben, ist von einem bedeutenden Einfluss auf die gefundenen Ergebnisse, die Bewertung der bestehenden Scores und das neue Modell auszugehen. Die vergleichsweise höhere Prävalenz invasiver Infektionen wirkt sich auf die Höhe des positiven und negativen prädiktiven Wertes aus.

Um mit mehr Sicherheit Risikofaktoren für die Vorhersage einer invasiven Candida-Infektion zum Sepsisdiagnosezeitpunkt bei chirurgischen nicht neutropenen Patienten definieren zu können, sollte die Fragestellung in einer randomisierten kontrollierten prospektiven Studie untersucht werden. Realisiert werden könnte das nach Überprüfung des Scores an einer unabhängigen Testgruppe durch die Einteilung in zwei Gruppen. Die erste Gruppe könnte so wie bisher behandelt werden und in der zweiten Gruppe könnten Patienten je nach Punktwertergebnis antimykotisch behandelt werden. Als Endpunkte wären zum einen der Nachweis einer invasiven Candida-Infektion und zum anderen die Letalität denkbar. Dieses Vorgehen müsste vorher jedoch ethisch hinterfragt werden.

Dennoch liegen hiermit erstmalig Ergebnisse zum Risiko für erwachsene chirurgische (nicht neutropene) Intensivpatienten unmittelbar zum Sepsiszeitpunkt vor. Bisher erstellte Prädiktionsstrategien richten sich nicht an diese spezielle Patientengruppe zu diesem therapeutisch relevanten Zeitpunkt. León *et al.* und Ostrosky-Zeichner *et al.* begannen ihre Untersuchungen erst am vierten bzw. siebten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation. Beide untersuchten ein gemischt internistisch-chirurgisches Patientengut (Ostrosky-Z.: keine genauere Angabe über die Verteilung von chirurgischen und internistischen Patienten, León 2009 Anteil internistischer Patienten 48.7% (vs. 26.9% Greifswald)). Paphitou *et al.* untersuchten zwar chirurgische Intensivpatienten, allerdings auch erst ab dem 4. Tag ihres Aufenthaltes. Die Begründer des Kolonisationsindex Pittet *et al.* analysierten chirurgische und neonatale Intensivpatienten. Eine Mindestaufenthaltsdauer wird nicht angegeben, jedoch das Vorhandensein eines mikrobiologischen Ergebnisses.

Aus der Studie von Kumar *et al.* 2006 ist bekannt, dass schon eine einstündige Therapieverzögerung das Outcome erheblich verschlechtert. Daher ist es sinnvoll, bereits zum Sepsisdiagnosezeitpunkt das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer empirischen antimykotischen Therapie zu evaluieren.

5.1 Allgemeine Charakteristika

Die ausgewählte Stichprobe entspricht in Häufigkeit und Verteilung einer klassischen Sepsis-Intensivpopulation, wie sie in vielen anderen Sepsis-Studien beschrieben wird. Sowohl das Alter, der höhere Männeranteil, die verlängerten ITS- und KKH-Aufenthalte, als auch die Candida Speziesverteilungen zeigten sich übereinstimmend mit Angaben aus aktueller Literatur.

In Deutschland wird die Sterblichkeit bei Patienten mit schwerer Sepsis und/oder septischem Schock im Krankenhaus mit 40.4% - 45.5% und auf der Intensivstation mit 34.4% angegeben [63, 87]. Im Vergleich war sowohl die Krankenhaus-, als auch die intensivstationäre Letalität aller Patienten mit septischen Schock oder schwerer Sepsis in der vorliegenden Arbeit etwas geringer.

Die Krankensterblichkeit betrug 34.3% vs. 38.2% bei Patienten, die zusätzlich an einer invasiven Candida Infektion litten. Die gesamte ITS-Letalität lag bei 27.2%, während sie bei Patienten mit invasiven Pilzinfektionen bei 31.5% lag. Im Vergleich mit rezenten Studienergebnissen fiel die Sterblichkeit auch bei Candida Beteiligung in dieser Untersuchung gering aus. In Studien wird eine Zunahme der Sterblichkeit auf bis zu 70% bei Vorliegen einer invasiven Candida Infektion beschrieben [3–11].

Patienten mit invasiven Candida Infektionen verweilten im Median 11 Tage länger auf der Intensivstation und 18 Tage länger im Krankenhaus, als Patienten ohne Pilznachweis oder mit unifokaler Besiedlung. Eine Verlängerung des Aufenthaltes von 10–20 Tagen beim Vorliegen invasiver Candida Infektionen ist ein beschriebenes Problem [67–69, 88–90].

Neben einer geringen Inzidenz gefundener Candidämien und einer abweichenden Inzidenz intraabdomineller Candida Infektionen sind die Ergebnisse bezüglich angegebener Candida Speziesverteilungen mit Angaben aus aktuellen Literaturstellen vergleichbar. Am häufigsten erfolgte der Nachweis von *C. albicans*, gefolgt von *C. glabrata* und *C. tropicalis* [48].

Die Inzidenz invasiver Candida Infektionen (13.7%) entspricht in etwa dem Ergebnis der Studienpopulation aus der EPIC II Studie (17%) [25]. Eine bessere Vergleichbarkeit, durch das Vorliegen eines septischen Schocks bei Intensivpatienten, ist mit den kanadischen Ergebnissen von Kumar *et al.* gegeben. Der Anteil von Candida Spezies Nachweisen betrug hier 10 % [31].

Engel *et al.* fanden 17.8% bewiesene Pilzinfektionen bei Intensivpatienten in Deutschland [91]. Bei der Bewertung des Vergleichs sollte bedacht werden, dass in den angegebenen Vergleichspopulationen internistisch-chirurgische Intensivpatienten untersucht wurden.

Klingspor *et al.* untersuchten in der prospektiven multizentrischen European Confederation of Medical Mycology (ECCM) Beobachtungsstudie europäische chirurgische Intensivpatienten mit invasiven Candida Infektionen. Die ECCM Studie fand eine mediane Rate von 9 Candidämien pro 1000 Aufnahmen chirurgischer Intensivpatienten. Bei 81.8% der invasiv mit Candida infizierten Patienten wurde eine isolierte Candidämie nachgewiesen. 16.2% zeigten eine Candidämie und zusätzlich eine Gewebeeinfektion mit Candida (Verteilung: Peritonealflüssigkeit n=46, abdominelle Abszesse n=42, Pleura n=8, Biopsien n=7, tiefe Wunden n=6, Liquor n=4, Galle n=3, andere sterile Körperflüssigkeiten n=10). In 2% erfolgte ausschließlich der Nachweis einer IC ohne simultan nachweisbare Candidämie [92].

5.2 Intraabdominelle Candida Infektionen (IAC)

In der vorliegenden Arbeit konnten mehr invasive intraabdominelle Candida Infektionen als Candidämien detektiert werden. Intraabdominelle Candida Infektionen machten hier einen Anteil von 66.3% unter allen invasiv infizierten Patienten aus [19.1% Candidämie (17/89), 66.3% intraabdominelle Candida Infektion (59/89), 5.6% simultan Candidämie/intraabdominelle Candida Infektion (5/89)].

Da Candida Spezies Kommensale der Normalflora des Darms sind, können positive Nachweise sowohl als Zeichen einer Kolonisation (durch intraoperative Eröffnung des Darmlumens) als auch einer Infektion gedeutet werden. Weiterhin können Candida Spezies Ursache für die Notwendigkeit einer Operation oder Folge der Operation mit Eröffnung des Darmlumens sein [93, 94].

Analog zu dem Vorgehen von Leon *et al.* wurden alle intraabdominell abgenommenen Proben mit Pilznachweis, sofern die in Kapitel 3.5.4 genannten Bedingungen erfüllt waren, als aus einem sterilen Kompartiment kommend und somit als invasive Pilzinfektion gewertet. Damit entspricht die Definition auch den diagnostischen Kriterien der EORTC/MSG [21]. Das gleichzeitige Bestehen einer schweren Sepsis oder septischen Schocks bestärkte die Entscheidung der Wertung als invasive Infektion [93].

Bekannt ist, dass *Candida* Peritonitiden bei chirurgischen Intensivpatienten häufig sind. Sie repräsentieren bis zu 70% der *Candida*-Infektionen [66, 92, 95, 96].

Jedoch sind die Daten zu invasiven intraabdominellen *Candida* Infektionen (besonders bei Intensivpatienten) rar. Mehrere Studien zu Risikofaktoren definieren als Endpunkt den Nachweis von *Candida* Spezies im Blut [6, 97–99].

