

*Retrospektive Untersuchung der Relevanz einer antimykotischen
Therapie bei abdominellem Pilznachweis bei operativen Intensivpatienten*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Maurice Laun
aus Bad Hersfeld

Gießen 2015

Klinik für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr.med. Matthias Wolff

Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. med. Markus A. Weigand

Gutachter: Prof. Dr. U. Heudorf

Tag der Disputation: 22.04.2016

Inhalt

1 EINLEITUNG	5
1.1 EINFÜHRUNG	5
1.2 PROBLEMSTELLUNG	13
1.3 FRAGESTELLUNG	14
2 METHODIK	15
2.1 STUDIENDESIGN	15
2.2 ZIELPARAMETER UND EINFLUSSGRÖßEN	17
2.3 DATENERHEBUNG UND MESSMETHODEN	18
2.4 STATISTIK	25
3 ERGEBNISSE	26
3.1 BASISDATEN	26
A. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	30
4 DISKUSSION	45
A. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	45
B. STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER STUDIE	50
C. DIE ERGEBNISSE IM KONTEXT ANDERER STUDIEN	52
D. BEDEUTUNG DER STUDIE	57
E. NEUE FRAGESTELLUNGEN / AUSBLICK	58
5 SCHLUSSFOLGERUNG	59
6 ZUSAMMENFASSUNG	60
7 SUMMARY	61
8 LITERATURVERZEICHNIS	62

9 ANHANG.....	71
A. ABKÜRZUNGEN	71
B. TABELLENVERZEICHNIS	72
C. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	72
D. ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION	73
E. DANKSAGUNG.....	74

1 Einleitung

1.1 Einführung

Vorwort

Weltweit stellen Infektionen eine große Bedrohung für die Menschheit dar. Im Krankenhaus erworbene Infektionen machen einen bedeutenden Teil zusätzlicher Morbidität aus, verschlechtern das Outcome und verursachen deutlich zusätzliche Kosten. Für Ärzte, Pflegepersonal und Pharmaindustrie stellen Infektionen eine große Herausforderung dar, denen durch präventive und therapeutischen Maßnahmen Einhalt geboten werden soll.

Neben bakteriellen Infektionen sind auch Pilzinfektionen mit zum Teil schweren, nicht selten sogar letalen Folgen zu nennen, die vor allem als nosokomiale Infektionen auf Intensivstationen (ICU) ein relevantes und wachsendes Problem darstellen [48, 51, 65]. Die unverändert hohe Letalität und Morbidität von Pilzinfektionen im Zuge eines Aufenthaltes auf der Intensivstation lässt die Krankheitsbilder Candidämie und Pilzperitonitis sowohl im Fokus der Forschung der letzten Jahrzehnte, als auch in dem der aktuellen Forschung stehen [51, 65, 67, 31].

Häufig fokussieren sich Studien auf die Identifikation von prädisponierenden Risikofaktoren, wie eine parenterale Ernährung, Nierenersatzverfahren, Kolonisation mit etwaigen Erregern, eine Breitspektrumantibiose oder aber auch gastrointestinale Perforationen, die zusätzlich Morbidität und Letalität einer Pilzinfektion erhöhen [19, 56, 59]. Zum anderen geht es häufig um die Durchführung sowie Etablierung konsequenter Screening-Verfahren zur frühzeitigen Diagnose einer möglichen Pilzinfektion [5, 28, 26, 63]. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Optimierung der antimykotischen Therapie mit dem Ziel das Outcome der Patienten zu verbessern [17, 25, 33, 72].

Im Zuge dessen besteht der Wunsch einer Optimierung der Diagnosesicherung sowie dem Finden neuer patientenseitiger Marker, die den anfänglichen Verdacht einer Pilzinfektion in möglichst kurzer Zeit verifizieren oder den Grad einer Infektion gegebenenfalls sogar quantifizieren, um dann möglichst konsequent eine suffiziente antimykotische Therapie einzuleiten [8, 9, 68, 63, 45, 28, 23].

Die frühe Fokussanierung sowie der frühe Beginn einer antimykotischen Therapie werden bei einer durch Candida bedingten Pilzperitonitis generell als entscheidend angesehen. Diese retrospektive Studie untersucht den Krankheitsverlauf und das damit verbundene Outcome von Patienten mit Candida-Peritonitis in Bezug auf den Beginn einer antimykotischen Therapie als empirische oder spezifische Therapie.

Sepsis

Historisch betrachtet geht der Begriff der Sepsis bereits auf Hippokrates (460-370 v. Chr.) zurück und leitet sich aus dem altgriechischen Wort für Fäulnis (σῆψις) ab. Schon Hippokrates erkannte, dass diese wenige Tage bis mehrere Wochen dauernde Erkrankung meist nach äußerer Verletzung der Haut entstand und kurze Zeit später mit hohem Fieber einherging, oft gefolgt vom baldigen Tod des Patienten. Schon Hippokrates stellte damals die Vermutung an, die Erkrankung habe ihren Ursprung in der systemischen Ausbreitung des infizierten Wundsekretes [41]. Erst im Jahre 1914 formulierte der Hamburger Chirurg Hugo Schottmüller eine neue Sepsis-Definition, welche im weitesten Sinne auch dem heutigen Verständnis des Krankheitsbildes Sepsis noch entspricht: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch, pathogene Erreger in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ [32]. Die auch noch heute aktuelle und international gültige Definition der Sepsis, des Symptomkomplexes SIRS, der schweren Sepsis und des septischen Schockes wurde unter der Leitung der Arbeitsgruppe von Bone et al. auf der Konsenskonferenz im Jahre 1992 definiert [12]. Eine überarbeitete Formulierung der Definition für Sepsis publizierten Schuster und Werdan im Jahre 2005:

„Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen.“ [74].

Die wesentlichen Bestandteile der Sepsis sowie deren Diagnosekriterien nach aktuellem Stand sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

SIRS („systemic inflammatory response syndrome“)

Die Bezeichnung SIRS leitet sich von der englischen Abkürzung „systemic inflammatory response syndrom“ ab. Dieser bezeichnet ein klinischen Krankheitsbild der vorliegt wenn mindestens zwei der nun nachfolgend genannten Symptome vorliegen.

- Körpertemperatur über 38 Grad Celsius oder unter 36 Grad Celsius
- Tachykardie mit einer Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
- Tachypnoe mit einer Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ oder Hyperventilation mit $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
- Leukozytose mit $>12000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie mit $<4000/\mu\text{l}$ oder einer signifikanten Linksverschiebung mit $>10\%$ Neutrophilen im Blutbild

Sepsis

Die Sepsis liegt vor, wenn die Ursache des SIRS eine Infektion ist oder diese sehr wahrscheinlich ist.

Schwere Sepsis

Die schwere Sepsis ist durch eine zusätzliche Organdysfunktion, eine Hypoperfusion mit klinischem Laktatanstieg, Azidose, Oligurie oder einer akuten Veränderung der Bewusstseinslage, einer Hypotension mit systolischen Blutdrücken < 90mmHg oder einem Druckabfall des systemischen Blutdruckes > 40mmHg unter den Ausgangswert definiert.

Septischer Schock

Als septischer Schock definiert wird eine Sepsis mit therapierefraktärer Hypotension trotz adäquater Volumensubstitution und unter vorherigem Ausschluss kardiogener, anaphylaktischer und hypovolämischer Ursachen für die bestehende Hypotension.

Die Pathophysiologie der Sepsis wird, ebenfalls von Schuster und Werdan, als ein multifaktorielles, systemisches Geschehen definiert, welches mit der Ausschüttung zahlreicher verschiedener humoraler und zellulärer Gewebsmediatoren aus mehreren Kompartimenten des menschlichen Organismus einhergeht. Als Ursache für diese fulminante Reaktion des Körpers und des Immunsystems wird das plötzliche Eindringen zuvor lokal abgekapselter, pathogener Erreger und deren Produkte in das Blutgefäßsystem beschrieben [74]. Dabei sind es neben den Bakterienoberflächen selbst vor allem weitere Zellbestandteile der pathogenen Erreger wie Peptidoglykane, Flagellin, Mannan oder das Lipopolysaccharid welche eine generalisierte Immunreaktion hervorrufen. Der typische Sepsis-Verlauf ist dabei zweigipflig: In der hyperinflammatorisch geprägten Frühphase spielt vor allem der Komplementfaktor C5a und der makrophageninhibierender Faktor (MIF) eine besondere Rolle [15]. Die zweite Phase, die Spätphase der Sepsis, ist geprägt von der Ausschüttung des Interleukins 17 (IL-17) [80]. Des Weiteren kommt es unter dem Krankheitsverlauf der Sepsis zur massiven systemischen Ausschüttung von pro-inflammatorischen Mediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) und dem endothelial gespeicherten Vasodilatator NO. Dadurch bedingt kommt es neben einer massiv kreislaufbelastenden generalisierten Entzündungsreaktion zu einer systemischen Hypotension, sowie zur Entstehung eines „capillary leaks“ mit der Folge eines weiteren Mangels intravasaler Flüssigkeit und damit einer weiteren Verschlechterung der Kreislaufsituation in Form der Agravierung

der Hypotension [43]. Die Gefahr der gefürchteten Komplikation einer disseminierten, intravasalen Gerinnung im Verlauf der Erkrankung wird durch eine monozytär-getriggerte Aktivierung des Gerinnungssystems sowie der Blockierung ubiquitär im Organismus vorhandener antikoagulatorisch wirksamer Proteine, wie Protein C, Protein S und Antithrombin III verstärkt [18, 37, 20].

Die Diagnostik der Sepsis ist auch heute noch symptombezogen orientiert. Das heißt bei Auftreten der oben genannten Symptome zum SIRS sollte ein umgehender Erregernachweis und die Fokussuche begonnen werden um einerseits die Verdachtsdiagnose Sepsis zu sichern, aber auch um möglichst schnell eine adäquate und spezifische Therapie einleiten zu können. Dabei gilt der Nachweis pathogener Erreger in der Blutstrombahn immer noch als sicherstes Zeichen einer Sepsis.

Die Therapie der Sepsis erfolgt nach der Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V aus dem Jahre 2010 und umfasst die folgenden Punkte [13]:

- Fokussanierung
- Antimikrobielle Therapie
- Supportive Maßnahmen
- Adjunktive Sepsistherapie

Neben eine frühen und adäquaten antimikrobiellen Therapie ist in der Sepsis-Therapie vor allen Dingen die radikale chirurgische Fokussanierung notwendig um die Überlebenschancen und die Wahrscheinlichkeit auf ein positives Outcome des Patienten zu erhöhen [81, 82]. Ohne die Ausschaltung des in die Blutstrombahn streuenden Infektionsherdes hat die antibiotische Therapie selbst in Kombination mit weiteren supportiven Maßnahmen eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein negatives Outcome des Patienten als bei gleichzeitiger Fokussanierung [81, 40, 77]. Die antimikrobielle Therapie ist ebenfalls so früh als möglich zu beginnen um die Letalitätsrate zu reduzieren [34].

Dabei kann sich die antimikrobielle Therapie nach den 5 Aussagen der sogenannten Tarragona-Strategie richten:

- „look at your patient“
- „listen to your hospital“
- „hit hard (and early) “
- „get to the point“
- „focus, focus, focus“

Die erste Aussage „look at your patient“ meint dabei, dass der Behandler alle ihm vorliegenden Informationen nutzt und gegebenenfalls re-evaluiert umso mögliche Hinweise auf den Ort der Infektion und auch eventuell schon ein mögliches Erregerspektrum einzugrenzen. Ist der Infektionsort beispielsweise die Lunge spielt die Tatsache bezüglich des zu erwartenden Erregerspektrums eine entscheidende Rolle ob es sich um eine nosokomiale Infektion oder eine ambulant erworbene Infektion handelt. Ebenso spielt die Herkunft des Patienten eine wesentliche Rolle: Kommt der Patient aus dem häuslichen privaten Umfeld ist mit anderen Erregern zu rechnen als wenn er aus einer Pflegeeinrichtung kommt oder gar eine positive Auslandsanamnese aufweist.

„Listen to your hospital“ bedeutet in diesem Zusammenhang die Berücksichtigung der aktuellen Resistenzlage gegen bestimmte pathogene Erreger im eigenen Krankenhaus. Bei der Auswahl der empirisch durchgeführten antimikrobiellen Therapie sollte also von vorn herein auch die lokale Resistenzlage Berücksichtigung finden.

Der dritte Punkt „Hit hard (and early)“ sagt aus, dass neben der Auswahl der richtigen Substanz auch der Zeitpunkt und die Dosierung eine enorm wichtige Rolle spielen. Dabei stellt der möglichst frühe Therapiebeginn in Kombination mit einer ausreichend hohen Dosierung der antimikrobiellen Substanz nachgewiesenermaßen einen positiven Aspekt bezüglich des Patientenoutcomes dar [52, 49, 42].

Die Aussage „get to the point“ weist darauf hin, dass die Stoffwechsellage des kritisch kranken Patienten unter Umständen enorm von der eines Gesunden abweicht und damit ebenfalls die verabreichten Medikamente eine veränderte Pharmakodynamik und Halbwertszeiten aufweisen können. Ebenfalls bedacht werden sollte, ob die verabreichten antibiotisch wirksamen Medikamente ausreichend gewebeängig sind um

zum Ort der Infektion vorzudringen und dort eine ausreichende Konzentration aufrechterhalten können.

Die letzte Aussage der Terragona-Strategie „focus, focus, focus“ beschreibt eine Anpassung und gegebenenfalls Deeskalation der Antibiotikatherapie. Gemeint ist dabei, von initialen breiten antimikrobiellen Therapie auf erregerspezifisch wirksame Substanzen umzustellen und die Dosierung nach dem klinischen Erscheinungsbild zu reevaluieren und wenn möglich zu reduzieren.

Die ausreichende Volumensubstitution zur Aufrechterhaltung eines suffizienten Blutdruckes und damit eine hämodynamische Stabilisierung des kritisch kranken Sepsis-Patienten wird unter supportiven Maßnahmen verstanden. Ebenso die Gabe von Vasopressoren, wenn eine alleinige Volumensubstitution nicht ausreicht, zählt zu den supportiven Maßnahmen der Sepsis-Therapie [71]. Weitere supportive Maßnahmen beinhalten die Thromboseprophylaxe durch Gabe von Heparin [24, 64], eine Stressulkusprophylaxe durch Gabe von Protonenpumpeninhibitoren [21, 46] sowie ein restriktiver Einsatz von Blutprodukten nach genauer Abwägung der Vor- und Nachteile sowie unter Einhaltung der geltenden Transfusionstrigger [35].

Die Gabe von Kortikosteroiden, welche eine Form der adjunktiven Maßnahme verstanden wird, wird aktuell nur noch als ultima ratio im therapierefraktären septischen Schock empfohlen [76].

Abdominelle Sepsis

Bei der abdominalen Sepsis ist der Infektionsherd, welcher die pathogenen Erreger und deren Zellbestandteile und Abbauprodukte in die Blutstrombahn einschwemmt, im Bereich des Peritoneums im Abdomen lokalisiert. In großen Studien zur Sepsis liegt der prozentuelle Anteil der abdominalen Sepsis zwischen 20 und 66,5% [1, 7, 60, 6, 79]. Die Therapie der abdominalen Sepsis unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der oben genannten generellen Sepsis-Therapie: Auch bei der abdominalen Sepsis steht die frühe abdominal-chirurgische Intervention mit Beseitigung des eventuellen Exsudats und anschließender Spülung sowie postoperativen Maßnahmen zum Ablauf weiter anfallenden entzündlichen Materials aus dem Abdomen, beispielsweise mittels Drainagen, im Vordergrund [53].

Pilzinfektionen

Humanmedizinisch relevante Pilzerreger werden klinisch in Spross- und Fadenpilze unterteilt. Eine weitere Einteilung erfolgt nach dem Dermatophythen-Hefen-Schimmelpilze-System (DHS-System), eingeführt 1995 durch Rieth [70].

Tabelle 1.1.: D-H-S-System nach Rieth (kein Anspruch auf Vollständigkeit)

Schematische Auflistung der humanmedizinisch relevantesten Pilze, sortiert nach Gruppe und Gattungen

	<u>Gruppe</u>	<u>Gattungen</u>		
Fadenpilze	Dermatophyten	Trichophyton	Mikrosporum	Epidermophyton
	Schimmelpilze	Aspergillus	Mucor	Rhizobus
Sprosspilze	Hefen	Candida	Cryptococcus	Torulopala
Sonstige Pilze		Blastomyces	Histoplasma	Coccidioides

Unter den Hefepilzen stellt *Candida* den wichtigsten klinischen Vertreter als humanpathogener Pilzerreger dar. Die häufigste klinisch nachzuweisende Unterform stellt *C. albicans* dar. Gefolgt von den Spezies *C. glabrata* und *C. tropicalis* auf Platz 2 und 3 der Häufigkeitsverteilung [69, 3, 65, 26, 36, 51]. Unter den Schimmelpilzen ist *Aspergillus fumigatus* der häufigste nachgewiesener humanpathogene Erreger [65].

Infektionen mit Pilzen entstehen selten bei gesunden Patienten. Oft ist es eine Vorerkrankung oder die Kombination von Vorerkrankungen die das Risiko für eine invasive Pilzerkrankung deutlich steigern. Zu nennen sind hier beispielsweise chronische Erkrankungen wie Diabetes oder Malignome, aber auch Immunsuppression, Organtransplantation, hohes Alter, parenterale Ernährung und intensivmedizinische Versorgung.

1.2 Problemstellung

Das Krankheitsbild der Sepsis, insbesondere infolge nosokomialer Infektionen ist auch heute noch mit einer hohen Morbidität und vor allem mit einer hohen Letalität verbunden. Dabei ist die Sterblichkeit direkt abhängig vom Ausmaß des Organversagens und gipfelt im klinischen Bild des septischen Schockes. Die frühe adäquate antiinfektive Therapie in Verbindung mit einer frühen Fokussanierung ist dabei entscheidend für ein positives Outcome der betroffenen Patienten. Dies zeigt Kumar et al. eindrucksvoll mit ihrer Studie für Patienten im septischen Schock [42].

