

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt
operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung zur Einhaltung der leitlinienkonformen Diagnostik
und Therapie bei Patienten mit Candidämie und deren Einfluss
auf die Mortalität

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Cathleen Krebes

aus Altenburg

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis	4
II. Tabellenverzeichnis	5
III. Abkürzungsverzeichnis	6
IV. Abstrakt.....	8
V. Abstract entsprechend	10
1. Einleitung	12
1.1. Epidemiologie	12
1.2. Pathogenese und Risikofaktoren der Candidämie.....	13
1.3. Klinik und Diagnostik der Candidämie	15
1.4. Antimykotikatherapie	16
1.5. Wichtige Leitlinien zur Diagnose und Therapie von Candidämien.....	17
1.6. Fragestellung und Ziele der Arbeit.....	23
2. Methodik.....	24
2.1. Studiendesign.....	24
2.2. Patientenkollektiv.....	26
2.3. Datenrecherche	28
2.4. Datenauswertung	30
2.4.1. Statistische Methoden	30
3. Ergebnisse	32
3.1. Ergebnisse der deskriptiven Analyse des Patientenkollektivs	32
3.1.1. Basischarakteristika des Patientenkollektivs	32
3.1.2. Typische Risikofaktoren des Patientenkollektivs für das Erleiden einer Candidämie	34
3.2. Untersuchungen zur Abnahme von Blutkulturen	38
3.3. Einhaltung der Leitlinien	39

3.4. Therapie und möglicher Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf.....	43
3.5. Einhaltung der Leitlinien und Einfluss auf die Mortalität	49
4. Diskussion	51
4.1. Einordnung des Patientenkollektivs	51
4.2. Die Einhaltung der Leitlinien im Umgang mit Candidämien	54
4.3. Adhärenz an Empfehlungen aus ausgewählten Leitlinien zur Diagnose und Behandlung bei Patienten mit Candidämie anhand des „Adherence-Score“ und deren Einfluss auf das Outcome der Patienten	62
4.5. Methodenkritik und Limitationen	65
4.6. Zusammenfassung und Ausblick.....	67
VI. Literaturverzeichnis	69
VII. Eidesstaatliche Versicherung	81
VIII. Lebenslauf	82
IX. Publikationsliste.....	83
X. Danksagung.....	84

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der chirurgischen Patienten nach chirurgischen Fachdisziplinen	37
Abbildung 2: Untersuchungen Candida-positiver BK nach Entnahme einer BK	38
Abbildung 3: Punkte im Score für die Merkmale zur Einhaltung der Leitlinien	42
Abbildung 4: Krankheitsschwere und Organversagen im intensivmedizinischen Verlauf mit antimykotischer Therapie ab Nachweis einer Candidämie	43
Abbildung 5: Krankheitsschwere und Organversagen im intensivmedizinischen Verlauf mit antimykotischer Therapie ab Therapiebeginn mit einem Antimykotikum	45
Abbildung 6: Verzögerter Therapiebeginn mit einem Antimykotikum	46

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungen der Leitlinien zur Diagnostik einer Candidämie	18
Tabelle 2: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie einer Candidämie bei nicht-neutropenen Patienten	20
Tabelle 3: Adherence-Score zur Bewertung der Empfehlungen der Leitlinien.....	25
Tabelle 4: Kliniken und Patienten Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH ⁵¹	27
Tabelle 5: Beschreibung der Patientengruppe.....	33
Tabelle 6: Risikofaktoren der Patienten für eine Candidämie	35
Tabelle 7: Einhaltung der Leitlinien.....	39
Tabelle 8: Durchführung der diagnostischen Merkmale Echokardiografie und Augenhintergrund der Leitlinie in Krankenhäusern der verschiedenen Versorgungsstufen	41
Tabelle 9: Therapiedauer in Tagen mit unterschiedlichen Antimykotika während des Aufenthaltes auf Intensivstation.....	48

III. Abkürzungsverzeichnis

APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
BK	Blutkultur
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
C.	Candida
DMYKG	Deutsche Mykologische Gesellschaft
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EPIC	Extended Prevalence of Infection in the ICU
ggf.	gegebenenfalls
ICD	International Classification of Diseases
IDSA	Infectious Disease Society of America
ITS	Intensivstation
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
OR	Odds Ratio
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
SD	Standard Diviation (Standardabweichung)
SAPS	Simplified Acute Physiology Score

SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
SOP	Standard Operating Procedure
spp.	Spezies
TEE	transesophageal echocardiography (transösophageale Echokardiografie)
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TTE	transthorakale Echokardiografie
USA	United States of America
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
ZVK	zentraler Venenkatheter

IV. Abstrakt

Hintergrund: Hefepilze der Gattung *Candida* sind die häufigste Ursache für Pilzinfektionen beim Menschen. Eine invasive *Candida*-Infektion ist mit einer Mortalität von 15-47% verbunden. 2009 veröffentlichte die Infectious Disease Society of America (IDSA) die Leitlinien zur Behandlung der Candidiasis, gefolgt von der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) 2012 und anderen nationalen und internationalen Leitlinien. Ziel dieser Studie war es, die Einhaltungsraten ausgewählter, in den Leitlinien geforderter Maßnahmen zu ermitteln und den Einfluss der leitlinienkonformen Behandlung auf das Outcome zu untersuchen.

Material / Methoden: Es wurde eine multizentrische, retrospektive, klinische Studie auf Intensivstationen in Berlin durchgeführt. Patienten mit *Candida*-positiven Blutkulturen wurden aus mikrobiologischen Datenbanken erhoben. Erwachsene mit einer Aufenthaltsdauer von über 48 Stunden auf Intensivstation, die zwischen 2009 und 2011 behandelt wurden, wurden eingeschlossen. Die Recherche der Patientendaten erfolgte aus medizinischen Papierkrankenakten sowie elektronischen Krankenhaus- und Laborunterlagen. Die Einhaltung der Leitlinien wurde anhand der Merkmale Wechsel zentraler Venenkatheter, Abnahme einer Folge-Blutkultur, Untersuchung des Augenhintergrundes und Durchführung einer Echokardiografie sowie der Therapiedauer von 14 Tagen nach der ersten negativen Blutkultur betrachtet. Die kumulative Einhaltung der Leitlinien wurde mit $\geq 70\%$ leitlinienkonformer Diagnostik und Therapie (gemessen mit ≥ 7 Punkten in einem eigens gewichteten Punktescore) festgelegt. Für die univariate Analyse wurde der Chi-Quadrat-Test und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Einfluss der Leitlinieneinhaltung auf die Mortalität wurde in multiplen logistischen Regressionen untersucht. Die Studie wurde von der institutionellen Ethikkommission genehmigt (EA4 / 113/11).

Ergebnisse: 119 kritisch kranke Intensivpatienten wurden in die Studie eingeschlossen. Etwa zwei Drittel der Patienten erhielten einen Wechsel zentraler Venenkatheter (63%) und die Abnahme einer Folge-Blutkultur (72,3%). Bei 49,6% der Patienten erfolgte eine Echokardiografie, dreimal wurde eine Endokarditis diagnostiziert. 19 von 119 Patienten (16%) erhielten eine Untersuchung des Augenhintergrundes, eine *Candida*-Endophthalmitis wurde in keinem Fall bestätigt. Eine adäquate Therapiedauer erfolgte

bei 51,7% der Patienten. Wir fanden mehr leitlinienkonforme Diagnostik und Therapie bei schwerer kranken Patienten. Bei etwa der Hälfte der Patienten (51,3%) wurden die Leitlinien kumulativ als eingehalten bewertet. Die Einhaltung der Leitlinien hatte keinen Überlebensvorteil für Patienten. Allein das Organversagen mittels SOFA-Score, hatte einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität ($p=0,001$).

Schlussfolgerungen: Für die Behandlung von Patienten mit Candidämie sollten interdisziplinäre Konzepte im Rahmen von Antimicrobial Stewardship Programmen an Kliniken implementiert werden. Bundle, Score-Systeme und Feedback können helfen Leitlinien ans Krankenbett zu bringen und die Einhaltung zu verbessern. Der Einfluss der Leitlinien auf die Mortalität muss in prospektiven Studien validiert werden.

V. Abstract entsprechend

Background: Candida species represent the most common cause of fungal infections in human. Invasive candida infection is associated with mortality risk of 15-47 %. In 2009 Infectious Disease Society of America (IDSA) issued the guidelines for treatment of candidiasis followed in 2012 by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and other national and international guidelines. The aim of this study was to determine the compliance rate of selected measures required in the guidelines and to investigate the association of guideline adherence on outcome.

Material/methods: We conducted a multicentre retrospective clinical study on intensive care units in Berlin, Germany. Patients with blood culture-proven candidemia were collected from microbiological databases. Adults with length of stay over 48 hours treated between 2009 and 2011 were included. The corresponding clinical data were collected from paper-based medical charts and electronic hospital and laboratory records. Adherence to guidelines was assessed by removal of central line, taking follow-up of blood culture, ophthalmologic assessment, echocardiography and antimycotic therapy 14 days after the first negative blood culture. Cumulative guideline adherence was determined to be $\geq 70\%$ guideline-compliant diagnosis and therapy (measured at ≥ 7 points in a self-weighted point score). We used Chi-square test and Mann-Whitney U-test for univariate analysis. The impact of guideline adherence on mortality was examined in multiple logistic regressions. The institutional Ethics Board approved this study (EA4/113/11).

Results: 119 critically ill intensive care patients were included in the study. About two-thirds of patients received removal of central line (63%) and taking follow-up blood culture (72.3%). Echocardiography was performed in 49.6% of patients and endocarditis was diagnosed three times. 19 out of 119 patients (16%) underwent ophthalmologic assessment, no candida endophthalmitis was confirmed. Recommended therapy was achieved in 51.7% of the patients. We found better guideline adherence in more seriously ill patients, cumulative adherence was found in about half of the patients (51.3%). Compliance with the guidelines had no survival benefit for patients. Organ failure alone using the SOFA score had a significant effect on mortality ($p = 0.001$).

Conclusion: For the treatment of patients with candidemia, interdisciplinary concepts should be implemented in hospitals through antimicrobial stewardship programs. Bundle, score systems and feedback are helpful to bring guidelines to the bedside and to improve compliance. The influence of the guidelines on mortality must be validated in prospective studies.

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Als „Hidden Killers“ bezeichneten Brown et al. die Pilze in ihrer Arbeit von 2012. Dieser Ausdruck bezog sich auf invasive Pilzinfektionen, die mit einer immens hohen Mortalität einhergingen und jedes Jahr den Tod von 1,5 Millionen Menschen weltweit forderten. Über 90% der Todesfälle waren einer Spezies der Gattung *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* und *Pneumocystis* zuzuschreiben.¹ Neben *Aspergillus fumigatus* kommt in der Intensivmedizin vor allem den *Candida*-Spezies eine wichtige Bedeutung zu, da sie bei kritisch kranken Patienten zu invasiven Infektionen führen können.² Die Inzidenz der Candidämie wird in der Literatur mit zwei bis 14 Fällen auf 100000 Einwohner angegeben (Deutschland 2012 4,6/100000 Einwohner³).^{4,5} In der EPIC (Extended Prevalence of Infection in the Intensive Care Unit) II-Studie publiziert 2011 in den USA wurde der Nachweis von *Candida* in der Blutkultur weltweit mit einer Prävalenz von 6,9 auf 1000 Intensivpatienten angegeben.⁶ *Candida* spp. spielen damit eine wesentliche Rolle bei den nosokomialen Infektionen. Sie stehen an vierter Stelle der Isolate aus positiven Blutkulturen für Krankenhauspatienten allgemein, an dritter Stelle bei nosokomialen Infektionen von Intensivpatienten und sind in 8-15% der Fälle für eine im Krankenhaus erworbene Sepsis verantwortlich.⁶⁻⁸ Candidämien sind eine Konsequenz des Fortschritts in der Medizin.⁹ Steigende Nachweisraten von *Candida* spp. in BK sind das Ergebnis zunehmend invasiver Medizin wie beispielsweise das Einbringen zentralvenöser Katheter.¹⁰ Im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System standen Hefen der Gattung *Candida* 2018 bereits an dritter Stelle der ZVK-assoziierten Sepsiserreger, was einer Rate von 7,08% aller ZVK-assoziierten Sepsisfälle entsprach.¹¹

92% der *Candida*-Isolate, die bei einer Candidämie identifiziert wurden, entfielen auf die fünf bedeutendsten *Candida* spp. in der Medizin: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* und *C. krusei*.¹² Während früher überwiegend *C. albicans* nachgewiesen wurde, wird in neueren Studien ein zunehmender Rückgang dieser Spezies und Nachweisraten von weniger als 50% berichtet.¹³ Eine aktuelle Studie aus Kuwait zeigte, dass von 2008 bis 2011 noch Nachweisraten für *C. albicans* in BK von 41,7% gefunden worden. In den jüngeren Jahren bis 2017 waren es nur noch 32,8% der Isolate mit *C.*

albicans. Hingegen wurden mit steigender Inzidenz *C. parapsilosis* und *C. glabrata* isoliert.¹⁴

1.2. Pathogenese und Risikofaktoren der Candidämie

Candida spp. kommen als Kommensalen in der Mundhöhle und in der Darmschleimhaut der Menschen vor. Normalerweise ist der menschliche Organismus dazu in der Lage diese Kolonisation effektiv zu kontrollieren.¹⁵ Etwa 9,6 Millionen Menschen in Deutschland leiden jedoch an Pilzinfektionen, wobei ca. 95% davon Haut- und Schleimhautinfektionen (Soor, *Candida* Vulvo-Vaginitis) sind.³ Es handelt sich damit um fakultativ pathogene Erreger, die unter bestimmten Voraussetzungen, wie gestörter Abwehrmechanismen des Organismus oder iatrogenen Risikofaktoren, die beispielsweise übermäßige Vermehrung begünstigen, zu oberflächlichen und invasiven Infektionen führen können.^{9,16}

Bei der invasiven Candidiasis unterscheidet man zwei Formen. Zum einen spricht man von der Candidämie, wenn es wie bei Bakteriämien zum Eindringen der Pilze in die Blutbahn kommt und Zeichen einer Infektion entstehen. Zum anderen gibt es tiefsitzende *Candida*-Infektionen, wo Pilze sich in normalerweise sterile Körperflüssigkeiten, Gewebe oder Organe abgesiedelt haben.^{17,18} Weiterhin unterscheidet man in endogene und in exogene Infektionen. Ausgehend von den Schleimhäuten kommt es bei der endogenen Infektion durch eine gestörte Barrierefunktion zum Eindringen der Pilze in die Blutbahn oder direkt zur Absiedlung beispielsweise in die Bauchhöhle bei komplizierten abdominellen Infektionen und Anstomoseninsuffizienz.^{16,19} Exogene Infektionen können durch mangelnde Hygienemaßnahmen vor allem des medizinischen Personals zu Stande kommen. Studien mit genetischer Analyse der *Candida*-Stämme zeigten aber, dass die endogene Kolonisation die Hauptinfektionsquelle darstellt.^{20,21} Eine Sonderstellung nehmen intravenöse Materialien, wie zentralvenöse Katheter oder intravenöse Schrittmacherelektroden ein. Sie können entweder exogen oder endogen, durch eine vorangegangene Candidämie besiedelt worden sein und dann selbst zum Fokus einer Infektion werden.¹⁶

Die Pathogenese der invasiven Infektion unterscheidet sich weiterhin bei immunsupprimierten Patienten und immunkompetenten Intensivpatienten.

Immunsupprimierte Patienten leiden typischerweise vermehrt an Schleimhautläsionen durch Störungen der zellulären Immunität nach Chemotherapie oder Bestrahlung und sie sind häufig wiederholt Antibiotikatherapien ausgesetzt (Prophylaxe oder Therapie bei anhaltender Neutropenie), was zur Selektion von Pilzen führen kann.¹⁸ Intensivpatienten leiden an Organversagen und benötigen kontinuierliche Organersatzverfahren. Sie werden mit Hilfe invasiver Therapieverfahren wie einer kontinuierlichen Hämofiltration mit großlumigen intravenösen Kathetern und zentralvenösen Katheter zur parenteralen Ernährung und Kreislauftherapie behandelt. Weiterhin erhalten sie Breitspektrumantibiotikatherapien zur Behandlung lebensbedrohlicher bakterieller Infektionen.²²

Bis zu 80% der Intensivpatienten sind mit *Candida* spp. kolonisiert und fünf bis zehn Prozent von ihnen erleiden nach sieben bis zehn Tagen eine invasive Candidämie.¹⁸ Zahlreiche Risikofaktoren, die diesen Prozess begünstigen wurden in der Literatur beschrieben und sind im Folgenden ohne Anspruch auf Vollständigkeit zusammengestellt.