In wenigen anderen Studien wurden ebenfalls mehr IAC als Candidämien gefunden. In der prospektiven nicht interventionellen AmarCand Studie hatten 93 von 271 ITS-Patienten eine *Candida* Peritonitis. Gleichzeitig bestand bei 26 Patienten eine Candidämie [100]. Aguilar *et al.* stellten mehr invasive intraabdominelle *Candida* Infektionen als Candidämien fest [101]. Sie untersuchten monozentrisch chirurgische Intensivpatienten in Spanien. Vergidis *et al.* konnten 163 Patienten mit IAC (davon 30 mit septischem Schock) und 161 mit Candidämie identifizieren. In ihrer retrospektiven Studie wurden erwachsene Patienten am University of Pittsburgh Medical Center-Presbyterian University untersucht (586 internistisch-chirurgische Betten, 156 ICU Betten) [59].

Möglich ist, dass ein Großteil der Patienten trotz positiven *Candida* Nachweises in einem abdominalen Abstrich keine positiven Blutkulturergebnisse zeigte. Invasive intraabdominelle *Candida* Infektionen können mit negativen Blutkulturen bei Patienten nach komplizierten abdominalchirurgischen Eingriffen assoziiert sein [12, 57, 102].

Problematisch ist das begrenzte Wissen zu intraabdominellen invasiven *Candida* Infektionen [103, 104].

Bassetti *et al.* entwickelten in einem multidisziplinären Expertengremium Empfehlungen zu der Diagnose und Therapie von intraabdominellen Candida Infektionen. Empfohlen wird, Drainagesekrete nicht für die Diagnose einer invasiven Infektion zu verwenden. Außerdem sollte eine empirische Therapie bei kritisch kranken Patienten mit vermuteter intraabdomineller Infektion und mindestens einem Risikofaktor erwogen werden [105].

Aus Deutschland liegen momentan keine epidemiologischen Daten zu intraabdominellen invasiven Candida Infektionen vor.

5.3 Relevante Risikofaktoren

Das neu erstellte Modell liefert erstmalig wichtige Erkenntnisse über relevante Risikofaktoren für invasive Candida Infektionen zum Sepsiszeitpunkt bei nicht neutropenen chirurgischen Intensivpatienten. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass eine unabhängige Validierung bekannter Risikoprädiktionsstrategien essenziell für das ausgewählte Patientenkollektiv ist. Bisherige Vorhersagemodelle sind durch heterogene Studiendesigns, Definitionen der Endpunkte und Risikofaktoren, sowie Patientenkollektive auf andere Patientengruppen nur bedingt übertragbar.

Die fünf Hauptrisikofaktoren

1. Abdominalchirurgie
2. Aufnahmeart chirurgisch-geplant
3. Total parenterale Ernährung
4. Pankreatitis
5. Alter (70-75 Jahre)

und vier Nebenrisikofaktoren (metabolische Azidose, akutes Nierenversagen, akutes Kreislaufversagen und mechanischen Beatmung) wurden identifiziert.

Entscheidender Unterschied zu dem Vorgehen der ausgewählten Prädiktionsmodelle (Candida Score und CDR) ist der Zeitpunkt der Erfassung der Risikofaktoren. In der vorliegenden Untersuchung war das zu ermittelnde Risiko nicht neutropener chirurgischer Intensivpatienten zum Sepsisdiagnosezeitpunkt von Interesse.

León *et al.* und Ostrosky-Zeichner *et al.* begannen ihre Untersuchungen erst am vierten bzw. siebten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation.

Neben der kausalen Behandlung (durch operative Sanierung des Infektfokus), stellen die wichtigsten bekannten Risikofaktoren für invasive Pilzinfektionen

- Total parenterale Ernährung
- Antibiotische Breitspektrumtherapie
- Zentraler Venenkatheter
- Hämodialyse/-filtration und
- Invasive Beatmung

zugleich essenzielle supportive Behandlungsmöglichkeiten intensivpflichtiger Sepsispatienten dar. Durch den gewählten Untersuchungszeitpunkt der Sepsisdiagnosestellung werden supportive therapeutische Maßnahmen nicht mit abgebildet. Häufig sind diese erst nach dem Sepsisdiagnosezeitpunkt notwendig. In 69.4% der Fälle erfolgte die Sepsisdiagnose am Tag der Aufnahme auf die Intensivstation. Im weiteren Verlauf des Aufenthaltes auf der Intensivstation scheinen die existierenden Scores besser geeignet, da sie den Einfluss dieser Risikofaktoren miteinfassen.

Eine Erhebung der Risikofaktoren und deren Auswirkungen analog zu León/Ostrosky-Zeichner *et al.* erst ab Tag vier oder später, hätte den unmittelbaren zeitlichen Bezug zur Sepsisdiagnose hinfällig gemacht und wäre dem Wunsch nach einer schnellen Therapieentscheidung zum Sepsisdiagnosezeitpunkt nicht gerecht geworden.

Ein invasiver Infektionsnachweis erfolgte im Median 6 Tage nach Sepsisdiagnosestellung. Damit bewegte sich diese Ergebnisse in der bekannten Zeitspanne von 7-10 Tagen [23]. Eine Erfassung ab Tag 4 oder 7 hätte möglicherweise zum Ausschluss zahlreicher IC Patienten geführt. Folglich könnte ein präzises Risiko-Scoring zum Sepsisdiagnosezeitpunkt mit therapeutischer Konsequenz die Rate invasiver Candida Infektionen erfolgreich senken.

Eine Risikoeinschätzung bereits zu Beginn der Erkrankung ist jetzt möglich; genau zu dem Zeitpunkt, wenn die Entscheidung über eine schnelle antimykotische Therapie gefragt ist. Therapieverzögerungen gehen mit einer erhöhten Sterblichkeit einher [9, 57].

Kumar *et al.* zeigten 2006, dass eine effektive antimikrobielle Therapie in der ersten Stunde nach Beginn der Hypotension bei septischem Schock mit einer Überlebensrate von 79.9% assoziiert war. Über einen Zeitraum von 15 Jahren wurden retrospektiv Daten von 2731 erwachsenen Patienten mit septischem Schock untersucht. Davon erhielten 2154 Patienten eine effektive antimikrobielle Therapie nach Beginn der Hypotension. Innerhalb der ersten 6 Stunden nach Beginn der Hypotension verringerte sich das Überleben mit jeder Stunde Verzögerung um 7.6%. Erfolgte die antimikrobielle Therapie erst in der sechsten Stunde nach Beginn der Hypotension betrug die Überlebensrate lediglich 42% (vgl. 82.7% bei effektiver antimikrobieller Therapie in der ersten halben Stunde) [106].

5.3.1 Abdominalchirurgie

Zum Zeitpunkt der Sepsisdiagnose zeigte sich insbesondere ein abdominal chirurgischer Eingriff als bedeutender Risikofaktor im Zeitraum von bis zu einer Woche bis zum Sepsisdiagnosezeitpunkt.

Die Abdominalchirurgie ist als relevanter Risikofaktor für invasive Candida Infektionen bekannt. [101, 104, 107]

Carneiro *et al.* begründen das erhöhte Risiko für Candida Peritonitiden nach abdominal chirurgischen Maßnahmen durch mehrere Faktoren:

1. Direkte Unterbrechungen der natürlichen Barriere einer intakten Darmschleimhaut/Kontinuität
2. Direkte intraabdominelle Kontamination bei abdominal chirurgischen Eingriffen
3. Notwendigkeit intravasaler Katheter, Dauerkatheter, chirurgischer Drainagen
4. Notwendigkeit einer postoperativen Ruhigstellung der enteralen Ernährung mit der Folge einer total parenteralen Ernährung, welche mit einer Zottenatrophie einhergeht und Translokation von Bakterien und Pilzen nach intraluminal fördert
5. Entwicklung eines hämorrhagischen Schocks, welcher zu Darmischämien durch Minderperfusion und damit zur Unterversorgung führt (diese wiederum fördert die bakterielle und fungale Translokation der Erreger in die Peritonealhöhle) [104].

Bei Ostrosky-Zeichner *et al.* erhielten 134 (4.7%) Patienten einen abdominal chirurgischen Eingriff im Zeitraum von einer Woche vor ITS-Aufnahme. Die Infektionsrate invasiver Candida Infektionen erhöhte sich von 2.9% ohne Vorhandensein des Risikofaktors Abdominalchirurgie auf 6.9% mit eben jenem Risikofaktor signifikant ($p < 0.0001$).

In der CDR (Ostrosky-Zeichner *et al.*) wurde dennoch nicht die Abdominalchirurgie berücksichtigt, sondern generell ein chirurgischer Eingriff im Zeitraum -7 bis 0 Tage vor ITS-Aufnahme. Dieser wurde bei 262 (9.2%) der Patienten durchgeführt und erhöhte die Infektionsrate auf 4.6% (vgl. 2.9% ohne, $p = 0.1309$).