Auch im Falle von Pilzinfektionen erscheint es entscheidend zu sein, dass die Therapie früh und adäquat erfolgt [29, 55, 3, 30, 57, 62]. Dies gilt aber überwiegend für Blutstrominfektionen durch Candida. Es liegen nur wenige und zum Teil sogar widersprüchliche Daten vor, die die Bedeutung der frühen empirischen Therapie im Falle einer pilzbedingten Peritonitis betreffen.

Gleichwohl ist der Gedanke nicht zu vernachlässigen mit einem optimierten Therapiebeginn schlussendlich die Effektivität und Effizienz der antimykotischen Therapie zu steigern und damit vorhandene Ressourcen besser nutzen zu können [83].

1.3 Fragestellung

Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist ein retrospektiver Vergleich von Letalität und Morbidität operativer Intensivpatienten mit intraabdominellem Pilznachweis in Abhängigkeit der durchgeführten antifungalen Therapie.

Dabei soll diese Studie

1. das Kollektiv von Patienten mit positivem Pilznachweis aus abdominalen Proben anhand demographischer Daten, der Ätiologie der Peritonitis, ihrer Morbidität (Liegedauer auf der Intensivstation, Gesamtliegedauer im Krankenhaus, Beatmungsdauer, Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens, Intensiv-Scores im Verlauf [SOFA, SAPS, APACHE]) und Letalität beschreiben.
2. die Relevanz der durchgeführten antimykotischen Therapie unter besonderer Betrachtung des Therapiebeginns für das Überleben und die Morbidität der Patienten untersuchen.

Die Motivation für diese retrospektive Studie war zum einen Handlungsempfehlungen für die Zukunft zum Thema der optimalen Therapie einer pilzbedingten Peritonitis zu erstellen, da diese aktuell unklar sind. Zum anderen kann anhand der Daten eine Art Qualitätsvalidierung stattfinden, indem das Outcome der durchgeführten Therapien bei Pilzperitonitis überprüft wird.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie die am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, durchgeführt wurde. Untersucht wurde ein Patientenkollektiv von operativen Intensivpatienten aus den Jahren 2005 bis 2011, die einen positiven abdominellen Pilznachweis aufwiesen. In der Datenbank des Instituts für medizinische Mikrobiologie Gießen (Leitung: Prof. Dr. T. Chakraborty) fanden sich primär 178 Patienten. Die weitere Aufarbeitung der Daten erfolgte mit Hilfe der Sektion für medizinische Informatik der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin. Im weiteren Verlauf wurden insgesamt 41 Patienten aufgrund doppelter Nennung oder aufgrund eines nicht gesicherten abdominellen Pilzernachweises ausgeschlossen. Das evaluierte Kollektiv mit insgesamt 137 Patienten wurde in drei Studienkollektive, je nach stattgehabter individueller Therapiestrategie unterteilt. Im Studienarm „ohne Therapie“ wurde ein Kollektiv von insgesamt 56 Patienten, im Studienarm „empirische Therapie“ (Therapiebeginn vor Mitteilung des mikrobiologischen Pilznachweises) ein Kollektiv von 29 Patienten und im Studienarm „kalkulierte Therapie“ ein Patientenkollektiv von 52 Patienten untersucht (siehe Abbildung 2.1).

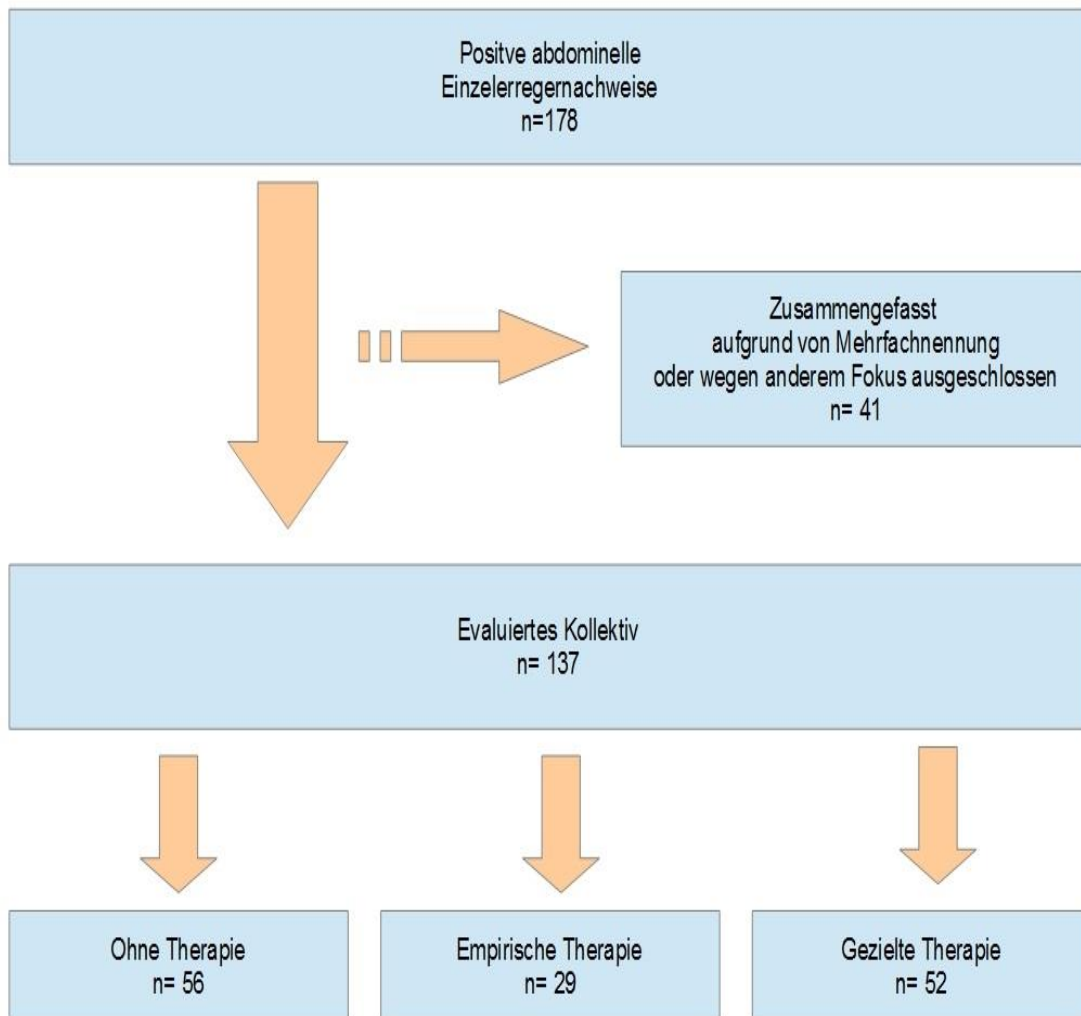


Abbildung 2.1: schematisiertes Organigramm zur Übersicht über die generelle Vorgehensweise zum evaluiertem Kollektiv, ausgeschlossenen Fällen und der Einteilung in die drei Therapiegruppen „ohne Therapie“, „empirische Therapie“ und „gezielte Therapie“.

2.2 Zielparameter und Einflussgrößen

Als Einschlusskriterien für Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, galten folgende Kriterien:

- Behandlung im Bereich der chirurgischen Intensivstation am Uniklinikum Gießen in der Zeit von 2005 bis 2011
- Positiver abdomineller Pilzerregernachweis
- Volljährigkeit der Patienten bei positivem abdominellen Pilzerregernachweis

Als primärer Zielparameter wurde die 30-Tagessterblichkeit der Patienten als Indikator für das Patientenoutcome definiert. Bei der Untersuchung dieses Parameters wurden die Ergebnisse der drei Studienkollektive „ohne antifungale Therapie“, „empirische antifungale Therapie“ und „kalkulierte antifungale Therapie“ bezüglich der 30-Tagessterblichkeit miteinander verglichen.

2.3 Datenerhebung und Messmethoden

In die Studie eingeschlossene und untersuchte Patienten mussten im Zeitraum von 2005 bis 2011 einen positiven abdominellen Pilzerregernachweis vorweisen, postoperativ auf der chirurgischen Intensivstation des Uniklinikums Gießen im oben genannten Zeitraum behandelt worden sein und zum Zeitpunkt des positiven abdominellen Pilzerregernachweises mindestens 18 Jahre alt sein.

Die folgende Datenerhebung der zahlreichen Patientenparameter geschah aus dem Patientendatenbankmanagementsystem [PDMS] „ICU-Data“ [38, 73], welches im Universitätsklinikum Gießen verwendet wird.

In Kooperation mit den Mitarbeitern der Sektion für medizinischen Informatik wurde mittels des Datenbanksystems „FileMaker“ eine Datenbank mit einer auf diese Studie zugeschnittenen Eingabemaske zur Erfassung aller relevanten, patientenbezogenen Parameter und Daten aus dem PDMS „ICU Data“ erstellt.

Es folgte die Datenerfassung der zuvor definierten und für diese Studie relevanten Parametern für die Patienten im „evaluierten Kollektiv“ aus dem Patientendatenbankmanagementsystem „ICU Data“ in die zuvor erstellte „FileMaker“ Datenbank. Die erfassten Rohdaten aus der Datenbank wurden formatiert, und in das Statistikprogramm „SPSS“ von IBM zur weiteren Verarbeitung und statistischen Auswertung übernommen.

Bei der Erfassung der Patientendaten aus dem PDMS „ICU Data“ in die „FileMaker“ Datenbank fiel auf, dass zum Teil Patienten, die zwar durch das Institut für Mikrobiologie ausgewählt und auf die Vorauswahlliste zum Patientenkollektiv aufgenommen wurden, aber bei genauerer Betrachtung der Akte keinen abdominalchirurgischen Eingriff oder einen positiven abdominellen Erregernachweis mit den für diese Studie relevanten Keimen aufweisen konnten. Die betreffenden Datensätze wurden nach sorgfältiger Prüfung aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen und alle bis dato erhobenen Daten zu den jeweiligen Patienten aus der Datenbank gelöscht. Bedingt durch die Jahreswechsel in der Zeit von 2005 bis 2011 kam es dazu, dass Patienten die zwischen den Jahren

in stationärer Behandlung waren, doppelt in der Vorauswahlliste des mikrobiologischen Institutes vermerkt waren. Die doppelten Datensätze wurden gesichtet, zusammengefasst und wenn doppelt vorhanden, gelöscht.

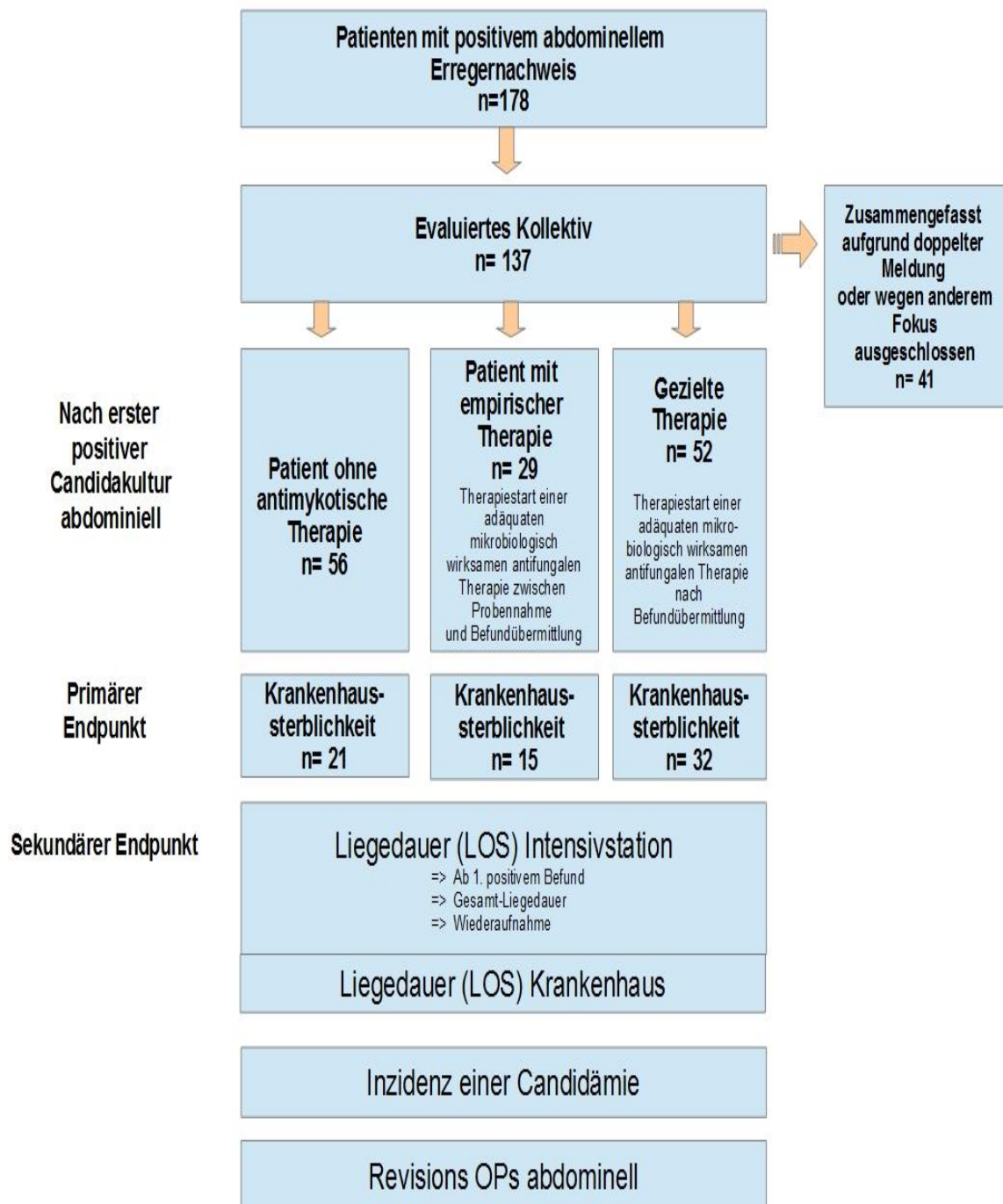


Abbildung 2.2: schematisches Organigramm zur Übersicht über die Therapiegruppen, den primären Endpunkt „Krankenhaussterblichkeit“ und die sekundärer Endpunkte Liegedauer auf der Intensivstation, generelle Liegedauer im Krankenhaus, die Inzidenz einer Candidämie und den gegebenenfalls folgenden abdominellen Revisions-Operationen.

Die erhobenen Parameter werden aufgrund der besseren Übersichtlichkeit in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 2.1: Auflistung der je Patient aus dem PDMS der Universitätsklinik Gießen erhobenen Parameter

1.	Alter	30.	Geschlecht
2.	Größe	31.	Gewicht
3.	Body Mass Index	32.	Malignes Grundleiden
4.	HIV Status	33.	Diabetes mellitus
5.	Leberzirrhose	34.	Akutes Leberversagen
6.	Akutes Nierenversagen	35.	Cortikoidtherapie
7.	Cortisolgabe auf ICU	36.	ZVK an t0
8.	Dialyse an t0	37.	Antibiose an t0
9.	Parenterale Ernährung an t0	38.	Teilweise parenterale Ernährung an t0
10.	Nosokomiale Peritonitis	39.	Ursache (Lokalisation) der Peritonitis
11.	Postoperative Peritonitis	40.	Septischer Schock
12.	Leukozyten	41.	C-reaktives Protein
13.	Procalcitonin	42.	Hämoglobin
14.	Kreatinin	43.	Quick-Wert
15.	Partielle Prothrombin Zeit (PTT)	44.	Harnstoff
16.	Thrombozyten	45.	GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
17.	GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)	46.	GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase)

18.	Intraabdomineller Erreger	47.	Erregernachweis in Blutkultur
19.	Latenz der Befundmitteilung nach Abstrich	48.	Primäre Therapie
20.	Dauer bis zum Therapiebeginn	49.	Sekundäre Therapie
21.	Dauer der primären Therapie vor Umstellung auf sekundäre Therapie	50.	Gesamtletalität
22.	30-Tages Sterblichkeit	51.	Fungämie
23.	Latenz des abdominellen Nachweises bis Fungämie	52.	Length of Stay (LOS) ICU gesamt
24.	Length of Stay (LOS) auf ICU vor Befund	53.	Length of Stay (LOS) auf ICU nach Befund
25.	Length of Stay (LOS) gesamt im Krankenhaus	54.	Length of Stay (LOS) im Krankenhaus vor Befund
26.	Length of Stay (LOS) im Krankenhaus nach Befund	55.	Beatmungsdauer auf ICU
27.	Beatmungsdauer auf ICU vor Befund	56.	Beatmungsdauer auf ICU nach Befund
28.	Beatmungsdauer auf ICU (nur Überlebende)	57.	Beatmungsdauer auf ICU (nur Überlebende) vor Befund
29.	Beatmungsdauer auf ICU (nur Überlebende) nach Befund		

(Zeitpunkt t0: Abnahmezeitpunkt der später im Labor positiv auf Pilzerreger

getesteten abdominellen Probe; ICU: Intensive Care Unit (Intensivstation); LOS: Length of Stay (Aufenthaltsdauer)

Zusätzlich zu den hier genannten Parametern wurden die Intensivmedizinischen Scores SOFA, SAPS und APACHE II erhoben.

Die Erhebung des Parameters Sepsisstatus erfolgte nach der Konsensdefinition von 1992 [11]. Dabei ist definiert, dass eine Sepsis vorliegt, wenn entsprechend der SIRS Kriterien mindestens zwei der folgenden Bedingungen zutreffen: Körpertemperatur größer als 38 Grad Celsius oder kleiner als 36 Grad Celsius, Herzfrequenz größer als 90 Schläge pro Minute, Atemfrequenz größer als 20 Atemzüge pro Minute oder Vorliegen einer Hyperventilation mit einem $p\text{CO}_2$ kleiner als 32 mmHg, Leukozytenanzahl größer als 12000/ μl oder kleiner als 4000/ μl oder auch eine relevante Linksverschiebung mit größer 10% juvenilen oder unreifen Leukozytenformen im Differentialblutbild vorliegen. Die Sepsis liegt vor, wenn die Ursache des SIRS eine Infektion ist oder diese sehr wahrscheinlich ist.