- Immunsuppression/Glucocorticoidtherapie ¹³
- Hämato-onkologische Erkrankungen/Neutropenie ^{8,23,24}
- Diabetes mellitus ²⁵
- Pankreatitis ^{24,26}
- Leberzirrhose ²⁵
- maligne Tumoren/ Chemotherapie ^{8,23}
- Kolonisation mit *Candida* an mehr als zwei Körperregionen ^{8,15,25}
- APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II Score >20 ^{25,27}
- vorangegangener chirurgischer Eingriff ^{11,24,28,29}
- gastrointestinale Perforation/Anastomoseninsuffizienz ^{25,27}
- prolongierter Intensivaufenthalt (über acht Tage) ^{8,29,30}
- invasive Beatmung über zehn Tage ²³
- akutes Nierenversagen/Hämodialyse ^{30,31}
- parenterale Ernährung ^{13,31}
- zentrale Venenkatheter ^{8,13,29,30}
- Breitspektrumantibiotikatherapie ^{8,24,28}
- multiple Transfusionen ^{16,27}

1.3. Klinik und Diagnostik der Candidämie

Die Klinik einer Candidämie ist unspezifisch. Das häufigste Symptom ist Fieber.²⁵ Außerdem entwickeln Patienten, wie immunsupprimierte Patienten, die am meisten für eine Candidämie gefährdet sind, erst im fortgeschrittenen Stadium Symptome einer Infektion.³² Für die Diagnose einer Candidämie werden zwei bis drei Blutkultur-Paare (40-60ml Blut für erwachsene Patienten) empfohlen, die an zwei verschiedenen Abnahmestellen, möglichst durch Venenpunktion in einem engen zeitlichen Fenster, abgenommen werden sollten.³³ Wenn *Candida* spp. in der BK nachgewiesen wurden, sollten diese im mikrobiologischen Labor in die verschiedenen Spezies differenziert werden. Diese Differenzierung ist für die Wahl des Antimykotikums relevant. Neben dem Erregernachweis bietet das mikrobiologische Labor gleichzeitig die Möglichkeit einer Resistenztestung an.³³ Jeder Nachweis von *Candida* in der BK ist im Unterschied zu Bakterien immer therapiebedürftig.³⁴ Wenn die Abnahme der BK entsprechend den geforderten Standards erfolgte, wurde die Sensitivität für den Nachweis von *Candida* spp. mit 50-75% beschrieben. Für Patienten mit Neutropenie und Patienten die bereits antimykotisch behandelt wurden ist sie vermutlich niedriger.³³ Weiterhin ist bekannt, dass BK weniger sensibel auf *Candida* spp. als auf Bakterien reagieren und ein größeres Blutvolumen benötigt wird, um sie mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu detektieren.³⁵ Lee et al. fanden in ihrer Arbeit aus 2007, dass *Staphylococcus aureus* bei der Abnahme der ersten BK (20 ml Blutvolumen) in 93% detektiert wurde, *C. albicans* hingegen in nur 60%. Es war die Abnahme von insgesamt vier BK in 24 Stunden nötig, was einem Gesamtblutvolumen von 80 ml entsprach, um *C. albicans* in 100% zu detektieren.³⁵ Noch ein Aspekt zur Diagnostik mittels BK ist die Zeit, die nötig ist eine BK zu bebrüten. Nach Entnahme werden BK in mikrobiologischen Laboren in Automaten nach kontinuierlichen Protokollen routinemäßig fünf Tage bebrütet, was adäquat ist um die meisten Pathogene zu diagnostizieren.³⁶ Pilze wachsen im Vergleich zu Bakterien jedoch langsamer¹⁹, sodass ein positives Ergebnis bis zu acht Tage dauern kann.³⁷ Wenn der Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion besteht müssen BK länger bebrütet werden und in der Folge erhält man mikrobiologische Befunde später. *Candida* spp. wachsen auf den üblicherweise eingesetzten BK-Systemen.³⁶ Es existieren auch spezielle Medien zur schnelleren Anzucht von Pilzen aus dem Blut. Diese sind nicht standartmäßig verbreitet und bedeuten die Abnahme einer zusätzlichen BK.¹⁶ Weiterhin ist die Überlegenheit, was die Ausbeute bei der Anzucht von Pilzen gegenüber den Standardblutkulturflaschen und

die Kosteneffektivität angeht nicht bewiesen.³⁸ Um den Zeitverlust bei der Diagnosestellung und Therapieinitiierung zu verringern wurden alternative diagnostische Verfahren, wie z.B. Antikörper/Antigen-Nachweis, β -D Glucan-Nachweis und molekularbiologische Testverfahren mit unterschiedlicher Sensitivität, Spezifität und speziellen Limitationen entwickelt. Alle Verfahren zeigten in Studien zumindest für die Candidämie eine bessere Sensitivität als BK.^{17,39}

1.4. Antimykotikatherapie

Zur Therapie von Pilzinfektionen stehen unterschiedliche Substanzklassen zur Verfügung. Angriffspunkt für eine selektive Wirkung dieser Medikamente sind z.B. Glukan oder Ergosterin in der Zellwand bzw. Zellmembran der Pilzzelle, da diese Bestandteile in den menschlichen Zellen nicht vorkommen.⁴⁰ Amphotericin B ist ein Polyen, was lange Zeit das primäre und am meisten angewandte sowie untersuchte und zugelassene Antimykotikum für invasive Pilzinfektionen war. Polyene bilden einen irreversiblen Komplex mit Ergosterol, erhöhen damit die Membranpermeabilität und führen schließlich zum Zelltod.¹⁹ Konventionelles Amphotericin B oder auch Amphotericin B Desoxycholat weisen neben anderen unerwünschten Wirkungen wie Hypokaliämie, Hypotonie und Erbrechen vor Allem eine deutliche Nephrotoxizität auf.⁴⁰ Es wurden drei lipidformulierte Präparationen der Substanz entwickelt [liposomales Amphotericin B (L-AMB), Amphotericin B Lipid-complex (ABLC), Amphotericin B colloidal dispersion(ABCD)], die bei besserer Verträglichkeit, mit ca. 30% weniger Nephrotoxizität im Vergleich zu konventionellem Amphotericin B, eine vergleichbare Wirkung in Studien bewiesen.¹⁹

Echinocandine hemmen die Synthetase des β -D Glukans der Zellwand. Daraufhin wird diese instabil, es kommt zum Zelltod und schließlich zur Lyse der Pilzzellen.⁴⁰ Caspofungin konnte erstmals 2002 in einer Studie eine vergleichbare Wirkung bei besserer Verträglichkeit gegenüber Amphotericin B zeigen. Es ist bereits über Jahre First-Line-Therapie zur Behandlung der Candidämien bei kritisch kranken Patienten, besitzt allerdings eine Einschränkung für Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionseinschränkung.^{16,19} Neuere zugelassene Echinocandin-Antimykotika sind Anidulafungin und Micafungin. Für Micafungin existiert derzeit wegen einer erhöhten

Inzidenz an Tumoren der Leber im Tiermodell in sehr hoher Dosierung eine Zulassungsbeschränkung in Europa.²⁷ Mycamine® wird eine besondere Biofilmaktivität in vitro bescheinigt und es ist aktuell das einzig zugelassene Echinocandin für Frühgeborene.^{41,42} Anidulafungin wird eine besonders gute Verträglichkeit wegen seiner geringen Interferenzen mit Cytochromen-P450 bescheinigt und es besitzt im Gegensatz zu Caspofungin und Micafungin keine Einschränkung bei Patienten mit fortgeschrittener Leberinsuffizienz.⁴³

Die dritte wichtige Gruppe der Antimykotika sind die Azole. Diese wirken wie Amphotericin B auf das Ergosterol in der Zellmembran der Pilze.⁴⁰ Derzeit verfügbar sind Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol. Mittlerweile zeigen sich zunehmend Resistenzen für Fluconazol bei *C. glabrata* und *C. krusei*.^{16,19,27} Aufgrund der Wirkung über ein Cytochrom-P450 abhängiges Enzym sind Wechselwirkung mit anderen Medikamenten zu beachten und insbesondere für Voriconazol ist ein therapeutisches Drug-Monitoring indiziert.^{19,27}

1.5. Wichtige Leitlinien zur Diagnose und Therapie von Candidämien

Wichtige Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der Candidiasis sind die „Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis“ aus dem Jahr 2009, erarbeitet von der Infectious Disease Society of America (IDSA) und die „ESCMID guideline for the diagnosis and management of candida diseases“ aus dem Jahr 2012, herausgegeben von der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID).^{34,44} Im deutschsprachigen Raum bestehen die gemeinsamen Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMYKG) mit dem Titel „Diagnose und Therapie von Candida-Infektionen“ aus dem Jahr 2011.¹⁶ Diese Leitlinien geben Empfehlungen zur Therapie und zur Diagnostik von lokalen Candidiainfektion der Haut- und Schleimhäute, der Candidämie bis hin zu tiefsitzenden invasiven Candidiainfektion. In den genannten Leitlinien werden für Patienten mit Neutropenie und kritisch kranke, aber immunkompetente Patienten, insbesondere bezüglich der Behandlung unterschieden. Von der ESCMID existieren separate Leitlinien zur Candidiasis für erwachsene Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen und nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation.⁴⁵

Tabelle 1: Empfehlungen der Leitlinien zur Diagnostik einer Candidämie

	Deutschland	Level of Evidence	Europa	Level of Evidence	Amerika	Level of Evidence
Diagnostik	PEG und DMYKG¹⁶ 2011		ESCMID³⁴ 2012		IDSA⁴⁴ 2009	
Abnahme von BK - Anzahl	2 BK-Paare		3 BK-Paare (2-4)		k.A.	
- Blutvolumen	je 10 ml		40-60 ml		k.A.	
- Folge-BK	persistierende Infektzeichen, V.a.Endokarditis ggf. vor Therapieende		täglich bis BK negativ	B III	täglich oder jeden 2.Tag bis BK negativ	
Durchführung einer Echokardiografie	TEE bei anhaltend positiven BK, V.a. Endokarditis		TEE bei jeder Candidämie	B II	k.A.	
Durchführung einer Fundoskopie	bei jeder Candidämie vor Therapieende	B III	bei jeder Candidämie	B II	bei jeder Candidämie innerhalb der 1.Woche nach Therapiebeginn, wenn BK negativ sind	A II

Level of Evidence - Empfehlungsgrad und Evidencegrad, englisch=Beweisniveau; Empfehlungsgrade: A=hohe Evidenz, B=moderate Evidenz, C=niedrige Evidenz; Evidenzgrade: I=Evidence durch ≥ 1 gut angelegte randomisierte Studie, II=Evidence durch ≥ 1 gut geplante klinische Studie ohne Randomisierung, III=Expertenmeinung
BK – Blutkulturen, TEE – transösophageale Echokardiografie, englisch=transesophageal echocardiography, ml – Milliliter,
PEG – Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, DMYKG – Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft, ESCMID – European Society of Clinical Mycology and Infectious Diseases, IDSA – Infectious Disease Society of America, k.A. – keine Angaben

Die Diagnose der Candidämie wird mittels BK gestellt. Die Leitlinien fordern z.T. eine definierte Anzahl (siehe Tabelle 1), um eine möglichst hohe Sensitivität zu erreichen *Candida* spp. zu detektieren.³³ Die *Candida* spp. sollten differenziert werden und darüber hinaus sollte eine Antimykotika-Sensibilitätstestung durchgeführt werden.³³

In den Leitlinien der IDSA aus 2009 fand sich keine Aussage zur genauen Anzahl der abzunehmenden BK. BK sollten nach peripherer Venenpunktion gewonnen werden und nach Empfehlungen in den deutschsprachigen Leitlinien auch aus dem ZVK, wenn Patienten einen ZVK haben. Dies soll der Differenzierung in katheter- und nicht katheterassoziierte Candidämie dienen.¹⁶ Die Leitlinien der ESCMID forderten bei jeder Candidämie jeweils mit Empfehlungsgrad B, dass Patienten täglich Folge-BK erhalten und, dass bei allen Patienten mit Candidämie sowohl eine Untersuchung des Augenhintergrundes als auch eine Untersuchung des Herzens mittels transösophagealer Echokardiografie, zum Ausschluss von Organinfiltrationen, durchgeführt wird.³⁴ In den deutschsprachigen Leitlinien findet sich nur für die Durchführung einer Fundoskopie der Empfehlungsgrad B für jede Candidämie. Die Abnahme von Folge-BK und die Durchführung einer Echokardiografie wurde nur bei besonderen Situation, wie dem V.a. Endokarditis, empfohlen (siehe Tabelle 1). Auch in den Leitlinien der IDSA wird für die Untersuchung des Augenhintergrundes eine Empfehlung mit hoher Evidenz angegeben. Zur Diagnostik der *Candida*-Endokarditis und Durchführung einer TEE geben die Leitlinien der IDSA keine Empfehlungen.

In den Leitlinien wird für nicht-neutropene Patienten mit Candidämie die initiale Therapie mit einem Echinocandin oder mit Fluconazol empfohlen (siehe Tabelle 2). In den Empfehlungen der IDSA und der PEG/ DMYKG werden für schwer kranke, septische Patienten Echinocandine angegeben, ebenso für die Behandlung von Patienten, die eine Vor-Therapie mit einem Azol-Antimykotikum erhielten. Die ESCMID Leitlinien empfahlen primär auch bei Patienten ohne schwere Sepsis die Therapie mit Echinocandinen. Fluconazol hat nach Publikation einer Studie im Jahr 2007, in der die Überlegenheit von Anidulafungin über Fluconazol gerade bei *C.albicans* demonstriert wurde, nur noch Empfehlungsgrad C.⁴⁶ Fluconazol wird von allen drei Leitlinien zur Deeskalation im Therapieverlauf empfohlen, wenn Patienten klinisch stabil sind, *Candida* spp. und deren Sensibilität auf Fluconazol ausgetestet wurde (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie einer Candidämie bei nicht-neutropenen Patienten

Therapie	Deutschland PEG und DMYKG ¹⁶ 2011	Level of Evi- dence	Europa ESCMID ³⁴ 2012	Level of Evi- dence	Amerika IDSA ⁴⁴ 2009	Level of Evi- dence
Candidämie						
- Therapie der 1. Wahl/ Initialtherapie	Echinocandin für kritisch kranke Patienten mit Sepsis	A I	Echinocandin	A I	Echinocandin für kritisch kranke Patienten	A I A III
	Fluconazol klinisch stabile Patienten	A I			Fluconazol für klinisch stabile Pat. ohne Azol-Exposition	A I A III
- alternative Therapie bei Unverträglichkeit, mangelnder Verfügbarkeit	liposomales Amphotericin B	A I	liposomales Amphotericin B Voriconazol Fluconazol bei C.parapsilosis	B I B I C I	liposomales Amphotericin B	A I
- Deeskalation	Fluconazol	B III	Fluconazol	B III	Fluconazol	A II
- Therapiedauer	14 Tage nach 1.negativer BK	k.A.	14 Tage nach 1.negativer BK	B II	14 Tage nach 1.negativer BK	A III
Candidia-Endokarditis						
- antimykotische Therapie	Liposomales Amphotericin B + Flucytosin Caspofungin	B III B III	liposomales Amphotericin B ± Flucytosin Caspofungin ± Flucytosin	B II C II	liposomales Amphotericin B ± Flucytosin, Amphotericin B ± Flucytosin, Echinocandin	B III B III B III

- chirurgische Therapie	Klappenersatz	B III	Native Klappe OP innerhalb 1 Woche Prothetische Klappe OP innerhalb von Tagen	A II A III	Chirurgische Intervention je nach Lokalisation und Möglichkeit	
- Therapiedauer	6 Wochen postoperativ		6-8 Wochen		Wochen bis Monate	
Candida-Enophthalmitis						
- antimykotische Therapie	konventionelles Amphotericin B Fluconazol Voriconazol	B III B III B III	liposomales Amphotericin B (unbekannte Candida spp.) Fluconazol Vorikonazol (wenn Candida spp. sensibel)	B III A II A II	konventionelles Amphotericin B + Flucytosin (schwere Fälle), Fluconazol (leichte Fälle), Echinocandin	A III B III B III
- Therapiedauer	4-6 Wochen		2-12 Wochen		4-6 Wochen	A III
Kathetermanagement						
- Katheterwechsel - Therapie wenn Katheterwechsel nicht möglich	zentral venöse Katheter sollen gewechselt werden	A II	einliegende Katheter sollen gewechselt werden Echinocandin liposomales Amphotericin B	A II B II B II	intravenöse Katheter sollen gewechselt werden	A II

Level of Evidence - Empfehlungsgrad und Evidenzgrad, englisch=Beweisniveau; Empfehlungsgrade: A=hohe Evidenz, B=moderate Evidenz, C=niedrige Evidenz; Evidenzgrade: I=Evidence durch ≥ 1 gut angelegte randomisierte Studie, II=Evidence durch ≥ 1 gut geplante klinische Studie ohne Randomisierung, III=Expertenmeinung
BK – Blutkulturen, TEE – transösophageale Echokardiografie, englisch=transesophageal echocardiography, C. – Candida, spp. – Spezies, ml – Milliliter, PEG – Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, DMYKG – Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft, ESCMID – European Society of Clinical Mycology and Infectious Diseases, IDSA – Infectious Disease Society of America, k.A. – keine Angaben

Die Therapiedauer wird einheitlich mit 14 Tagen nach der ersten negativen BK und Abklingen aller Symptome für die unkomplizierte Candidämie angegeben.

Kommt es zur disseminierten Candidämie und zur Manifestation einer Candida-Chorioretinitis oder sogar Endophthalmitis soll die Therapie auf Amphotericin B oder Fluconazol umgestellt werden, da für Echinocandine in Studien eine schlechtere Penetration in die Augen angegeben wird (siehe Tabelle 2).⁴⁷ In sehr schwierigen Fällen mit Beteiligung des Glaskörpers des Auges wurde auch eine intravitreale antimykotische Therapie empfohlen bzw. muss eine Vitrectomie in Erwägung gezogen werden (B II).³⁴ Insbesondere bei persistierenden positiven BK und bei Patienten mit anhaltendem Fieber ist ein TEE zum Ausschluss einer Endokarditis indiziert. Alle Leitlinien gaben in diesem Fall eine Kombination aus chirurgischer und antimykotischer Therapie zur kurativen Behandlung an (siehe Tabelle 2). In der ESCMID Leitlinie wurde mit hoher Evidenz zum frühzeitigen Klappenersatz innerhalb von Tagen bzw. einer Woche, je nachdem um welchen Klappentyp es sich handelte, geraten.³⁴ Ist ein Klappenersatz aufgrund der Begleiterkrankungen des Patienten nicht möglich, empfehlen sowohl die ESCMID als auch die IDSA eine lebenslange Suppressionstherapie mit Fluconazol (ESCMID C III³⁴, IDSA B III⁴⁴). Handelt es sich um eine Candidämie mit Organmanifestation muss die Therapie nach den Leitlinien deutlich über zwei Wochen hinaus verlängert werden (siehe Tabelle 2).

Zum Kathetermanagement wird empfohlen, dass zentrale bzw. einliegende Katheter gewechselt oder entfernt werden müssen (A-II). *Candida* spp. werden im Biofilm auf Kathetern nachgewiesen. Im Biofilm besteht eine deutlich verminderte und unzureichende Wirkung von Antimykotika. In-vitro-Studien zeigten eine Wirksamkeit für liposomales Amphotericin B, Caspofungin und Micafungin, weniger für Fluconazol auf die Aktivität von *Candida* spp.⁴⁸ Dennoch wird ein frühzeitiges Entfernen des ZVK nach Diagnose empfohlen, wenn dies möglich ist. Die genannten Substanzen mit Wirksamkeit in Biofilmen werden für die Therapie von Infektionen empfohlen, wenn der Katheter oder andere „Devices“ wie Defibrillatoren nicht ohne Probleme entfernt werden können (siehe Tabelle 2).³⁴

Eine empirische Therapie mit Antimykotika soll beim Verdacht auf das Vorliegen einer invasiven Candidämie bei Patienten mit anhaltendem Fieber auch ohne mikrobiologischen Nachweis von *Candida* spp. erwogen werden. Welches Antimykotikum zum Einsatz kommt ist eine individuelle Entscheidung aus den Medikamenten, die auch bei einer nachgewiesenen Candidämie empfohlen werden.³⁴ Der Verdacht auf eine Candidainfektion kann durch serologische Marker und den Nachweis von *Candida* in

anderen sterilen Körperflüssigkeiten erhärtet werden (B-III).⁴⁴ Ein frühzeitiger Therapiebeginn verbesserte in retrospektiven Studien das Überleben von Patienten mit Candidämie. Randomisierte Studien, die zuverlässige Trigger für den Beginn mit einer antimykotischen Therapie finden konnten, stehen bislang aus.³⁴

1.6. Fragestellung und Ziele der Arbeit

Verschiedene Hindernisse wie knappe Ressourcen, häufiger Personalwechsel mit Informationsverlust, Diskrepanzen in der klinischen Beurteilung sowie die unzureichende Kenntnis der Leitlinien können im klinischen Alltag dazu führen, dass Leitlinien nicht konsequent zur Anwendung kommen. Darüber hinaus gibt es für einige in den Leitlinien empfohlenen Maßnahmen nur eine schwache Empfehlung oder wenig bzw. moderate Evidenz durch große randomisierte Studien.

Eine retrospektive Datenanalyse mit der Arbeitshypothese, dass in weniger als 70% der Fälle des untersuchten Patientenkollektivs eine leitlinienkonforme Diagnostik und Therapie bei nachgewiesener Candidämie zur Anwendung kommt, wurde initiiert.

Es wurden zwei Fragestellungen bearbeitet:

1. Werden die Leitlinien im Hinblick auf die Diagnostik und die Therapie im Umgang mit Candidämien eingehalten?
2. Hat die Einhaltung der Empfehlungen in den Leitlinien einen Einfluss auf das Outcome im Sinne der Mortalität?

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Im Jahr 2011 wurde für die Bearbeitung dieser Fragestellung zunächst eine wissenschaftliche Kooperation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Campus Virchow-Klinik und Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Klinikkonzern Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH geschlossen und ein Ethikvotum (16.11.2011, EA4 / 113/11) für eine retrospektive Datenerhebung eingeholt.