Aus der Arbeit von Leon *et al.* 2006 gehen keine genauen Angaben bezüglich eines abdominal chirurgischen oder anderen chirurgischen Eingriffs hervor. 51 (52.6%) der Patienten mit invasiven Infektionen ($n = 97$) wurden mit ITS-Aufnahmediagnose „chirurgisch“ registriert. In der Studienpopulation von Leon *et al.* 2009 wurden sowohl abdominal chirurgische Eingriffe ($p < 0.001$), als auch die Anzahl der chirurgischen Eingriffe ($p < 0.001$) und das Auftreten sekundärer Peritonitiden ($p < 0.001$) signifikant häufiger bei IC-Patienten beobachtet. 60.3 % der Patienten mit invasiver Candidiasis wurden bei Leon *et al.* 2009 mit einer chirurgischen Aufnahmediagnose auf die ITS verlegt.

In der Literatur wird auch ein erhöhtes Risiko durch gastrointestinale Perforationen beschrieben. Dupont *et al.* identifizierten eine Perforation im oberen Gastrointestinaltrakt als einen von vier Risikofaktoren für das Entstehen einer Candida Peritonitis bei chirurgischen Intensivpatienten [108].

Bassetti *et al.* untersuchten retrospektiv multizentrisch chirurgische, internistische und Intensivpatienten mit intraabdomineller Candidiasis. Die häufigsten chirurgischen Risikofaktoren für intraabdominelle Candida Infektionen waren Revisionsoperationen und Perforationen im oberen Gastrointestinaltrakt [109].

Bei dem Greifswalder Patientengut wurde nicht explizit das Vorhandensein einer gastrointestinalen Perforation untersucht. Die genauere Aufschlüsselung der Operationslokalisation bei abdominal chirurgischen Operationen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes. Auch zeigte sich kein erhöhtes Risiko für invasive Candida Infektionen bei chirurgischen Notfalleingriffen. Vermutlich würden Patienten mit gastrointestinalen Perforationen als „chirurgischer Notfall“ aufgenommen werden.

5.3.2 Aufnahmeart chirurgisch-geplant

Für Greifswalder Intensivpatienten zeigte sich die Aufnahmeart chirurgisch-geplant als relevanter Risikofaktor. Hierbei wurde unterschieden zwischen den Gruppen internistisch, chirurgisch-geplant und chirurgischer Notfall. In beiden Untersuchungen von Leon *et al.* 2006/2009 zeigte sich eine chirurgische Aufnahmeart ebenfalls signifikant häufiger bei Patienten, die eine invasive Candidiasis entwickelten. Patienten wurden in die Kategorien internistisch, chirurgisch und traumatologisch eingeordnet. Auch Jordá-Marcos *et al.* konnten einen elektiven chirurgischen Eingriff als Risikofaktor für eine Candidämie identifizieren [98].

Aus dem Review Artikel zu Risikofaktoren für invasive Pilzinfektionen von Muskett *et al.* geht hervor, dass „Chirurgie“ der am häufigsten festgestellte Risikofaktor für invasive Candida Infektionen ist [71]. Blumberg *et al.* fanden bei chirurgischen Intensivpatienten heraus, dass die Risikofaktoren vorausgegangener chirurgischer Eingriff (sowie bei Operierten auch ein trillumiger Katheter), akutes Nierenversagen und total parenterale Ernährung das Risiko für eine Blutstrominfektion mit Candida Spezies erhöhten [97]. Chow *et al.* zeigten in ihrer durchgeführten Fall-Kontroll-Studie, dass ein gastrointestinaler Eingriff, ein großer chirurgischer Eingriff vor ITS Aufnahme und während des ITS-Aufenthaltes das Risiko für IC erhöhten. Eine IC wurde hierbei durch mindestens eine positive Blutkultur mit Candida Spezies definiert. [107]

5.3.3 Total parenterale Ernährung

Neben der Chirurgie ist eine total parenterale Ernährung in der durchgeführten Untersuchung und in mehreren Studien als relevanter Risikofaktor identifiziert worden [67–69, 97–99, 107].

Im untersuchten Patientengut zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer TPN vor Sepsisdiagnose und dem Entstehen einer IC. Pathophysiologisch wird vermutet, dass eine TPN an einer verminderter IgA-Sekretion beteiligt sein könnte, welche die endogene Ausbreitung von Candida nach peritoneal fördere [104].

Candidämien waren in einer italienischen Fall-Kontroll-Studie assoziiert mit der Dauer einer totalen und peripheren parenteralen Ernährung, einem ZVK und einer Glykopeptidantibiotikagabe [99].

In einer retrospektiven Studie, die 327 chirurgische Intensivpatienten mit einem mindestens viertägigen Aufenthalt umfasste, war die Kombination der Risikofaktoren TPN, Diabetes mellitus, Beginn einer Hämodialyse und Breitspektrumantibiotikagabe mit einer Rate invasiver Candida Infektionen von 16.1% vs. 5.1% ohne die vorhandenen Risikofaktoren assoziiert ($p=0.001$). 52% der Patienten erfüllten diese Bedingungen und 78% der Patienten, die eine IC entwickelten, konnten damit identifiziert werden [70].

Sowohl Ostrosky-Zeichner *et al.* als auch Leon *et al.* 2006/2009 konnten einen signifikanten Zusammenhang einer total parenteralen Ernährung und dem Auftreten invasiver Candida Infektionen feststellen.

5.3.4 Pankreatitis

In der logistischen Regressionsanalyse zeigten sich die höchsten Regressionskoeffizienten bei einer TPN, einem chirurgisch geplanten Eingriff, sowie bei Vorhandensein einer Pankreatitis.

Das Vorliegen einer Pankreatitis, stellte sich in der vorliegenden Datenanalyse als relevanter Risikofaktor heraus. Hierbei wurden akute und chronische Verlaufsformen zusammengefasst. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Pankreatitis und dem Entstehen einer IC.

In der CDR nach Ostrosky-Zeichner *et al.* wird eine Pankreatitis als Nebenrisikofaktor aufgeführt. Hierbei wird nicht genauer definiert, welche Verlaufsform (akut/chronisch) vorliegen soll, um den Nebenrisikofaktor als erfüllt zu werten. Leon *et al.* machen 2006/2009 keine Angabe zum Vorliegen einer Pankreatitis.

Mehrere Untersuchungen zeigten den Zusammenhang von akuten Pankreatitiden, intraabdominellen Candida Nachweisen und einer erhöhten Sterblichkeit [86, 110–113].

5.3.5 Alter (70-75 Jahre)

Im Zusammenhang von Alter und invasiven Pilzinfektionen fiel auf, dass die Rate invasiver Candida Infektionen stetig zunahm, bis zu einem Alter von 75 Jahren. Es zeigte sich, dass IC-Patienten im Median 2 Jahre älter (71 Jahre) als nicht/unifokal besiedelten Patienten (69 Jahre) waren, jedoch nicht signifikant. Eine differenzierte Analyse der Risikofaktoren bezogen auf die Altersgruppen ergab keine plausible Erklärung für diese Abweichung.

Zwischen den verschiedenen Patientengruppen zeigten sich bei Leon *et al.* (2006 und 2009) keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters.

Klingspor *et al.* identifizierten ein Alter >60 als Risikofaktor für invasive Candida Infektionen bei chirurgischen Patienten [92].

Ostrosky-Zeichner *et al.* stellten fest, dass Patienten mit invasiven Infektionen 5 Jahre jünger als ohne invasive Infektion ($p=0.0033$) waren. Das gesamte Patientenkollektiv war dort (Median 59 Jahre) und auch in den Arbeiten von Léon *et al.* 2006 (Median 57.8 Jahre) und 2009 (Median 60 Jahre) jünger.

5.4 Candida Score (Leon *et al.*)

Drei der vier Risikofaktoren des Candida Scores

- Sepsis
- Operation und
- Total parenterale Ernährung

konnten als relevant bei den untersuchten Patienten identifiziert werden.

Der Risikofaktor multifokale Kolonisation hingegen, beeinflusste die gefundenen Punktwerteergebnisse für den Candida Score kaum. Das könnte als Folge der unterschiedlichen Zeiterfassung und Art der Erfassung der mikrobiologischen Ergebnisse gedeutet werden. Es wurden nur Ergebnisse erfasst, welche mit dem Absender Intensivstation versehen waren. Mögliche vorher bestehende multifokale Kolonisationen werden daher nicht mit abgebildet. Leitliniengerecht wird bei vielen Patienten erst bei klinischer Verschlechterung (zum Sepsiszeitpunkt) Material für die mikrobiologische Diagnostik gewonnen. Zum Sepsisdiagnosezeitpunkt lagen daher selten Ergebnisse vor.