SOFA Berechnung:

Die Erhebung des SOFA Scores [78] zur Beurteilung einer relevanten Organdysfunktion erfolgte nach den Richtlinien des „European Society of Intensive Care Medicine“ [ESICM] in 6 Kategorien unterteilt. Jede Kategorie repräsentiert dabei ein Organsystem. In jeder der 6 Kategorien wird die jeweilige Funktion des Organes durch einen für das Organ spezifischen Parameter erhoben. Grundlage dabei sind die schlechtesten Werte eines Laborparameters der jeweiligen Kategorie in 24 Stunden. Zur besseren Beurteilbarkeit gibt es für die Parameter angegebene Wertebereiche, die dann mit Punkten beurteilt werden. Der SOFA Score berechnet sich letztendlich aus der Summe der vergebenen Punkte der 6 Organsysteme. Die einzelnen Organsysteme mit dem jeweiligen relevanten Parameter zur Funktionsbestimmung sind im Folgenden die Lunge mit dem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg), die Niere mit dem Kreatininwert (mg/dl) im Blut oder der Gesamturinausfuhrmenge (ml/d), die Leber mit dem Billirubinwert im Blut (mg/dl), das Herz-Kreislauf-System mit dem mittleren arteriellen Blutdruck oder einer Katecholaminpflichtigkeit, das Blut mit der Thrombozytenanzahl (tsd/ μl) und das ZNS mit der Glasgow Coma Scale (GCS). Jedes Organsystem kann mit 1 bis 4 Punkten bewertet werden, 1 Punkt beschreibt keine bzw. eine nur geringgradige Einschränkung des jeweiligen Organs, während 4 Punkte für eine maximale Organdysfunktion stehen. Folglich ist der kleinste annehmbare SOFA Score bei 6 Kategorien mit jeweils einem

Punkt für keine, beziehungsweise eine geringgradige Einschränkung der Organfunktion in allen Organsystemen 6 Punkte. Bei maximaler Organdysfunktion über allen Organsystemen kann ein maximaler SOFA Score von 24 Punkten erhoben werden.

SAPS II:

Zur Erhebung des SAPS II Scores werden die folgenden Laborparameter bestimmt und im Score berücksichtigt: Herzfrequenz, Körperkerntemperatur, systolischer Blutdruck, PaO₂/FiO₂, Urinmenge, Serumharnstoff, Leukozytenanzahl, Serumkalium, Serumnatrium, Serumbicarbonat, Serumbilirubin, chronische Leiden, Art der Aufnahme und das Alter des Patienten [44].

APACHE-Score:

Der APACHE-Score [39] setzt sich zusammen aus drei Unterkategorien: Der Acute Physiology Score, der Age Score und dem Chronic Health Score. Im Acute Physiology Score werden den Werten entsprechend den Parametern Körpertemperatur rektal, arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, der Oxygenierung, dem pH des Blutes, den Elektrolyten Natrium und Kalium, Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten und dem Glasgow Coma Scale [GCS] Punkte vergeben von 0 bis plus +4. In der zweiten Unterkategorie wird das Patientenalter mittels vorgegebener Punktzahlen für das jeweilige Alter mit Punkten von 0 bis +6 bewertet. In der dritten Unterkategorie Chronic Health Score werden nochmals Punkte vergeben nach dem Status einer OP (keine versus Not-OP versus Elektiveingriff) sowie nach dem Vorhandensein einer Immunschwäche oder Organinsuffizienz. Die jeweils erreichten Punktzahlen der drei oben beschriebenen Unterkategorien werden nun aufsummiert und dieser Gesamtpunktestand ergibt dann den letztendlichen APACHE-Score. Dieser Score erlaubt eine gute Abschätzung der Sterblichkeit in Studienpopulationen.

2.4 Statistik

Zur Datenanalyse und statistischen Auswertung wurde auf das Statistikprogramm „SPSS Statistics“ von IBM in der Version 19 zurückgegriffen. Die erhobenen Daten und Variablen wurden aus dem Datenbanksystem „FileMaker“ der Firma „FileMaker Inc.“ nach „SPSS Statistics“ exportiert. Den Variablen wurden passende Skalenniveaus zugeordnet sowie passende „Wertelabels“ vergeben. Bei der deskriptiven Statistik wurden zunächst Berechnungen von Häufigkeiten durchgeführt. Die Betrachtung der Häufigkeiten kategorialer Variablen erfolgte mit Kreuztabellen der Patienten. Im nächsten Schritt wurden die Studienkollektive untereinander und gegeneinander in Bezug auf Hauptzielparameter und Nebenzielparameter untersucht. Zum Einsatz kam hier der Chi-Quadrat-Test, mit einer zweiseitigen Testung der Variablen. Gruppenvergleiche wurden mittels Chi-Quadrat Test, dem exakten Test nach Fisher sowie dem Pearson Test durchgeführt. Außerdem wurde zum Vergleich der drei Studienkollektive untereinander auf Signifikanz der Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Variablen einer univariaten Analyse angewandt. Für die Sterblichkeitsschätzung wurde eine Darstellung nach Kaplan-Meier in Verbindung mit dem Log-Rank-Test gewählt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten

Die Einschlusskriterien für die Studienteilnahme aus den bereits gesammelten Daten im Zeitraum 2005 bis 2011 erfüllten insgesamt 137 Patienten, davon 84 männlichen Geschlechtes (61,3%) und 53 weiblichen Geschlechtes (38,7%). Der Altersdurchschnitt des untersuchten Kollektivs betrug $64,7 \pm 14,1$ Jahre. Betrachtet man die Altersverteilung bezogen auf die 3 Studienkollektive, so zeigt sich, dass das Durchschnittsalter in den ersten beiden Therapiegruppen mit $62,2 \pm 15,6$ Jahren in der Gruppe „keine antifungale Therapie“ und $63,7 \pm 14,2$ Jahren in der Gruppe „empirische antifungale Therapie“ vergleichbar verteilt ist (siehe Tabelle 3.1.1). Nur im 3. Studienarm „gezielte antifungale Therapie“ ist der Altersdurchschnitt mit einem Durchschnittswert von $68,1 \pm 11,9$ Jahren etwa 5 Jahre höher. Gemäß der Aufteilung in die 3 Studienarme „ohne antifungale Therapie“, „kalkulierte antifungale Therapie“ und „gezielte antifungale Therapie“ zeigte sich die Geschlechterverteilung wie folgt: In dem untersuchten Zeitraum waren 56 (40,8%) der eingeschlossenen Patienten ohne antifungale Therapie 29 (21,2%) erhielten eine kalkulierte antifungale Therapie und 52 (38,0%) wurden gezielt antifungal therapiert. Zu weiteren Grundcharakteristika des Patientenkollektivs innerhalb der drei Studienarme „ohne antifungale Therapie“, empirische antifungale Therapie“ und „gezielte antifungale Therapie“ ist zu sagen, dass sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Körpergröße und Körpergewicht im Vergleich der 3 Studienarme ergaben.

Tabelle 3.1.1: Übersicht über die wichtigsten Grundcharakteristika und Grunderkrankungen der evaluierten Patienten, sortiert nach den drei Therapiegruppen „keine Therapie“, „empirische Therapie“ und „gezielte Therapie“

		Keine Therapie (N=56)	Empirische Therapie (N=29)	Gezielte Therapie (N=52)	p-Werte
Alter	Jahre	62,2±15,6	63,7±14,2	68,1±11,9	0,08
Geschlecht weiblich		22 (39,3)	12 (41,4)	19 (36,5)	0,91
Geschlecht männlich		34 (60,7)	17 (58,6)	33 (63,5)	
Größe	cm	171,0±9,4	168,5±9,0	169,2±8,7	0,61
Gewicht	kg	79,2±15,9	77,8±11,7	78,3±23,6	0,66
Body Mass Index	kg/m ²	27,0±4,6	27,6±5,1	27,2±7,5	0,79
Malignes Grundleiden		31 (55,4)	13 (44,8)	27 (51,9)	0,65
HIV positiv		0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Diabetes mellitus		13 (23,2)	3 (10,3)	14 (26,9)	0,21
Leberzirrhose		7 (12,5)	2 (6,9)	5 (9,6)	0,71
akutes Leberversagen		5 (8,9)	8 (27,6)	10 (19,2)	0,084
Akutes Nierenversagen		21 (37,5)	13 (44,8)	22 (42,3)	0,78
Cortikoidtherapie		5 (8,9)	2 (6,9)	5 (9,6)	0,91
Cortisolgabe auf ICU an t ₀		15 (26,8)	10 (34,5)	17 (32,7)	0,71
ZVK an t ₀		56 (100)	29 (100)	66 (100)	-
Dialyse an t ₀		9 (16,1)	8 (27,6)	12 (23,1)	0,430
Antibiose an t ₀		46 (82,1)	28 (96,6)	49 (94,2)	0,047
Parenterale Ernährung an t ₀		27 (48,2)	16 (55,2)	33 (63,5)	0,23
Teilw. Parenterale Ernährung zum Zeitpunkt t ₀		23 (41,1)	11 (37,9)	29 (55,8)	0,16
APACHE II-Score		15,7±5,8	17,6±4,7	18,1±5,8	0,06
SOFA-Score		7,4±4,4	8,6±4,45	8,2±3,9	0,41
SAPS II-Score		38,3±14,6	43,3±13,8	42,5±11,9	0,16
Nosokomiale Peritonitis		49 (87,5)	26 (89,7)	47 (90,4)	0,83
Ursache Peritonitis					
Oberbauch		14 (25)	14 (48,3)	21 (40,4)	0,178
Dünndarm		6 (10,7)	5 (17,2)	6 (11,5)	
Colon		20 (35,7)	7 (24,1)	17 (32,7)	
Sonstiges (nicht spezifiziert)		16 (28,6)	3 (10,3)	8 (15,4)	
Postoperative Peritonitis		47 (83,9)	25 (86,2)	49 (94,2)	0,231
Latenz zw. primärer OP und Auftreten einer Pilzperitonitis		15,2±13,5	11,7±9,5	11,0±8,7	0,393
Septischer Schock		9 (16,1)	8 (27,6)	12 (23,1)	0,43

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anzahl (Prozent);

Zeitpunkt t₀: Abnahmezeitpunkt der später im Labor positiv auf Pilzerreger

getesteten abdominalen Probe

Im Studienarm 1 „Keine Therapie“ (N=56 Patienten) zeigte sich, dass bei 55,4% (N=31) der Patienten ein malignes Grundleiden vorlag und bei 23,2% (N=10) der Patienten ein Diabetes mellitus manifest war. Ähnlich verhielt es sich auch in den anderen beiden Studienarmen: Im Studienarm 2 „Empirische Therapie“ (N=29) wiesen 44,8% (N=13) der Patienten ein malignes Grundleiden, aber nur 10,3% (N=3) der Patienten einen Diabetes mellitus auf. Im Therapiearm 3 „Gezielte Therapie“ mit N=52 Patienten lag bei 51,9% (N=27) eine maligne Erkrankung und bei 26,9% (N=14) der Patienten ein Diabetes zu Grunde. Es fiel auf, dass in allen 3 Studienarmen ein etwa gleicher und zugleich hoher prozentuale Anteil von etwa 40% der Patienten an einem akuten Nierenversagen litt: Im Studienarm 1 waren es 37,5% (N=21), im Studienarm 2 44,8% (N=13) und im Studienarm 3 sogar 42,3% (N=22). Auch zeigte sich, dass der überwiegende Anteil aller Patienten des Gesamtkollektives unabhängig von ihrer Gruppierung in einem der drei Studienarme bereits mit Antibiotika vorbehandelt wurden: Im Studienarm 1 waren dies 82,1% (N=46), im Studienarm 2 sogar 96,6% (N=28) und im Studienarm 3 immerhin 94,2% (N=49) der eingeschlossenen Patienten. Zu den standardisiert erhobenen medizinischen Scores SOFA und SAPS II ist anzumerken, dass diese sich in ihrem Mittelwert sowie der jeweiligen Varianz nur unerheblich zwischen den 3 Studienarmen unterscheiden. Beim Vergleich der 3 Studienarme untereinander konnten bezüglich der Parameter SOFA-Score und SAPS II Score keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der 3 Therapiegruppen nachgewiesen werden, lediglich der APACHE-Score zeigte bei der Testung der Gruppenmittelwerte eine Tendenz zu höheren APACHE II Werten in der Gruppe der gezielt behandelten Patienten. So kann man anhand der erhobenen Scores sagen, dass die Patienten innerhalb der Gruppen im Mittel etwa gleich schwer erkrankt waren. Zu erwähnen ist außerdem, dass im Kollektiv der empirisch Therapierten ein mit 27,6% (N=8) relativ hoher Anteil von Patienten mit akutem Leberversagen zu finden ist.

Betrachtet man isoliert die Patienten die an einem septischen Schock litten, so zeigen die Ergebnisse, dass im Studienarm 2 27,6% (N=8) beziehungsweise 23,1% (N=12) im Falle des Studienarmes 3 von einem septischen Schock betroffen waren, wohingegen im Studienarm 1 „keine antifungale Therapie“ nur 16,1% (N=9) der Patienten von der schwersten Form der Sepsis betroffen waren. Allerdings ist hier kein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der Therapiegruppen nachweisbar. Bei der

Untersuchung und Berechnung des Parameters „Folgende Fungämie“ welcher das Auftreten eines Pilznachweises im Blut nach Pilzperitonitis betrachtet, fällt auf, dass sowohl im Studienarm „keine antifungale Therapie“ als auch im Studienarm „empirische antifungale Therapie“ nur jeweils ein einziger Patient (entspricht 1,8% der Patienten im Studienarm 1 und 3,4% der Patienten im Studienarm 2) positiv auf Pilze im Blut getestet wurde, wohingegen im Studienarm „gezielte antifungale Therapie“ 8 Patienten (entspricht 15,4% der Patienten im Studienarm 3) positiv auf Pilze in der Blutkultur getestet worden sind ($p=0,017$).

a. Untersuchungsergebnisse

Laborparameter

Die nun folgenden Laborwerte wurden zum Zeitpunkt t₀ erhoben, was dem Zeitpunkt der mikrobiologisch positiven abdominalen Entnahme der Probe entspricht. Bei der Betrachtung der erhobenen Laborwerte (Tabelle 3.1.2) zeigt sich, dass hinsichtlich der Parameter Quick-Wert, PTT und des Kreatininspiegels im Serum keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen 1 bis 3 bestehen. Dies gilt auch für die Parametern Hämoglobin, Harnstoff im Serum und Thrombozyten. Die Transaminasen (GOT, GPT und GGT) der Patienten, die empirisch behandelt wurden lagen signifikant über denen der Patienten, die entweder keine oder eine spezifische antimykotische Therapie erhielten.

Tabelle 3.1.2: Übersicht über die Mittelwerte der patientenseitigen erfassten Laborparameter zum Zeitpunkt t₀, aufgeteilt nach den drei Studienarmen „keine Therapie“, „empirische Therapie“ und „gezielte Therapie“

	Einheit	Keine Therapie (N=56)	Empirische Therapie (N=29)	Gezielte Therapie (N=52)	p-Wert
Leukozyten	Giga/l	14,8±9,0	16,7±8,8	15,5±7,6	0,47
C-reaktives Protein	mg/dl	189±321,5	166,9±132,1	198,0±118,7	0,1
Procalcitonin	ng/ml	4,9±15,2	1,9±2,7	7,1±18,8	0,24
Hämoglobin	g/l	10,2±1,6	10,0±1,5	9,88±1,4	0,36
Kreatinin	mg/dl	1,4±0,8	1,3±0,7	1,5±1,0	0,51
Quick-Wert	in %	77,5±21,0	73,6±23,5	78,6±15,8	0,67
PTT	sek	44,3±13,0	45,5±13,2	45,6±13,5	0,57
Harnstoff	mg/dl	75,2±52,5	87,5±41,7	81,9±44,4	0,18
Thrombozyten	Giga/l	249,6±193,6	239,3±190,3	234,5±125,4	0,95
GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)	U/l	82,4±202,8	450,41±1975,0	50,9±59,7	0,025
GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)	U/l	65,2±113,7	148,83±258,6	45,8±85,2	0,041
GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase)	U/l	175,9±252,0	421,6±588,3	167,3±166,3	0,024

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung;

Zeitpunkt t₀: Abnahmezeitpunkt der später im Labor positiv auf Pilzerreger

getesteten abdominalen Probe

Mikrobiologische Befunde

Bei den mikrobiologischen Untersuchungsergebnissen zeigt sich auf den ersten Blick eine klare Reihenfolge der Häufigkeiten der verschiedenen Pilzspezies unabhängig von der jeweiligen Therapiegruppe: *C. albicans* ist die häufigste nachgewiesene Spezies im untersuchten Patientenkollektiv, gefolgt von *C. glabrata* an zweiter Stelle, sowie *C. tropicalis* an dritter Stelle (Tabelle 3.1.3). Weiterhin nach Häufigkeit absteigend folgen die Spezies *C. krusei*, *C. parapsilosis* und andere. Bei der Untersuchung der intraabdominellen Abstriche zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit eines Erregers innerhalb der Therapiegruppen. Dennoch fiel auf, dass der Erreger *C. albicans* in den Therapiegruppen 1 und 3, mit 66,1% (N=37) bzw. 75% (N=39), anteilig häufiger vorkam als in der Therapiegruppe 2 mit 55,2% (N=16). Bei der Untersuchung der positiven Blutkulturen zeigte sich bei dem Erreger *C. albicans* ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,049$). Während keine Blutkultur in der Gruppe der Patienten ohne Therapie und bei nur einem Patienten (3,4%) aus dem Patientenkollektiv derer die eine empirische Therapie bekamen *C. albicans* im Blut nachgewiesen werden konnte, gab es in der Therapiegruppe „gezielte antifungale Therapie“ 5 Patienten (9,6%) bei denen ein positiver Nachweis von *C. albicans* in der Blutkultur vorlag. Dies bestätigt mit Einbeziehung des Parameters „Folgende Fungämie“ die Annahme, dass Patienten im Therapiearm „gezielte antifungale Therapie“ zunächst einmal generell häufiger von einer Fungämie nach positivem abdominellen Pilznachweis betroffen sind. Es zeigt aber außerdem, dass wenn sie betroffen sind am häufigsten der Erreger *C. albicans* nachgewiesen werden konnte. Im Studienarm 3 „gezielte antifungale Therapie“ gibt es neben den 5 schon genannten Patienten nur zwei weitere Patienten, die einen positiven Befund von Pilzerregern in der Blutkultur vorzuweisen haben. Im Detail handelt es sich dabei um einen Patienten (1,9%), bei dem *C. glabrata* nachgewiesen werden konnte und einen Patienten (1,9%) bei dem *C. tropicalis* in der Blutkultur nachgewiesen werden konnte. Anzumerken ist außerdem, dass es von insgesamt 8 positiven Blutkulturen 7 in der Therapiegruppe „gezielte antifungale“ Therapie wiederzufinden sind.