Leitlinien sind per definitionem „systematisch entwickelte Stellungnahmen mit dem Zweck, Ärzte und Patienten bei der Entscheidung über zweckdienliche Maßnahmen der Krankenversorgung unter spezifischen klinischen Umständen zu unterstützen“. ⁴⁹ Sie sollen die gesundheitliche Versorgung der Bevölkerung sichern und verbessern, unnötige Maßnahmen und Kosten vermeiden und zu wissenschaftlich begründeter, ökonomisch angemessener ärztlicher Arbeit motivieren. ⁵⁰

Folgende Parameter aus den Leitlinien zum Umgang mit Candidämien wurden für die Betrachtung zusammengestellt:

- Wechsel zentraler Venenkatheter – innerhalb von wieviel Tagen nach der ersten Candida-positiven BK
- Abnahme einer Folge-Blutkultur – innerhalb von wieviel Tagen nach der ersten Candida-positiver BK
- Durchführung einer Echokardiografie des Herzens
- Untersuchung des Augenhintergrundes
- Therapiedauer 14 Tage nach erster negativer BK

Zur Bewertung der Merkmale aus den Leitlinien im Umgang mit Candidämien wurde ein gewichteter Score, der „Adherence-Score“ (englisch: Adhärenz) festgelegt. Die Inhalte der Leitlinien und deren Wertigkeit sollten damit in eine messbare Form transportiert werden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Adherence-Score zur Bewertung der Empfehlungen der Leitlinien

Merkmale der Leitlinien	Bewertung	Punkte
Wechsel zentraler Venenkatheter	Wechsel innerhalb der ersten acht Tage nach positiver BK	4
Abnahme einer Folge-Blutkultur	Abnahme innerhalb der ersten acht Tage nach positiver BK	3
Echokardiografie	Durchführung einer transthorakalen oder transösophagealen Echokardiografie zum Ausschluss einer Endokarditis	1
Untersuchung der Augen	Untersuchung des Augenhintergrundes zum Ausschluss einer Endophthalmitis/Chorioretinitis	1
Therapiedauer	Therapiedauer von 14 Tagen nach der ersten negativen BK	1

Der Schwerpunkt lag auf der Fokuskontrolle und -sanierung der Infektion. Demnach wurde der ZVK-Wechsel als wichtiger Fokus bei nicht-neutropenen Patienten mit der höchsten Punktzahl bewertet. Die Abnahme einer Folge-BK hatte zwei bedeutende Aspekte. Zum einen zeigt eine negative BK an, dass keine *Candida* spp. mehr im Blut zirkulieren und gibt einen Hinweis, dass die Therapie Erfolg verspricht. Zum anderen wurde am Zeitpunkt der ersten negativen BK festgemacht, wie lange noch antimykotisch therapiert werden sollte, nämlich vom Nachweis der ersten negativen BK, noch 14 Tage weiter. Die Abnahme einer Folge-BK wurde demnach mit drei von zehn möglichen Punkten bewertet. Eine Endokarditis verursacht durch *Candida* ist selten, ein Befall des

Auges mit einer Candida-Endophthalmitis noch seltener. Für den Einzelnen ist es unter Umständen ein folgenschweres Krankheitsbild und im Hinblick auf die Leitlinie bedeutet es eine Umstellung der medikamentösen Therapie und eventuell ein zusätzliches chirurgisches Therapiekonzept. Die Durchführung dieser diagnostischen Maßnahmen wurden zu jeweils einem Punkt in den Score aufgenommen. Eine Therapiedauer von 14 Tagen nach der ersten negativen BK dient der Vermeidung von Rezidiven und dem Übergang der Candidämie in eine invasive Candidiasis mit Organmanifestation und wurde ebenfalls mit einem Punkt bewertet. In der Summe konnten 10 Punkte generiert werden. Die Punkte für jedes einzelne Merkmal wurden vergeben und aufsummiert. Für die Einhaltung der Leitlinien insgesamt wurde ein Wert von größer gleich sieben Punkten festgelegt.

2.2. Patientenkollektiv

Mit Unterstützung des Labor Berlin Kompetenz von Charité und Vivantes wurden aus mikrobiologischen Datenbanken alle Patienten mit einem Nachweis von *Candida* spp. in der Blutkultur, die auf den eingeschlossenen ITS zwischen 2009 und 2011 behandelt wurden, ausgelesen. Es handelte sich um erwachsene, nicht-neutropene Intensivpatienten, die mindestens 48 Stunden auf der Intensivstation behandelt wurden.

Im Vivantes Konzern wurden Patienten untersucht, die auf operativen Intensivstationen unter anästhesiologischer Leitung therapiert wurden. Alle Kliniken des Vivantes Konzerns außer dem Vivantes Wenckebach-Klinikum waren beteiligt. Die Patientenzahl war je nach Größe und Struktur der Klinik unterschiedlich (siehe Tabelle 4). Es handelte sich bei der Mehrzahl der Patienten um Patienten mit chirurgischen Krankheitsbildern. Durch Fremdbelegung auf den Stationen oder interdisziplinäre Leitung, wie es im Klinikum Hellersdorf der Fall war, wurden auch fünf Patienten mit einer internistischen Hauptdiagnose eingeschlossen. Es wurden Patienten aus den Kalenderjahren 2010 und 2011 betrachtet. Insgesamt konnten primär 62 Patienten rekrutiert werden. Wegen fehlender Dokumentation oder zu kurzem bzw. mehrfach unterbrochenem ITS-Aufenthalt mussten vier Patienten ausgeschlossen werden.

Tabelle 4: Kliniken und Patienten Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH⁵¹

Klinik	Bettenzahl	Studienpatienten n=62
Klinikum Neukölln	1162	15
Klinikum im Friedrichshain	931	15
Humboldt Klinikum	626	4
Klinikum am Urban	592	4
Klinikum Spandau	583	11
Auguste Viktoria Klinikum	577	6
Klinikum Hellersdorf	374	7

Aufgelistet werden die Bettenanzahl der Krankenhäuser des Vivantes Klinik Konzerns (entnommen aus dem Qualitätsbericht 2014⁵¹) und die Anzahl der Patienten aus dem jeweiligen Krankenhaus, die in die Studie eingeschlossen wurden.

In der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden Patienten vom Standort Campus Charité Mitte (CCM) und Campus Virchow-Klinikum (CVK) eingeschlossen. Insgesamt waren neun, sowohl chirurgische als auch internistische, Intensivstationen involviert. Im Einzelnen handelte es sich um die anästhesiologisch geführten Stationen 1i, 8i mit Schwerpunkt auf Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) und 14i am CVK. Am CCM waren es die Stationen 101i und 103i, auf denen chirurgische, auch kardiochirurgische Patienten postoperativ behandelt wurden. In der Summe haben diese Stationen 61 Patientenbetten. Zusätzlich wurden vom CVK noch Intensivstationen mit gemischtem Patientenkollektiv eingeschlossen. Es handelte sich um die chirurgische Station 21 mit Schwerpunkt auf solide Organtransplantation und die Station 9i mit gemischt-chirurgischem Spektrum zur postoperativen Betreuung. Auch zwei internistische Intensivstationen, Station 43i und 47i, waren beteiligt. Insgesamt wurden 13 Patienten mit internistischer Hauptdiagnose eingeschlossen. Die Recherche ergab in den Kalenderjahren 2009 und 2010 insgesamt 63 Patienten. Im Nachhinein musste ein Patient wegen inkompletter Daten ausgeschlossen werden.

Für die Untersuchung zur Mortalität mussten erneut 13 Patienten mit Nachweis von *C. paraspilosis* und *C. glabrata* ausgeschlossen werden, um eine nicht leitlinienkonforme

Therapie als möglichen Störfaktor zu beseitigen. Entsprechend den Empfehlungen der IDSA 2009 sollte bei Nachweis von *C. glabrata* und *C. parapsilosis* mit einer höheren Dosis Fluconazol (12 mg/kg/d) oder Voriconazol (3-4 mg/kg 2x pro Tag) behandelt werden⁴⁴, in neueren Studien wurde diese Überlegenheit von Fluconazol gegenüber Echinocandinen widerlegt.⁵²

2.3. Datenrecherche

Die Datenerhebung erfolgte unter Wahrung der Datenschutzbestimmungen und nach Einholung eines Datenschutzvotums für die Charité (16.11.2011) und im Klinikkonzern Vivantes (21.12.2011).

Die Erfassung erfolgte in Datensammeltabellen in „electronic Case Report-Form“ (eCRF) mit Hilfe von Microsoft® Office Excel® 2007 (Microsoft Corp., Redmond, USA). Es wurden Patientenstammdaten (Alter und Geschlecht), Vorerkrankungen, Angaben zur Einnahme von Drogen und Outcomeparameter (Krankenhaus- und Intensivliegedauer, Beatmungstunden, Versterben im Krankenhaus) erfasst. Die Angaben zu Vorerkrankungen der Patienten wurden aus den anamnestischen Daten und Diagnosen nach ICD-10 (englisch: International Classification of Diseases) zusammengestellt. Renale Vorerkrankung schloss Niereninsuffizienz ab Stadium III und höhergradig ein. Unter hepatischen Vorerkrankungen wurden Patienten mit Leberzirrhose ab CHILD A und höher formiert. Patienten mit einer Tumorerkrankung in der Anamnese oder einer Metastasierung wurden unter maligner Vorerkrankung erfasst. Immunsuppression wurde definiert als die Einnahme von Kortikosteroiden mit einer Dosis größer gleich 7,5 mg Prednisolon pro Tag über einen Zeitraum von mehr als drei Wochen oder die Einnahme anderer Immunsuppressiva nach Organtransplantation wie Mycophenolat Mofetil, Tacrolimus oder andere Medikamente dieser Substanzklasse und Cyclosporin A. Eine Candidämie in der Anamnese, eine vorbestehende antibiotische und antimykotische Therapie wurden eruiert. Zur Einordnung der Krankheitsschwere der Patienten wurden intensivmedizinische Scores täglich während des Intensivaufenthaltes erfasst. Der SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II)⁵³ und die Punkte aus dem TISS-28 (Therapeutic Intervention Scoring System)⁵⁴, der den pflegerischen und therapeutischen Aufwand von Intensivpatienten beschreibt⁵⁵, wurden ebenfalls täglich erfasst. Für die Patienten aus

der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden zusätzlich der SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment-Score)⁵⁶ zum Ausdruck des Organversagens und der APACHE II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-Score)⁵⁷ erhoben.

Im Bereich Diagnostik wurden alle mikrobiologischen Befunde der Patienten mit Abnahme- und Befunddatum ermittelt. Der Tag, an dem die Candidämie nachgewiesen wurde, wurde als Tag eins festgelegt. Für die spätere Bewertung der Abnahme von Folge-BK wurde jedem Studientag zugeordnet, ob mindestens eine BK abgenommen wurde und ob es darin einen Nachweis von *Candida* spp. gab. Die Durchführung bzw. die Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchung des Augenhintergrundes und der Echokardiografie (transthorakal oder transösophageal) wurden dokumentiert. An jedem Studientag wurde aufgezeichnet, ob Patienten einen zentralen Venenzugang hatten und ob dieser gewechselt wurde. Die antimykotische Therapie (Wirkstoff und Dosierung) wurde für jeden Tag auf der ITS erfasst. Komplizierende Faktoren im Krankheitsverlauf wie Durchführung einer Hämodialyse, maschinelle Beatmung, Erhalt parenteraler Ernährung, Gabe kreislaufunterstützender Medikamente (Katecholamine/Vasopressoren) und Sepsis wurden erhoben. Septischer Schock wurde anhand den Definitionen der Surviving Sepsis Campaign Guidelines⁵⁸ festgelegt als Infektfokus bzw. Erregernachweis, Organversagen und Vasopressorbedarf. Eine stattgehabte Operation, von welchem chirurgischen Fachgebiet und mögliche Komplikationen, wie die Anastomoseninsuffizienz wurden als Parameter mit aufgenommen.

In den Vivantes Kliniken erfolgte die Datenrecherche gestützt auf das Dokumentationssystem Orbis® (Agfa HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland) und mit Hilfe der Patientenakten aus dem Archiv der Kliniken. In der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhielt man die Daten aus der elektronischen Patientenakte Copra® (Computer Organized Patient Report Assistent®, System GmbH, Berlin, Deutschland) und aus dem Dokumentationssystem SAP® (SAP SE, Walldorf, Deutschland). Für anamnestische Daten und bei Lücken wurde ebenfalls die Patientenakte aus dem Archiv herangezogen. Am 01.06.2016 wurde die Datenbank geschlossen.

2.4. Datenauswertung

Zur Auswertung wurden alle Datensätze in das Statistik-Programm SPSS® Version 22 (IBM SPSS Statistics, IBM Deutschland) eingefügt. Die statistischen Untersuchungen wurden von Herrn Prof. Dr. Klaus-D. Wernecke durchgeführt. Die Datenmatrix zur statistischen Analyse wurde der SOTANA GmbH im Juli 2015 übermittelt. Der vollständige biometrische Bericht erschien am ersten Juni 2016. Als Statistik Software wurden die Programmpakete SAS, Version 9.1, IBM© SPSS© Statistics, Version 22, ©Copyright 1989, 2010 SPAA Inc., an IBM Company, S-PLUS 2000 sowie StatXact 6 von CYTEL verwendet.

2.4.1. Statistische Methoden

Zunächst erfolgte die exploratorische Untersuchung und deskriptive Auswertung der Basischarakteristika, Risikofaktoren und Befunde im Krankheitsverlauf sowie Outcomeparameter des Patientenkollektivs. Statistische Maßzahlen wie Mittelwert und Varianz (metrische und normalverteilte Merkmale), Median mit Interquartildifferenz vom 25. bis 75. Quartil (ordinale und nicht-normalverteilte stetige Merkmale) sowie erreichte Häufigkeiten mit Prozenten (%) bei nominalen Merkmalen wurden berechnet. Die Erfassung erfolgte zum einen für das gesamte Patientenkollektiv, zum anderen differenziert in die beiden Gruppen „Überlebende“ und „Verstorbene“. Wegen der geplanten eher kleinen Stichprobenumfänge wurden nichtparametrische Testverfahren je nach Skalierung, wie der Mann-Whitney-U-Test (ordinale Skalierung) oder der Chi-Quadrat-Test (nominale Skalierungen) für unabhängige Gruppen sowie der Wilcoxon- bzw. der McNemar-Test für gepaarte Stichproben zur Untersuchung der Daten herangezogen. Da viele und starke Bindungen in den Daten bestanden und die Kontingenztafeln z.T. nur spärlich besetzt waren, kamen exakte Varianten der Tests zum Einsatz. Für longitudinale Daten mit Zeitverläufen wurden multivariate nichtparametrische Analysen durchgeführt. Die gefundenen Ergebnisse wurden durch grafische Darstellungen der intensivmedizinischen Scores im Zeitverlauf unter der Therapie mit verschiedenen Antimykotika ergänzt. Unterschiede in den Kurvenverläufen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert.

Im Anschluss wurden alle Datensätze beim ersten Auftreten von Candida in der BK zur Bewertung der Einhaltung der Leitlinien untersucht. Es wurden die einzelnen Punkte

anhand des unter 2.1. beschriebenen „Adherence-Score“ vergeben. Um die Einhaltung der Merkmale im Hinblick auf die Mortalität zu betrachten, wurden erneut Subgruppen (Überlebende und Verstorbene) gebildet. Es erfolgte eine deskriptive Auswertung mit Angabe erreichter Häufigkeiten und Prozente. Die Daten wurden mit dem exakten Chi-Quadrat-Test auf Gleichverteilung und mit dem exakten Binominaltest untersucht.

Um den Einfluss möglicher Confounder (englisch: Störfaktoren) auf die Mortalität zu kompensieren, folgten den univariaten Tests multiple logistische Regressionsanalysen. Es wurden die jeweiligen Mittelwerte der intensivmedizinischen Scores, einmal über den gesamten Intensivaufenthalt und einmal zum Zeitpunkt des Candida-Nachweises, die Durchführung einer Dialyse und der verzögerte Therapiebeginn (gruppiert nach Therapie innerhalb 0-3 Tage oder Therapiebeginn ≥ 4 Tage) in die multiplen Modelle inkludiert. Die Ergebnisse wurden mit Signifikanzniveau und Odds Ratio (OR) mit einem 95%igen Konfidenzintervall mit oberer und unterer Grenze angegeben.

Sämtliche Tests wurden zweiseitig, mit einem Fehler 1. Art $\alpha=5\%$ durchgeführt. Die erzielten p-Werte verstanden sich als exploratorisch und ließen keine konfirmative Verallgemeinerung zu. Aus dem gleichen Grund erfolgte keine α -Adjustierung für multiple Tests. Als statistisch signifikant wurde ein $p<0,05$ angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der deskriptiven Analyse des Patientenkollektivs

3.1.1. Basischarakteristika des Patientenkollektivs

Es konnten insgesamt 119 Patienten mit einer nachgewiesenen Candidämie auf 16 Intensivstationen in neun Krankenhäusern in Berlin in die Studie eingeschlossen werden. Sechs Patienten mussten ausgeschlossen werden wegen inkompletter oder nicht verfügbarer Datensätze, zu kurzem oder vielfach unterbrochenem Aufenthalt auf ITS. Es handelte sich schließlich um 61 Patienten, die auf universitären Intensivstationen behandelt wurden und 58 Patienten, die auf Intensivstationen kommunaler Krankenhäuser behandelt wurden.

Die Patienten wiesen gemessen an SAPS II und SOFA eine hohe Krankheitsschwere mit dem Auftreten von Organversagen auf. Mehr als Dreiviertel der Patienten wurde maschinell beatmet, etwa die Hälfte der Patienten litt an einem septischen Schock und knapp 50% der Patienten musste mit einer Dialyse wegen eines akuten Nierenversagens behandelt werden (siehe Tabelle 5). Die Behandlungsdauer auf der Intensivstation betrug im Median ca. einen Monat (siehe Tabelle 5).

Die Sterblichkeit war bei Patienten mit höherer Krankheitsschwere und mehr Organversagen dargestellt mittels SAPS II und SOFA erhöht, wobei das Auftreten eines Nierenversagens und die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens allein bereits signifikant mit einer höheren Sterblichkeit verbunden war (siehe Tabelle 5). Es verstarben mehr Frauen als Männer. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 5). Von den 61 Patienten, die auf universitären ITS behandelt wurden, verstarben 29 Patienten (47,5 %). Von den 59 Patienten, die auf kommunalen ITS behandelt wurden, verstarben 29 Patienten (49,2%).

Tabelle 5: Beschreibung der Patientengruppe

Charakteristika	Gesamt n=119	Überlebende n=61	Verstorbene n=58	p
Alter ± SD	65 ± 14,8	66,1 ± 12,5	63,8 ± 16,9	0,792
Geschlecht weiblich	56 (47,1)	25 (41,0)	31 (53,4)	0,201
Schwere der Erkrankung– Median [IQR]				
SAPS II mean	41,9 [30,8-51,2]	39 [28,5-48,5]	54 [38-68]	0,001
SOFA mean	8 [4,3-11,4]	6 [3-10]	12 [10-14,8]	0,000
APACHE II mean	23 [18,5-27,5]	21 [16-26,8]	30 [24,3-34,8]	0,000
TISS-28 mean	22,1 [10,3-35,7]	21 [10-36,8]	23 [10-43]	0,300
Outcome – Median [IQR]				
Beatmungsdauer in Stunden	576 [233,0-989]	678 [147-1070]	539 [254-959,7]	0,849
Krankenhausverweildauer in Tagen	53 [33,8-75]	60 [44,5-95,5]	42 [25-60,5]	0,000
Intensivverweildauer in Tagen	32,3 [18-57,3]	42 [21,2-59,5]	27,2 [12,9-45,9]	0,039

Komplizierende Faktoren im Krankheitsverlauf – n (%)				
Anteil von Patienten mit maschineller Beatmung	96 (80,7)	47 (49,0)	49 (51,0)	0,304
Anteil von Patienten mit Dialysetherapie	49 (41,2)	19 (38,8)	30 (61,2)	0,023
Anteil von Patienten mit septischem Schock	57 (50,9)	25 (43,9)	32 (56,1)	0,094

Darstellung der Daten als n=119 gesamtes Patientenkollektiv und aufgeteilt in Überlebende n=61 Patienten und Verstorbene n=58 Patienten. n=Anzahl der Patienten, SD – Standardabweichung, IQR-Interquartildifferenz, englisch: interquartile range, 25. und 75. Quartil; SAPS – simplified acute physiology score, SOFA – sequential organ failure score, APACHE – acute physiology and chronic health evaluation, TISS-28 – therapeutic intervention scoring system 28, mean – englisch: Mittelwert

Die Daten zu Geschlecht und komplizierenden Faktoren im Krankheitsverlauf wurden mit dem Chi-Quadrat-Test für nichtparametrische Stichproben mit nominaler Skalierung analysiert. Alle weiteren Daten wurden mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test für ordinale Skalierungen unabhängiger Daten ausgewertet. Als Signifikanzniveau wurde jeweils $p < 0,05$ angenommen.