Weiterhin gab es Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Leon *et al* fanden 2006 einen Anteil von 29.7% und 2009 einen Anteil von 57% multifokal besiedelten Patienten vs. 7.9% in der vorliegenden Untersuchung. Diese Differenz könnte durch den höheren Anteil internistischer Patienten von 48.7% (vs. 26.9%) in deren Studienpopulation begründet sein. Invasive Infektionen wurden sowohl bei Leon *et al.* als auch in dieser Untersuchung nach den diagnostischen Kriterien der EORTC/MSD definiert (gesicherte Infektion bei Nachweis aus einem sterilen Kompartiment-Urin/Atemwege ausgeschlossen). Die Rate an invasiven Candida Infektionen zeigte sich bei Leon *et al.* geringer. (2006: n=97, 5.8% und 2009 n=58, 5.2%)

Die Vergabe von 2 Punkten bei allen Patienten (durch das Vorhandensein einer schweren Sepsis oder septischen Schocks) führt bei Präsenz eines weiteren Risikofaktors zur Einstufung als Risikopatient. Zwar zeigte sich bei Anwendung des Candida Scores für das Greifswalder Patientenkollektiv eine hohe Sensitivität (89.4%) und ein hoher negativ prädiktiver Wert (94.8%), jedoch wiesen 69.2% der Patienten mit einem Candida-Score ≥ 3 keine invasive Infektion (Nachweis von Candida spp. aus einem primär sterilen Kompartiment z.B. Blut, intraabdominelle Proben, Liquor, Pleura) auf. Die hohe Fehleinordnung gesunder Patienten zeigt der geringe positiv prädiktive Wert in Höhe von 17.1%.

Es zeigte sich, dass der Candida Score von Leon *et al* (2009) mit einem Cutoff-Wert ≥ 3 Punkten ähnliche negativ und positiv prädiktive Werte ergab (97.7% NPW; 13.8% PPW) wie in der hier durchgeführten Überprüfung (94.8% NPW; 17.1%PPW). Die Spezifität stellte sich in der Greifswalder Population als deutlich niedriger (30.8% vs. 68.2%) dar. Zudem wurde hier eine höhere Sensitivität gefunden (89.4% vs. 77.6%) [69].

Die Höhe des Candida Scores korrelierte positiv mit der Rate an invasiven Infektionen, sowohl bei Leon *et al.* 2009, als auch in dieser Untersuchung und in der Studie von Leroy *et al.* Leroy *et al.* ermittelten den Candida Score ebenfalls bei Intensivpatienten zum Sepsisdiagnosezeitpunkt. Im prospektiven, multizentrischen Studiendesign untersuchten sie 94 Patienten mit Sepsis und septischem Schock. Es wurden 5 Fälle einer invasiven Candidiasis identifiziert (1 Candidämie, 3 Candida Peritonitis, 1 Pleurainfektion mit Candida).

Die Rate invasiver Pilzinfektionen bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock stieg mit zunehmender Höhe des Candida Scores und betrug 50% bei Erreichen eines Ergebnisses von CS=5 [114].

Zusammenfassend ist der Candida Score von Leon *et al.* zum Sepsiszeitpunkt bei chirurgischen Intensivpatienten in Greifswald nicht zur Entscheidung über die Einleitung einer empirischen Antimykotika Therapie geeignet. Zwar zeigte sich eine hohe Sensitivität, die jedoch durch den geringen positiv prädiktiven Wert limitiert wird. Begründet durch die niedrige Spezifität bei gleichzeitig vorhandenem hohem NPW, ist auch der Ausschluss einer vorhergesagten invasiven Infektion und die Entscheidung gegen eine Therapie auf Basis des Candida Scores nicht gerechtfertigt.

Durch den Wegfall eines multifokalen Besiedlungsstatus als Risikofaktor relativiert sich der bedeutende Unterschied des Candida Scores und der CDR nach Ostrosky-Zeichner *et al.*.

5.5 CDR- clinical decision rule (Ostrosky-Zeichner *et al.*)

Auch in der CDR werden Chirurgie und TPN als Risikofaktoren benannt. Ihnen wird jedoch nur eine untergeordnete Bedeutung als Nebenrisikofaktoren zugeschrieben.

Die Hauptrisikofaktoren „Systemische Antibiotikagabe“ und „Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters“ zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten invasiver Candida Infektionen. Bezüglich des „Vorhandenseins eines zentralen Venenkatheters“ als Risikofaktor gibt es verschiedene Angaben aus aktuellen Literaturquellen. Ein zentraler Venenkatheter zeigte sich bei Studien, die das Auftreten von Candidämien untersuchten, als Risikofaktor relevant [6, 38, 97, 99].

Keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters und dem Auftreten invasiver Candida Infektionen zeigten die Studien von Leroy und Leon *et al.*. Als invasive Infektion wurden hier neben Candidämien auch der Nachweis von Candida in anderen Organen/Geweben definiert [24, 68, 69].

Bei den beiden genannten Risikofaktoren (ZVK, Antibiotikagabe) liegt die Vermutung nahe, dass der Unterschied in der Relevanz ebenfalls durch einen abweichenden Betrachtungszeitpunkt (Sepsisdiagnose vs. mindestens 4 Tage ICU Aufenthalt) bedingt sein könnte.

Neben dem Unterschied der zeitlichen Erfassung der Risikofaktoren, wurden unterschiedliche Patientenkollektive untersucht. Ostrosky-Zeichner *et al.* beobachteten ein internistisch-chirurgisches Patientengut von 12 verschiedenen Intensivstationen in den USA und Brasilien. Eine genauere Angabe über die Verteilung von chirurgischen und internistischen Patienten liegt nicht vor.

Sowohl eine Steroidgabe als auch eine Immunsuppression vor Sepsisdiagnose wurden seltener in der Gruppe IC als in der Gruppe kein Nachweis/unifokal gefunden, jedoch nicht signifikant. Bei einer zu geringen Fallzahl (n=29) der Patienten mit dem Risikofaktor Immunsuppression können keine Assoziationen abgeleitet werden.

Die Original-CDR zeigte einen hohen negativ prädiktiven Wert (0.97), jedoch sind die Sensitivität (34%) und der positiv prädiktive Wert (0.01) limitierend. Die Rate der erkannten Infektionen mit Hilfe der CDR betrug 9.9% bei Ostrosky-Zeichner *et al.*.

Im unmittelbaren Vergleich zu den prädiktiven Werten des Originals finden sich eine sehr ähnliche Sensitivität (35.3% vs. 34%), sowie ein geringer Unterschied bei der Spezifität (81.2% vs. 90%) und NPW (88.7% vs. 97%). Deutlich höher fiel der ermittelte PPW bei Greifswalder Patienten aus (23.1% vs. 1%).

Damit zeigten die Greifswalder Ergebnisse eine bessere Eignung der CDR zum Finden der Kranken als das Original. Bei australischen Patienten zeigte eine Kombination der Scores von Pittet *et al.* und Ostrosky-Zeichner *et al.* die besten Ergebnisse, wobei dabei wieder die Auswertung von mikrobiologischen Ergebnissen notwendig wäre. Hermsen *et al.* fanden keinen Zusammenhang zwischen der CDR und dem Entstehen invasiver Candida Infektionen [90, 115].

In der überprüften Patientenpopulation könnten die hohe Spezifität und der hohe negativ prädiktive Wert zur Identifikation der nicht invasiv infizierten Patienten bei Nichterfüllen der CDR dienen. Überlegungen, eine antimykotische Therapie zu beginnen, könnten bei Nicht-Erfüllen der CDR verworfen werden. Eine geringe Sensitivität und niedriger PPW sprechen gegen eine Einleitung einer AM Therapie, wenn die CDR erfüllt ist.

5.6 Neuer Score/„Greifswalder Score“

Es konnte gezeigt werden, dass keine der beiden ausgewählten Strategien zur Risikoprädiktion ausreichend gut war, um damit über die Einleitung einer empirischen antimykotischen Therapie zum Sepsisdiagnosezeitpunkt zu entscheiden.

Zwar zeigte sich im Vergleich der Sensitivität des CS (89.4%) und des neuen Modells (28.3%) eine Überlegenheit des Candida Scores; diese wird jedoch durch den niedrigen PPW des CS begrenzt.

Trotz der Signifikanz beider ausgewählter Prognosestrategien (Candida Score und CDR) hinsichtlich der Prädiktion invasiver Candida Infektionen weisen bereits die Originalarbeiten Limitationen auf. Geringe positiv prädiktive Werte (CS/CDR) zeigen, dass durch die Modelle eine zu geringe Zahl der erkrankten Patienten gefunden wird. Gleichzeitig wird eine große Anzahl an Patienten fehleingestuft, da sie ein positives Testergebnis erhalten, obwohl sie nicht erkrankt sind/kein Risiko für IC haben.

Diese hohe Zahl an fälschlicherweise als „krank“ Eingestuften würden bei Befolgen der Regel und Entscheidung zur Therapieeinleitung zu einer Übertherapie führen. Ein optimaler Prädiktionsscore zeichnet sich sowohl durch hohe positive und negative prädiktive Werte aus. Damit ist er in hohem Maße zum Finden der Gesunden und auch Kranken geeignet.