Tabelle 3.1.3: Übersicht über die mikrobiologischen Befunde der intraabdominellen Abstriche zum Zeitpunkt t_0 sowie den folgenden positiven Blutkulturen aufgeteilt nach Erreger und Therapiegruppen

	Keine Therapie (N=56)	Empirische Therapie (N=29)	Gezielte Therapie (N=52)	p-Wert
Intraabdomineller Abstrich an t_0				
<i>C. albicans</i>	37 (66,1)	16 (55,2)	39 (75)	0,19
<i>C. glabrata</i>	7 (12,5)	5 (17,2)	6 (11,5)	0,75
<i>C. tropicalis</i>	5 (8,9)	2 (6,9)	3 (5,8)	0,82
<i>C. krusei</i>	2 (3,6)	1 (3,4)	0 (0)	0,39
<i>C. paraspilosis</i>	0 (0)	1 (3,4)	0 (0)	0,15
<i>C. spezies</i>	5 (8,9)	4 (13,8)	4 (7,7)	0,74
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Folgende Blutkultur positiv gesamt				
<i>C. albicans</i>	0 (0)	1 (3,4)	5 (9,6)	0,049
<i>C. glabrata</i>	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	0,44
<i>C. tropicalis</i>	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	0,44
<i>C. krusei</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
<i>C. paraspilosis</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
<i>C. spezies</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

Werte dargestellt als Anzahl (Prozent); Zeitpunkt t_0 : Abnahmezeitpunkt der später im Labor positiv auf Pilzerreger getesteten abdominalen Probe

Bei der Dauer von der Abnahme der mikrobiologischen Probe bis zur Befundmitteilung zeigte sich, dass die Latenz bis zur Befundmitteilung bei den Erregern *C. albicans* und *C. tropicalis* meist nur 1-2 Tage dauerte, während sie bei den Erregern *C. glabrata* und unspezifischer Candida-Isolate mitunter 4 Tage dauerte (Tabelle 3.1.4). Im Falle von *C. tropicalis* sind bereits am 1. Tag nach der Abnahme 70% (N=7) der positiven Befunde vorhanden, bis zum 2. Tag sogar 80% der Befunde. Beim Erreger *C. albicans* zeigt sich ähnliches: Hier sind am 1. Tag bereits knapp 45% der positiven Befunde vorhanden und am 2. Tag nach Abnahme sogar knapp 75% der Befunde. Bei dem Erreger *C. glabrata* im Gegensatz zu den oben genannten Erregern sind am 1. Tag nach Probennahme nur 16,7% (N=3) der positiven Proben vorhanden und bis zum 2. Tag insgesamt nur 50% (N=9) der Befunde. Erst bis zum 3. Tag sind auch hier mehr als 75% der positiven Befunde vorhanden. Zusammenfassend ist also zu sagen, dass der Nachweis von *C. glabrata* durchschnittlich nur einen Tag später erbracht wurde.

Allerdings sind diese beschriebenen Ergebnisse nur als Tendenz anzusehen, da die statistische Testung keine signifikanten Unterschiede erbrachte ($p=0,298$).

Tabelle 3.1.4: Übersicht über die Latenz der Befundmitteilung in Tagen aufgeteilt nach Erregern

Erreger	Latenz der Befundmitteilung in d:						p-Wert=0,298
	0	1	2	3	4	5	
<i>C. albicans</i>	2 (2,2)	38 (41,3)	26 (28,3)	16 (17,4)	10 (10,9)	0 (0)	
<i>C. glabrata</i>	0 (0)	3 (16,7)	6 (33,3)	4 (22,2)	3 (16,7)	2 (11,1)	
<i>C. tropicalis</i>	0 (0)	7 (70)	1 (10)	0 (0)	2 (20)	0 (0)	
<i>C. krusei</i>	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	
<i>C. parapsilosis</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
<i>C. spezies</i>	0 (0)	4 (30,8)	6 (46,2)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)	
Mischinfektion	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Werte dargestellt als Anzahl (Prozent).

Antimykotische Therapie

Bei der Betrachtung der Ergebnisse für die durchgeführte antimykotische Therapie (Tabelle 3.1.5) wurden lediglich die Studienarme „empirische Therapie“ und „gezielte Therapie“ miteinander verglichen, da im Studienarm 1 „keine antifungale Therapie“ nicht mit Antimykotika behandelt wurde. In der primären Therapie erhielten mit 48,3% (N=14) signifikant weniger Patienten aus der Therapiegruppe „empirische Therapie“ im Vergleich zu 67,3% (N=35) der Patienten aus der Therapiegruppe „gezielte Therapie“ das Antimykotikum Fluconazol ($p<0,001$). Weitere 48,3% (N=14) der Patienten aus dem Patientenkollektiv „empirische Therapie“ erhielten ein Echinocandin (31% (N=9) Caspofungin, 17,2% (N=5) Anidulafungin), in der Gruppe „gezielte Therapie“ waren es im Vergleich nur 17,3% (N=9) der Patienten die ein Echinocandin (11,5% (N=6) Caspofungin, 5,8% (N=3) Anidulafungin) in der primären Therapie bekamen. Somit zeigt sich hier ein Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen ($p<0,001$). Kein Patient bekam zur primären Therapie Amphotericin B verabreicht, und nur ein einziger Patient der Gruppe „gezielte Therapie“ bekam als sekundäre Therapie Amphotericin B

verabreicht. Zusammenfassend ist zu sagen, dass in der Therapiegruppe „empirische Therapie“ ein etwa gleich großer Anteil an Patienten entweder Fluconazol oder ein Echinocandin (entweder Caspofungin oder seltener auch Anidulafungin) zur primären Therapie bekommen haben. Im Durchschnitt wurde in dieser Gruppe die Therapie 2,6±5,9 Tage vor Abnahme der später auf Pilze positiven abdominalen Probe begonnen. In der Gruppe „gezielte antifungale Therapie“ haben mehr als zwei Drittel aller Patienten dieser Gruppe (67,3%) Fluconazol und nur 17,3% der Patienten ein Echinocandin (dabei Caspofungin häufiger als Anidulafungin) zur primären Therapie bekommen. Der Therapiestart lag in dieser Gruppe im Durchschnitt 2,7±2,9 Tage nach der Abnahme der später auf Pilze positiven abdominalen Probe.

Tabelle 3.1.5: Übersicht über die primär und sekundär durchgeführte antimykotische Therapie, aufgeteilt nach den beiden Therapiegruppen „empirische Therapie“ und „gezielte Therapie“

		Empirische Therapie (N=29)	Gezielte Therapie (N=52)	p-Wert
Primäre Therapie				
Fluconazol		14 (48,3)	35 (67,3)	<0,001
Voriconazol		1 (3,4)	8 (15,4)	0,004
Echinocandin		14 (48,3)	9 (17,3)	<0,001
Caspofungin		9 (31)	6 (11,5)	<0,001
Anidulafungin		5 (17,2)	3 (5,8)	0,006
Amphotericin B		0 (0)	0 (0)	-
Dauer von t ₀ bis Therapiestart	d	-2,6±5,9	2,7±2,9	<0,001
Sekundäre Therapie gesamt		9 (31,0)	21 (40,4)	<0,001
Fluconazol		5 (17,2)	5 (9,6)	0,011
Voriconazol		2 (6,9)	7 (13,5)	0,019
Echinocandin		2 (6,9)	8 (15,4)	0,009
Caspofungin		1 (3,4)	5 (9,6)	0,049
Anidulafungin		1 (3,4)	3 (5,8)	0,200
Amphotericin B		0 (0)	1 (1,9)	0,440
Dauer primäre Therapie vor Umstellung	d	6,3±9,9	-	-

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anzahl (Prozent);
Zeitpunkt t₀: Abnahmezeitpunkt der später im Labor positiv auf Pilzerreger getesteten abdominalen Probe

Eine sekundäre Therapie, also ein Wechsel der Medikation während der Behandlungszeit, wurde insgesamt bei etwa einem Drittel (N=9) der Patienten in der Gruppe „empirische Therapie“ durchgeführt und bei sogar 40,4% (N=21) der Patienten in der Gruppe „gezielte Therapie“ erfolgte eine Umstellung der Medikation im Verlauf der Erkrankung. In der Gruppe der empirisch behandelten Patienten wurden im Verlauf der Therapie 17,2% (N=5) der Patienten auf Fluconazol, und nur 6,9% (N=2) der Patienten auf ein Echinocandin (3,4% (N=1) Caspofungin, 3,4% (N=1) Anidulafungin) umgestellt, während im Gegensatz dazu der Trend der Umstellung im Studienarm 3 „gezielte antifungale Therapie“ genau gegensätzlich dazu erscheint: Hier wurden mehr Patienten sekundär auf ein Echinocandin (15,4% (N=8)) umgestellt und nur einige wenige auf Fluconazol (9,6% (N=5)). In beiden Fällen ist der Unterschied statistisch signifikant (Tabelle 4.1.5). Patienten die empirisch behandelt wurden, wurden durchschnittlich $6,3 \pm 9,9$ Tage vor Umstellung auf die sekundäre Therapie primär mit einem anderen Medikament antifungal therapiert.

Outcome

Bezüglich des Outcomes der Patienten, zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Gesamtletalität beim Vergleich der drei Gruppen untereinander: So sind im Studienarm 1 „keine antifungale Therapie“ 37,5%, im Studienarm 2 „empirische Therapie“ schon 51,7%, und im Studienarm 2 „gezielte antifungale Therapie“ 61,5% verstorben (Tabelle 3.1.6). Die schon anhand mehrere Ergebnisse vorher aufgestellte Vermutung, dass Patienten im dritten Studienarm schwerer erkrankt beziehungsweise betroffen zu sein scheinen, bestätigt sich auch an dieser Stelle, da hier ein größerer Anteil der Patienten verstorbt (61,5%, $p=0,043$). Betrachtet man nun vergleichend die Ergebnisse der 30-Tages-Letalität innerhalb der Gruppen, so lässt sich auch hier eine ähnliche Tendenz erahnen: Im Studienarm 1 versterben innerhalb der ersten 30 Tage 33,9% (Gesamtletalität 37,5%), im Studienarm 2 sind es 48,3% von insgesamt 51,7% und im dritten Studienarm sind es 44,2% von 61,5% der insgesamt verstorbenen Patienten. Diese Ergebnisse zeigen, dass Patienten die in den ersten beiden Studienarmen eingruppiert sind, wenn sie Sterben zu einem sehr großen Anteil innerhalb der ersten 30 Tage ihrer Erkrankung erliegen (im Studienarm 1 90,5%), im Studienarm 2 93,3%). Ein Teil der Patienten, die spezifisch antimykotisch behandelt wurden, versterben allerdings erst im Verlauf ihrer teils sehr langen Liegedauer und im Vergleich mit 71,9% etwas

weniger häufig innerhalb der ersten 30 Tage. Außerdem zeigt sich, dass die Patientenkollektive die empirisch und gezielt antifungal therapiert wurden höhere APACHE Scores aufweisen ($17,6 \pm 4,7$ und $18,1 \pm 5,8$ vs. $15,7 \pm 5,8$) und entsprechend auch in diesen Kollektiven die Letalität höher war (51% ($N=15$) und $61,5\%$ ($N=52$) vs. $37,5\%$ ($N=21$), $p=0,043$). Bei der Analyse der Mittelwerte der Gesamtliegezeiten (LOS) der jeweiligen Gruppen, sowohl Gesamtintensivaufenthalt als auch Gesamtkrankenhausaufenthalt, zeigt sich, dass Patienten die gezielt antifungal therapiert wurden signifikant länger auf der Intensivstation und auch insgesamt im Krankenhaus verweilten als Patienten die empirisch therapiert wurden ($45,4 \pm 44,3$ Tage versus $32,8 \pm 22,2$ Tage; p -Wert $0,038$, Gesamt LOS $61,6 \pm 50,9$ Tage versus $45,6 \pm 31,5$ Tage; p -Wert $0,015$). Eine Tendenz in gleiche Richtung zeichnet sich auch beim Vergleich der empirisch therapierten Patienten mit denen die keine Therapie erhielten ab: Patienten im Studienarm 2 verbrachten im Durchschnitt $32,8 \pm 22,2$ Tage auf der Intensivstation und $45,5 \pm 31,5$ Tage insgesamt im Krankenhaus und Patienten im Studienarm 1 im Vergleich dazu „kürzere“ $28,3 \pm 23,3$ Tage auf der Intensivstation ($p=0,038$) sowie $42,1 \pm 31,6$ Tage insgesamt im Krankenhaus ($p=0,015$). Die Beatmungsdauer auf der Intensivstation wurde zum einen für alle Patienten in dem jeweiligen Studienarm und zum anderen nur für die Überlebenden durchgeführt. Dabei wird erneut deutlich, dass die Gesamtbeatmungsdauer für alle Patienten sowie für die Überlebenden signifikant unterschiedlich beim Vergleich der drei Therapiearme war: Das Kollektiv an Patienten in Studienarm 1 „keine antifungale Therapie“ hat mit $347,6 \pm 430,1$ h durchschnittlich eine kürzere Gesamtbeatmungsdauer als die Patienten im Studienarm 2 „empirische antifungale Therapie“ ($427,5 \pm 408,5$ h) und diese wiederum auch eine kürzere als die des Studienarmes 3 „gezielte antifungale Therapie“ mit $604,8 \pm 814,5$ h mit einem p -Wert von $0,008$. Zusätzlich lässt sich erkennen, dass dies auch bei den berechneten Beatmungszeiten nach Befund für alle Patienten ($p < 0,001$) sowie die Beatmungszeiten nach Befund für Überlebende ($p=0,008$) der Fall ist (Tabelle 3.1.6). Die folgenden Candidämien in den Studienkollektiven „keine Therapie“ und „empirischer Therapie“ sind signifikant seltener als bei dem Studienkollektiv der „gezielt therapierten Patienten“. Die höhere Rate an Candidämien im in diesem Studienkollektiv führte aber nicht zu der deutlichen Steigerung der Sterblichkeit, da „nur“ 3 von 7 ($42,8\%$) Candidämiepatienten verstarben.

Tabelle 3.1.6: Übersicht über die Outcomeparameter der verschiedenen Therapiegruppengruppen

		Keine Therapie (N=56)	Empirische Therapie (N=29)	Gezielte Therapie (N=52)	p-Wert
Gesamtletalität		21 (37,5)	15 (51,7)	32 (61,5)	0,043
30-Tage Sterblichkeit		19 (33,9)	14 (48,3)	23 (44,2)	0,37
Folgende Fungämie Latenz abd. Nachweis bis Fungigämie		1 (1,8) 7±0	1 (3,4) 11±0	7 (13,5) 16,6±18,4	0,037 0,798
LOS ICU gesamt	d	28,3±23,3	32,8±22,2	45,4±44,3	0,038
Liedauer vor Befund	d	13,4±11,8	14,7±9,0	11,7±8,5	0,91
Liedauer nach Befund	d	14,9±18,4	18,1±18,2	33,7±41,8	0,002
LOS Gesamt Krankenhaus	d	42,1±31,6	45,6±31,5	61,6±50,9	0,015
LOS Krankenhaus vor Befund		15,7±13,6	14,8±11,6	18,1±18,4	0,32
LOS Krankenhaus nach Befund		25,5±24,8	29,7±28,9	42,5±45,8	0,017
Beatmungsdauer auf ICU (alle)	h	347,6±430,1	427,5±408,5	604,8±814,5	0,008
Beatmungsdauer vor Befund auf ICU (alle)	h	193,9±264,1	248,3±222,7	157,0±153,0	0,043
Beatmungsdauer nach Befund auf ICU (alle)	h	156,4±291,7	192,4±275,4	456,6±787,1	<0,001
		(N=35)	(N=14)	N=(20)	
Beatmungsdauer auf ICU (nur Überlebende)	h	281,3±319,1	346,5±336,0	492,5±362,7	0,054
Beatmungsdauer vor Befund auf ICU (nur Überlebende)	h	154,9±211,0	165,6±143,8	160,6±177,3	0,35
Beatmungsdauer nach Befund auf ICU (nur Überlebende)	h	130,1±241,7	211,0±305,8	349,4±350,1	0,008

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anzahl (Prozent);

Zeitpunkt t0: Abnahmezeitpunkt der später im Labor positiv auf Pilzerreger

getesteten abdominalen Probe; LOS: Length of Stay (Aufenthaltsdauer); ICU: Intensive Care Unit (Intensivstation)

Die multivariate Analyse identifiziert den SAPS Score, ein akutes Leberversagen, eine parenterale Ernährung und einen septischen Schock als unabhängige Prädiktoren für die 30-Tages-Letalität (Tabelle 3.1.7). Beim Vorliegen eines akuten Leberversagens ist die Wahrscheinlichkeit zu Versterben um das 3,7-fache erhöht. Der septische Schock sowie eine parenteral durchgeführte Ernährung sind Prädiktoren, die mindestens mit einer Verdoppelung der Sterblichkeit einhergehen. Mit jedem SAPS II Punkt mehr steigt die 30-Tages-Letalität sogar um 3,4%.

Auch ein höheres Alter korreliert in dieser Studie mit einem Anstieg der Sterbewahrscheinlichkeit um 3,6% pro Lebensjahr ($p=0,05$).