3.1.2. Typische Risikofaktoren des Patientenkollektivs für das Erleiden einer Candidämie

Die Patienten waren multimorbide, wobei knapp Dreiviertel der Patienten kardiovaskuläre Begleiterkrankungen aufwiesen und ca. ein Viertel der Patienten bereits eine Einschränkung der Nierenfunktion mitbrachte, bzw. ein Fünftel der Patienten eine pulmonale Begleiterkrankung. Es bestand kein Unterschied bzgl. der mitgebrachten Vorerkrankungen und dem Überleben bzw. Versterben (siehe Tabelle 6). Die vorbestehende Einnahme von Drogen wie Alkohol war ebenfalls nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden. Nikotinabusus war mit einer signifikant höheren Überlebensrate assoziiert, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 6). Das Vorliegen einer Immunsuppression wie die Einnahme von Steroiden war mit einer höheren Sterblichkeit verbunden, hingegen eine maligne Grunderkrankung mit einer signifikant höheren Überlebensrate, allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Risikofaktoren der Patienten für eine Candidämie

Risikofaktoren n=Anzahl der Patienten (%)	Gesamt n=119	Überlebende n=61	Verstorbene n=58	p
Komorbiditäten				
kardiovaskuläre	84 (71,8)	47 (78,3)	37 (64,9)	0,150
pulmonale	26 (22,2)	13 (21,7)	13 (22,8)	1,000
hepatische	13 (11,1)	4 (6,7)	9 (15,8)	0,147
renale	31 (26,5)	14 (23,3)	17 (29,8)	0,530
Diabetes mellitus	33 (28,2)	19 (31,7)	14 (24,6)	0,418
maligne Grunderkrankung	44 (37,6)	28 (46,7)	16 (28,1)	0,056
Einnahme von Drogen nach ICD				
Alkohol	18 (15,4)	9 (15,0)	9 (15,8)	1,000
Nikotin	33 (28,2)	21 (35,0)	12 (21,1)	0,105
andere Drogen	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,8)	1,000
Immunsuppression	12 (10,3)	5 (8,3)	7 (12,3)	0,552
Antibiotika Vortherapie	61 (52,1)	30 (50,0)	31 (54,4)	0,712
Antimykotika Vortherapie	12 (10,3)	7 (11,7)	5 (8,8)	0,763

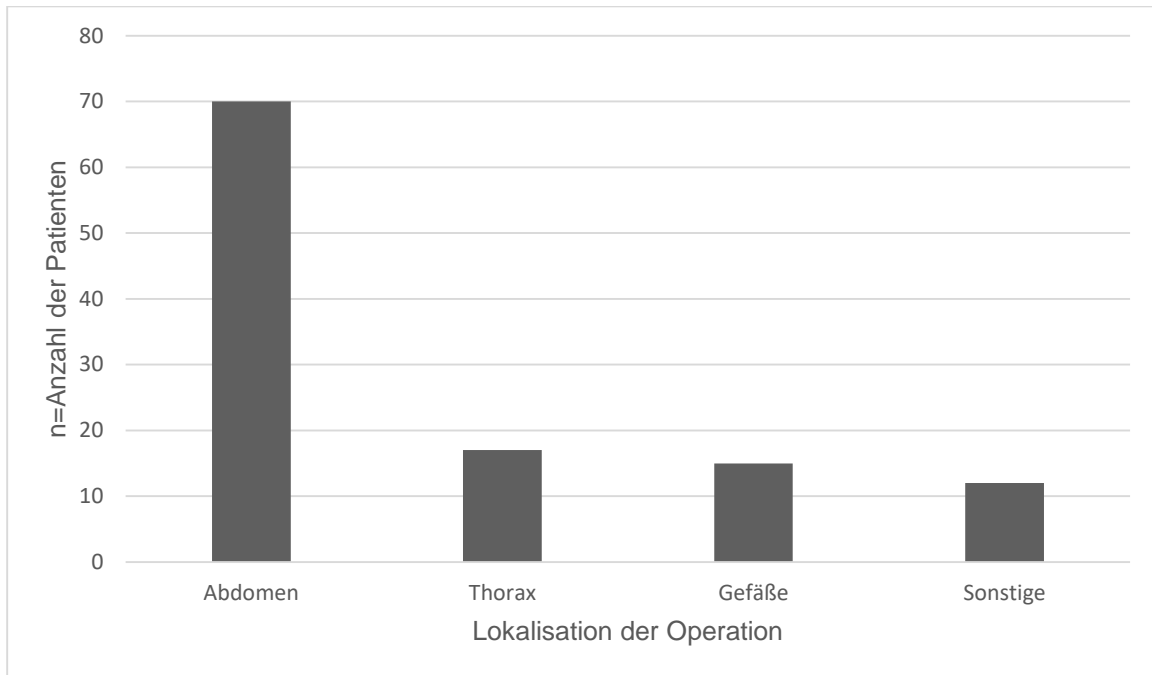
parenterale Ernährung	99 (93,2)	51(42,9)	48 (40,3)	1,000
Anteil der chirurgischen Patienten	88 (74,6)	49 (81,7)	39 (67,2)	0,092
Anteil der Abdominal-chirurgische Patienten	70 (61,4)	37 (62,7)	33 (60,0)	0,712
Patienten mit gastrointestinaler Anastomoseninsuffizienz	19 (21,8)	9 (9,9)	10(11,0)	0,606

n= Anzahl der Patienten, in % (Prozent) der jeweiligen Gruppe (Gesamtpatientenkollektiv, Überlebende, Verstorbene); hepatisch: Leberzirrhose ab CHILD A und höhergradig, renal: chronische Niereninsuffizienz ab Stadium III und höher, Immunsuppression: Prednisolon $\geq 7,5$ mg pro Tag und Einnahme anderer Immunsuppressiva wie Tacrolimus (siehe auch Methodik 2.3.); Drogeneinnahme nach ICD-10 F10-19

Die Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test für nicht-parametrische Stichproben mit nominaler Skalierung analysiert.

Etwa ein Viertel der Patienten wurde wegen einer internistischen Erkrankung auf der Intensivstation behandelt, hingegen waren etwa drei Viertel der Patienten chirurgische Patienten, wovon mehr als die Hälfte abdominal-chirurgische Patienten waren und etwa ein Sechstel der Patienten an einer Anastomoseninsuffizienz nach gastrointestinaler Operation litt (siehe Tabelle 6).

Abbildung 1: Verteilung der chirurgischen Patienten nach chirurgischen Fachdisziplinen



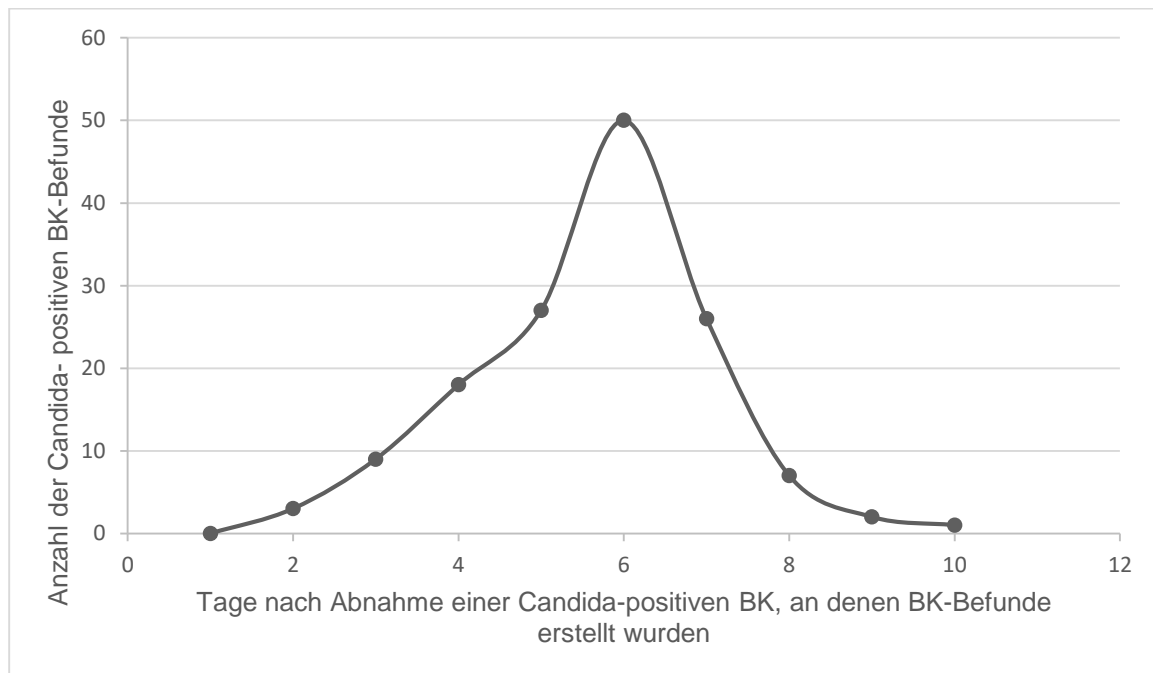
Abdomen n=70, Thorax n=17, Gefäße n=15, Sonstige beinhalten Urologie/Gynäkologie, Neurochirurgie und Unfallchirurgie n=12; n gesamt=114: mehrfach Zuordnung zu chirurgischen Fachdisziplinen der 88 Patienten mit Operation war möglich

Patienten mit Candidämie stammten außerdem aus dem Bereich der Thoraxchirurgie und der Gefäßchirurgie (siehe Abbildung 1).

3.2. Untersuchungen zur Abnahme von Blutkulturen

Im Median wurden den Studienpatienten $4 \pm 3,5$ Blutkulturpaare [1;23] im Verlauf des intensivmedizinischen Aufenthalts entnommen.

Abbildung 2: Untersuchungen Candida-positiver BK nach Entnahme einer BK



Darstellung der Anzahl der positiven BK-Befunde mit Nachweis von Candida (y-Achse), die am jeweiligen Tag (1-10) nach Abnahme der Candida-positiven BK erstellt wurden (x-Achse)

Es wird gezeigt an welchen Tagen nach Entnahme der Candida-positiven BK deren Befund erstellt wurde. Insgesamt sind 142 BK dargestellt, die Intensivpatienten aus kommunalen Krankenhäusern entnommen wurden. Tag 0 = Tag der BK- Abnahme, positive BK-Ergebnisse an Tag 1: 0, Tag 2: 2, Tag 3: 9, Tag 4: 18, Tag 5: 27, Tag 6: 50, Tag 7: 26, Tag 8: 7, Tag 9: 2, Tag 10: 1

BK - Blutkultur

Es zeigte sich, dass Nachweise von Candida frühestens an Tag 2 nach Entnahme einer BK als Ergebnis zur Verfügung standen und fast 75% (106 von 142) der BK und Folgeblutkulturen bis zum sechsten Tag nach Auftreten der Candidämie untersucht wurden. Die meisten Untersuchungen standen an Tag fünf, sechs und sieben nach dem Auftreten einer Candidämie zur Verfügung.

3.3. Einhaltung der Leitlinien

Tabelle 7: Einhaltung der Leitlinien

	Anzahl der Patienten			p
	Gesamt n= 119	Überlebende n= 61	Verstorbene n= 58	
Merkmale der Leitlinie n= Anzahl der Patienten (%)				
ZVK-Wechsel innerhalb 8 Tage nach positiver BK	75 (63,0)	31 (41,3)	44 (58,7)	0,013
Abnahme einer Folge-BK innerhalb 8 Tage nach positiver BK	86 (72,3)	41 (47,7)	45 (52,3)	0,226
Durchführung einer Echokardiografie	59 (49,6)	32 (54,2)	27 (45,8)	0,584
Untersuchung des Augenhintergrundes	19 (16,0)	10 (52,6)	9 (47,4)	1,000
Therapiedauer 14 Tage nach erster negativer BK	61 (51,7)	29 (47,5)	32 (52,5)	0,364
Adherence-Score *	61 (51,3)	23 (37,7)	38 (62,3)	0,003

Dargestellt sind Zahl und der Anteil der Patienten vom Gesamtkollektiv (%), bei denen das jeweilige Merkmale aus den Leitlinien eingehalten wurde. Für die Patienten mit Einhaltung des Merkmals in der Leitlinie wird die Zahl der Überlebenden und Verstorbenen angegeben und der Anteil der Verstorbenen bzw. Überlebenden mit Einhaltung des jeweiligen Merkmals zum Gesamtkollektiv.

* Der Adherence-Score gibt den Anteil der Patienten an, bei denen im Adherence-Score ≥ 7 Punkte entsprechend der Definition erreicht wurden. Im Adherence-Score werden die genannten Merkmale der Leitlinien zusammengefasst dargestellt.

Die Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson untersucht und mit dem exakten Test nach Fischer ausgewertet. Als statistisch signifikant wurde ein $p < 0,05$ angenommen.

ZVK-zentraler Venenkatheter, BK-Blutkultur

Bei etwa zwei Drittel der Patienten wurde der ZVK-Wechsel entsprechend der Leitlinien-Empfehlungen nach Candida-Nachweis in der BK gewechselt und es erfolgte die Abnahme einer Folge-BK (siehe Tabelle 7). Die Durchführung einer Echokardiografie erfolgte bei etwa der Hälfte der Patienten. Insgesamt erhielten 34 Patienten eine transthorakale Echokardiografie und 41 Patienten eine transösophageale Untersuchung des Herzens zum Ausschluss einer Candida-Endokarditis (siehe Tabelle 7). Bei 49 Patienten wurde damit eine Endokarditis ausgeschlossen, dreimal bestätigte sich der Verdacht. Es wurde die entsprechend der Leitlinien empfohlene Endokarditistherapie eingeleitet. Ein Patient von drei Patienten mit Nachweis einer Endokarditis überlebte.

Eine Untersuchung des Augenhintergrundes wurde bei weniger als einem Fünftel der Patienten durchgeführt. Bei elf dieser Patienten konnte durch die Fundoskopie ein Candidabefall der Augen ausgeschlossen werden. Bei zwei Patienten erfolgte diesbezügliche keine einheitliche Dokumentation. Die übrigen Patienten erhielten ein augenärztliches Konsil aus anderen Gründen oder es fanden sich keine Angaben zum Candidabefall des Augenhintergrundes in der Dokumentation.

Die Echokardiographie und die Untersuchung des Augenhintergrundes wurden unabhängig von der Größe der Krankenhäuser in erster Linie an den universitären Einrichtungen durchgeführt. Auch in großen kommunalen Häusern mit mehr als 800 Betten und der Verfügbarkeit von entsprechenden Konsiliardiensten folgte man den Leitlinien-Empfehlungen bzgl. Durchführung einer Echokardiographie und Untersuchung des Augenhintergrundes jeweils in weniger als 10% (siehe Tabelle 8).

Der Anteil der Patienten, der entsprechend den Empfehlungen in den Leitlinien einen Wechsel des ZVK erhalten hat, war signifikant größer bei den Verstorbenen. Dieser Unterschied blieb in der Einhaltung der Leitlinien insgesamt (bewertet mit dem eigens gebildeten „Adherence-Score“) erhalten (siehe Tabelle 7).

Tabelle 8: Durchführung der diagnostischen Merkmale Echokardiografie und Augenhintergrund der Leitlinie in Krankenhäusern der verschiedenen Versorgungsstufen

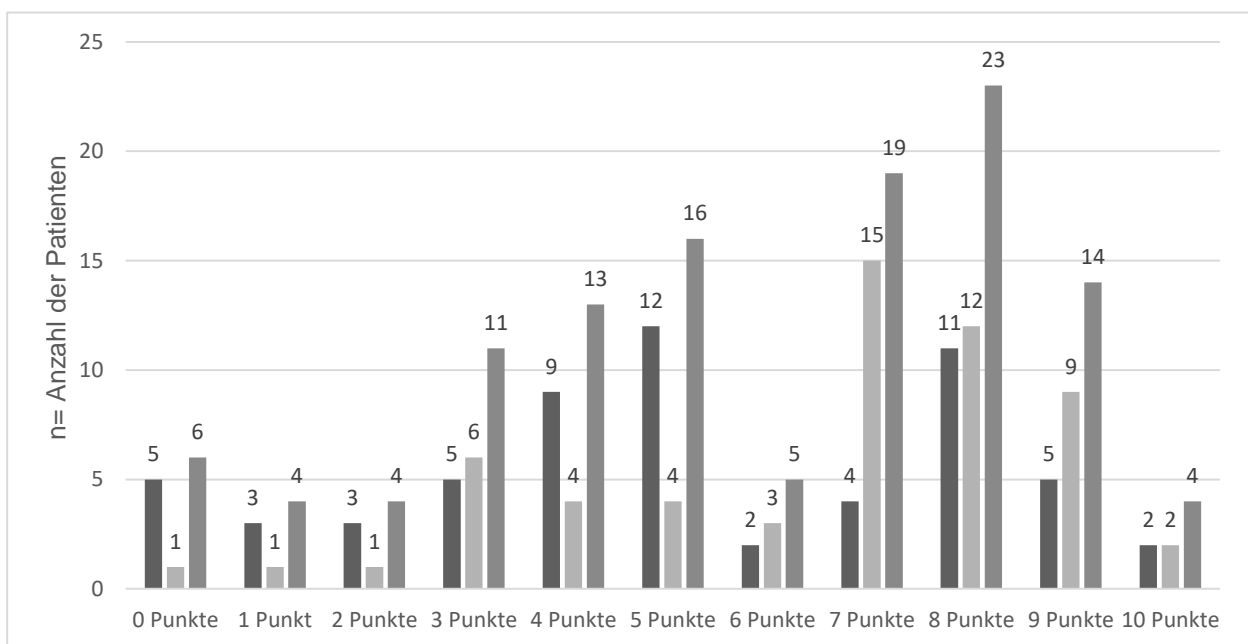
	Krankenhaus der Maximalversorgung		Krankenhäuser der Grund- und Regelversorgung	
	Universität	Kommunales Krankenhaus	Kommunales Krankenhaus	Kommunales Krankenhaus
Größe des Krankenhauses	>800	> 800	500-800	< 500
Anzahl der dort behandelten Patienten	Betten n=63	Betten n=30	Betten n=25	Betten n=7
Merkmal der Leitlinie n=Anzahl der Patienten				
Anzahl der durchgeführten Echokardiografien	49	1	10	0
Anzahl der durchgeführten Augenhintergrunduntersuchungen	17	2	0	0

Es werden die durchgeführten diagnostischen Merkmale: Durchführung einer Echokardiografie des Herzens (transthorakal und transösophageal) und die Untersuchung des Augenhintergrundes auf Intensivstationen an Krankenhäusern unterschiedlicher Größe, die in die Studie eingeschlossen wurden, gezeigt.