Der positiv prädiktive Wert des neuen Modells betrug 70.6. Damit nimmt das vorgeschlagene Modell eine gute Trennung vor. Vorhersage und Wirklichkeit decken sich in hohem Maße. Die Diskrimination und Kalibration sind hinreichend gut für praktische Zwecke. Das neu entworfene Modell zeigt eine ausreichende prädiktive Aussagekraft für invasive Candida Infektionen bei chirurgischen Intensivpatienten zum Diagnosezeitpunkt der Sepsis.

Das Modell wurde auf der Basis der als signifikant identifizierten Parametern der Einzelfaktoranalyse aufgebaut. Alle 3 Modelle (CS, CDR, neues Modell) kombinieren ähnliche Risikofaktoren miteinander. Die Risikofaktoren Chirurgie und TPN scheinen zeitunabhängig das Risiko für IC zu erhöhen. Zum Sepsiszeitpunkt zeigen sich Unterschiede in der Gewichtung bekannter Risikofaktoren. Sie werden durch akute Organversagen (Nebenrisikofaktoren), die Aufnahmeart „chirurgisch-geplant“ und das Alter ergänzt. Faktoren wie Immunsuppression, Steroidgabe und „therapeutische“ Risikofaktoren wie ZVK (Zentraler Venenkatheter), AB (Antibiotikagabe) und Beatmung zeigten sich nicht relevant zum Sepsisdiagnosezeitpunkt.

Die Gesamtzahl der Patienten war relativ gering, so dass der daraus abgeleitete Vorschlag eines neuen Scores mit Bedacht betrachtet werden sollte. Das neue Modell beruht auf der Annahme, dass intraabdominelle Nachweise als invasive Infektion gewertet/behandelt werden. Die Definition einer intraabdominellen Candida Infektion wird kontrovers diskutiert (s.o.).

5.7 Empirische antimykotische Therapie

Eine präzise Risikoprädiktion ist die Grundlage für die Einleitung oder Ablehnung einer empirischen antimykotischen Therapie. Daher stellte sich die Frage, in welchem Zusammenhang durchgeführte Antimykotikagaben und invasive Infektionen standen. Nur eine zielgerichtete Selektion mit nachfolgender Therapieeinleitung von chirurgisch-septischen Patienten ist sinnvoll, um hohe Mortalitätsraten und Kosten zu senken. Zusätzlich könnte eine Übertherapie mit Antimykotika vermieden werden.

54.9% (341/621) Patienten hatten weder einen invasiven Nachweis noch eine antimykotische Therapie erhalten. Weitere 4.2% (26/621) Patienten erhielten nach dem Nachweis einer invasiven Infektion ein Antimykotikum. Diskussionswürdig erscheinen die Ergebnisse der verbleibenden 40.9% (254/621).

30.8% (191/621) der Patienten erhielten ein Antimykotikum und zeigten keinen invasiven Nachweis. Hier ist ein Overuse oder eine richtigerweise empirisch eingeleitete Therapie zur Verhinderung einer IC denkbar.

Bei 5.3% aller Patienten (33/621) [37.1% (33/89) der IC-Patienten] wurde ein Pilzwachstum aus einem sterilen Kompartiment nach Gabe der ersten Antimykotika Dosis registriert. Betrachtet man die Ergebnisse genauer, fällt auf, dass in 57.6% (19/33) Fällen innerhalb von 1-3 Tagen nach Beginn der ersten Antimykotikagabe ein invasiver Infektionsnachweis vorlag. Die Analyse bezieht sich auf die erste durchgeführte Antimykotikagabe und den ersten Nachweis aus einem sterilen Kompartiment. Da bis zum mikrobiologischem Ergebniserhalt im Durchschnitt 2-3 Tage vergingen, kann vermutet werden, dass das Abnahmedatum und somit der Verdacht auf eine invasive Infektion noch vor Beginn der AM Therapie lagen und damit ein empirischer Therapieansatz verfolgt worden sein könnte.

4.8% aller Patienten [33.7% (30/89) der IC-Patienten] wurden trotz Vorliegen eines invasiven Candida Nachweises nicht antimykotisch behandelt. Um eine mögliche Begründung für die Ablehnung einer antimykotischen Therapie trotz Nachweises zu finden, wurde der Ort des invasiven Nachweises untersucht. Dieser erfolgte bei 80% der Patienten (24/30) aus abdominellen Proben.

Der Umgang mit Nachweisen aus abdominellen Proben ist Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Debatten. Das könnte zu Unsicherheiten bezüglich der therapeutischen Relevanz (von IAC) geführt haben (s.o. IAC).

Die aktuelle ESCMID-Guideline (2012) empfiehlt eine Fluconazol Prophylaxe bei Patienten mit kürzlich durchgeführten abdominalchirurgischen Eingriffen und nach GIT-Perforationen oder Anastomoseninsuffizienzen. Diese Empfehlung unterstützt die gefundene Relevanz der Abdominalchirurgie als Risikofaktor. Auch bei kritisch kranken chirurgischen Patienten wird zu einer antimykotischen Therapie geraten [62]. Diese Empfehlung bleibt jedoch zu unkonkret. Beim strikten Befolgen dieses Vorgehens kämen alle chirurgischen Sepsispatienten nach abdominal chirurgischen Eingriffen als Empfänger einer empirischen Antimykotikagabe in Frage. Die aktuelle AWMF-Leitlinie spricht sich für eine empirische antimykotische Therapie aus, sofern diese gerechtfertigt erscheine [63].

Lee *et al.* untersuchten in einer prospektiven Kohorten/Beobachtungsstudie Intensivpatienten nach abdominalchirurgischen Eingriffen (z.B. nach GIT-Perforationen, Darmverschlüssen, Ischämien, Malignomen oder Anastomoseninsuffizienzen). Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Gruppe 1=33 Patienten mit früher empirischen Therapie, d.h. antimykotische Therapie innerhalb von 2 Tagen nach Sepsisdiagnose; Gruppe 2= 19 Patienten mit mikrobiologisch adaptierter antimykotischer Therapie). Eine frühe empirische Therapie war assoziiert mit einer Senkung der 30-Tages-Mortalität und einer Verkürzung der Zeit bis zu einer klinischen Verbesserung [116].

Dem gegenüber zeigte sich in der Untersuchung von Timsit *et al.* kein signifikanter Unterschied bei der Rate der Überlebenden ohne invasive Pilzinfektion durch eine empirische Therapie mit Micafungin vs. Placebo [117]. Eine empirische Therapie mit Fluconazol konnte bei Schuster *et al.* keinen eindeutigen Vorteil zeigen [118]. Knitsch *et al.* eruierten, dass eine präemptive Therapie mit Micafungin die Mortalität bei chirurgischen Patienten nicht senkte. Allerdings vermuten sie, dass die Gabe des Antimykotikums zu spät erfolgt sein könnte [119].

Aus einer weiteren aktuellen retrospektiven Studie geht hervor, dass durch empirische Therapiestrategien keine Mortalitätsreduktion bei chirurgischen Intensivpatienten mit intraabdominellen Candida Infektionen erreicht wurde [120].

Bei dem untersuchten speziellen Patienten Klientel (chirurgisch, septisch, V.a. intraabdominelle Infektionen) wird die Empfehlung empirischer Therapiestrategien zum bisherigen Zeitpunkt diskutiert. In Zusammenschau der Literatur kann aktuell noch keine konkrete Empfehlung für die (Art der) Durchführung einer empirischen Therapie ausgesprochen werden.

6 Zusammenfassung

Invasive Candida Infektionen bei Sepsispatienten sind aufgrund der mit Ihnen verbundenen hohen Mortalität und Kosten von Bedeutung in der Intensivmedizin. Das rechtzeitige Erkennen und Therapieren könnte ein optimales Management mit einem ausgeglichenen Risiko-Nutzen-Verhältnis ermöglichen. Als Bestandteil eines verbesserten Managements invasiver Candida Infektionen bei Intensivpatienten sind Prädiktionsscores denkbare Lösungsvorschläge.

Daraus ergab sich die Frage nach einer Überprüfung vorhandener Entscheidungshilfen und der Entwicklung eines neuen (Prädiktions-)Modells. Der verlängerte Aufenthalt auf der Intensivstation sowie die optimierungsfähige antimykotische Behandlung bestätigen, dass es notwendig ist, nicht neutropene chirurgische Sepsispatienten mit Risiko für invasive Candida Infektionen besser zu identifizieren.

Ziel ist, in der Zukunft das individuelle Risiko für invasive Candida Infektionen dieses speziellen Patientenkontexts besser einschätzen zu können. Abgeleitet aus einem präzisen Risikoscreening könnte über die Notwendigkeit einer antimykotischen Therapie entschieden werden. Bisher existiert kein Scoring System, welches zur Abschätzung des Risikos dieser besonderen Patientengruppe eingesetzt wird. Daher erscheint es sinnvoll, einen speziell für diese Patienten geeigneten Risikoscore zu etablieren.