Tabelle 3.1.7: Übersicht über die Berechnung der Cox-Regression für die 30-Tages-Sterblichkeit nach relevanten, patientenseitig erhobenen Parametern

Cox-Regression für 30 Tagessterblichkeit	P-Wert (Signifikanz)	Hazard-Ratio (95% Konfidenzintervall)
Alter	0,050	1,036 (1,000 - 1,073)
Leukozyten	0,477	1,013 (0,977 - 1,051)
APACHE II Score	0,234	1,050 (0,969 - 1,137)
SAPS II Score	0,031	1,031 (1,003 - 1,061)
SOFA Score	0,191	1,081 (0,962 - 1,215)
Akutes Leberversagen	<0,001	3,658 (1,892 - 7,070)
Fungämie	0,485	0,591 (0,135 - 2,585)
Nierenersatzverfahren	0,477	1,288 (0,641 - 2,589)
Parenterale Ernährung	0,023	2,082 (1,106 - 3,919)
Studienarm „empirische Therapie“	0,467	0,768 (0,376 - 1,565)
Septischer Schock	0,040	1,951 (1,031 - 3,692)

Bei $p<0,05$ stat. Signifikanz; Hazard-Ratio als Faktor der Veränderung der 30-Tages-Letalität für den jeweiligen Parameter

So wird am Parameter Alter deutlich, dass Patienten die innerhalb ihres Krankenhausaufenthaltes an ihrer Infektion oder deren Folgen verstorben sind im Mittel etwa 9 Jahre älter sind als der Durchschnitt derer die aus stationärer Behandlung wieder entlassen worden sind (Durchschnittsalter $61,1 \pm 14,4$ Jahre versus $70,0 \pm 12,2$ Jahre bei den Verstorbenen, $p < 0,001$). Die Länge des Gesamtkrankenausufenthaltes variiert ebenfalls erheblich beim Vergleich der Gruppen „entlassen“ und „verstorben“. Patienten die verstorben sind haben mit $26,1 \pm 14,2$ Tagen eine deutlich kürzere Liegedauer als Patienten die aus stationärer Behandlung entlassen worden sind mit einem Durchschnittswert von sogar $66,9 \pm 44,7$ Tagen ($p < 0,001$). Hierbei ist zu vermuten, dass der Anteil der Patienten die aufgrund der gravierenden Schwere ihrer Erkrankung früh nach Aufnahme im Krankenhaus verstorben sind relativ groß ist. Gleiches spiegelt auch der Parameter der Länge des Krankenhausaufenthaltes nach positivem abdominellen Pilznachweis wieder: Patienten, die versterben, haben im Durchschnitt hier einen nur $10,7 \pm 7,8$ tägigen Aufenthalt nach abdominellem Befund bis sie letztendlich versterben, während Patienten die überleben einen durchschnittlichen Aufenthalt nach Befund von $48,1 \pm 39,2$ Tagen haben bis sie entlassen worden sind ($p < 0,001$). Auch bei der Betrachtung weiterer Parameter, die in Zusammenhang mit dem zeitlichen Aufenthalt der Patienten stehen fällt auf, dass Patienten, die versterben ebenfalls einen deutlich kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation nach abdominellem Befund vorweisen als die die ihre Erkrankung als „entlassen“ überleben ($9,6 \pm 7,7$ versus $31,8 \pm 36,7$, $p < 0,001$). Sowohl die Gesamtbeatmungsdauer als auch die Beatmungsdauer nach Befund sind bei den Patienten, die versterben deutlich geringer als bei den Patienten die überleben (Werte siehe Tabelle). Dies ist wohl am ehesten darauf zurückzuführen, dass Patienten die relativ schwerer betroffen sind auch früher versterben und durchschnittlich kürzere Beatmungszeiten sowie insgesamt kürzere Aufenthaltszeiten auf der Intensivstation und im Krankenhaus aufweisen. Die Ergebnisse der zeitlichen Latenz vom positiven abdominellen Befund bis Therapiebeginn bei den Verstorbenen im Vergleich zur Gruppe der entlassenen Patienten sind zwar mit einem $p = 0,093$ nicht signifikant aber dennoch insofern interessant, als dass sie tendenziell zeigen, dass Patienten die versterben mit minus $0,2 \pm 3,8$ Tagen Latenz, also Therapiebeginn noch vor Befund, durchschnittlich früher therapiert werden als Patienten die entlassen werden und ihre Erkrankung überleben ($1,7 \pm 5,6$ Tage Latenz bis zur Therapie).

Tabelle 3.1.8: Vergleich der 30-Tages-Sterblichkeit nach relevanten Parametern unterschieden nach dem Outcome-Parameter „entlassen“ oder „verstorben“

	30 Tage-Sterblichkeit			
		Entlassen	Verstorben	p-Wert
Geschlecht	männlich	50 (61,7)	34 (60,7)	0,905
	weiblich	31 (38,3)	22 (39,3)	
Alter	Jahre	61,1±14,4	70,0±12,2	<0,001
Körpergröße	cm	171,0±8,9	168,1±9,1	0,066
Körpergewicht	Kg	80,3±20,5	76,1±14,7	0,192
BMI	Kg/cm ²	27,4±6,3	26,9±4,4	0,571
Länge Krankenhausaufenthalt gesamt	d	66,9±44,7	26,1±14,2	<0,001
Länge des Krankenhausaufenthaltes vor abd. Befund	d	17,7±17,3	14,4±11,5	0,212
Länge des Krankenhausaufenthaltes nach abd. Befund	d	48,1±39,2	10,68±7,81	<0,001
Dauer von Primär-OP bis Abnahme abdominelle Probe	d	12,7±10,6	13,2±12,1	0,786
Latenz Pilzperitonitis bis Fungämie	d	15,2±17,9	7,0±0	0,549
Leukozyten	Giga/l	13,8±7,2	17,8±9,5	0,006
C-reaktives Protein [CRP]	mg/dl	207,8±278,8	158,7±105,5	0,211
Hb (Hämoglobin)	g/l	10,0±1,6	10,1±1,3	0,660
Kreatinin	mg/dl	1,3±0,7	1,6±0,9	0,011
Quick-Wert	in %	80,7±18,2	71,9±20,8	0,010
PTT (partielle Thromboplastinzeit)	sec.	42,0±10,8	49,3±15,0	0,001
Harnstoff	mg/dl	67,5±40,6	98,89±50,42	<0,001
Thrombozyten	Giga/l	277,5±161,8	189,89±166,99	0,003
GOT (Glutamat- Oxalacetat-Transaminase)	U/l	41,5±44,1	302,8±1431,0	0,102
GPT (Glutamat-Pyruvat- Transaminase)	U/l	56,4±102,2	103,27±202,4	0,077
GGT (Gamma-Glutamat- Transferase)	U/l	211,0±250,2	244,5±446,8	0,576
Procalcitonin (PCT)	ng/ml	3,39±6,8	7,55±22,4	0,118
APACHE Score		15,1±5,1	19,7±5,3	<0,001
SAPS II Score		35,1±11,5	49,2±11,8	<0,001
SOFA Score		6,1±3,6	10,6±3,5	<0,001
Liegedauer ICU vor Befund	d	13,2±10,1	12,80±10,1	0,828
Liegedauer ICU nach Befund	d	31,8±36,7	9,6±7,7	<0,001
Beatmungsdauer ICU Gesamt	h	535,9±748,9	355,4±288,1	0,088
Beatmungsdauer ICU nach Befund	h	378,4±702,6	142,0±124,3	0,014
Beatmungsdauer ICU vor Befund	h	176,2± 202,9	213,5±242,6	0,331
Dauer Befund bis Therapie	d	1,7± 5,6	-0,2±3,8	0,093
Zeit bis Therapie-Wechsel	d	6,4 ±12,3	6,3±7,5	0,984

nach Befund				
Latenz Befundmitteilung	0d	1 (1,2)	1 (1,8)	0,529
	1d	28 (36,6)	28 (50)	
	2d	25 (30,9)	14 (25)	
	3d	17 (21)	9 (16,1)	
	4d	9 (11,1)	3 (5,4)	
	5d	1 (1,2)	1 (1,8)	
Fungiämie	Neg.	73 (90,1)	54 (96,4)	0,163
	Pos.	8 (9,9)	2 (3,6)	
Candida Sepsis				
	Candida albicans	49 (60,5)	40 (71,4)	0,382
	Candida glabrata	10 (12,3)	7 (12,5)	
	Candida tropicalis	7 (8,6)	4 (7,1)	
	Candida krusei	1 (1,2)	1 (1,8)	
	Candida parapsilosis	1 (1,2)	0 (0)	
	C.spezies	12 (14,8)	2 (3,6)	
	Mischinfektion	1 (1,2)	2 (3,6)	
Primär Fluconazol	Nein	47 (58)	41 (73,2)	0,068
	Ja	34 (42)	15 (26,8)	
Primär Voriconazol	Nein	79 (97,5)	49 (87,5)	0,200
	Ja	2 (2,5)	7 (12,5)	
Primär Caspofungin	Nein	75 (92,6)	47 (83,9)	0,110
	Ja	6 (7,4)	9 (16,1)	
Primär Anidulafungin	Nein	79 (97,5)	50 (89,3)	0,043
	Ja	2 (2,5)	6 (10,7)	
Primär Echinocandin	Nein	73 (90,1)	41 (73,2)	0,009
	Ja	8 (9,9)	15 (26,8)	
Primär Amphotericin	Nein	81 (100)	56 (100)	-
Sepsisstatus	Keine Sepsis	21 (25,9)	6 (10,7)	0,008
	Sepsis	2 (2,5)	7 (12,5)	
	Schwere Sepsis	45 (55,6)	27 (48,2)	
	Septischer Schock	13 (16)	16 (28,6)	
Maligne Erkrankung		41 (50,6)	30 (53,6)	0,734
Diabetes mellitus		17 (21)	13 (23,2)	0,757
Leberzirrhose		4 (4,9)	10 (17,9)	0,014
Akutes Leberversagen		6 (7,4)	17 (30,9)	<0,001
Akutes Nierenversagen		26 (32,1)	30 (53,6)	0,012
Cortikoidtherapie		5 (6,3)	7 (12,5)	0,206
Dialyse		7 (8,6)	22 (39,3)	<0,001
Antibiose		71 (87,7)	52 (92,9)	0,323
Parenterale Ernährung		37 (46,3)	39 (69,6)	0,007
Teilweise parenterale Ernährung		31 (38,8)	32 (57,1)	0,034
Cortisolgabe auf ICU		18 (22,2)	24 (42,9)	0,010
Studienarm	Ohne antimykotische Therapie	37 (45,7)	19 (33,9)	0,365
	Kalkulierte antimykotische Therapie	15 (18,5)	14 (25)	
	Gezielte antimykotische Therapie	29 (35,8)	23 (41,1)	

Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Anzahl (Prozent); ICU: Intensiv-Care Unit (Intensivstation);

Hinsichtlich der in der Studie erhobenen Laborparameter fällt beim Vergleich der Gruppen „entlassen“ und „verstorben innerhalb 30 Tagen Krankenhausaufenthalt“ auf, dass im Durchschnitt die Nierenfunktionsparameter, sowohl Kreatinin ($1,6 \pm 0,9$ versus $1,3 \pm 0,7$ mg/dl, $p=0,011$) als auch Harnstoff ($98,9 \pm 50,4$ versus $67,5 \pm 40,6$, $p < 0,001$) bei den im Verlauf verstorbenen Patienten signifikant erhöht waren. Dies könnte bei den betreffenden Patienten als Zeichen einer erhöhten Schädigung der Niere gedeutet werden. Als tendenziell erhöht stellen sich die Leberfunktionsparameter GOT, GPT und GGT in der Gruppe der Verstorbenen dar, auch wenn die statistische Signifikanz hier nicht erreicht wird. Es scheint also nicht nur eine erhöhte Häufigkeit einer Nierenschädigung sondern auch einer Beteiligung der Leber bei Patienten aus dem Kollektiv der binnen 30 Tagen nach Aufnahme Verstorbenen zu geben. Die Gerinnungsparameter PTT und Quick-Wert sind im Durchschnitt ebenfalls beim Kollektiv der Verstorbenen im Sinne einer eingeschränkten Leberfunktion verändert (Quick: $71,9 \pm 20,8$, $p=0,01$; PTT: $49,3 \pm 15,0$, $p=0,001$). Auch die Durchschnittswerte der laborspezifischen Entzündungsmarker sind in der Gruppe der Verstorbenen auf einem höheren Niveau: Die Leukozyten sind bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden erhöht ($17,8 \pm 9,5$ Giga/l bei den Verstorbenen versus $13,8 \pm 7,2$ Giga/l bei den Überlebenden, $p=0,006$). Beim Procalcitonin ist der Unterschied zwar nicht signifikant, dennoch ist der Trend erkennbar: $3,4 \pm 6,8$ ng/ml bei den Überlebenden versus $7,6 \pm 22,4$ ng/ml bei den Verstorbenen mit $p=0,118$. Das CRP zeigt in der Gruppe der Verstorbenen einen niedrigeren durchschnittlichen Wert von $158,7 \pm 105,5$ mg/dl als in der Gruppe der Überlebenden mit $207,8 \pm 278,8$ mg/dl (p -Wert=0,21).

Die Therapie betreffend zeigt sich, dass das Patientenkollektiv welches 30 Tage nach Aufnahme überlebt hat, signifikant weniger häufig mit einem Echinocandin, entweder Anidulafungin (2,5% (N=2)) oder Caspofungin (7,4% (N=6)) behandelt worden ist (insgesamt: 9,9% (N=9)), als das Kollektiv das binnen 30 Tagen verstorben ist (26,8% (N=15)). In diesem Kollektiv war die Verteilung von Caspofungin und Anidulafungin 16,1% (N=9) zu 10,7% (N=6).

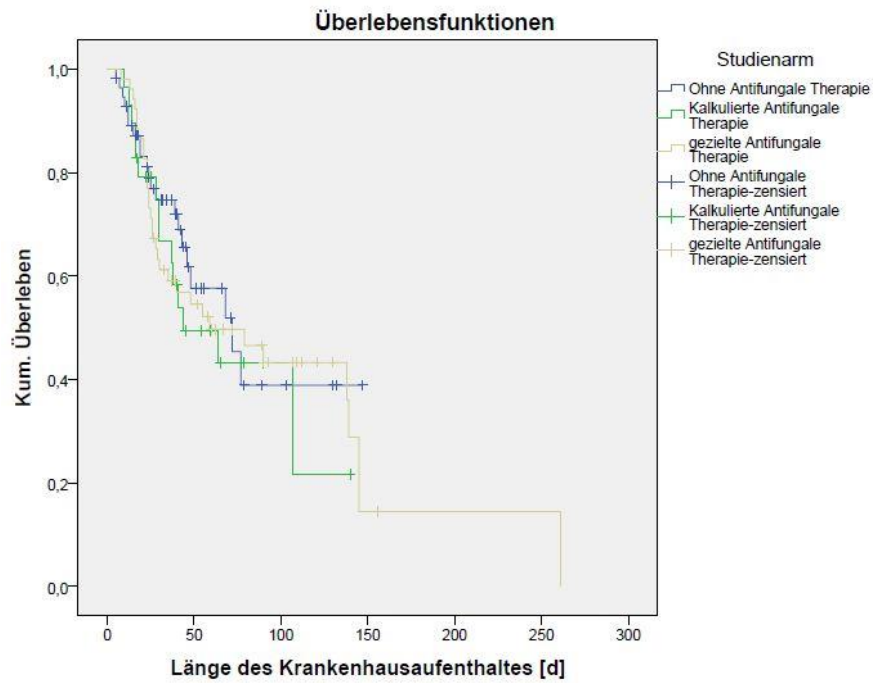
Beim Vergleich der verabreichten Medikation zeigt sich also, dass Patienten die mit einem Echinocandin behandelt wurden, eher verstorben sind als die Patienten die keines

bekamen. In der Gruppe der Verstorbenen findet sich, und das betrifft jedes Medikament gleichermaßen, eine tendenziell höhere Anzahl an Patienten die eine antifungale Therapie bekam.

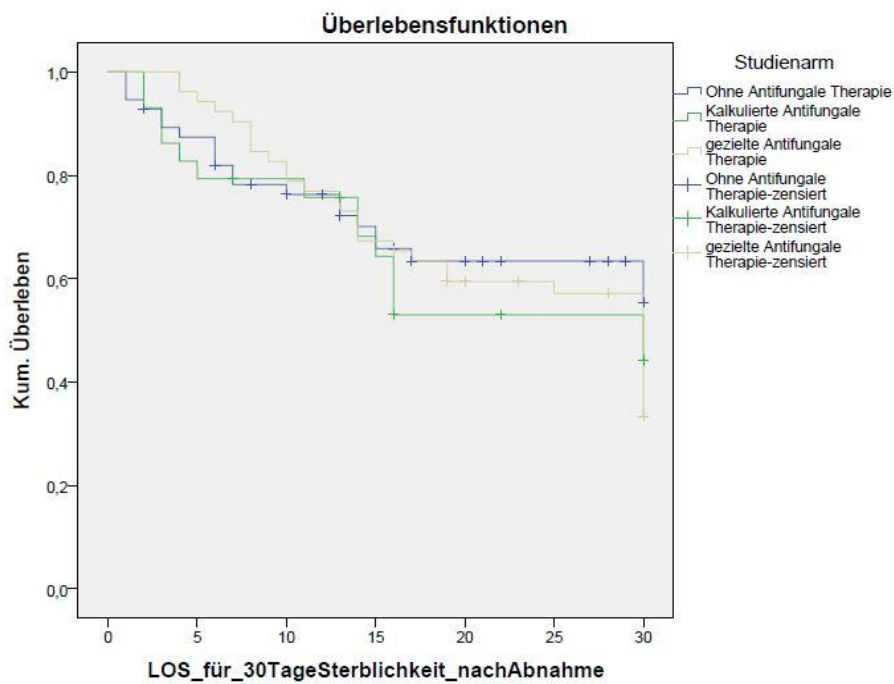
Das Patientenkollektiv, welches nicht innerhalb der 30 Tagen nach Befund verstirbt hat einen signifikant höheren Anteil von Patienten die keine Sepsis aufweisen (25,9% (21) versus 10,7% (6)). Des Weiteren hat die Gruppe der 30-Tages-Überlebenden einen signifikant geringeren Anteil von Patienten die eine Leberzirrhose (4,9% (4) versus 17,9% (10)), ein akutes Leberversagen (7,4% (6) versus 30,9% (17)), ein akutes Nierenversagen haben (32,1% (26) versus 53,6% (30)), teilweise (38,8% (31) versus (57,1% (32)) oder total parenteral ernährt werden (46,3% (37) versus 69,6% (39)) und dialysepflichtig sind (8,6% (7) versus 39,3% (22)) sowie noch auf der Intensivstation mit Cortisol behandelt werden (22,2% (18) versus 42,9% (24)). All das zeigt deutlich, dass für das 30-Tages-Outcome eines Patienten mit manifester abdominalen Pilzinfektion sowohl seine Vorerkrankungen als auch die möglichen oben genannten Organkomplikationen entscheidend sind.