Krankenhäuser mit > 800 Betten: 9 internistische und chirurgische universitäre Intensivstationen, 2 chirurgische Intensivstationen kommunaler Maximalversorger; Krankenhäuser mit 500-800 Betten: 4 chirurgische Intensivstationen kommunaler Krankenhäuser der Grundversorgung und Krankenhäuser mit < 500 Betten: 1 gemischte Intensivstation eines kommunalen Regelversorgers. n=Anzahl der Patienten

Unter Anwendung des eigens festgelegten Scores zur Rate der Patienten mit Einhaltung der Leitlinien wird die volle Punktzahl von zehn Punkten bei vier Patienten erreicht (siehe Abbildung 3). Ein relevanter Anteil der Patienten mit Candidämie (12%) erreichte eine niedrige Punktzahl von weniger als drei Punkten. Von diesen Patienten verstarben drei (21%). Mehr als die Hälfte der Patienten erreichten größer gleich sieben Punkte und erfüllten damit die Einhaltung der Leitlinien laut „Adherence-Score“.

Abbildung 3: Punkte im Score für die Merkmale zur Einhaltung der Leitlinien



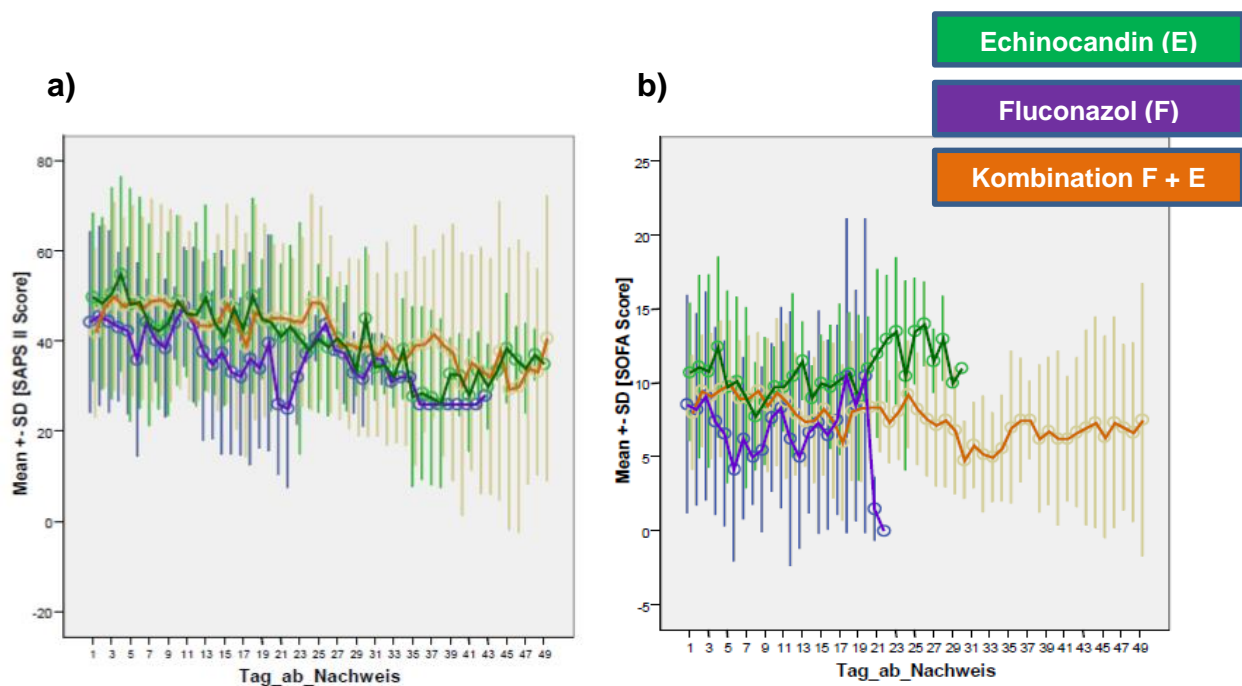
Dargestellt wird die Anzahl der Patienten (y-Achse), die minimal 0 bis maximal 10 Punkte (x-Achse) erhalten haben für die Erfüllung der Empfehlungen in den Leitlinien. Die Punkte wurden anhand des eigens erstellten „Adherence-Score“ (Wechsel zentraler Venenkatheter innerhalb acht Tage ergibt 4 Punkte, Abnahme einer Folge-BK innerhalb acht Tage ergibt 3 Punkte, Therapiedauer 14 Tage nach erster negativer BK, Untersuchung des Augenhintergrundes und Durchführung einer Echokardiografie ergeben jeweils 1 Punkt) siehe auch Methodik 2.1., Die Punkte wurden für jedes Merkmal beim ersten Nachweis einer Candidämie vergeben und aufsummiert. Die Anzahl der Patienten wird jeweils für die drei Gruppen: dunkelgraue Säule für Überlebende, hellgraue Säule für Verstorbene, mittelgraue Säule für das gesamte Patientenkollektiv gezeigt.

Bei etwa 5% der Patienten kommen die hier betrachteten Leitlinien-Empfehlungen gar nicht zur Anwendung (siehe Abbildung 3).

3.4. Therapie und möglicher Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf

Zur antimykotischen Therapie wurden Echinocandine (72 Patienten) und Azole (74 Patienten) zur Therapie der Candidämie eingesetzt. 42 Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie von Echinocandinen und Azolen behandelt. Zwölf Patienten wurden nicht antimykotisch behandelt während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation. Acht der unbehandelten Patienten verstarben. Außerdem wurden 57 Patienten (47,8%) weniger als 14 Tage lang mit einem Antimykotikum auf der Intensivstation behandelt (siehe Tabelle 9).

Abbildung 4: Krankheitsschwere und Organversagen im intensivmedizinischen Verlauf mit antimykotischer Therapie ab Nachweis einer Candidämie



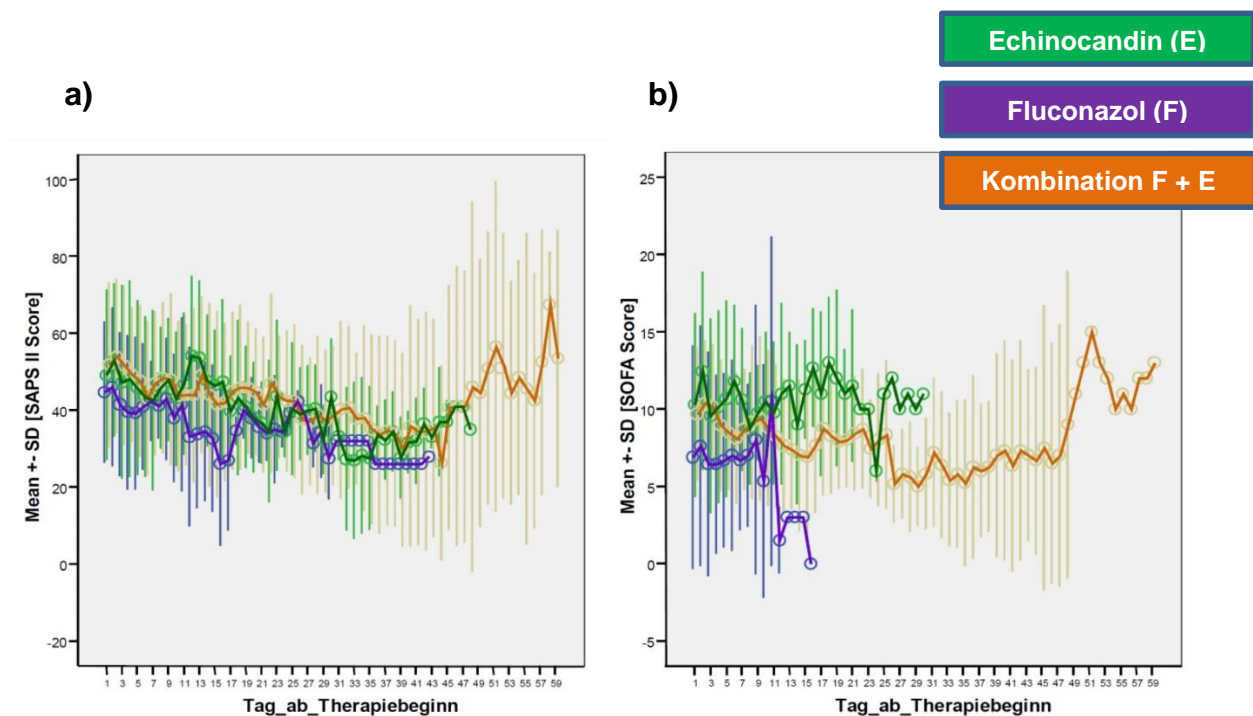
a) Erkrankungsschwere der Patienten mittels SAPS und b) Organversagen der Patienten mittels SOFA während des intensivmedizinischen Verlaufs dargestellt vom Tag des Candidanachweises (Tag 1) bis Tag 50 nach Candidanachweis mit Angabe der antimykotischen Therapie; Echinocandin (grün), Fluconazol (blau), Kombinationstherapie Echinocandin (E) plus Fluconazol (F) (orange):

Dargestellt werden die Punkte im SAPS II-Score zur Einschätzung der Erkrankungsschwere der Patienten (y-Achse Bild links) und die Punkte im SOFA-Score als Ausdruck des Organversagens (y-Achse Bild rechts) jeweils im zeitlichen Verlauf täglich ab Nachweis von Candidia in der Blutkultur (x-Achse). Die Punkte auf der y-Achse sind Mittelwerte \pm SD – Standardabweichung. Die Daten wurden mit multivariaten nichtparametrischen longitudinalen Analysen im zweifaktoriellen Design [1.Faktor (unabhängig): Gruppe, 2.Faktor (abhängig): Zeit] ausgewertet.

SAPS - simplified acute physiology score⁵³, SOFA – sequential organ failure assessment⁵⁶, mean: englisch Mittelwert, SD - Standardabweichung

Patienten mit schwerer Erkrankung (mittels SAPS) und mehr Organversagen (mittels SOFA) wurden primär mit Echinocandinen behandelt (siehe Abbildung 4). Weniger schwer Erkrankte und Patienten mit weniger Organversagen erhielten eher kalkuliert Fluconazol ab Nachweis von Candida in der Blutkultur. Eine Kombination aus Echinocandinen und Fluconazol kam häufiger bei Patienten mit großer Erkrankungsschwere und mehr Organversagen zum Einsatz. Eine Reduktion oder Zunahme von SAPS und SOFA als Ausdruck zur Beschreibung der Krankheitsschwere und des Organversagens konnten im Krankheitsverlauf nicht beobachtet werden, wenn man die Patienten verglich, die mit Echinocandinen, Fluconazol oder einer Kombinationstherapie aus Echinocandinen und Fluconazol behandelt wurden (siehe Abbildung 4), wenn der Verlauf ab dem Zeitpunkt des Nachweises von Candida in der Blutkultur betrachtet wurde.

Abbildung 5: Krankheitsschwere und Organversagen im intensivmedizinischen Verlauf mit antimykotischer Therapie ab Therapiebeginn mit einem Antimykotikum



a) Erkrankungsschwere der Patienten mittels SAPS und b) Organversagen der Patienten mittels SOFA im Verlauf der Therapie ab Therapiebeginn mit einem Antimykotikum: Echinocandin (grün), Fluconazol (blau), Kombinationstherapie aus Echinocandin plus Fluconazol (orange).

Dargestellt werden die Punkte im SAPS II-Score zur Einschätzung der Erkrankungsschwere der Patienten (y-Achse Bild links) und die Punkte im SOFA-Score als Ausdruck des Organversagens (y-Achse Bild rechts) jeweils im zeitlichen Verlauf täglich ab Therapiebeginn mit einem Antimykotikum (x-Achse).

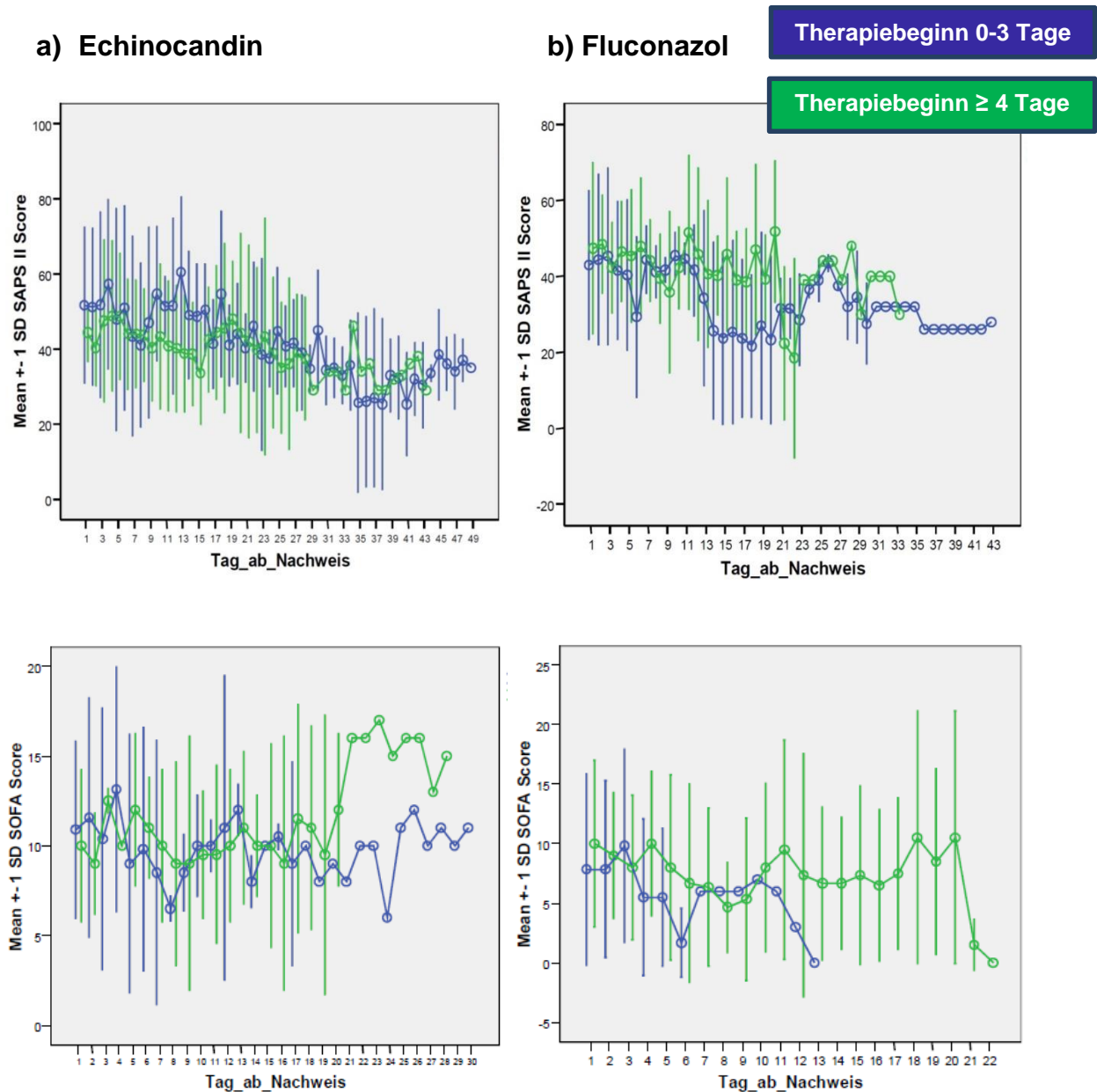
Die Punkte auf der y-Achse sind Mittelwerte \pm SD – Standardabweichung. Die Daten wurden mit multivariaten nichtparametrischen longitudinalen Analysen in zweifaktoriellem Design [1.Faktor (unabhängig): Gruppe, 2.Faktor (abhängig): Zeit] ausgewertet.

SAPS - simplified acute physiology score⁵³, SOFA – sequential organ failure assessment⁵⁶, mean: englisch Mittelwert, SD – Standardabweichung

Wenn der Verlauf ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Antimykotika betrachtet wurde, war für die jeweilige Therapie mit Echinocandinen, Fluconazol oder einer Kombination von Echinocandin und Fluconazol auch keine unterschiedlich verlaufende Reduktion oder Zunahme von SAPS und SOFA im Verlauf zu beobachten (siehe Abbildung 5). Patienten, die mit einem Echinocandin oder mit einer Kombination aus Echinocandin und Fluconazol behandelt wurden, wiesen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns weder eine größere Erkrankungsschwere noch mehr Organversagen auf (siehe Abbildung 5). Patienten, die Fluconazol als Monotherapie erhielten hatten deutlich weniger Organversagen dargestellt mittels SOFA (siehe Abbildung 5).

Bei 53 Patienten erfolgte der Therapiebeginn als kalkulierte Therapie bzw. als zeitnahe Therapie, innerhalb der ersten drei Tage nach Nachweis von Candida in der Blutkultur. Dem gegenüber erhielten 18 Patienten nach mehr als vier Tagen ein Antimykotikum.

Abbildung 6: Verzögerter Therapiebeginn mit einem Antimykotikum



a) Therapien mit einem Echinocandin und b) Therapien mit Fluconazol, wobei die Erkrankungsschwere mittels SAPS jeweils im oberen Teil der Abbildung und das Organversagen mittels SOFA jeweils im unteren Teil der Abbildung im zeitlichen Verlauf täglich ab Nachweis von Candida in der Blutkultur dargestellt ist. Die Kurven zeigen Patienten mit Therapiebeginn innerhalb 0-3 Tage nach Candidämie-Nachweis (blau) und Therapiebeginn ≥ 4 Tage nach Candidämie-Nachweis (grün).

Die Punkte auf der y-Achse werden angegeben als Mittelwerte \pm eine SD – Standardabweichung. Die Daten wurden mit multivariaten nichtparametrischen longitudinalen Analysen in zweifaktoriellem Design [1.Faktor (unabhängig): Gruppe, 2.Faktor (abhängig): Zeit] ausgewertet und mit dem Chi-Quadrat-Test und mit dem exakten Test nach Fischer untersucht.

SAPS - simplified acute physiology score⁵³, SOFA – sequential organ failure assessment⁵⁶, mean: englisch Mittelwert, SD – Standardabweichung

In multivariaten nichtparametrischen longitudinalen Analysen konnte keine signifikante Verbesserung der Krankheitsschwere im Verlauf oder des Organversagens bei Patienten mit einer frühzeitigen Therapieinitiierung ausgemacht werden, wenn nur zwischen Therapiebeginn innerhalb der ersten drei Tage versus vier 4 Tage und später unterschieden wurde (siehe Abbildung 6).

Tabelle 9: Therapiedauer in Tagen mit unterschiedlichen Antimykotika während des Aufenthaltes auf Intensivstation

Antimykotikum Median [IQR]	Überlebende	Verstorbene	p
Echinocandintherapie in Tagen	10,5 [5;19,8]	13,5 [5;24,3]	0,324
Fluconazoltherapie in Tagen	7 [4;14]	7 [3;21]	0,701
Kombinationstherapie aus Echinocandin mit Fluconazol in Tagen	24 [16;26]	25 [14;61]	0,479
Therapie mit einem anderen Antimykotikum in Tagen	13 [6;17,5]	21 [8,9;36]	0,678

IQR – Interquartildifferenz, englisch: interquartil range, 25. und 75. Quartil

Die Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für kleine Stichproben nichtparametrischer, ordinal verteilter, unabhängiger Daten untersucht. Als statistisch signifikant wurde ein $p < 0,05$ angenommen.