Neben der Überprüfung der prognostischen Leistungsfähigkeit des Candida Scores und der klinischen Entscheidungsregel konnte ein mögliches Prädiktionsmodell für invasive Pilzinfektionen bei chirurgischen Patienten zur Anwendung beim Sepsisdiagnosezeitpunkt erstellt werden. Keine der existierenden Prognosestrategien ist ausreichend gut, um bei diesen Patienten evidenzbasiert über die Einleitung oder Ablehnung einer empirischen antimykotischen Therapie zu entscheiden.

Eine verbesserte Identifikation der Hochrisikopatienten könnte durch eine Überprüfung und anschließender Anwendung des vorgeschlagenen neuen Modells erreicht werden. Es sollte eine Überprüfung des Modells an einer unabhängigen Testgruppe durchgeführt werden. Um eine mögliche Übertragbarkeit des Modells auf den klinischen Alltag zur Anwendung bei der Indikationsstellung einer empirischen antimykotischen Therapie zu kontrollieren, ist eine Studie im prospektiven multizentrischen Design indiziert.

7 Ausblick

Wachsende Möglichkeiten der laborassistierten schnelleren diagnostischen Methoden könnten bestehende Prädiktionsmodelle ergänzen und dadurch zum optimierten Management invasiver Candida-Infektionen beitragen. Vorteilhaft ist ihre schnelle Ergebnisverfügbarkeit, verglichen mit jener von Blutkulturen.

Der Nachweis von 1,3-beta-D-Glukan als Bestandteil der fungalen Zellwand ist mit Sensitivitäten von 69-97% und Spezifitäten von 87-100% vielversprechend. Nachteilig ist die hohe Störanfälligkeit. Testergebnisse sind bei anderen Pilzen, dem Gebrauch einiger Betalaktamantibiotika, oder durch Kathetermaterial falsch positiv. Diese Einschränkungen begründen die limitierte Anwendbarkeit bei Sepsispatienten, welche häufig invasive Katheter erhalten und mit Betalaktamantibiotika behandelt werden. Ein negatives Testergebnis ist geeignet, um einen Pilzbefall auszuschließen [1].

Am Standort Greifswald findet der 1,3-β-D-Glukan Test bisher keine Anwendung in der routinemäßig durgeführten Diagnostik. Die Ergebnisse der multizentrischen CandiSep- Studie „(1,3)-β-D-Glukan-basierte Diagnose von invasiven Candida Infektionen versus Kultur-basierter Diagnose in Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und einem hohen Risiko für invasive Candida Infektionen“ könnten diesbezüglich neue Erkenntnisse liefern.

Für eine noch präzisere Identifikation wäre in der Zukunft auch eine Kombination des neuen Prädiktionsmodells mit Ergebnissen aus 1,3-beta-D-Glukan Tests denkbar [121].

8 Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

9 Danksagung

Auf dem Weg zu dieser Arbeit haben mich viele Menschen auf professioneller und persönlicher Ebene unterstützt, bei denen ich mich bedanken möchte.

Herr PD Dr. med. Matthias Gründling gab mir als Leiter des Qualitätsmanagementprojektes „Sepsisdialog“ die Möglichkeit die Promotion zu realisieren. Er war jederzeit erreichbar und hatte ein offenes Ohr für kleinere und größere Probleme und stand mir mit konstruktiver Kritik und aufbauenden Worten beiseite. Dafür möchte ich mich herzlich bedanken.

Ebenso intensiv unterstützte mich Dr. med. Sven Olaf Kuhn bei der Umsetzung der Fragestellung und detaillierten Fragen in jeder Phase der Arbeit. Vielen Dank für diese kontinuierliche Hilfe, die Verbesserungsvorschläge und Geduld.

Bei Marcus Volmer bedanke ich mich für die Unterstützung bei zahlreichen Fragen zu Daten und statischen Auswertungen. Dem gesamten Team des Sepsisdialog möchte ich für Hilfe bei allen Fragen zur Patientendatenbank und Organisation der Postervorstellung, sowie Bereitstellung nützlicher Hinweise danken. Insbesondere möchte ich hierbei Frau Manuela Gerber meinen Dank aussprechen.

Mein Dank gilt ebenso den Mitarbeitern des Friedrich Loeffler Instituts für Medizinische Mikrobiologie, insbesondere Fr. Dr. Zimmermann, für den Zugang und die Bereitstellung der mikrobiologischen Daten.

All meinen Freunden, vor allem Johannes, Alex und Bob, sowie meiner Familie danke ich für ihre Geduld, konstruktive Gespräche, praktische Tipps und motivierende Worte. Meine ganz besondere Dankbarkeit gilt meinem Vater, der für mich ein kontinuierlicher Ansprechpartner war. Er ermöglichte durch seine große Unterstützung die Fertigstellung dieser Arbeit.

10 Literaturverzeichnis

1. Kratzer C, Graninger W, Lassnigg A, Presterl E (2011) Design and use of Candida scores at the intensive care unit. *Mycoses* 54(6): 467–474.
2. Tortorano AM, Dho G, Prigitano A, Breda G, Grancini A, Emmi V, Cavanna C, Marino G, Morero S, Ossi C, Delvecchio G, Passera M, Cusumano V, David A, Bonaccorso G, Corona A, Favaro M, Vismara C, Garau MG, Falchi S, Tejada MR (2012) Invasive fungal infections in the intensive care unit: A multicentre, prospective, observational study in Italy (2006-2008). *Mycoses* 55(1): 73–79.
3. Patel GP, Simon D, Scheetz M, Crank CW, Lodise T, Patel N (2009) The effect of time to antifungal therapy on mortality in Candidemia associated septic shock. *American journal of therapeutics* 16(6): 508–511.
4. Guzman JA, Tchokonte R, Sobel JD (2011) Septic shock due to candidemia: Outcomes and predictors of shock development. *Journal of clinical medicine research* 3(2): 65–71.
5. Hadley S, Lee WW, Ruthazer R, Nasraway SA (2002) Candidemia as a cause of septic shock and multiple organ failure in nonimmunocompromised patients. *Critical care medicine* 30(8): 1808–1814
6. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH (2008) Treatment-related risk factors for hospital mortality in Candida bloodstream infections. *Critical care medicine* 36(11): 2967–2972.
7. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C (2011) Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PloS one* 6(9): 1-6
8. Bassetti M, Righi E, Ansaldo F, Merelli M, Trucchi C, Cecilia T, Pascale G de, Diaz-Martin A, Luzzati R, Rosin C, Lagunes L, Trecarichi EM, Sanguinetti M, Posteraro B, Garnacho-Montero J, Sartor A, Rello J, Della Rocca G, Antonelli M, Tumbarello M (2014) A multicenter study of septic shock due to candidemia: Outcomes and predictors of mortality. *Intensive care medicine* 40(6): 839–845.
9. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A (2012) Septic shock attributed to Candida infection: Importance of empiric therapy and source control. *Clinical infectious diseases* 54(12): 1739–1746.
10. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F (2014) Worrying trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive care medicine* 40(9): 1303–1312.
11. Gudluagsson O, Gillespie S, Lee K, Berg JV, Hu J, Messer S (2003) Attributable Mortality of Nosocomial Candidemia Revisited. *Clinical Infectious Diseases*(37): 1172–1177
12. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T (2018) Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 73(1): 4–13.
13. Kollef MH, Paiva JA, Charles PE (2014) Candidemia and non-candidemia related septic shock: Are there differences between them? *Intensive care medicine* 40(7): 1046–1048.
14. Zaoutis, T. E., Argon, J., Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C (2005) The Epidemiology and Attributable Outcomes of Candidemia in Adults and Children Hospitalized in the United States: A Propensity Analysis. *Clinical Infectious Diseases*(41): 1232–1239
15. Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, Leon-Regidor MA (2004) Economic impact of Candida colonization and Candida infection in the critically ill patient. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 23(4): 323–330.

16. Armaganidis A, Nanas S, Antoniadou E, Mandragos K, Liakou K, Koutsoukou A, Baltopoulos G, Nakos G, Kounougeri A, Ganas K, Prekates A, Kompoti M, Georgopoulos D, Pneumatikos I, Zakynthinos E (2017) Clinical factors affecting costs in patients receiving systemic antifungal therapy in intensive care units in Greece: Results from the ESTIMATOR study. *Mycoses* 60(7): 454–461.
17. Haase G (2012) Hefen. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D et al. (eds) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 601–608
18. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, Glöckner A, Heinz W, Höhl R, Horré R, Karthaus M, Kujath P, Willinger B, Presterl E, Rath P, Ritter J, Glasmacher A, Lass-Flörl C, Groll AH (2011) Diagnosis and therapy of *Candida* infections: Joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses* 54(4): 279–310.
19. Eggimann P, Garbino J, Pittet D (2003) Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet Infectious Diseases* 3(11): 685–702.
20. O'Leary R-A, Einav S, Leone M, Madách K, Martin C, Martin-Loeches I (2018) Management of invasive candidiasis and candidaemia in critically ill adults: Expert opinion of the European Society of Anaesthesia Intensive Care Scientific Subcommittee. *The Journal of hospital infection* 98(4): 382–390.
21. Pauw B de, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 46(12): 1813–1821.
22. Reichard U, Scheithauer S (2015) Antimykotika: Indikationen in der klinischen Praxis. *Krankenhaushygiene up2date* 10(02): 113–128.
23. Eggimann P, Pittet D (2014) *Candida* colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive care medicine* 40(10): 1429–1448.
24. Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J-P, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O (2009) Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Critical care medicine* 37(5): 1612–1618.
25. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302(21): 2323–2329.
26. 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®) registry, 2004-2008. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 74(4): 323–331.
27. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, Müller E, Putensen C, Rotstein C, Sganga G, Venditti M, Zaragoza Crespo R, Kullberg BJ (2009) Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive care medicine* 35(1): 55–62.
28. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL (2011) *Candida* bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Critical care medicine* 39(4): 665–670.

29. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, Glöckner A, Heinz W, Höhl R, Horré R, Karthaus M, Kujath P, Willinger B, Presterl E, Rath P, Ritter J, Glasmacher A, Lass-Flörl C, Groll AH (2011) Diagnosis and therapy of *Candida* infections: Joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses* 54(4): 279–310.
30. Wisplinhoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB (2004) Nosocomial bloodstream infections in US hospitals analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*(39): 309–317
31. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Dodek P, Wood G, Kumar A, Simon D, Peters C, Ahsan M, Chateau D (2009) Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 136(5): 1237–1248.
32. Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F (2011) No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011, *Euro Surveillance* 18(24): 1-6
33. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD (2016) Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 62(4): 1-50.
34. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, Drenck NE, Christensen JJ, Johansen HK (2011) Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *Journal of clinical microbiology* 49(9): 3300–3308.
35. Bougnoux M-E, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon J-Y (2008) Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: Incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive care medicine* 34(2): 292–299.
36. Cohen Y, Karoubi P, Adrie C, Gauzit R, Marsepoil T, Zarka D, Clec'h C (2010) Early prediction of *Candida glabrata* fungemia in nonneutropenic critically ill patients. *Critical care medicine* 38(3): 826–830.
37. 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. *International journal of infectious diseases: IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 15(11): 759-763.
38. Holley A, Dulhunty J, Blot S, Lipman J, Lobo S, Dancer C, Rello J, Dimopoulos G (2009) Temporal trends, risk factors and outcomes in albicans and non-albicans candidaemia: An international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *International journal of antimicrobial agents* 33(6): 554.e1-7.
39. Lagrou K, Verhaegen J, Peetermans WE, Rijdt T de, Maertens J, van Wijngaerden E (2007) Fungemia at a tertiary care hospital: Incidence, therapy, and distribution and antifungal susceptibility of causative species. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 26(8): 541–547.
40. Leroy O, Mira J-P, Montravers P, Gangneux J-P, Lortholary O (2010) Comparison of albicans vs. non-albicans candidemia in French intensive care units. *Critical care* 14(3): R98.
41. Parmeland L, Gazon M, Guerin C, Argaud L, Lehot J-J, Bastien O, Allaouchiche B, Michallet M, Picot S, Bienvenu A-L (2013) *Candida albicans* and non-*Candida albicans* fungemia in an institutional hospital during a decade. *Medical mycology* 51(1): 33–37.
42. Presterl E, Daxböck F, Graninger W, Willinger B (2007) Changing pattern of candidaemia 2001-2006 and use of antifungal therapy at the University Hospital of Vienna, Austria. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 13(11): 1072–1076.
43. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Karhu J, Koskela M, Laurila J, Ohtonen P, Syrjälä H (2012) Comparison of the epidemiology, risk factors, outcome and degree of organ failures of patients with candidemia acquired before or during ICU treatment. *Critical care* 16(2): R62.

44. Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Douka E, Paramythiotou E, Kaltsas P, Kotanidou A, Paniara O, Roussos C, Routsis C (2011) Epidemiology, risk factors for and outcome of candidaemia among non-neutropenic patients in a Greek intensive care unit. *Mycoses* 54(2): 154–161.
45. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, Giglio O de, Coretti C, Cuna T, Iatta R, Giglio M, Dalfino L, Bruno F, Puntillo F (2013) Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: Results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection* 41(3): 645–653.
46. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, Merino P, Ruiz-Pérez-de-Pipaon MT, Pérez-del-Molino L, Linares-Sicilia MJ, Marco F, García J, Roselló EM, Gómez-G-de-la-Pedrosa E, Borrell N, Porrás A, Yagüe G (2012) Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 67(5): 1181–1187.
47. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, Sari N, Yalcin B, Kustimur S, Arman D (2010) High incidence of *Candida parapsilosis* candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: Epidemiology and antifungal susceptibility. *Scandinavian journal of infectious diseases* 42(2): 114–120.
48. Kresken M, Groll AH, Lass-Flörl C, Körber-Irrgang B (2010) PEG-Resistenzstudie: Epidemiologie und resistenzsituation bei *Candida*-Isolaten aus Blut und anderen primär sterilen Körperregionen gegenüber Antimykotika, *Antiinfectives Intelligence*
49. AWMF online (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis: Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (Nr. 079/001)
50. Delaloye J, Calandra T (2014) Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 5(1): 161–169.
51. Clancy CJ, Nguyen MH (2013) Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: How nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56(9): 1284–1292.
52. Levy ML, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus DC, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L, Ramsay G SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine* 31: 1250–1256
53. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, Shields RM, Cheng S, Mitsani D, Vadnerkar A, Silveira FP, Kleiboeker SB, Clancy CJ (2012) Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, β -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 54(9): 1240–1248.
54. Fortún J, Meije Y, Buitrago MJ, Gago S, Bernal-Martinez L, Pemán J, Pérez M, Gómez-G Pedrosa E, Madrid N, Pintado V, Martín-Dávila P, Cobo J, Fresco G, Moreno S, Cuenca-Estrella M (2014) Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 69(11): 3134–3141.
55. León 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 medicine* 40(6): 808–819.
56. Clancy CJ, Nguyen MH (2018) Non-Culture Diagnostics for Invasive Candidiasis: Promise and Unintended Consequences. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)* 4(1).
57. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH (2005) Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 49(9): 3640–3645.

58. Lagunes L, Rey-Perez A, Martin-Gomez MT, Vena A, Egea V de, Munoz P, Bouza E, Diaz-Martin A, Palacios-Garcia I, Garnacho-Montero J, Campins M, Bassetti M, Rello J (2017) Association between source control and mortality in 258 patients with intra-abdominal candidiasis: A retrospective multi-centric analysis comparing intensive care versus surgical wards in Spain. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 36(1): 95–104.
59. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer BN, Simmons RL, Nguyen MH (2016) Intra-Abdominal Candidiasis: The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. *PloS one* 11(4): e0153247.
60. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ (2012) Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: A patient-level quantitative review of randomized trials. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 54(8): 1110–1122.
61. Glöckner A (2010) Leitliniengerechte Therapie: Candidämie/invasive Candidiasis Therapy of candidemia and invasive candidiasis to guidelines. *Mycoses*(53): 30–35
62. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Castagnola E, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Lass-Flörl C, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ (2012) ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Non-neutropenic adult patients. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 18 (7): 19–37.
63. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T, Werdan K, Kluge S, Bone HG, Putensen Ch, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weiß B, John S, Oppert M, Jörres A, Brenner T, Elke G, Gründling M, Mayer K, Weimann A, Felbinger TW, Axer H (2018) S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge
64. Weiss E, Timsit J-F (2014) Management of invasive candidiasis in nonneutropenic ICU patients. *Therapeutic advances in infectious disease* 2(5-6): 105–115.
65. Eggimann P, Garbino J, Pittet D (2003) Management of candidiasis Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *The Lancet Infectious Diseases* 3(12): 772–785.
66. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R (1994) *Candida* Colonization and Subsequent Infections in Critically Ill Surgical Patients. *Annals of Surgery* 220(6): 751–758.
67. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, Kauffman CA, Kett D, Larsen RA, Morrison V, Nucci M, Pappas PG, Bradley ME, Major S, Zimmer L, Wallace D, Dismukes WE, Rex JH (2007) Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 26(4): 271–276.
68. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA (2006) A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Critical care medicine* 34(3): 730–737.
69. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, Balasini C, Utande-Vázquez A, González de Molina FJ, Blasco-Navalproto MA, López MJ, Charles PE, Martín E, Hernández-Viera MA (2009) Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Critical care medicine* 37(5): 1624–1633.

70. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH (2005) Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: Approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Medical mycology* 43(3): 235–243
71. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D (2011) Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: A systematic review. *Critical care (London, England)* 15(6): R287.
72. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, Glöckner A, Heinz W, Höhl R, Horré R, Karthaus M, Kujath P, Willinger B, Presterl E, Rath P, Ritter J, Glasmacher A, Lass-Flörl C, Groll AH (2011) Diagnosis and therapy of *Candida* infections: Joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses* 54(4): 279–310.
73. Beattie P, Nelson R (2006) Clinical prediction rules: What are they and what do they tell us? *Australian Journal of Physiotherapy* 52(3): 157–163.
74. Holle R (1995) Methoden zur Konstruktion und Evaluierung klinischer Scores: Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia Legendi für das Fach Medizinische Biometrie der Hohen Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
75. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl J-P, Francois A, Martin C, Guidet B, Timsit J-F (2012) Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection*. *Critical care medicine* 40(3): 813–822.
76. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT (2006) Time to Initiation of Fluconazole Therapy impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study. *Clinical Infectious Diseases* 43: 25-31
77. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F (2011) Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: A prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55(2): 532–538.
78. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston KV, Raad II, Kontoyiannis DP (2009) Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): Stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer* 115(20): 4745–4752.
79. Universitätsmedizin Greifswald Neujahrsempfang 2016
80. Universitätsmedizin Greifswald ITS 1. <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/intensiv/intensivmedizin/>
81. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ (1992) Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 101(6): 1644–1655.
82. SIQ FAQ
83. (2018) ICM. https://www.draeger.com/de_de/Hospital/Products/Clinical-Information-Systems/Intensive-Care-Manager-ICM
84. (2018) Lorenzo. <http://www.social-software.de/lorenzo-solutioncentre.html>
85. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine* 34(6): 1589–1596.
86. Götzinger P, Wamser P, Barlan M, Sautner T, Jakesz R, Függer R (2000) *Candida* infection of local necrosis in severe acute pancreatitis is associated with increased mortality. *Shock* 14(3): 320-324.
87. SepNet Critical Care Trial Gropus (2016) Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: The prospective, multicentre INSEP study. *Intensive care medicine* 42(12): 1980–1989.
88. Gagne JJ, Goldfarb NI (2007) Candidemia in the in-patient setting: Treatment options and economics. *Expert opinion on pharmacotherapy* 8(11): 1643–1650.
89. Hassan I, Powell G, Sidhu M, Hart WM, Denning DW (2009) Excess mortality, length of stay and cost attributable to candidaemia. *The Journal of infection* 59(5): 360–365.

90. Playford EG, Lipman J, Kabir M, McBryde ES, Nimmo GR, Lau A, Sorrell TC (2009) Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. *Intensive care medicine* 35(12): 2141–2145.
91. Engel C, Brunkhorst FM, 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 medicine* 33(4): 606–618.
92. Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, Willinger B, Hamal P, Sendid B, Velegraki A, Kibbler C, Meis JF, Sabino R, Ruhnke M, Arikian-Akdagli S, Salonen J, Dóczy 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). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 21(1): 87.e1-87.e10.
93. Berzin TM, Rocha FG, Whang EE, Morteale KJ, Ashley SW, Banks PA (2007) Prevalence of primary fungal infections in necrotizing pancreatitis. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* 7(1): 63–66.
94. King NKK, Siriwardana HPP, Wood B, Siriwardana AK (2005) Trends in fungal colonization of pancreatic necrosis in patients undergoing necrosectomy for acute pancreatitis. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 7(2): 120–123.
95. Garbino J, Pichard C, Pichna P, Pittet D, Lew D, Romand JJ-A (2004) Impact of enteral versus parenteral nutrition on the incidence of fungal infections: A retrospective study in ICU patients on mechanical ventilation with selective digestive decontamination. *Clinical nutrition* 23(4): 705–710.
96. Petri MG, König J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, Denhart R, Schäfer H, Meyer N, Kalmar P, Thülig P, Müller J, Lode H (1997) Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: A prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. Intensive care medicine* 23(3): 317–325
97. Blumberg HM, Jarvis WR, Souice M, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, Rangel-Frausto MS, Rinaldi MG, Saiman L, Wiblin RT, Wenzel, Richard P. and the NEMIS Study Group (2001) Risk Factors for Candidal Bloodstream Infections in Surgical Intensive Care Unit Patients: The NEMIS Prospective Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases* 33: 177-186
98. Jordà-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, León MA, León C (2007) Risk factors for candidaemia in critically ill patients: A prospective surveillance study. *Mycoses* 50(4): 302–310.
99. Luzzati R, Cavinato S, Giangreco M, Granà G, Centonze S, Deiana ML, 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(6): 664–671.
100. Montravers P, Mira J-P, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O (2011) A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 17(7): 1061–1067.
101. Aguilar G, Delgado C, Corrales I, Izquierdo A, Gracia E, Moreno T, Romero E, Ferrando C, Carbonell JA, Borrás R, Navarro D, Belda FJ (2015) Epidemiology of invasive candidiasis in a surgical intensive care unit: An observational study. *BMC research notes* 8: 491.
102. Hsu DI, Nguyen M, Nguyen L, Law A, Wong-Beringer A (2010) A multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 65(8): 1765–1770.

103. Rebolledo M, Sarria JC (2013) Intra-abdominal fungal infections. *Current opinion in infectious diseases* 26(5): 441–446.
104. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse J-P, Mantz J, Desmots J-M (2002) Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 137(12): 1341-6; discussion 1347.
105. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, Munoz P, Cristini F, Andoniadou A, Viale P, Della Rocca G, Roilides E, Sganga G, Walsh TJ, Tascini C, Tumbarello M, Menichetti F, Righi E, Eckmann C, Viscoli C, Shorr AF, Leroy O, Petrikos G, Rosa FG de (2013) A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: Results from a consensus of multinational experts. *Intensive care medicine* 39(12): 2092–2106.
106. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine* 34(6): 1589–1596.
107. Kullberg BJ, Arendrup MC (2015) Invasive Candidiasis. *The New England journal of medicine* 373(15): 1445–1456.
108. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots J-M (2003) Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Critical care medicine* 31(3): 752–757.
109. Bassetti M, Righi E, Ansal di F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Palacios-Garcia I, Luzzati R, Rosin C, Lagunes L, Rello J, Almirante B, Scotton PG, Baldin G, Dimopoulos G, Nucci M, Munoz P, Vena A, Bouza E, Egea V de, Colombo AL, Tascini C, Menichetti F, Tagliaferri E, Brugnaro P, Sanguinetti M, Mesini A, Sganga G, Viscoli C, Tumbarello M (2015) A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: Epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive care medicine* 41(9): 1601–1610.
110. Chakrabarti A, Rao P, Tarai B, Shivaprakash MR, Wig J (2007) *Candida* in acute pancreatitis. *Surgery today* 37(3): 207–211.
111. Hoerauf A, Hammer S, Müller-Myhsok B, Rupprecht H (1998) Intra-abdominal *Candida* infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Critical care medicine* 26(12): 2010–2015
112. Kochhar R, Noor MT, Wig J (2011) Fungal infections in severe acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 26(6): 952–959.
113. Isenmann R, Schwarz M, Rau B, Trautmann M, Schober W, Beger HG (2002) Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World journal of surgery* 26(3): 372–376.
114. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, Leroy O (2011) Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: A prospective, multicenter, observational, cohort study. *Annals of intensive care* 1(1): 50.
115. Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC (2011) Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: A matched case-control study. *Critical care* 15(4): R198.
116. Lee W, Liew Y, Chlebicki MP, Ong S, Lee P, Kwa A (2014) An Observational Study on Early Empiric versus Culture-Directed Antifungal Therapy in Critically Ill with Intra-Abdominal Sepsis. *Critical care research and practice* 2014: 479413.
117. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B, Klouche K, Jaber S, Trouillet JL, Bruneel F, Argaud L, Coussuon J, Meziani F, Gruson D, Paris A, Darmon M, Garrouste-Orgeas M, Navellou JC, Foucrier A, Allaouchiche B, Das V, Gangneux JP, Ruckly S, Maubon D, Jullien V, Wolff M (2016) Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults with ICU acquired Sepsis, *Candida* colonization, and multiple Organ Failure The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316(15): 1555-1564

118. Schuster MG, Edwards JE, JR, Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, Slotman G, Panzer H, Biswas P, Rex JH (2008) Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: A randomized trial. *Annals of internal medicine* 149(2): 83–90
119. Knitsch W, Vincent J-L, Utzolino S, Francois B, Dinya T, Dimopoulos G, Oezgunes I, Carlos Valia J, Eggimann P, Leon C, Montravers P, Phillips S, Tweddle L, Karas A, Brown M, Cornely OA (2015) A Randomized, Placebo-controlled Trial of Preemptive Antifungal Therapy for the Prevention of Invasive Candidiasis Following Gastrointestinal Surgery for Intra-abdominal Infections. *Clinical Infectious Diseases* 61(11): 1671–1678
120. Kochhar R, Noor MT, Wig J (2011) Fungal infections in severe acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 26(6): 952–959.
121. Posteraro B, Pascale G de, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, 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. *Critical Care*(15): R249