In der Kaplan-Meier Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied je nach Behandlung eines positiven Pilznachweises aus dem Abdomen (Abbildung 3.1).

Abbildung 3.1 : Kaplan-Meier Kurven nach Therapiearm zum Vergleich der Gesamt-/ 30-Tages-Sterblichkeit über die Zeit in Bezug zur durchgeführten Therapie:



Gesamtsterblichkeit, Log Rank: $p=0,749$



30-Tage-Sterblichkeit:, Log-Rank: $p=0,572$

4 Diskussion

a. Diskussion der Ergebnisse

Oft werden bei abdominellen Perforationen oder abdominalchirurgischen Eingriffen fakultativ pathogene Keime nachgewiesen. Allerdings besteht hier Uneinigkeit darüber, ob diese Patienten von einer sofortig eingeleiteten antiinfektiven Therapie bezüglich ihres Outcomes überhaupt profitieren.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Gesamtletalität bei dem Patientenkollektiv der nicht Therapierten in diesem Vergleich mit 37,5% am niedrigsten liegt. Sie steigt beim Patientenkollektiv der empirisch Therapierten auf 51,7% an, um bei den spezifisch therapierten Patienten ihr Maximum (61,5% Gesamtletalität) zu erreichen. Neben der Letalität sind im Kollektiv der nicht Therapierten auch die Intensivscores APACHE, SOFA und SAPS durchweg am niedrigsten im Vergleich der drei Therapiegruppen untereinander. Dies spricht einerseits für die schon bekannte Reliabilität und Robustheit der Intensivscores ihrerseits, zeigt aber außerdem, dass Patienten in diesem Studienarm weniger schwer erkrankt sind und somit die Frage nach einer antifungalen Therapie bezüglich eines Benefit für den Patienten genau überlegt und abgewägt werden muss.

Betrachtet man die Letalität der beiden Gruppen „empirische Therapie“ und „gezielte Therapie“ im Vergleich, so fällt auf, dass empirisch Therapierte eine etwa 10% niedrigere Letalitätsrate im Vergleich zu den gezielt therapierten Patienten haben und dass, obwohl die Krankheitsschwere in beiden Gruppen etwa gleich hoch ist und zudem der prozentuale Anteil an Leberversagen und Nierenversagen in der Gruppe der empirisch Therapierten erhöht ist. Nun darf hier nicht unerwähnt und unbedacht bleiben, dass sich möglicherweise zusätzlich zur antiinfektiven Therapie ein frühes chirurgisches Vorgehen im Sinne einer adäquaten und radikalen Fokussanierung positiv auf die Letalitätsraten der empirisch therapierten Patienten auswirkt [69]. So ist also davon auszugehen, dass neben einer frühen adäquaten antimykotischen Therapie die chirurgische Sanierung eine entscheidende Rolle im Genesungsprozess der Patienten in dieser hier vorgelegten Arbeit gespielt haben dürfte.

Auch bei der Betrachtung der 30-Tages-Letalität, zeigt sich ein ähnlicher Trend bezüglich der prozentualen Anteile in den 3 Therapiegruppen, wenn auch statistisch nicht signifikant. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass Patienten im Kollektiv

der Patienten ohne Therapie weniger schwer erkrankt sind als Patienten aus den anderen beiden Gruppen mit empirischer beziehungsweise kalkulierter Therapie, und damit auch ein besseres Outcome in Form höherer Überlebensraten aufweisen trotz der Tatsache nicht antifungal behandelt worden zu sein. Vor dem Hintergrund in etwa gleicher 30-Tagesletalitätsraten in den Gruppen der empirisch und kalkuliert therapierten Patienten und der geringen Inzidenz einer Candidämie im Kollektiv der empirisch therapierten Patienten könnte die in den Ergebnissen gezeigte langfristig niedrigere Gesamtletalität durch eine frühzeitige Eradikation und Elimination von Candida begründet liegen.

Dennoch bleibt dieses Ergebnis diskussionswürdig, denn die beschriebene Annahme kann aufgrund gerade der relativ geringen Gesamtanzahl Fungämie positiver Probanden von insgesamt lediglich 9 Patienten in dieser Studie auch Zufall sein. Ebenso muss erwähnt werden, dass eine Fungämie mit 13,5% statistisch signifikant häufiger im Therapiearm der gezielt Therapierten auftrat (Tabelle 3.1.6) und daher die oben genannte Annahme kritisch betrachtet werden muss. Trotzdem lag die Sterblichkeit der Patienten mit Candidämien in der „spezifisch“ behandelten Gruppe mit 42,8 % unter der dieses Patientenkollektives, was nicht darauf hindeutet, dass sich hier durch eine verzögerte Behandlung ein schlechteres Outcome ergibt.

Dennoch zeigen auch Studien anderer Arbeitsgruppen zum Thema Relevanz des Therapiebeginnes bei Candidämie ähnlich positive Ergebnisse zur frühen empirischen Therapie wie diese Studie speziell zu abdominellen Pilzinfektionen [4, 42, 29].

Die kalkulierte antiinfektive Therapie wurde auf der Intensivstation nach den jeweils aktuellen Leitlinien und SOPs des Universitätsklinikums Gießen mit einem Breitspektrumantibiotikum und bei besonderer Schwere der Erkrankung oder aufgrund der Resistenzlage mit einer Kombinationstherapie von antibiotisch wirksamen Substanzen durchgeführt [10]. Nicht verwunderlich ist dabei die Tatsache, dass selbst in der Gruppe der nicht antimykotisch behandelten Patienten bereits 82,1% und in den empirisch und speziell antimykotisch therapierten Gruppen mehr als 90% antibiotisch im Sinne der Leitlinien abgedeckt waren. Interessant ist die Tatsache, dass eine antimykotische Therapie auch aktuell nicht zu den Standardtherapieempfehlungen bei abdominellen Infektionen zählt [10]. Anders als bei einer vermuteten Candidämie, bei der der frühe und adäquate antiinfektive Therapiebeginn eine relevante und anhand klinischer Daten erwiesene Rolle spielt [3, 30, 57, 62], fehlen aktuelle Daten und Untersuchungsergebnisse wie diese aus der hier vorgelegten Arbeit zum Thema

Therapiezeitpunkt bei abdominellen Pilzinfektionen in Bezug auf die Letalitätsrate und das Patientenoutcome.

Beim Blick auf die verabreichte Medikation zeigt sich, dass 80% der spezifisch therapierten Patienten im primären Therapieregime mit einem Azol behandelt wurden. Im Gegensatz dazu erhielten empirisch behandelte Patienten nur zu etwas über 50% primär ein Azol. Die andere Hälfte des empirisch therapierten Kollektives erhielt, wie auch in den aktuellen Leitlinien dazu aufgrund der breiteren und schnelleren Wirkung bei Pilzinfektionen empfohlen, primär ein Echinocandin als Antimykotikum [61, 22]. Im Verlauf wurden dann im Rahmen der sekundären Therapie, nach Übermittlung des mikrobiologischen Befundes und damit des Erregers, etwa 17% der empirisch Therapierten gemäß Empfehlung der Leitlinien auf ein Azol umgestellt. Wie auch Bruyere et al. in ihrer Arbeit von 2014 feststellen konnten [14], stellen Echinocandine bei kritisch kranken Patienten mit Pilzinfektion die Therapie der Wahl dar. Dabei spielt die breite und schnelle Wirkung, aber auch die sichere Anwendung der Echinocandine im Vergleich zu den Azolen eine tragende Rolle, wie auch die Arbeit von Ostrovsky-Zeichner et al. aus dem Jahre 2014 zeigt [58]. Beim Vergleich der verabreichten antimykotischen Medikation in dieser Studie zeigt sich außerdem, dass in der Gruppe der Verstorbenen, und das betrifft jedes Medikament gleichermaßen, mehr Patienten eine antifungale Therapie bekommen haben als in der Gruppe der Überlebenden. Nun darf nicht die Idee entstehen, Patienten sterben häufiger weil sie antifungal behandelt worden sind. Vielmehr sollte man Überlegungen anstellen, dass nur Patienten die nachweislich schwer an einer Pilzinfektion erkrankt sind eine antifungale Therapie verabreicht bekommen, und in diesem Patientenkollektiv ist das Risiko für einen letalen Ausgang per se erhöht. Dies wird auch deutlich an der Tatsache, dass unter den Verstorbenen in dieser Studie mit 89,3% im Vergleich zu den Überlebenden mit 74,1% signifikant mehr septische Patienten waren ($p=0,008$), also Patienten die schwerer oder am schwersten betroffen waren. Ähnliche Ergebnisse liefert auch die Multivariate Analyse für die 30-Tagessterblichkeit in Bezug auf den Parameter Sepsis: Der septische Schock ist hierbei mit einem fast 2-fachen Letalitätsrisiko behaftet ($p=0,04$).

Als weitere harte prognostische Faktoren für einen ungünstigen Verlauf und Ausgang der Erkrankung haben sich die Parameter akutes Leberversagen und eine parenteral durchgeführte Ernährung gezeigt. In den Ergebnissen der multivariaten Analyse für die 30-Tages Letalität sind diese beiden Parameter statistisch signifikant mit einer erhöhten

Letalitätswahrscheinlichkeit verknüpft. Bei Notwendigkeit und Vorliegen einer parenteralen Ernährung verdoppelt sich etwa das Letalitätsrisiko (Faktor 2,08), bei vorliegendem akutem Leberversagen wird das Letalitätsrisiko sogar mehr als verdreifacht (Faktor 3,66). Diese Erkenntnisse zu negativen prognostischen Faktoren, die mit einer teils um ein Vielfaches erhöhten Sterblichkeitsrate einhergehen, sind keineswegs neu [47, 16], untermauern aber dennoch eindrucksvoll ihre Relevanz und Aktualität in Bezug auf das Outcome und die Therapie beziehungsweise die notwendige Therapieplanung der betroffenen Patienten. Ebenso fällt ein steigendes Alter mit einem 3,6 prozentig erhöhtem Sterblichkeitsrisiko je Lebensjahr ins Gewicht (Tabelle 3.1.7). Diese Risikofaktoren für erhöhte Letalitätsraten bei abdomineller Pilzinfektion konnten auch in den Ergebnissen der Arbeit von Puig-Asenio et al. im Juni 2014 als valide negative prognostische Faktoren bei Blutstrominfektionen mit *Candida* gezeigt werden [69].

Die frühzeitige Identifizierung eines schweren, potentiell lebensgefährlichen Verlaufes einer invasiven Pilzinfektion spielt sowohl bei dem Krankheitsbild der Fungämie als auch bei den pilzbedingten abdominellen Infektionen eine entscheidende Rolle. Bei der mikrobiologischen Untersuchung kann der Zeitraum zwischen Probennahme und Befundmitteilung, also die Latenz der Befundmitteilung eine wichtige Rolle in Bezug auf den Beginn einer empirischen antimykotischen Therapie spielen. Die Latenz der Befundmitteilung im Falle einer Infektion mit dem Erreger *C.albicans* war in dieser Studie am kürzesten: Bereits nach 2 Tagen lagen 72%, und nach drei Tagen sogar fast 90% der *C. albicans* positiven Befunde vor. Die Befundergebnisse für *C. glabrata* ließen durchschnittlich etwa einen Tag länger als die von *C. albicans* auf sich warten und lagen erst am dritten Tag nach Probennahme zu 75% vor. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Arendrup et al. mit ihrer dänischen Multicenter-Studie an einem 305 Patienten großen Kollektiv mit Fungämie „*Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia*“ im Jahre 2011 [4] bei denen am dritten Tage 75% der *C. albicans* positiven und erst am vierten Tage 75% der *C. glabrata* positiven Befunde vorlagen. Es zeigt sich also, dass *C. glabrata* bedingt durch sein Wachstum und des mikrobiologischen Nachweises im Labor sowohl im abdominellen Abstrich als auch bei der Blutkulturabnahme eine im Durchschnitt mit einem Tag etwas längere Latenz der Befundmitteilung hat, als das bei *C. albicans* der Fall zu sein scheint.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es entscheidend darauf ankommt die klinische Situation unter Zuhilfenahme von weiteren bekannten Risikofaktoren in Kombination mit laborchemischen Markern und der mikrobiologischen Untersuchung zu einem frühen Zeitpunkt zu beurteilen, um die Entscheidung für ein für den einzelnen Patienten optimales Therapiekonzept treffen zu können. Dabei zeigt sich, dass eine frühe antiinfektive Therapie unter Berücksichtigung weiterer Faktoren durchaus mit einer niedrigeren Sterblichkeitsrate und einem besseren Outcome für die Patienten einhergehen kann. Dabei sollte gleichzeitig das chirurgische Therapiekonzept zur frühen und möglichst vollständigen Fokussanierung bei abdomineller Pilzinfektion keinesfalls vernachlässigt werden oder durch die antimykotische Therapie verzögert werden, stellt es doch gleichermaßen wie eine frühe und adäquate antiinfektive Therapie einen wesentlichen Pfeiler bei der Heilung des Patienten dar. Die Erstellung von Leitlinien zur Therapieplanung bei invasiven Pilzinfektionen aber auch speziell bei abdomineller Pilzperitonitis mit Einbeziehung oben genannter neuerer Nachweisverfahren könnte mit einer Verbesserung und damit Verringerung der Sterblichkeit bei den beschriebenen Krankheitsbildern einhergehen. Dennoch zeigen die Ergebnisse dieser Studie auch, dass ein routinemäßiger empirischer und genereller Einsatz antimykotischer Medikamente bei abdominellem Sepsisfokus nach derzeitiger Datenlage nicht in allen Fällen indiziert ist. Vielmehr sollten Behandler bei abdominellen Pilzinfektionen auch in Zukunft individuelle Therapieentscheidungen gemäß dem klinischen Gesamtbild des Patienten treffen. Weitere Studien zur Untermauerung und Bestätigung der in dieser Studie festgestellten Ergebnisse wären für eine mögliche Konkretisierung der Aussagen zur Therapieempfehlung sowie die Erstellung eigener SOPs und Guidelines für das Krankheitsbild der abdominellen Pilzinfektion und deren Therapie in Zukunft wünschenswert.

b. Stärken und Schwächen der Studie

Im betrachteten Zeitraum konnten 137 Patienten mit *Candida*-Peritonitis identifiziert werden, wobei es sich im Vergleich zu anderen publizierten Studien um ein sehr großes Kollektiv mit *Candida*-Peritonitis handelt, was als Stärke dieser Arbeit zu werten ist. Das Patientenkollektiv bei Montravers et al. stellt mit insgesamt nur 91 Patienten ein um 46 Patienten kleineres Kollektiv dar als das der hier vorgelegten Arbeit [54].

Ebenfalls garantiert die detaillierte Führung und Dokumentation auf der Intensivstation in elektronische Patientenakten sowie die Datenerhebung für diese Studie aus denselben elektronischen Patientenakten eine valide Datenqualität bezüglich der klinischen Patientenparameter. Ebenfalls positiv zu sehen ist der Aspekt, dass sich generell gesehen in retrospektiven Studienkonzeptionen die wahre und tatsächliche Behandlungsrealität widerspiegelt.

Doch das retrospektive Studiendesign birgt auch Limitationen: Durch den retrospektiven Ansatz gibt es signifikante Unterschiede in der klinischen Situation der Patienten in den einzelnen Therapiegruppen (akutes Leberversagen, antibiotische Therapie, APACHE II Score, Transaminasen, Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus, Gesamtliegedauer auf der Intensivstation) (Tabellen 3.1.1, 3.1.2 sowie 3.1.6).

Als durchaus diskussionswürdige Limitation ist noch der Gedanke zu nennen, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass für die Dauer des Beobachtungszeitraumes vom Jahre 2005 bis zum Jahre 2011 intensivmedizinische Therapiekonzepte verändert oder weiterentwickelt worden sind.

Auch darf nicht unerwähnt und unbedacht bleiben, dass es weitere entscheidende Einflussgrößen gibt, die neben einer antimykotischen Therapie entscheidenden Einfluss auf das Patientenoutcome haben: Als Beispiel ist hier das chirurgische Konzept mit adäquater Fokussanierung zu nennen, was neben einer frühen und adäquaten antimykotischen Therapie vorrangig als heilend zu werten ist [69]. Als weiterhin potentieller Schwachpunkt dieser Arbeit ist die etwa gleich hohe 30-Tages-Letalität in den Gruppen der empirischen und kalkulierten Therapie zu diskutieren. Die Problematik dabei ist, dass die Konzipierung dieser Studie als retrospektive Betrachtung es nicht nachweisbar macht, wie hoch effektiv gesehen die der Pilzinfektion zuweisbare Letalität ist. Dadurch könnten Aussagen über den letztendlichen Effekt der Therapie, und damit

auch über die Effektivität und den Erfolg der Behandlung, möglicherweise abgeschwächt werden.

c. Die Ergebnisse im Kontext anderer Studien

Bei der Betrachtung der gesamtepidemiologischen Verteilung der verschiedenen Candida-Erreger in dieser hier vorgelegten Arbeit zeigte sich, dass *C. albicans* mit zwei Dritteln der positiven abdominellen Pilzbefunden, gefolgt von *C. glabrata* mit etwas mehr als einem Achtel der positiven abdominellen Pilzbefunde auf Platz eins rangierte. Im internationalen Vergleich mit anderen Studien deren Ergebnisse ebenfalls epidemiologische Verteilungen für verschiedene Candida Erreger liefern, aber im Gegensatz zu unserer Studie keine abdominellen Nachweise sondern Blutstrominfektionen betrachten [36, 50, 66, 4, 69], zeigt sich eine ähnliche prozentuale Verteilung der Erreger *C. albicans*, *C. glabrata* sowie *C. tropicalis* trotz der beiden unterschiedlicher Orte der Probennahme und des Nachweises. Dabei variieren die Ergebnisse für *C. albicans* mit 42,1 % bei Pfaller et al. [66] bis 66 % bei Marchetti et al. [50] in vergleichbaren Bereichen wie die Werte der hier vorgelegten Arbeit. Ähnliche Ergebnisse auch beim Vergleich der beiden anderen genannten Erregern *C. glabrata* und *C. tropicalis*. Besonders hervorzuheben ist an dieser Stelle eine retrospektive Metaanalyse von Eggimann et al. aus dem Jahre 2011 [26], die sich mit der internationalen Verteilung der verschiedenen Erreger einer invasiven Pilzinfektion beschäftigt hat. Dabei haben Eggimann et al. in ihrer Arbeit 11 Studien, die im Zeitraum von 1991 bis 2010 an internationalen Zentren über den Globus verteilt durchgeführt worden sind, hinsichtlich der Verteilung der verschiedenen Candida Spezies verglichen. Die Ergebnisse sind dabei ebenfalls erstaunlich vergleichbar mit denen die wir in dieser Studie zur epidemiologischen Verteilung der Pilz-Erreger darstellen konnten. Zusammenfassend ist also zu sagen, dass obwohl in dieser Studie die Probennahme stets abdominell erfolgte, im Gegensatz zu den oben verglichenen international geführten Studien, deren Ergebnisse Blutstrominfektionen darstellen, *C. albicans* mit etwa 50% am häufigsten und *C. glabrata* im Mittel mit etwa 20% am zweithäufigsten nachgewiesen werden konnte.