Patienten wurden länger mit Echinocandinen behandelt als mit Fluconazol. Am längsten (über drei Wochen) erfolgten die Therapien mit der Kombination aus Echinocandin und Fluconazol. Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Therapiedauer zwischen Patienten, die überlebten und Patienten die verstarben (siehe Tabelle 9).

3.5. Einhaltung der Leitlinien und Einfluss auf die Mortalität

In den Untersuchungen zur Einhaltung der Leitlinien zeigte sich für das Merkmal ZVK-Wechsel innerhalb acht Tage nach Nachweis der ersten positiven BK (bewertet mit vier von zehn möglichen Punkten im „Adherence-Score“) ein statistischer Zusammenhang. Patienten, die entsprechend der Leitlinien einen ZVK-Wechsel erhielten, gehörten häufiger zur Gruppe der Verstorbenen. Dieser Unterschied bzgl. Mortalität blieb im „Adherence-Score“ erhalten (siehe Tabelle 7). Das Ergebnis blieb unter Anwendung einer Berechnung mittels logistischer Regression bestehen. Patienten, die entsprechend der Empfehlung einen ZVK-Wechsel erhielten, starben doppelt so oft im Vergleich zu Patienten ohne ZVK-Wechsel ($p=0,01$; OR 2,74 [95% CI: 1,27 – 5,95]). Patienten, die im „Adherence-Score“ sieben und mehr Punkte erreichten, wiesen ein dreifach erhöhtes Risiko zu versterben auf ($p=0,005$; OR 2,96 [95% CI: 1,39 – 6,28]).

Das Auftreten von Organversagen dargestellt anhand des SOFA-Scores, ebenso wie das Auftreten eines akuten Nierenversagens mit der Indikation zur Dialyse, trat bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden signifikant häufiger auf (siehe Tabelle 5). Unter Berücksichtigung dieses Zusammenhangs bzgl. des Schweregrades der Erkrankung und des Organversagens mittels SAPS und SOFA-Score, sowie der Dialyse ergab sich mittels multipler logistischer Regressionsanalysen für die Einhaltung der Leitlinien insgesamt, ebenso wie für den ZVK-Wechsel, kein mortalitätssteigernder Einfluss, sondern das Organversagen blieb als einziger unabhängiger Faktor für das Überleben ($p=0,036$; OR 1,36 [95% CI: 1,02 – 1,83]) bestehen. „Kränkere“ Patienten mit einem höheren SOFA-Score hatten unabhängig von den anderen untersuchten Parametern ein höheres Sterblichkeitsrisiko. Mit jeder Erhöhung des SOFA-Score um einen Punkt erhöhte sich das Sterberisiko um 37%. Patienten, die dialysiert wurden, hatten ein vierfach erhöhtes Risiko zu versterben, aber der Einfluss der Dialyse auf die Sterblichkeit war nicht signifikant ($p=0,160$; OR 3,85 [95% CI: 0,59 – 25,19]).

Eine Therapieverzögerung (Therapiebeginn innerhalb 0-3 Tage und ≥ 4 Tage) war weder für Echinocandine noch für Fluconazol über den Verlauf mit einer Zunahme der Krankheitsschwere oder des Organversagens mittels SAPS und SOFA verbunden (siehe Abbildung 6). Wurde neben der Therapieverzögerung, die Einhaltung der Leitlinien insgesamt und der SOFA-Score zum Zeitpunkt des Candida-Nachweises in das multiple Regressionsmodell bzgl. Mortalität inkludiert, so konnte nur für den SOFA-Score zum

Zeitpunkt des Candida-Nachweises ein signifikanter Einfluss auf die Mortalität gefunden werden ($p=0,001$; OR 1,28 [95% CI: 1,10 – 1,49]). Mit jedem Punkt im SOFA-Score erhöhte sich das Risiko zu versterben um etwa 30%. Der Einfluss der Therapieverzögerung war nicht signifikant auf die Mortalität ($p=0,318$; OR 2,33 [95% CI: 0,44 – 12,31]), aber das Risiko zu versterben erhöhte sich um das Zweifache bei Therapiebeginn größer gleich vier Tage, wenn nur zwischen Therapiebeginn innerhalb der ersten drei Tage und nach vier Tagen oder später unterschieden wurde. Die Einhaltung der Leitlinien insgesamt hatte keinen Einfluss auf die Mortalität ($p=0,15$; OR 0,38 [95% CI: 0,10 – 1,41]).

Auch nach Ausschluss der entsprechend der Leitlinien als inadäquat behandelten Patienten (elf Patienten mit Nachweis von *C. glabrata* und zwei Patienten mit Nachweis von *C. parapsilosis*) blieben die Ergebnisse der logistischen Regressionen voll erhalten. Nur für den SOFA-Score zum Zeitpunkt des Candida Nachweises ergab sich ein signifikanter Einfluss auf die Mortalität ($p=0,002$; OR 1,26 [95% CI: 1,09 – 1,46]). Mit jeder Erhöhung um einen Punkt stieg das Risiko zu versterben um 26%.

4. Diskussion

Wir konnten an über 100 Patienten mit einer Candidämie in neun verschiedenen Krankenhäusern in Berlin zeigen, dass die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie einer Candidämie bei etwa der Hälfte der Patienten, gemessen mit einem eigens generierten, gewichteten Score, eingehalten wurden. Bei etwa zwei Drittel der Patienten gelang ein Wechsel des ZVK und die Abnahme einer Folge-BK. Die Durchführung einer Echokardiografie und die Untersuchung des Augenhintergrundes erfolgte nur in bestimmten Krankenhäusern, wobei die Durchführung der geforderten diagnostischen Maßnahmen unterblieb, obwohl Konsiliardienste dafür im eigenen Haus zur Verfügung gestanden hätten.

Die Wahl des Antimykotikums hatte keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf, allerdings wurden Patienten mit größerer Krankheitsschwere eher mit Echinocandinen oder einer Kombination aus Echinocandin und Fluconazol behandelt.

Wir konnten keinen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit Einhaltung der leitlinienkonformen Diagnostik und Therapie belegen. Auch wenn das Auftreten eines Nierenversagens mit Indikation zur Dialyse und ein verzögerter Therapiebeginn keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hatten, erhöhte sich das Risiko zu versterben um das Vier- bzw. Zweifache. Einzig das Vorliegen von Organversagen zum Zeitpunkt des Auftretens der Candidämie im Krankheitsverlauf, festgemacht am SOFA-Score, zeigte das Sterblichkeitsrisiko an. Mit jedem Punkt im SOFA-Score stieg das Risiko unserer Patienten zu versterben um ca. 20%.

4.1. Einordnung des Patientenkollektivs

Im gesamten Studienzeitraum konnten an insgesamt neun Krankenhäusern in Berlin 119 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Es handelte sich um eine multizentrische Studie mit einer erwachsenen Patientenklientel von Intensivpatienten aus universitären und kommunalen Krankenhäusern aller Versorgungsstufen. Der Altersdurchschnitt aller Patienten war mit rund 65 Jahren vergleichbar mit anderen nationalen und internationalen Studien.^{23,59,60}

Das Patientenkollektiv bestand aus kritisch kranken Intensivpatienten mit großer Erkrankungsschwere und erheblichem Organversagen gemessen an einem mittleren SOFA-Score von acht Punkten und einem mittleren SAPS II-Score von 42 Punkten. Andere große, internationale Studien zur Candidämie bei Intensivpatienten berichteten vergleichbare Werte der ICU-Scores wie beispielsweise die EPIC II-Studie mit einem mittleren SOFA von neun und einem mittleren SAPS II von 38 Punkten.^{6,60} Alle intensivmedizinischen Scores waren signifikant höher bei verstorbenen Patienten. 41% der Patienten mussten wegen eines akuten Nierenversagens dialysiert werden, was im Vergleich deutlich häufiger war als in der EPIC II-Studie und vermutlich darin begründet lag, dass bei unseren Patienten bereits bei einem Viertel der Patienten eine renale Vorerkrankung beschrieben war.⁶ Unsere Patienten, die dialysiert wurden, hatten ein signifikant höheres Risiko zu versterben. Etwa die Hälfte der Patienten hatte einen septischen Schock, was die Sterblichkeit in unserer Studie nicht signifikant erhöhte. Im Vergleich zu anderen Studien zur Candidämie auf ITS trat ein Schock in unserer Studie bei ca. 10% mehr Patienten auf.^{6,60} Die Mortalität unserer Patienten mit fast 50% unterstreicht die hohe Krankheitsschwere in unserer Patientengruppe. In den IDSA-Leitlinien aus 2016 wurde eine Mortalität von bis zu 47% für Patienten mit Candidämie und mit 63,5% für Patienten mit Candidämie bei Auftreten eines septischen Schocks angegeben.^{52,61} In anderen ausgewählten Studien werden die Krankheitsschwere und das Organversagen, insbesondere Nierenversagen teilweise unterschiedlich für das jeweilige Patientengut angegeben.^{6,60,62} Die Sterblichkeit in den ausgewählten Studien ist niedriger, aber unsere Patienten sind durch eine hohe Rate an Organversagen und eine hohe Rate von Patienten mit septischen Schock gekennzeichnet. Zum nationalen Vergleich gab es 2018 eine Studie zur Einhaltung der Leitlinien von Mellinghoff, et al. mit einer vergleichbar hohen Mortalität von 46,2%, zu unseren Patienten, allerdings lag der Anteil an Intensivpatienten in dieser Studie nur bei 35%.⁵⁹ Es handelte sich bei fast 50% um hämato-onkologische Patienten, was eine Ursache für eine hohe Sterblichkeit sein könnte. Kliniker schätzten die Mortalität, die tatsächlich den Candida-Infektionen zuzuschreiben war in dieser Studie auf ca. 11%.⁵⁹

Unsere Patientenklientel zeigte eine Vielzahl an Risikofaktoren für das Erleiden einer Candidämie auf. Vergleichsweise mehr Patienten hatten renale, hepatische und maligne Vorerkrankungen.^{6,59,60,62} Trotzdem signifikant mehr Patienten mit maligner Vorerkrankung und Nikotinabusus überlebten, zeigten sich keine statistisch signifikanten

Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen bzgl. der Risikofaktoren für das Erleiden einer Candidämie (siehe Tabelle 6).

Knapp 75% unserer Patienten waren einer chirurgischen Fachdisziplin zugeordnet, davon wiederum waren fast 80% (70 von 88 Patienten) abdominal-chirurgische Patienten und diese hatten in etwa 30% eine Anastomoseninsuffizienz (siehe Tabelle 6). Die gestörte Darmbarrierefunktion ist ein wichtiger Ausgangspunkt für die endogene Infektion mit *Candida* durch Invasion über den besiedelten Darmtrakt.¹⁹ Patienten mit Anastomoseninsuffizienz hatten kein erhöhtes Risiko zu versterben. (siehe Tabelle 6). Der Anteil chirurgischer Patienten war im Vergleich mit anderen Studien relativ hoch.^{59,60,62} Charles et. al. publizierten 2003, dass chirurgische Patienten mit Candidämie eine eher günstige Prognose hatten. Vorangegangene Chirurgie und Abwesenheit von Neutropenie waren unabhängige Faktoren für das Überleben der Patienten.⁶³ Auch in einer neueren Arbeit von Vena et al. war die Aufnahme auf eine chirurgische Station mit einem besseren Outcome assoziiert. Als Ursache wurde u.a. beschrieben, dass es sich um Patienten mit einer weniger schweren Grunderkrankung handelte, da die Vergleichsgruppe aus vielen Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung oder Intensivpatienten bestand.⁶⁴ In unserer Studie handelte es sich um Dreiviertel chirurgische und schwer kranke Intensivpatienten mit einer vergleichsweise hohen Mortalität. Ein Zusammenhang könnte auch darin bestehen, dass wir einen großen Anteil an Patienten mit malignen Vorerkrankungen hatten und Malignome häufig einer chirurgischen Therapie zugeführt werden. Die neoadjuvante Strahlen- und Chemotherapie geht wiederum mit einem höheren Risiko für das Auftreten von operativen Komplikationen und Anastomoseninsuffizienzen einher.⁶⁵ Chirurgische Patienten mit Candidämie stammten auch aus der Thoraxchirurgie, was eher überraschte und bislang nicht als Risikofaktor in der Literatur beschrieben wurde. Die dritthäufigste Gruppe waren gefäßchirurgische Patienten, die aufgrund mangelnder Durchblutung an den Extremitäten eine schlechte Wundheilung, häufige Operationen und offene Wunden aufweisen, was wiederum ein hohes Risiko beinhalten könnte, eine Candidämie durch exogene Invasion von *Candida* über die Haut zu erleiden.²¹ In einer europäischen Studie mit chirurgischen Intensivpatienten mit invasiver Candidämie zeigte sich ebenfalls, dass mehr als die Hälfte (51,5%) der Patienten eine abdominal-chirurgische Operation hatten, gefolgt von 20% mit thoraxchirurgischem Eingriff. Gefäßchirurgie fand sich an vierter

Stelle mit 49 von 763 Patienten. Es wurde hier die invasive Candidiasis betrachtet, 81,8% waren Patienten mit Candidämie. Die Mortalität in der Studie lag bei knapp 40%.⁶⁶

4.2. Die Einhaltung der Leitlinien im Umgang mit Candidämien

Zum Umgang mit der invasiven Candidiasis existieren nationale und internationale Leitlinien, die dem Kliniker die nötige Diagnostik und Therapie zur bestmöglichen Behandlung dieser Infektionen an die Hand geben sollen. Um den Inhalt der Leitlinien einfacher zu veranschaulichen und die einzelnen Merkmale in eine messbare Form zu überführen, wurde in unserer Studie der „Adherence-Score“ entwickelt. Der Schwerpunkt im Umgang mit Candidämien liegt, wie bei allen systemischen Infektionen, auf der Fokussuche und Kontrolle. Die wichtigsten Merkmale der Leitlinien sind demnach der Wechsel zentraler Venenkatheter und die Abnahme einer Folge-BK. In den IDSA-Leitlinien 2009 wurde empfohlen, dass ein ZVK-Wechsel erfolgen sollte, wenn eine Candidämie diagnostiziert wurde. Studien zeigten, dass der ZVK insbesondere bei nicht-neutropenen Patienten der wichtigste Infektfokus war und ein Wechsel mit einer kürzeren Dauer der Candidämie und einem besseren Outcome der Patienten einherging.⁴⁴ Andes et al. konnten in einem Review zu Behandlungsstrategien der invasiven Candidiasis und dem Outcome der Patienten 2012 mittels logistischen Regressionsanalysen sogar belegen, dass der ZVK-Wechsel mit einer Senkung der Mortalität einherging.⁶⁷ Wann der ZVK-Wechsel erfolgen sollte, wurde nicht genau festgelegt. Mit der Abnahme von Folge-BK kann überprüft werden, ob die Candidämie beherrscht, eine Fokuskontrolle gelungen ist bzw. eine wirksame Therapie angewandt wird. Die IDSA-Leitlinien 2009 empfehlen die tägliche oder zweitägige Abnahme von Folge-BK bis keine Pilze mehr nachweisbar sind.

Bei unseren Patienten wurden im Median vier BK abgenommen. Die Befunde der Candida-positiven BK wurden zumeist am fünften, sechsten und siebten Tag nach BK-Entnahme vom mikrobiologischen Labor erstellt (siehe Abbildung 2). Wie auch in der Literatur beschrieben benötigte die BK-Diagnostik mit bis zu acht Tagen deutlich länger, wenn es um den Nachweis von Pilzen ging.³⁷ Demnach legten wir für die Merkmale ZVK-Wechsel und Abnahme einer Folge-BK fest, dass diese innerhalb der ersten acht Tage nach Nachweis von Candida in der BK erfolgen sollten. Ohne das Ergebnis der BK konnte der Kliniker nicht sicher sein, dass es sich tatsächlich um eine Candidämie handelte bzw.

der Katheterwechsel oder die Abnahme der Folge-BK erfolgten am ehesten kalkuliert wegen eines hochgradigen Verdachts auf eine ZVK-assoziierte Infektion, persistierendem Fieber oder wegen einer langen Liegedauer des ZVK.

2018 wurde in einer Arbeit aus Köln von Mellinghoff et al. ebenfalls ein Score zum optimalen Umgang mit Candidämien und als Werkzeug für Antifungal-Stewardship-Programme sowie zum Messen von Leitlinien-Adhärenz beschrieben.⁶⁸ Die Autoren berücksichtigten die von ihnen als am strengsten beurteilten Empfehlungen der IDSA- und der ESCMID-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie. Der EQUAL Candida Score [ECMM (Excellence Center for Medical Mycology) **QUAL**ity of Clinical Candidemia Management Score], berücksichtigt mehr Parameter als unser „Adherence-Score“ und unterscheidet grundsätzlich zwischen Patienten mit und ohne ZVK. Die Durchführung einer Echokardiografie und einer Fundoskopie wird vergleichbar wie in unserem Score jeweils mit einem Punkt bemessen. Die Kölner Arbeitsgruppe betrachtet in Ihrem Score den frühestmöglichen ZVK-Wechsel. Sie bewerten den kalkulierten ZVK-Wechsel innerhalb 24 Stunden mit drei Punkten, zwei Punkte werden vergeben, wenn der Wechsel innerhalb der ersten drei Tage durchgeführt wird. Für Patienten ohne ZVK werden diese Punkte nicht vergeben und es ergibt sich ein insgesamt kleinerer Referenzpunktwert (19 Punkte). Die Therapiedauer 14 Tage nach der ersten negativen BK wird mit zwei Punkten bewertet. Die Abnahme einer täglichen Folge-BK, solange bis die erste Folgekultur negativ ist, wird mit zwei Punkten bewertet, was exakt den ESCMID-Leitlinien entspricht. Man kann mit dem EQUAL Candida Score maximal 22 Punkte erreichen. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Bedeutung der Echokardiografie und der Fundoskopie in etwa gleich wie in unserem „Adherence-Score“ eingeschätzt werden. Die Wichtigkeit der Fokuskontrolle durch einen frühzeitigen ZVK-Wechsel quasi mit der Abnahme der ersten BK und die tägliche Folge-BK werden im Vergleich zu anderen Merkmalen wie in unserem Scores nicht so stark hervorgehoben. Wir hielten bei der Festlegung unseres Scores nicht grundsätzlich immer einen ZVK-Wechsel für angezeigt. Patienten mit z.B. langwierigen Verläufen im Rahmen von Anastomoseninsuffizienzen, weisen selten Candidämien auf, sind aber oft auf parenterale Ernährung via ZVK angewiesen.²³ Die Entnahme einer BK bei dieser Patientenklientel überprüft eher den Katheter auf Besiedelung, um zahlreiche ZVK-Wechsel bei einem Patienten zu vermeiden, wenn der Fokus nahezu eindeutig erscheint. Ebenso verhält es sich mit der Abnahme von täglichen BK, die 40 ml Blut/Tag erfordern und bei einer Dauer von etwa

einer Woche bis zum Vorliegen des endgültigen negativen BK-Befundes einen Blutverlust von 280 ml erzeugen. Die Transfusion von Blut ist in der Intensivmedizin mit höherer Sterblichkeit verbunden⁶⁹ und hat daher in unserem Score eher die Berücksichtigung überhaupt eine Folge-BK abzunehmen betrachtet. Nach der Punktevergabe mit dem „Adherence-Score“ war erkennbar, dass es Patienten gab, bei denen gar keine Empfehlung (5%) oder nur wenige Empfehlungen der Leitlinien durchgeführt wurden (siehe Abbildung 3). Von diesen Patienten verstarben nur weniger als ein Viertel und man könnte mutmaßen, dass es sich hier um Patienten handelte, die weniger schwer krank waren und Kliniker deshalb geneigt waren auch nicht die vollständige Diagnostik und Therapie durchzuführen. Die wenigen Verstorbenen könnten auch so schwer krank gewesen sein, dass sie vor entsprechender Therapie und Diagnostik bereits verstorben waren oder aus Gründen der Therapielimitierung auf jegliche Maßnahmen verzichtet wurde. 51,3% der Patienten erhielten größer gleich sieben Punkte nach Aufsummierung und wurden bzgl. den von uns betrachteten Merkmalen insgesamt leitlinienkonform behandelt. Damit musste die Arbeitshypothese, dass weniger als 70% der Studienpatienten eine leitlinienkonforme Diagnostik und Therapie bestätigt werden. Ein Drittel dieser Patienten verstarb, was dafürsprach, dass die Leitlinien insgesamt und damit auch ein ZVK-Wechsel bei sehr schwer kranken Patienten doch häufiger zur Anwendung kommen, aber nur bei der Hälfte der Patienten eingehalten werden. Eine hohe und bessere Leitlinien-Adhärenz zeigte sich für die beiden Merkmale ZVK-Wechsel (63% der Patienten) und Abnahme einer Folge-BK (72% der Patienten). Damit kommt zum Ausdruck, dass auch im klinischen Setting die Fokussuche im Vordergrund steht um eine Infektion zu beherrschen. Die Leitlinien-Adhärenz sollte besser sein, da ZVK-Wechsel und Abnahme von BK nicht nur im Umgang mit Candidämien, sondern auch für Infektionen und Sepsis allgemein, insbesondere von Staphylococcus aureus-Bakteriämien von großer Bedeutung sind.⁷⁰

In einer aktuellen Studie an einem Universitätszentrum in Rom mit 213 Patienten (chirurgisch und internistisch) wurden fünf Merkmale sehr ähnlich zu unserer Studie untersucht: Abnahme von Folge-BK, initiale Therapie mit einem in vitro wirksamen Antimykotikum innerhalb der ersten 48 Stunden nach Blutentnahme, Durchführung einer Echokardiografie, Untersuchung des Augenhintergrundes und ZVK-Wechsel. Die Einhaltung der jeweiligen Merkmale waren in allen Punkten besser als in unserer Studie (ZVK-Wechsel 91%, Folge-BK 81,7%, Fundoskopie 21,1%, Echokardiografie 57,7%).⁶²

Beeindruckend ist ein durchgeführter ZVK-Wechsel in über 90% der Fälle, allerdings wurde ein nicht vorhandener ZVK in dieser Studie gewertet als wäre er gewechselt worden. Folge-BK wurden bei mehr als 80% der Patienten abgenommen. Als Zeitfenster wurden 14 Tage festgelegt. In unseren Analysen zur BK-Diagnostik ergab sich, dass über 90% der Candida-positiven BK-Befunde an Tag sieben zur Verfügung standen, der späteste Zeitpunkt war am zehnten Tag nach Abnahme einer BK (siehe Abbildung 2). Die Durchführung einer Echokardiografie (57,7%) und die Untersuchung des Augenhintergrundes (21,1%) waren nach Ansicht der Autoren nicht ausreichend oft im Sinne der Leitlinien erfolgt.

Andere Studien definierten „bundles“, sogenannte Bündel oder Pakete von Merkmalen basierend auf den derzeit gültigen Leitlinien im Umgang mit Candidämien. Ziel war es die Leitlinien damit in die klinische Praxis einzuführen und ans Patientenbett zu bringen. Takesue et. al in Japan stellten ein Bündel aus insgesamt neun Elementen zusammen, die vor und nach Therapiebeginn bei Diagnose einer Candidämie durchgeführt werden sollten. Sie untersuchten deren Compliance in den Kliniken und das Outcome der Patienten. Vergleichbare Elemente mit unserer Untersuchung waren ZVK-Wechsel, Untersuchung des Augenhintergrundes, Abnahme von Folge-BK und zwei Wochen Therapiedauer nach der ersten negativen Blutkultur.⁷¹ Insgesamt wurden Daten von 608 nicht-neutropenen Patienten in 2011 und 2012 ausgewertet. Trotz extra gehaltener Informationsveranstaltungen und Checklisten wurde nur der ZVK-Wechsel innerhalb der ersten 24 Stunden bei mehr als drei Viertel (81,2% versus 63%) der Patienten durchgeführt, aber die Therapiedauer von 14 Tagen nach der ersten negativen Blutkultur war nicht besser im Vergleich zu unserer Studie (53,8% versus 51,7%) und die Abnahme von Folge-BK erfolgte sogar seltener als bei unseren Patienten (60,5% versus 72,3%).⁷¹ Allerdings war die Untersuchung des Augenhintergrundes bei mehr als der Hälfte der Patienten deutlich besser (53,6% versus 16%). Sie stellten in Aussicht die Einhaltung ihres „Candidämie-bundle“ weiter zu verfolgen und hofften, dass wie bei dem „Severe-Sepsis-bundle“, publiziert von Levy et al. die Compliance im Verlauf steigt.⁷² Infoveranstaltungen und Checklisten allein scheinen keine wesentlich bessere Implementierung der Maßnahmen in den Alltag zu erreichen. Der Einfluss von regelmäßigem Feedback z.B. über die Rate der Einhaltung wurde nicht untersucht.

Antworth et al. veröffentlichten 2013 eine monozentrische Studie aus Michigan mit einer kleinen Fallzahl von 78 Patienten. Sie führten sogar einen Vergleich in zwei

aufeinanderfolgenden Jahren, vor und nach Einführung ihres „bundle“, erstellt von einem Antimicrobial-Stewardship-Team entsprechend der Leitlinien der IDSA, durch. Eingeschlossen wurden Intensivpatienten, Kinder, Erwachsene und neutropene Patienten. In der am ehesten mit unserer Studie vergleichbaren Kontrollgruppe erfolgte ein ZVK-Wechsel in 86,5%, die Abnahme von Folge-BK in 78,4%, die Einhaltung der angemessenen Therapiedauer in 67,6% und die Untersuchung des Augenhintergrundes in 75,7%. Diese Zahlen zeigten, dass schon vor Einführung des „Candidämie-bundle“ ein sehr erfolgreiches Therapiekonzept mit hoher Leitlinien-Adhärenz stattfand. Nach Einführung verbesserte sich die Einhaltung der Leitlinien noch weiter, sodass alle Patienten nun eine adäquate Therapie erhielten. Die Merkmale Therapiedauer und Untersuchung des Augenhintergrundes konnten nochmals signifikant verbessert werden. Für die Abnahme von Folge-BK und den ZVK-Wechsel zeigte sich ebenfalls eine Steigerung aber kein signifikanter Unterschied.⁷³ Aus dieser Studie wird deutlich, dass die Implementierung mit Erstellung von „bundles“ im Umgang mit Candidämien die Einhaltung der Leitlinien z.B. signifikant verbessern kann, sogar, wenn die Compliance bereits auf einem hohen Niveau ist.

Jüngst wurde die Einhaltung der Leitlinien auch von der Kölner Arbeitsgruppe mit dem EQUAL Candida Score an sechs Krankenhäusern in Köln retrospektiv bei 55 Patienten untersucht. Bei 42,5% der Patienten erfolgte ein ZVK-Wechsel, 33,4% der Patienten erhielten eine Echokardiografie und 1,9% eine Untersuchung des Augenhintergrundes (einer von 54 Patienten).⁵⁹ Damit war die Leitlinien-Adhärenz in unserer retrospektiven Studie für den ZVK-Wechsel, die Durchführung einer Echokardiografie und die Fundoskopie jeweils höher.

Zusammenfassend finden sich die von uns betrachteten Merkmale aus den Leitlinien bzgl. Diagnostik und Therapie im Umgang mit Candidämien auch in anderen Studien zur Bewertung der Leitlinien-Adhärenz wieder. Die Ergebnisse der einzelnen Studien zeigen im nationalen und internationalen Vergleich, dass die Empfehlungen der Leitlinien für den ZVK-Wechsel und die Abnahme von Folge-BK deutlich häufiger zur Anwendung kommen als die Durchführung einer Echokardiografie und die Untersuchung des Augenhintergrundes.

In unserer Studie an kommunalen und universitären Krankenhäusern in Berlin konnten wir darüber hinaus zeigen, dass dies für Krankenhäuser der Maximalversorgung ebenso

galt wie für Krankenhäuser der Grund- und Regelversorgung. Die Untersuchung des Augenhintergrundes ist insbesondere, wenn sie von einem Ophthalmologen durchgeführt werden soll, wie es die Leitlinien fordern⁴⁴, an Kliniken der Grund- und Regelversorgung schwierig, da es keinen Augenarzt im jeweiligen Haus gibt. Es zeigte sich aber, dass auch an den beiden kommunalen Kliniken der Maximalversorgung, die in die Studie eingeschlossen waren, die Untersuchung des Augenhintergrundes nur bei zwei Patienten durchgeführt wurde (siehe Tabelle 8). Insgesamt erhielten 16% der Patienten eine Fundoskopie, 17 von 19 Patienten wurden auf universitären ITS behandelt. Zum Vergleich erfolgte die Untersuchung der Augen in der italienischen Studie an einem Universitätszentrum in Rom bei 12% der Patienten.⁶² In der Studie aus Köln, eine multizentrische Studie an Krankenhäusern im Raum Köln, wurde eine Fundoskopie nur bei einem von 55 Patienten durchgeführt.⁵⁹ Die Untersuchung des Augenhintergrundes scheint nicht nur aus mangelnder Verfügbarkeit zu unterbleiben, sondern aus Unkenntnis der Leitlinien und/oder mangelnder Einsicht z.B. bezüglich der klinischen Wertigkeit der Untersuchung.

Ein Candida-Befall der Augen ist selten und wurde in neueren Studien bei 16% und zum Teil noch seltener bei Patienten mit Candidämie beschrieben.^{74,75} Es handelt sich um eine, durch endogene Infektion entstandene Candida-Endophthalmitis, die in eine Candida-Chorioretinitis oder die schwerwiegendere Candida-Endophthalmitis mit Vitritis unterschieden werden kann. Als Therapie wird liposomales Amphotericin B allein oder die Kombination mit Flucytosin empfohlen und bedarf beim Vorliegen einer Organmanifestation einer Therapiedauer von 4-6 Wochen (siehe Tabelle 2).⁴⁴ Für die derzeit als Antimykotika der Wahl beschriebenen Echinocandine ist eine schlechtere Penetration ins Auge in Studien gezeigt worden.³³ Die sinkende Inzidenz der Candida-Endophthalmitis wird als Folge der frühzeitig eingesetzten, weit verbreiteten systemischen Therapie mit Antimykotika und der besseren Diagnostik der Candidämie angesehen.⁷⁵ Da die Candida-Endophthalmitis im schlimmsten Fall mit dem Verlust der Sehkraft einhergehen kann und die Fundoskopie eine einfach durchführbare, wenig invasive Maßnahme darstellt, sprechen die Leitlinien nach wie vor eine strenge Empfehlung zur Durchführung dieser Untersuchung bei jedem Patienten mit Candidämie in der ersten Woche nach Therapiebeginn aus. Diese Empfehlungen sind jedoch mit wenig Evidence belegt und fußen eher auf Expertenmeinungen (siehe Tabelle 2).⁵² In der Literatur wurde neben dem insgesamt seltenen Auftreten der Candida-Endophthalmitis,

noch seltener von einer symptomatischen Candidiasis der Augen berichtet. Zudem wurde für nahezu alle diese Patienten, die systemisch antimykotisch behandelt wurden ein günstiges Outcome beschrieben.⁷⁴ Demnach stellten einige Autoren bereits die Frage, ob eine routinemäßige Untersuchung des Augenhintergrundes noch bei allen Patienten mit Candidämie notwendig ist.⁷⁵ Eine retrospektive Betrachtung von Patienten mit Augenbeteiligung bei Candidämie, die in einer prospektiven, multizentrischen Studie in Spanien 2010 und 2011 rekrutiert wurden, fanden sich 13 von 168 Patienten (7,7%) mit Augenbeteiligung und nur ein Patient klagte über Symptome (0,27%=Inzidenz der symptomatischen Candida-Endophthalmitis im gesamten Studienkollektiv).⁷⁵ Patienten mit Augenbeteiligung verstarben häufiger, dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,13$). In einer anderen Subanalyse der gleichen Patienten erfolgten zusätzlich Untersuchungen zur antimykotischen Therapie. Nach Diagnose der Candidiasis der Augen erfolgte bei nur 5,9% der Patienten eine Änderung in der Therapie und nur bei 6 von 13 Patienten wurde tatsächlich die Substanzklasse geändert (von Amphotericin B auf Fluconazol oder von Echinocandin auf Fluconazol). Bei einem Patienten in der Studie wurde von Fluconazol auf Caspofungin umgestellt, dieser Patient verstarb und eine Kontroll-Fundoskopie war nicht mehr durchführbar. Logistische Regressionsanalysen zeigten, dass die initiale Therapie mit Echinocandinen nicht mit einem erhöhten Risiko einer Augenbeteiligung bei Candidämie einherging. Als unabhängige Risikofaktoren für eine Candida-Endophthalmitis wurden eine über die Augen hinausgehende Organbeteiligung und die Dialyse beschrieben.⁷⁶ Die Mortalität in der Studie insgesamt war eher niedrig (27,9%) und es handelte sich nicht ausschließlich um Intensivpatienten.⁷⁵ Eine Untersuchung des Augenhintergrundes erfolgte bei nur 46% der 365 Studienpatienten, damit könnte die Inzidenz der Candida-Endophthalmitis unterrepräsentiert sein. Zu bedenken ist auch, dass sedierte, intubierte und maschinell beatmete Intensivpatienten keine Symptome einer Visusminderung äußern können. Weiterhin haben wir es auf der Intensivstation z.T. mit Patienten im Multiorganversagen und mit Organersatzverfahren wie Extrakorporale Membranoxygenierung zu tun, wo eine Kontrolle der Pupillen der wichtigste Hinweis zum Ausschluss einer schweren Blutungskomplikation sein kann und man deshalb die Durchführung einer Fundoskopie und den Einsatz von Mydriatika kritisch abwägen muss.

Die Durchführung einer Echokardiografie des Herzens sollte an jeder Klinik, die schwerkranke Patienten mit Candidämie behandelt, möglich sein und erfordert eine

interdisziplinäre Zusammenarbeit. Wir sahen in unserer Studie eine Leitlinien-Adhärenz von weniger als 50% für die Durchführung einer Echokardiografie und stellten fest, dass das Vorgehen nicht von der Versorgungsstruktur eines Krankenhauses abhängig war. Vergleichbare Raten fanden sich auch in anderen Studien zur Untersuchung der Leitlinien-Adhärenz (57,7% in Rom⁶², 49% in Kölner Krankenhäusern⁵⁹). Typische Symptome einer Endokarditis sind persistierend positive BK, protrahiertes Fieber, neu aufgetretene kardiale Symptome wie neue Herzgeräusche und/oder Herzinsuffizienz-Zeichen oder das Auftreten septischer Embolien.⁶⁸ Insgesamt wurde in unserer Studie dreimal der Verdacht auf eine Endokarditis bestätigt und eine entsprechende Endokardistherapie eingeleitet. Einer der drei Patienten überlebte. Eine prospektive Studie in Spanien, publiziert 2015, fand das Auftreten einer infektiösen Candida-Endokarditis bei nur 4,2% der Patienten mit Candidämie.⁷⁷ Die Prognose der Candida-Endokarditis ist mit einer Ein-Jahres-Mortalität von über 50% schlecht. Die europäische Leitlinie der ESCMID gibt daher eine moderate Empfehlung (B II) zur Durchführung der transösophagealen Echokardiografie für alle Patienten mit Candidämie an.³³ Die Inzidenz der Endokarditis betrug in unserer Studie 2,5%. Da wir nur knapp 50% der Patienten überhaupt untersucht haben, ist diese Inzidenz sicher unterrepräsentiert.

Zusammenfassend kommen die Empfehlungen in den Leitlinien nicht konsequent zur Anwendung. Die Implementierung von Antimicrobial-Stewardship-Programmen im Umgang mit Candidämien wird gefordert. Alle Aspekte der antimykotischen Therapie, der Umgang mit Kathetern, notwendige Untersuchungen, wie die Fundoskopie und die Echokardiografie sowie die geeignete Diagnostik, um eine invasive Candidämie frühestmöglich zu erkennen, sollen in diesen Programmen verankert werden.^{62,78} Ein interdisziplinäres Team unter Leitung eines Infektiologen sollte Hochrisikopatienten für invasive Pilzinfektionen behandeln.⁷⁸ In einem neuen Review aus Frankreich zum Thema Antifungal-Stewardship-Programmen wurden drei von 14 Studien, in denen der Einfluss auf die Inzidenz von invasiven Pilzinfektionen und vier von 14 Studien, in denen der Einfluss auf die Mortalität betrachtet wurde, gefunden. In keiner der Studien konnte ein Einfluss von Antifungal-Stewardship-Programmen auf die Mortalität oder Inzidenz von invasiven Pilzinfektionen beobachtet werden.⁷⁹ Sie konnten aber zeigen, dass sich der Verbrauch von Antimykotika und damit die Kosten mit Antifungal-Stewardship-Programmen bis zu 50% reduzieren ließen.⁷⁹

4.3. Adhärenz an Empfehlungen aus ausgewählten Leitlinien zur Diagnose und Behandlung bei Patienten mit Candidämie anhand des „Adherence-Score“ und deren Einfluss auf das Outcome der Patienten

Die Evidenz für Empfehlungen für die Diagnostik und Behandlung der Candidämie und relevante Leitlinien zu diesem Thema sind limitiert, dennoch bleiben sie eine wesentliche Grundlage für das Vorgehen. Standard Operating Procedures (SOPs), Checklisten, Therapiebündel (bundles) oder auch Scoresysteme sollen bei der Umsetzung der Inhalte von Leitlinien im klinischen Alltag helfen.

So konnten Antworth et al. in einer monozentrischen Untersuchung die erfolgreiche Einhaltung der Empfehlungen aus den Leitlinien aufzeigen, die mit Einführung eines Antimicrobial-Stewardship-Teams weiter verbessert werden konnten. So erfolgte z.B. die Untersuchung des Augenhintergrundes in über 70% der Fälle. Antworth et al. konnten allerdings keinen weiteren Überlebensvorteil durch die Einführung eines Antimicrobial-Stewardship-Team belegen.⁷³ Limitationen der Studie waren keine echte Randomisierung und eine kleine Fallzahl von 78 Patienten. So gelang es Takesue et al. eine tendenziell höhere Überlebensrate bei den Patienten zu zeigen, die nach dem „Candidämie-bundle“ behandelt wurden ($p=0,054$).⁷¹ Und so konnten Murri et al. in einer großen, aktuellen, prospektiven, monozentrischen Studie bei 213 Patienten belegen, dass die Einhaltung der Leitlinien bei Patienten mit Candidämie das Outcome verbessert.⁶² Murri et al. konnten für die Merkmale ZVK-Wechsel, Abnahme einer Folge-BK, Durchführung einer Echokardiografie und Untersuchung des Augenhintergrundes eine Reduktion der Mortalität aufzeigen ($p<0,01$), für einen Therapiebeginn innerhalb der ersten 48 Stunden nach Abnahme der positiven BK gelang dieser Beleg nicht.