In einer Untersuchung von Patienten mit fungalen Blutstrominfektionen in skandinavischen Ländern waren Arendrup et al. in der Lage nachzuweisen, dass positive Blutkulturen mit *C. albicans* durchschnittlich 1-2 Tage vor Blutkulturen mit *C. glabrata* auffällig waren: Dabei lagen bereits am 3. Tag 75% der positiven Befunde zu

Blutkulturen mit *C. albicans* vor und erst am vierten Tag 75% der positiven Befunde der Blutkulturen für *C. glabrata*. Vergleichbare Aussagen lassen sich zu den Ergebnissen der in dieser Studie durchgeführten Untersuchung aufzeigen: Lagen bei unserer Arbeit zum Vergleich am dritten Tag bereits 90% aller positiven Befunde zum abdominalen Erregernachweis mit *C. albicans* vor, dauerte es ebenfalls im Durchschnitt einen Tag länger bis am vierten Tag über 90% der positiven Befunde für einen abdominalen *C. glabrata* Nachweis vorlagen. Die Latenz der Befundmitteilung scheint also zwischen den Candida-Erregern *C. albicans* und *C. glabrata* unabhängig vom Ort der Probennahme vergleichbar zu sein: *C. albicans* scheint bedingt durch sein Wachstum und des mikrobiologischen Nachweis im Labor eine im Durchschnitt um etwa einen Tag kürzere Latenz der Befundmitteilung zu haben, als das bei *C. glabrata* der Fall zu sein scheint.

Die Bedeutung und Wirksamkeit einer frühen und adäquaten empirischen Therapie im Falle einer Candidämie ist bekannt [42, 83, 29]:

Kumar et al. beschreiben in ihrer retrospektiven multizentrischen Arbeit, deren Daten zwischen 1996 und 2005 in insgesamt 22 Krankenhäusern erhoben wurden eine 9-fache Reduktion der Überlebenswahrscheinlichkeit im Falle einer zu späten und inadäquaten Therapie bei septischem Schock infolge einer Pilzinfektion [42].

Auch Zilberberg et al. zeigten im Jahre 2010 in ihrer retrospektiven Studie, durchgeführt am Barnes-Jewish Hospital in St. Louis (USA) mit Daten von insgesamt 90 Candidämie-positiven Patienten aus dem Zeitraum von 2004 bis 2007, dass Verzögerungen beim Therapiebeginn und inadäquate Dosierungen der antifungalen Medikation zu längeren Krankenhausaufenthalten und höheren Letalitätsraten führen [83].

Ebenso Garey et al. können in ihrer 2006 veröffentlichten retrospektiven multizentrischen Kohorten-Studie an insgesamt 230 Patienten in den USA [29], zeigen, dass Therapieverzögerungen bei Candidämie signifikant höhere Mortalitätsraten nach sich ziehen: Garey et al. zeigen in ihren Ergebnissen eine 1,5-fache Steigerung der Sterblichkeit pro Tag an dem ein Candidämie-positiver Patient keine antifungale Medikation erhält.

Im Vergleich dazu, liegen für eine abdominale Pilzperitonitis kaum Daten vor, die einen Vergleich der Letalitätsraten von Patienten mit empirischer Therapie versus

gezielte antifungaler Therapie vornehmen. Die vorliegende Arbeit zeigt in der Gruppe der konsequent empirisch Therapierten eine um etwa 10% geringere Letalitätsrate als in der Gruppe der kalkuliert Therapierten (Gesamtleletalität 51,7% versus 61,5%).

Dass eine frühe Gabe von Antimykotika die Letalität einer abdominellen Pilzinfektion unter Umständen senken könnte zeigt auch die Studie von Eggimann et al. aus dem Jahre 1999 [27], bei dem die prophylaktische Gabe von Fluconazol im Vergleich zum Placebo eine relevante Reduktion der Letalität einer Candida Peritonitis um 20 Prozentpunkte auf immer noch 30% Gesamtleletalität erbrachte, auch wenn die Ergebnisse von Eggimann et al. die statistische Signifikanz nicht erreichten.

Eggimann et al. untersuchten dabei in ihrer prospektiven, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an zwei Krankenhäusern in der Schweiz ein Gesamtpatientenkollektiv von insgesamt 94 Patienten, von denen 43 operative Intensivpatienten die Einschlusskriterien intraabdominale Operation oder rezidivierende gastrointestinale Perforationen oder Anastomoseninsuffizienzen aufwiesen. Als Ergebnis kamen auch Eggimann et al. zu dem Schluss, dass eine frühe, prophylaktisch durchgeführte, antimykotische Therapie mit einem Azol (in diesem Fall Fluconazol) möglicherweise die Wahrscheinlichkeit einer abdominellen Candida-Kolonisation und das intraabdominale Auftreten invasiver Candida Infektionen bei kritisch kranken Patienten im Vergleich zum Placebo senken kann, auch wenn Eggimann et al. keine statistische Signifikanz nachweisen konnten. Die Ergebnisse von Schuster et al. in ihrer Studie aus dem Jahre 2008 hingegen konnten keinen Vorteil einer empirischen Fluconazol-Therapie bezüglich der Sterblichkeit von Intensivpatienten nachweisen [75]. Auch Ostrovsky-Zeichner et al. können in ihrer Studie „MSG 01“ aus dem Jahre 2014 keine Reduktion der Sterblichkeitsrate durch die prophylaktische Gabe von Caspofungin bei Risikopatienten zeigen [58].

Eine empirisch durchgeführte antifungale Therapie bei klinisch gestelltem Verdacht auf eine abdominelle Pilzinfektion ist als wirkungsvoller Ansatz zur Reduktion der Inzidenz einer späteren Candidämie anzusehen. Auch in der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich unter der frühen empirischen antimykotischen Therapie eine signifikant niedrigere Rate von späteren Candidämien.

Eine Studie aus dem Jahre 2006 von Montravers et al. [54], angelegt als multizentrische, retrospektive Fall-Kontrollstudie mit einem Gesamtpatientenkollektiv von 259 Patienten aus insgesamt 17 Intensivstationen, liefert ebenfalls Ergebnisse die wir in unseren Ergebnissen bestätigen konnten: Dabei wurden 91 Patienten aus dem Gesamtkollektiv positiv auf Candida im Abdomen getestet und mit 168 abdominal Candida negativen Patienten bezüglich ihres Outcome verglichen. Beim Vergleich der beiden Studien stellt sich heraus, dass ebenso wie nach Aussage von Montravers et al. auch wir einen abdominalen Candida Nachweis als unabhängigen Risikofaktor für die Sterblichkeit nachweisen konnten, da Patienten die den Gruppen empirische und spezifische Therapie zugeordnet sind, welche in unserer Studie die höchsten Letalitätsraten zeigen, deutlich häufiger einen positiven Candida Nachweis aus dem Oberbauch aufweisen im Vergleich zu den Patienten aus der Gruppe der nicht Therapierten, welche wiederum die niedrigste Sterblichkeitsrate im Vergleich der Therapiegruppen dieser Studie haben. Montravers et al. zeigten in ihrer Arbeit ebenfalls mit unserer Arbeit vergleichbare Letalitätsraten von circa 50% in den einzelnen Therapiegruppen auf.

Als ebenfalls interessanter Ergebnisvergleich zeigt sich eine Studie von Montravers et al. aus dem Jahre 2010, die in Frankreich multizentrisch und prospektiv auf Intensivstationen durchgeführt wurde: Dabei wurde ebenfalls ein Kollektiv mit positivem abdominellen Pilznachweis hinsichtlich der Sterblichkeit und Wirksamkeit einer empirischen antifungalen Therapie untersucht. Dieses Kollektiv umfasst dabei mit 93 Patienten zwar ein etwas kleineres Gesamtkollektiv als das in dieser Studie mit 137 Patienten, dennoch zeigen sich die Kollektive hinsichtlich ihrer Grundcharakteristika als durchaus vergleichbar: Sowohl das Durchschnittsalter mit 65 Jahren als auch die Erkrankungsschwere, gemessen an den Intensivscores SAPS II mit durchschnittlich 52 Punkten und dem SOFA-Score mit durchschnittlich 9 Punkten liegen bei Montravers et al. auf ähnlich hohem Niveau wie in dieser hier vorgelegten Studie (siehe Tabelle 3.1.8). Ebenfalls stellen sich die Ergebnisse von Montravers et al. bei der Verteilung der Erreger mit *C. albicans* in 67 % als führendem Erreger und *C. glabrata* mit 23% an zweiter Stelle als Ursache der Pilzperitonitis mit den Ergebnissen unserer Studie als vergleichbar dar.

Die letztendliche Entscheidung zur Therapie war bei dieser hier vorgelegten Studie geleitet durch interne SOP des Universitätsklinikums Gießen, auf dem Boden der

formulierten Leitlinien [10]. Diese sahen eine empirische Therapie für Hochrisikopatienten mit abdomineller Sepsis aufgrund der schnelleren Wirkung und des breiteren Wirkungsspektrums ein Echinocandin vor einem Azol vor [2]. Daraus ergibt sich, dass sich signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen finden lassen, die einen höheren Anteil von Echinocandinen in der Gruppe der empirisch Therapierten (48,3%) und einen relativ geringen Anteil in der Gruppe der kalkuliert Therapierten erklärt (17,3%).

Als unterschiedlich im Vergleich der beiden Studien hat sich die empirische Medikation gezeigt: Wurde beim Kollektiv der empirisch Therapierten bei Montravers et al. primär in 80% der Fällen mit einem Azol und nur in knapp 13% der Fälle mit einem Echinocandin (Caspofungin) therapiert, waren es in unserem Kollektiv nur etwa 51% der Patienten die primär mit einem Azol, aber immerhin 48% der Patienten die primär mit einem Echinocandin (Caspofungin oder Anidulafungin) therapiert wurden (Tabelle 3.1.5). Als ebenfalls unterschiedlich erwiesen hat sich der Parameter Alter im direkten Vergleich der Überlebenden und Verstorbenen: Liegt im Falle der Ergebnisse von Montravers et al. kein Unterschied des Durchschnittsalters von Verstorbenen und Überlebenden mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren vor, zeigen unsere Ergebnisse, dass Überlebende mit durchschnittlich 65 Jahren statistisch signifikant etwa 9 Jahre jünger sind als verstorbene Patienten des Gesamtkollektives ($p < 0,001$, Tabelle 3.1.8). Auch das entscheidende Outcome der Patienten variiert im Vergleich der Studien deutlich: Liegt die Sterblichkeitsrate bei Montravers et al. mit vergleichsweise geringen 41 % im Kollektiv der empirisch Therapierten, so liefern unsere Ergebnisse für das Kollektiv der empirisch therapierten Patienten eine Sterblichkeitsrate von fast 52%. Die Erkrankungsschwere scheint dabei jedoch nicht der entscheidende Faktor zu sein der eine Erklärung zu dem doch nicht geringen Unterscheid der Letalität von knapp 11% gibt, denn wie oben bereits beschrieben liefert der Vergleich der als robust und reliabel geltenden Intensivscores SAPS II und SOFA Score vergleichbare Werte im Bezug auf die Erkrankungsschwere der verglichenen Patientenkollektive. Als möglicherweise interessant und weiterführend hilfreich wäre ein Vergleich der APACHE Scores zwischen den beiden Studien gewesen, als weiteren Indikator für die Erkrankungsschwere und deren Validierung des beschriebenen Kollektivs. Leider jedoch bleibt dieser Vergleich aus, denn Montravers et al. haben in ihrer Studie diesen Parameter nicht erhoben.

d. Bedeutung der Studie

Zur Bedeutung der hier vorgelegten Studie ist zu sagen, dass es sich bei dieser Arbeit um eine große Beobachtungsstudie von Patienten mit abdominellem Candida-Nachweis handelt, die die Therapierealität auf der Intensivstation beschreibt. Dabei zeigt sich, dass Therapeuten sich teilweise bewusst gegen eine Behandlung entschieden haben und dass dabei die Sterblichkeit am geringsten war. Die Entscheidung der Behandler gegen eine Therapie ist demnach keine ganz unerhebliche Entscheidung die mutmaßlich auf der spontanen Verbesserung der klinischen Verfassung der Patienten basiert. Dies spiegelt sich auch in der geringeren Sterblichkeit in der Gruppe der empirisch Therapierten wieder. Vergleicht man die die beiden Therapiegruppen der empirisch therapierten Patienten und der spezifisch therapierten Patienten miteinander, so lässt sich kein sicherer Überlebensvorteil der Patienten in der empirisch therapierten Gruppe nachweisen, was dem entspricht, was in der ersten prospektiven Behandlungsstudie von Ostrovsky et al. [58] gezeigt wird. Die Motivation der Behandler für eine empirische Therapie mag die hohe Morbidität (Leberversagen, APACHE II Score) der Patienten gewesen sein. Der geringe Unterschied zwischen den Therapiegruppen des empirisch und spezifisch therapierten Patientenkollektives zeigt aber deutlich, dass es schwierig ist anhand solcher klinischen Merkmale genau die Patienten zu identifizieren, die von einer frühen antimykotischen Therapie profitieren würden.

e. neue Fragestellungen / Ausblick

Als neue Fragestellung und Ausblick in die Zukunft wäre eine nennenswerte Errungenschaft eine prospektiv angelegte Therapiestudie für Patienten mit abdomineller Sepsis um diese einerseits früher und besser identifizieren zu können aber auch damit verbunden besser therapieren zu können, um so das Patientenoutcome zu verbessern. Als problematisch stellt sich dabei immer noch die Tatsache dar, dass aktuell kein wirklich valider klinischer Parameter existiert, der sich im Verlauf einer Pilzsepsis entwickelt und es dem Behandler somit ermöglichen würde einen Septiker sicher und vor allem frühzeitig als solchen zu identifizieren. Ergänzend muss erwähnt werden, dass es zudem weitere Einflussgrößen gibt, die neben einer antimykotischen Therapie entscheidenden Einfluss auf das Patientenoutcome haben. Als Paradebeispiel ist hier die adäquate chirurgische Fokussanierung zu nennen.

5 Schlussfolgerung

Unter Betrachtung der für diese Studie formulierten Fragestellung zur Beschreibung der Letalität des hier ausgewählten Patientenkollektives mit positivem Pilznachweis aus abdominellen Proben bezüglich der durchgeführten empirischen und definitiven antiinfektiven Therapie und dem Zeitpunkt des ersten Nachweises eines pathogenen Pilzes kann zusammenfassend gesagt werden, dass die empirische antimykotische Therapie gegenüber der kalkuliert durchgeführten antimykotischen Therapie bezüglich des Outcomes der Patienten innerhalb der beiden Gruppen signifikant überlegen ist.

Des Weiteren ist die niedrige Letalitätsrate der nicht antimykotisch Therapierten im Vergleich zu den beiden Gruppen mit antifungaler Therapie darauf zurückzuführen, dass zum einen die durchschnittliche Krankheitsschwere des Kollektives insgesamt geringer war, zum anderen, dass der behandelnde Arzt sich anhand der klinischen Symptomatik des Patienten aber auch aufgrund der eigenen klinischen Erfahrung gegen eine Therapie entschieden hat. Die Ergebnisse zeigen jedenfalls, dass die Entscheidung gegen eine solche Therapie absolut korrekt und im Interesse des Patienten getroffen worden ist, denn die Gruppe der nicht therapierten Patienten zeigt im Vergleich der drei Gruppen die niedrigste Letalitätsrate und damit das beste Outcome für den Patienten. Zusammenfassend kann man also sagen: „Wer schwerer betroffen ist, verstirbt auch früher, obwohl die Therapie durchschnittlich noch vor Befund begonnen worden ist“.

Bezüglich der Überprüfung der Relevanz der letztendlich durchgeführten antiinfektiven und gegebenen falls antimykotischen Therapie unter besonderer Betrachtung ihres Beginns für das Überleben und die Morbidität der Patienten kann aus dieser Arbeit geschlussfolgert werden, dass wenn sich der behandelnde Arzt aufgrund der klinischen und laborchemisch festgestellten Krankheitsschwere für eine antimykotische Therapie entscheidet möglichst eine empirische Therapie noch vor definitivem mikrobiologischen Erregernachweis angestrebt werden sollte, um die Überlebenschancen für den Patienten zu maximieren. Außerdem sollte bedacht werden, dass zwischen abdomineller Probennahme und letztendlich mikrobiologisch positivem Pilzbefund je nach Candida Spezies unter Umständen mehrere Tage vergehen, in denen sich der Zustand des Patienten ohne adäquate antiinfektive Therapie möglicherweise drastisch verschlechtert.

6 Zusammenfassung

Weltweit stellen Pilzinfektionen einen nicht zu vernachlässigenden Anteil der Infektionen beim Menschen dar. Dabei sind Candidämien gut beschrieben und Therapiestrategien vielfach diskutiert. Anders stellt sich die Lage bei abdominalen Pilzinfektionen dar. In der hier vorgelegten Arbeit wurden insgesamt 137 Patienten mit nachgewiesener abdominaler Pilzinfektion, aufgeteilt in drei Studienarme („keine antifungale Therapie (N=56), „empirische antifungale Therapie (N=29) und kalkulierte „antifungale Therapie“ (N=52)) bezüglich des Erregers, ihrer Morbidität, der Latenz des Erregernachweises, der durchgeführten antiinfektiven Therapie, und des Beginns der Therapie für das Überleben der Patienten untersucht und verglichen. Dabei zeigte sich, dass *C. albicans* der insgesamt am häufigsten nachgewiesene Erreger war, gefolgt von *C. glabrata*. Die geringste Letalität zeigte die Gruppe der nicht therapierten Patienten mit 37,5%, gefolgt vom Kollektiv der empirisch Therapierten (51,7%). Die höchste Sterblichkeitsrate wies das Kollektiv der spezifisch Therapierten mit 61,5% auf. Bezüglich der Latenz der Befundmitteilung konnten wir feststellen, dass *C. albicans* am frühesten mit einer Befundlatenz von etwa 2 Tagen nachgewiesen werden konnte. Die Befunde von *C. glabrata* folgten durchschnittlich einen Tag später, am 3. Tag nach Probennahme. Bei der antiinfektiven Therapie zeigte sich, dass 50% der empirisch Therapierten, wie es auch die aktuelle Leitlinie aufgrund der breiteren und schnelleren Wirkung vorsieht, primär mit einem Echinocandin behandelt worden sind. Bei den spezifisch Therapierten wurde hingegen in 80% der Fälle primär mit einem Azol behandelt. Der Einsatz eines Echinocandins als Therapie der Wahl zur empirischen Behandlung antimykotischer Infektionen bei kritisch kranken Patienten konnte somit in dieser Arbeit bestätigt werden. Von einer generellen und ubiquitären antimykotischen Therapie hingegen muss auch unseren Ergebnissen nach weiterhin abgesehen werden. Neben der antiinfektiven Therapie konnte ebenso bestätigt werden, dass eine frühe und adäquate chirurgische Fokussanierung ebenfalls einen sehr hohen Stellenwert beim Therapiekonzept der abdominalen Pilzperitonitis zur Optimierung des Patientenoutcomes darstellt. Als negative Prädiktoren für das Patientenoutcome konnten wir in dieser Studie neben einem abdominalen Candida-Nachweis eine parenterale Ernährung, ein steigendes Alter, und das akute Leberversagen aufzeigen.

7 Summary

Fungal infections represent a considerable amount of the human infections worldwide. Among these, candidemia are well documented and therapy strategies are widely discussed. This is different when it comes to abdominal infections. 137 patients with attested abdominal fungal infections, split up in three different study branches (“no antifungal therapy” (N=56), “empirical antifungal therapy” (N=29) and specific antifungal therapy” (N=52)), were examined and compared in this thesis. The relevant categories, which were linked to the survival rate of the patients, were the pathogen, their morbidity, the latency of the diagnosis of the pathogen, the conducted anti-infective therapy and the beginning of the therapy. Results showed that *C. albicans* was the most common pathogen followed by *C. glabrata*. The group of patients without therapy showed the lowest mortality rate with 37.5%, followed by the cohort of patients with empirical therapy (51.7%). The highest mortality rate was found in the collective of the patients with specific therapy with 61.5%. Concerning the latency of the announcement of the results it was discovered that *C. albicans* was the one with the shortest latency of about two days until it was attested. The attestation of *C. glabrata* was usually one day later, on the third day after taking the samples. The analysis of the anti-infective therapy showed that 50% of the patients from the “empirical antifungal therapy” group were primarily treated with echinocandin, as it is suggested by the current guideline because of its broader and faster effect. The group of patients that were specifically treated was, on the other hand, treated with azole in 80% of the cases. The use of an echinocandin as the therapy of choice for the empirical treatment of fungal infections of critically ill patients could therefore be confirmed by this thesis. The results of our thesis show that a general and ubiquitous antifungal therapy is something to still abstain from. Next to the anti-infective therapy it could be confirmed that an early and adequate surgical eradication of the septic focus is also very important for the concept of therapy concerning abdominal fungal peritonitis to optimize the patient’s outcome. Negative predictors for the patient’s outcome which were shown in the study were an attestation of abdominal candida, a parenteral nutrition, an increasing age and an acute liver failure.

8 . Literaturverzeichnis

1. Abraham E, Reinhart K, Opal S et al (2003) Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 290(2): 238–247. doi: 10.1001/jama.290.2.238
2. Andes DR, Safdar N, Baddley JW et al (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. *Clin. Infect. Dis.* 54(8): 1110–1122. doi: 10.1093/cid/cis021
3. Arendrup MC (2010) Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 16(5): 445–452. doi: 10.1097/MCC.0b013e32833e84d2
4. Arendrup MC, Sulim S, Holm A et al (2011) Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J. Clin. Microbiol.* 49(9): 3300–3308. doi: 10.1128/JCM.00179-11
5. Avni T, Leibovici L, Paul M (2011) PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Microbiol* 49(2): 665–670. doi: 10.1128/JCM.01602-10
6. Barie PS, Williams MD, McCollam JS et al (2004) Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am. J. Surg.* 188(3): 212–220. doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.06.008
7. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 344(10): 699–709. doi: 10.1056/NEJM200103083441001
8. Bleeker-Rovers CP, Warris A, Drenth JPH et al (2005) Diagnosis of *Candida* lung abscesses by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin. Microbiol. Infect* 11(6): 493–495. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01155.x
9. Blot S, Dimopoulos G, Rello J et al (2008) Is *Candida* really a threat in the ICU? *Curr Opin Crit Care* 14(5): 600–604. doi: 10.1097/MCC.0b013e32830f1dff

10. Bodmann K (2010) Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen: Empfehlungen der Infektliga zur Antibiotikatherapie (Complicated intra-abdominal infections: pathogens, resistance. Recommendations of the Infektliga on antibiotic therapy). *Chirurg* 81(1): 38–49. doi: 10.1007/s00104-009-1822-9
11. Bone RC (1994) Sepsis and SIRS. *Nephrol. Dial. Transplant.* 9 Suppl 4: 99–103
12. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure. *Crit. Care Med.* 20(6): 724–726
13. Brunkhorst FM, Gastmeier P, Kern W et al (2010) Prävention und Nachsorge der Sepsis. 1. Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) (Prevention and follow-up care of sepsis. 1st revision of S2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V., DSG) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, DIVI)). *Internist (Berl)* 51(7): 925–932. doi: 10.1007/s00108-010-2663-9
14. Bruyère R, Quenot J, Prin S et al (2014) Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic Candida score-based strategy in one medical ICU. *BMC Infect. Dis.* 14: 385. doi: 10.1186/1471-2334-14-385
15. Calandra T (2003) Macrophage migration inhibitory factor and host innate immune responses to microbes. *Scand. J. Infect. Dis.* 35(9): 573–576
16. Canabal JM, Kramer DJ (2008) Management of sepsis in patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care* 14(2): 189–197. doi: 10.1097/MCC.0b013e3282f6a435
17. Carneiro HA, Mavrakis A, Mylonakis E (2011) Candida Peritonitis: An Update on the Latest Research and Treatments. *World journal of surgery.* doi: 10.1007/s00268-011-1305-2

18. Cate H ten, Schoenmakers SH, Franco R et al (2001) Microvascular coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Crit. Care Med.* 29(7 Suppl): S95-7; discussion S97-8
19. Chi H, Yang Y, Shang S et al (2011) *Candida albicans* versus non-*albicans* bloodstream infections: the comparison of risk factors and outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 44(5): 369–375. doi: 10.1016/j.jmii.2010.08.010
20. Cohen J (2002) The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420(6917): 885–891. doi: 10.1038/nature01326
21. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B et al (2005) Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 33(4): 760–765
22. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T et al (2012) ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 18 Suppl 7: 19–37. doi: 10.1111/1469-0691.12039
23. Del Bono V, Delfino E, Furfaro E et al (2011) Clinical performance of (1,3)- β -d-glucan assay in early diagnosis of nosocomial *Candida* blood stream infections. *Clinical and vaccine immunology: CVI.* doi: 10.1128/CVI.05408-11
24. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 32(3): 858–873
25. Echeverria PM, Kett DH, Azoulay E (2011) *Candida* prophylaxis and therapy in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med* 32(2): 159–173. doi: 10.1055/s-0031-1275528
26. Eggimann P, Bille J, Marchetti O (2011) Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care* 1: 37. doi: 10.1186/2110-5820-1-37
27. Eggimann P, Francioli P, Bille J et al (1999) Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit. Care Med.* 27(6): 1066–1072

28. Essendoubi M, Toubas D, Bouzaggou M et al (2005) Rapid identification of *Candida* species by FT-IR microspectroscopy. *Biochim. Biophys. Acta* 1724(3): 239–247. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.04.019
29. Garey KW, Rege M, Pai MP et al (2006) Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin. Infect. Dis* 43(1): 25–31. doi: 10.1086/504810
30. Grim SA, Berger K, Teng C et al (2012) Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J. Antimicrob. Chemother.* 67(3): 707–714. doi: 10.1093/jac/dkr511
31. Grohskopf LA, Andriole VT Systemic *Candida* infections. *Yale J Biol Med* 69(6): 505–515
32. Schottmüller H, (1914) Wesen und Behandlung der Sepsis, in *Verhandlungen des 31. Deutschen Kongresses für Innere Medizin 1914*. p257-280
33. Hagihara M, Kasai H, Umemura T et al (2011) Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of itraconazole in patients with fungal infections in intensive care units. *J. Infect. Chemother* 17(2): 224–230. doi: 10.1007/s10156-010-0102-4
34. Harbarth S, Garbino J, Pugin J et al (2003) Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am. J. Med.* 115(7): 529–535
35. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 340(6): 409–417. doi: 10.1056/NEJM199902113400601
36. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ et al (2009) Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin. Infect. Dis.* 48(12): 1695–1703. doi: 10.1086/599039

37. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE et al (2002) Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J. Immunol.* 168(5): 2493–2500
38. Junger A, Michel A, Benson M et al (2001) Evaluation of the suitability of a patient data management system for ICUs on a general ward. *Int J Med Inform* 64(1): 57–66
39. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med* 13(10): 818–829
40. Koperna T, Schulz F (2000) Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg* 24(1): 32–37
41. Kreymann G, Wolf M (1996) Geschichte und Definition der Sepsis-- Brauchen wir eine neue Terminologie? (History and definition of sepsis--do we need new terminology?). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31(1): 9–14. doi: 10.1055/s-2007-995860
42. Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al (2009) Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. *Chest* 136(5): 1237–1248. doi: 10.1378/chest.09-0087
43. Landry DW, Oliver JA (2001) The pathogenesis of vasodilatory shock. *N. Engl. J. Med.* 345(8): 588–595. doi: 10.1056/NEJMra002709
44. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270(24): 2957–2963
45. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P et al (2006) A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit. Care Med* 34(3): 730–737. doi: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D
46. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ et al (1997) Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig. Dis. Sci.* 42(6): 1255–1259

47. Lichtenstern C, Zimmermann JB, Rahbari NN et al (2011) Patients suffering due to complicated peritonitis may not benefit from splenectomy: clinical data from a retrospective study. *J. Surg. Res.* 167(2): e345-55. doi: 10.1016/j.jss.2010.10.021
48. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM (2001) Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin. Infect. Dis* 32(3): 358–366. doi: 10.1086/318483
49. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS et al (1997) Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111(3): 676–685
50. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U et al (2004) Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin. Infect. Dis.* 38(3): 311–320. doi: 10.1086/380637
51. Méan M, Marchetti O, Calandra T (2008) Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care* 12(1): 204. doi: 10.1186/cc6212
52. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM et al (1997) Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 278(23): 2080–2084
53. Miculicz J (1889) Weitere Erfahrungen über die operative Behandlung der Perforationsperitonitis. *Langenbecks Arch Chir* Vol. 39:75
54. Montravers P, Dupont H, Gauzit R et al (2006) *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit. Care Med* 34(3): 646–652. doi: 10.1097/01.CCM.0000201889.39443.D2
55. 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. *Antimicrob. Agents Chemother* 49(9): 3640–3645. doi: 10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005

56. Muñoz P, Giannella M, Fanciulli C et al (2011) *Candida tropicalis* fungaemia: incidence, risk factors and mortality in a general hospital. *Clin. Microbiol. Infect* 17(10): 1538–1545. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03338.x
57. Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ, Bow EJ et al (2011) Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med. Mycol.* 49(2): 113–120. doi: 10.3109/13693786.2010.512300
58. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J et al (2014) MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin. Infect. Dis.* 58(9): 1219–1226. doi: 10.1093/cid/ciu074
59. Ozer B, Ozbakıs Akkurt BC, Duran N et al (2011) Evaluation of nosocomial infections and risk factors in critically ill patients. *Med. Sci. Monit* 17(3): PH17-22
60. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE et al (2004) Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit. Care Med.* 32(11): 2173–2182
61. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al (2009) Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 48(5): 503–535. doi: 10.1086/596757
62. Patel GP, Simon D, Scheetz M et al (2009) The effect of time to antifungal therapy on mortality in Candidemia associated septic shock. *Am J Ther* 16(6): 508–511. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181a1afb7
63. Pemán J, Zaragoza R (2010) Current diagnostic approaches to invasive candidiasis in critical care settings. *Mycoses* 53(5): 424–433. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01732.x
64. Pérez J, Dellinger RP (2001) Other supportive therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 27 Suppl 1: S116-27

65. Pfaller MA, Diekema DJ (2007) Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clinical Microbiology Reviews* 20(1): 133–163. doi: 10.1128/CMR.00029-06
66. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D et al (2012) Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 74(4): 323–331. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.003
67. Pittet D, Suter PM, Auckenthaler R (1994) Candida colonization and subsequent infections in critically III surgical patients. *Annals of surgery: a monthly review of surgical sciences and practice* 6(220):751–758
68. Posteraro B, Pascale G de, Tumbarello M et al (2011) Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1-3)-beta-D-glucan assay, Candida score, and colonization index. *Crit Care* 15(5): R249. doi: 10.1186/cc10507
69. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R et al (2014) Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit. Care Med.* 42(6): 1423–1432. doi: 10.1097/CCM.0000000000000221
70. Rieth H, Sturde HC, Heimann D (1965) Vergleichende Untersuchungen zur Frühidentifizierung von Dermatophyten in Erstkulturen (Comparative studies on the early identification of dermatophytes in initial cultures). *Mykosen* 8(3): 93–100
71. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 345(19): 1368–1377. doi: 10.1056/NEJMoa010307
72. Rodloff C, Koch D, Schaumann R (2011) Epidemiology and antifungal resistance in invasive candidiasis. *Eur. J. Med. Res* 16(4): 187–195
73. Röhrig R, Beuteführ H, Hartmann B et al (2007) Summative software evaluation of a therapeutic guideline assistance system for empiric antimicrobial therapy in ICU. *J Clin Monit Comput* 21(4): 203–210. doi: 10.1007/s10877-007-9073-0

74. Schuster H, Müller-Werdan U (2005) Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. *Sepsis und MODS*: 3–22
75. Schuster MG, Edwards JE, Sobel JD et al (2008) Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 149(2): 83–90
76. Sprung CL, Annane D, Keh D et al (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.* 358(2): 111–124. doi: 10.1056/NEJMoa071366
77. van Ruler O, Lamme B, Gouma DJ et al (2007) Variables associated with positive findings at relaparotomy in patients with secondary peritonitis. *Crit. Care Med.* 35(2): 468–476. doi: 10.1097/01.CCM.0000253399.03545.2D
78. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22(7): 707–710
79. Warren BL, Eid A, Singer P et al (2001) Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286(15): 1869–1878
80. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR et al (2007) IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu. Rev. Immunol.* 25: 821–852. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141557
81. Weigand MA, Bardenheuer HJ, Böttiger BW (2003) Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis (Clinical management of patients with sepsis). *Anaesthesist* 52(1): 3–22. doi: 10.1007/s00101-002-0436-0
82. Wheeler AP, Bernard GR (1999) Treating patients with severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 340(3): 207–214. doi: 10.1056/NEJM199901213400307
83. Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H et al (2010) Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis* 10: 150. doi: 10.1186/1471-2334-10-150

9. Anhang

a. Abkürzungen

PDMS	Pateintendatenmanagementsystem
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
SD	Standardabweichung
SQL	Structured Query Language
BSI	Blood Stream Infection
LOS	Length Of Stay (Lieddauer)
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
ICU Data	PDBMS (Patientendatenmanagementsystem)
Hybase 6	Datenbanksystem des mikrobiologischen Institutes des Universitätsklinikums Gießen und Marburg mit Standort Gießen
CRP	C-reaktives Protein
SIRS	Systemic inflammatory response syndrom

b. Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1.: D-H-S-System nach Rieth	Seite 12
Tab. 2.1: Erhobene Parameter	Seite 21
Tab.3.1.1.: Grundcharakteristika	Seite 27
Tab.3.1.2: Laborparameter zum Zeitpunkt T0	Seite 30
Tab.3.1.3: Mikrobiologische Befunde	Seite 32
Tab.3.1.4: Latenz der Befundmitteilung	Seite 33
Tab.3.1.5: Durchgeführte antimykotische Therapie	Seite 34
Tab.3.1.6: Outcome	Seite 37
Tab.3.1.7: Cox-Regression für 30-Tages-Sterblichkeit	Seite 38
Tab.3.1.8: Vergleich nach 30-Tages-Sterblichkeit	Seite 40

c. Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1.: Organigramm zur Vorgehensweise und Einteilung der Therapiegruppen	Seite 16
Abb. 2.2.: Therapiegruppen und primärer / sekundärer Endpunkt	Seite 20
Abb. 3.1: Kaplan Meier Kurven nach Therapiearm	Seite 44

d. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

e. Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Markus Weigand und PD Dr. med. Christoph Lichtenstern für die Überlassung des Themas sowie Dr. med. Rainer Röhrig und seinen Mitarbeitern aus der Sektion für medizinische Informatik am Uniklinikum Gießen.