In unserer Studie verstarben in der ersten einfachen Betrachtung und mit Besorgnis signifikant mehr Patienten, die einen Wechsel zentraler Katheter erhielten. Dieser zunächst von uns als paradox eingestufte Unterschied blieb in der Einhaltung der Leitlinien insgesamt, gemessen mit dem von uns gewichteten „Adherence-Score“ erhalten, weil der ZVK-Wechsel als Ausdruck der Fokuskontrolle in unserem Score sehr stark gewichtet wurde (siehe Tabelle 3 und 7). Unser Ziel war und ist die Einhaltung der Empfehlungen bei mehr als 70% der Patienten im klinischen Alltag zu erreichen. Dazu sind sieben von zehn Punkten im „Adherence-Score“ notwendig. Ohne einen Katheterwechsel kann in der aktuellen Wichtung dieser Wert nicht erreicht werden. Mit

der gemeinsamen Betrachtung der von uns als relevant eingestuften Parameter und der in univariaten Analysen als signifikant ermittelten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen konnten wir mit Hilfe logistischer Regressionen aufzeigen, dass nicht der stattgehabte Wechsel des ZVK die erhöhte Sterblichkeit bedingte, sondern dass die Schwere der Erkrankung gemessen am SOFA-Score als einziger Parameter mit einer höheren Sterblichkeit verbunden war. Dieser Mortalitätsunterschied für den SOFA-Score blieb auch unter Herausnahme der kalkuliert inadäquat behandelten Patienten bestehen.

Kato et al. konnten in einer aktuellen Arbeit aus Japan ebenfalls einen SOFA-Score größer oder gleich sechs unter Anwendung von multiplen Regressionen als unabhängigen Risikofaktor für die 30-Tage-Mortalität identifizieren ($p < 0,001$).⁸⁰ Der SOFA-Score wird zunehmend als das wichtigste Werkzeug in der Diagnose und Behandlung von Sepsispatienten genutzt. Die Sepsis ist nunmehr in den neuen Sepsisdefinitionen als Organversagen (Atmung, Blutgerinnung, Leber, Kardiovaskuläres System, ZNS und Niere) auf dem Boden einer Infektion definiert.⁸¹ Mit Zunahme des Organversagens steigt die Mortalität erheblich an, wobei bei einem SOFA-Score von vier bis fünf die Mortalität 20,2% und bei einem SOFA-Score von zehn bis elf die Mortalität bereits 50% betrug.⁵⁶ Mit „Sepsis-3“ wurde mit der neuen Sepsisdefinition auch eine vereinfachte und verkürzte Form, der sogenannte quickSOFA (qSOFA)-Score (Glasgow-Coma-Scale < 15 , Atemfrequenz $\geq 22/\text{min}$, systolischer Blutdruck $\leq 100\text{mmHg}$) beschrieben, der ohne invasive Diagnostik einen Sepsisverdacht erlaubt und die lange geltenden SIRS- (systemisches inflammatorisches Response-Syndrom) Kriterien zur Definition der Sepsis ablöste. Die Antwort des Körpers auf die Infektion und die damit verbundenen Organschäden rückten in den Vordergrund. Insbesondere ambulante und stationäre Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Organversagen haben und damit potentiell intensivpflichtig werden, sollen mit dem qSOFA früh und schnell erkannt werden.^{81,82} Nierenversagen und die Notwendigkeit zur Dialyse als Risikofaktor für die Mortalität waren in der Regressionsanalyse nicht statistisch signifikant verbunden ($p = 0,160$), allerdings wiesen Patienten die dialysiert wurden, ein vierfach erhöhtes Risiko zu versterben auf. Dialysepflichtigkeit ist ebenfalls ein wichtiger Prognosefaktor für das Überleben von Intensivpatienten. In einer großen, prospektiven, 2018 publizierten Studie der Intensive Care over Nations Audit wurde Nierenersatztherapie neben mechanischer Beatmung und anderen Faktoren als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit identifiziert.⁸³

In Studien wurde beschrieben, dass ein frühzeitiger Therapiebeginn neben der Fokussanierung entscheidend für das Outcome der Patienten ist.^{61,84} Der Aspekt der Therapieverzögerung wird kontrovers in der Literatur diskutiert. Kollef et al. konnten 2012 in ihrer retrospektiven Studie an einer sehr großen Zahl von Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock nach alter Sepsisdefinition sehr eindrucksvoll zeigen, dass die Mortalität bei Patienten, die einer antimykotischen Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Schocksymptomatik und einer adäquaten Fokuskontrolle zugeführt wurden, signifikant niedriger war als bei Patienten, die diese Maßnahmen nicht erfuhren (52,8% versus 97,6%; $p < 0,001$).⁶¹ Therapieverzögerung hatte in unserer Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf, weder für die Erkrankungsschwere anhand einer Reduktion oder Zunahme des SAPS II im Verlauf, noch für Organversagen anhand einer Reduktion bzw. Zunahme mittels SOFA-Score im Verlauf. Es war für den Verlauf auch kein Einfluss der Therapieverzögerung zu ermitteln, wenn die Art des Antimykotikums berücksichtigt wurde (siehe Abbildung 6). Wurde der Therapiebeginn nicht im Verlauf, sondern gruppiert nach Therapiebeginn innerhalb der ersten drei Tage und am vierten Tage oder später nach Nachweis von Candida in der BK unterschieden, erhöhte sich das Risiko zu versterben um das Zweifache (OR 2,33 [95% CI: 0,44 – 12,3]). Unser Patientengut bestand einerseits zu großen Anteilen aus chirurgischen Patienten, die eine geringere Mortalität aufweisen andererseits hatten unsere Patienten auch zu großen Anteilen einen septischen Schock bzw. einen hohen SOFA-Score, was mit hoher Mortalität verbunden ist, so dass für diese Subgruppe eine kalkulierte Therapie berücksichtigt werden muss. Eine verzögerte oder falsche Therapie und eine anhaltende Infektionsquelle erhöhten in viel beachteten retrospektiven Studien die Mortalität.⁸⁵ Es gab allerdings auch Studien, die diesen Einfluss nicht beweisen konnten. So publizierten Arendrup et al. 2011 aus Dänemark, dass es keinen Unterschied in der Mortalität (sowohl in der „overall“ als auch in der „attributable Mortality“) der Patienten in Bezug auf den Zeitpunkt der Therapieinitiierung gab.⁸⁶

Die Sterblichkeit für Patienten mit Candidämie und septischem Schock ist hoch und erfordert zusammenfassend eine kalkulierte Therapie, die für Patienten mit Verdacht auf eine Candidämie noch nicht gelebte Praxis ist.

4.5. Methodenkritik und Limitationen

Die vorgestellte Studie wurde als Kooperation der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des Klinikkonzern Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH durchgeführt, die beiden größten Krankenhausunternehmen in Berlin. Es handelte sich somit um eine multizentrische Studie und alle „Level of Care“ waren vertreten. Dies bedeutete ein sehr breites Spektrum an Größe, Fachdisziplinen und Patientenstruktur und einen weiteren Einblick in „daily practice“ für die Betrachtung der Einhaltung von Empfehlungen aus den Leitlinien in Deutschland. Anhand der von uns gewählten allgemeinen Basischarakteristika wurde ein weitgehend homogenes Patientengut ermittelt, dennoch gab es sehr spezifische Patienten-Subgruppen, wie beispielsweise Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) im Zentrum für Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) oder Patienten nach soliden Organtransplantationen. Die Untersuchungen zur Mortalität berücksichtigte diese Spezifika einzelner Patienten eher nicht ausreichend. Für Subgruppenanalysen war die wenn auch beachtliche Patientengruppe mit mehr als 100 Patienten mit Candidämie im Vergleich zu anderen Studien zur Candidämie nicht ausreichend. Eine weitere Limitation ist der retrospektive Charakter der Studie, die diese Spezifika nicht ausreichend erheben konnte. Es gab Lücken in der Dokumentation. Die Datenerhebung erfolgte z.T. aus handschriftlich geführten Intensivkurvenblättern, die bekanntermaßen nicht für alle beteiligten Stationen einer gleichen Systematik folgen. Aus den Klinikdatenbanken konnten das Abnahme- und das Befunddatum jeder BK ermittelt werden. In unserer Untersuchung wurde nicht erfasst, welches Blutkultursystem in den jeweiligen Kliniken verwendet wurde, wobei unterschiedliche Sensitivitäten der Systeme für den Nachweis von Pilzen bekannt sind. Vorteilhaft war hier lediglich, dass alle BK im selben Labor verarbeitet wurden. Allen Patienten wurde mindestens ein BK-Paar (aerob und anaerob) entnommen. Ob spezielle BK-Systeme für die Pilzkultur genutzt wurden, konnte nicht unterschieden werden. Zusätzliche diagnostische Verfahren zur Pilzdiagnostik wurden in unserer Untersuchung nicht betrachtet.

Für die Berechnungen zur Einhaltung der Leitlinien wurde der „Adherence-Score“ (siehe Tabelle 3) generiert, ein gewichteter Punktescore mit maximal zu erreichenden zehn Punkten. Es wurde festgelegt, dass die Leitlinien bei größer gleich 70% (7/10 Punkten) als eingehalten gewertet wurden. Die Punkte im Score wurden mit unterschiedlicher

Wichtung vergeben (ZVK-Wechsel generierte vier Punkte, Untersuchung des Augenhintergrundes generierte nur einen Punkt). Somit konnte die Einhaltung der Leitlinien insgesamt mit größer gleich sieben Punkten nur erreicht werden, wenn entweder ein ZVK-Wechsel erfolgte und eine Folge-BK abgenommen wurde oder ein ZVK-Wechsel und alle anderen Merkmale erfolgten. Damit gab es einen sehr großen Einfluss des Merkmals ZVK-Wechsel auf die Einhaltung der Leitlinien insgesamt, was sich auch in der Signifikanzberechnung zur Einhaltung der Leitlinien widerspiegelte. Kritisch zu sehen ist, dass Patienten ohne ZVK die Leitlinien insgesamt nicht einhalten konnten. Die Therapiedauer wurde 14 Tage nach negativer BK betrachtet. Insgesamt wurde für die Studie nur der Intensivaufenthalt untersucht, nicht die weiterführende Therapie auf einer Normalstation.

Der SOFA-Score wurde systematisch nur für Patienten auf universitären ITS erfasst und retrospektiv nicht für alle Studienpatienten berechnet, auch wenn vergleichbare Parameter wie SAPS II- und TISS-Score, sowie andere komplizierende Faktoren im Krankheitsverlauf wie maschinelle Beatmung, Dialysepflichtigkeit und septischer Schock anhand des Blutdrucks und der Behandlung mit vasokonstriktorisch wirksamen Katecholaminen bzgl. Organversagen ermittelt wurden.

4.6. Zusammenfassung und Ausblick

Wir führten eine retrospektive, multizentrische Studie bei Intensivpatienten mit nachgewiesener Candidämie in neun verschiedenen Krankenhäusern unterschiedlicher Versorgungsstufen in Berlin durch. Es handelte sich um eine erwachsene Patientenklientel mit großem Anteil chirurgischer Patienten (72,8%). Wir untersuchten die Einhaltung der aktuellen Leitlinien im Umgang mit Candidämien bezüglich folgender Maßnahmen: ZVK-Wechsel und Abnahme einer Folge-BK innerhalb der ersten acht Tage nach Nachweis von Candida in der BK, Untersuchung des Augenhintergrundes, Durchführung einer Echokardiografie und Durchführung einer antimykotischen Therapie 14 Tage nach der ersten negativen BK. Wir legten einen gewichteten „Adherence-Score“ fest und verglichen überlebende und verstorbene Patienten bzgl. der Einhaltung der in den Leitlinien geforderten Maßnahmen. Im Vergleich mit anderen nationalen und internationalen Studien zeigten sich für die Abnahme einer Folge-BK (72,1%) und den Wechsel zentraler Zugänge (61,6%) eine vergleichbare, aber dennoch unzureichende Einhaltung der Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Candidämien. Eine noch deutlich geringere Leitlinienadhärenz bestand für die Durchführung einer Echokardiografie und die Untersuchung des Augenhintergrundes, unabhängig davon, ob im jeweiligen Klinikum in Berlin für diese Untersuchungen ein hauseigener Konsiliardienst zur Verfügung stand. Bei etwa der Hälfte der Patienten wurden die Leitlinien insgesamt, gemessen mit dem von uns erstellten und gewichteten „Adherence-Score“, eingehalten. Bei 5% der Patienten kamen gar keine der betrachteten Merkmale aus den Leitlinien zur Anwendung.

Das Auftreten von Organversagen dargestellt mittels SOFA-Score bei Patienten mit Candidämie war mit einer signifikanten Zunahme der Sterblichkeit verbunden, die Einhaltung der in den Leitlinien geforderten Maßnahmen führten nicht zur Zunahme an Sterblichkeit. Die Wahl des Antimykotikums und eine Therapieverzögerung hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Krankheitsschwere und das Auftreten von Organversagen im Verlauf, allerdings wurden die Patienten mit mehr Krankheitsschwere und Organversagen eher mit Echinocandinen behandelt.

Zusammenfassend werden allenfalls 50% der von uns als relevant eingestuften Maßnahmen durchgeführt, der „Adherence-Score“ zeigt dies mit einer einfachen Punktzahl an.

Die Ergebnisse machen deutlich, dass die Implementierung der in den Leitlinien geforderten Maßnahmen bisher nicht ausreichend gelungen ist, auch wenn z.B. die Expertise wie z.B. Augenarzt zur Verfügung steht. Die Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Candidämie erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen, das in einer interdisziplinär vereinbarten Standard Operating Procedure (SOP) festgehalten wird. Feedback über einen gewichteten Score könnte als Strategie zur Unterstützung bei der Implementierung dieser vereinbarten Vorgehensweise dienen. Über einen „benchmark“ mit anderen Stationen kann ein Feedback eine Verhaltensänderung zur Einhaltung der Leitlinienempfehlungen erzielen. Allerdings konnten wir mit unseren Daten nicht erkennen, dass die Einhaltung der in den Leitlinien geforderten Maßnahmen einen Einfluss auf das Outcome hatte. Für die Anwendung der Echokardiografie konnten wir dabei feststellen, dass bei Patienten mit Candidämie Endokarditiden diagnostiziert wurden und eine entsprechende Therapieänderung induziert wurde. Das Problem der mangelnden Verfügbarkeit von z.B. Ophthalmologen könnte gelöst werden durch konsiliarische Vorstellung in Kliniken mit ansässiger Ophthalmologie oder über eine Kooperation mit niedergelassenen Augenärzten. Die Blutkulturdiagnostik als Goldstandard hat eine mangelhafte Sensitivität und benötigt Zeit. Unnötige Verzögerungen sollten vermieden werden, indem z.B. das Verbringen in geeignete Wärmeautomaten, in Zeiten in denen kein nahtloser Versand in die Mikrobiologie erfolgt, in Zentren mit Risikopatienten etabliert wird. Im Rahmen unserer Untersuchung erforderten die Ergebnisse der BK mehrere Tage bis zur Befundmittelung, wobei wir die genauen Abläufe hier nicht explizit untersucht haben und keine gesicherte Aussage dazu geben können. Neue nicht kultur-gebundene Verfahren zur Diagnose einer Candidämie, wie z.B. molekularbiologische Testverfahren, sollten für Patienten mit Sepsis und Organversagen nutzbar sein und könnten zur früheren Therapieinitiierung beitragen. Für Patienten mit Organversagen ist eine kalkulierte, frühzeitige Behandlung wahrscheinlich für das Outcome relevant.

Prospektive Studien sind nötig um den Einfluss der Einhaltung der Leitlinien auf Morbidität und Mortalität zu verstehen.

VI. Literaturverzeichnis

- 1 Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Science translational medicine* 2012;165rv13. doi:10.1126/scitranslmed.3004404
- 2 Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, Giglio O, Coretti C, Cuna T, Iatta R, Giglio M, Dalfino L, Bruno F, Puntillo F. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. 2013;41(3):645-653. doi:10.1007/s15010-013-0432-0.
- 3 Ruhnke M, Groll AH, Mayser P, Ullmann AJ., Mendling W, Hof H, Denning DW. Estimated burden of fungal infections in Germany. *Mycoses*. 2015;58 Suppl 5:22-28. doi:10.1111/myc.12392
- 4 Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, Lockhart SR, Park BJ. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PloS one* 2015;3:e0120452. doi:10.1371/journal.pone.0120452
- 5 Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Current opinion in critical care* 2010;5:445-452. doi:10.1097/MCC.0b013e32833e84d2
- 6 Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011;39(4):665-670. doi:10.1097/CCM.0b013e318206c1ca.
- 7 Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, Reichard U, Weig M, Gross U. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(2):424-428. doi:10.1093/jac/dkm145.
- 8 Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):133-163. doi:10.1128/CMR.00029-06.

- 9 Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 6:5-10. doi:10.1111/1469-0691.12539.
- 10 Fortún J, Martín-Dávila P, La Gómez-García de Pedrosa E, Pintado V, Cobo J, Fresco G, Meije Y, Ros L, Alvarez ME, Luengo J, Agundez M, Belso A, Sánchez-Sousa A, Loza E, Moreno S. Emerging trends in candidemia: a higher incidence but a similar outcome. *J Infect.* 2012;65(1):64-70. doi:10.1016/j.jinf.2012.02.011.
- 11 KISS-Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System: Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Updated June 11, 2019. (Accessed September 23, 2019 at <https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/its-kiss/infektionen/>)
- 12 Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B., Veselov AV, Tiraboschi N, Nagy E, Gibbs DL. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol.* 2005;43(12):5848-5859. doi:10.1128/JCM.43.12.5848-5859.2005.
- 13 Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *The New England journal of medicine* 2015;15:1445-1456. doi:10.1056/NEJMra1315399
- 14 Khan Z, Ahmad S, Al-Sweih N, Mokaddas E, Al-Banwan K, Alfouzan W, Al-Obaid I, Al-Obaid K, Asadzadeh M, Jeragh A, Joseph L, Varghese S, Vayalil S, Al-Musallam O. Changing trends in epidemiology and antifungal susceptibility patterns of six bloodstream *Candida* species isolates over a 12-year period in Kuwait. *PloS one* 2019;5:e0216250. doi:10.1371/journal.pone.0216250
- 15 van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, Netea MG. Pathogenesis of invasive candidiasis. *Current opinion in critical care* 2010;5:453-459. doi:10.1097/MCC.0b013e32833e046e

- 16 Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, Glöckner A, Heinz W, Höhl R, Horré R, Karthaus M, Kujath P, Willinger B, Presterl E, Rath P, Ritter J, Glasmacher A, Lass-Flörl C, Groll AH. Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses*. 2011;54(4):279-310. doi:10.1111/j.1439-0507.2011.02040.x.
- 17 Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1284-1292. doi:10.1093/cid/cit006.
- 18 Eggimann P, Que Y-A, Revely J-P, Pagani J-L. Preventing invasive candida infections. Where could we do better? *J Hosp Infect*. 2015;89(4):302-308. doi:10.1016/j.jhin.2014.11.006.
- 19 Lichtenstern C, Swoboda S, Hirschburger M, Domann E, Hoppe-Tichy T, Winkler M, Lass-Flörl C, Weigand MA. Update: invasive Pilzinfektionen: Diagnose und Therapie in der operativen Intensivmedizin. *Anaesthesist*. 2010;59(1):30-52. doi:10.1007/s00101-009-1655-4.
- 20 Khan ZU, Chandy R, Metwali KE. Candida albicans strain carriage in patients and nursing staff of an intensive care unit: a study of morphotypes and resistotypes. *Mycoses*. 2003;46(11-12):479-486.
- 21 Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis*. 2001;33(12):1959-1967. doi:10.1086/323759.
- 22 Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet. Infectious diseases* 2003;11:685-702.
- 23 Leroy, O Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J-P, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009;37(5):1612-1618. doi:10.1097/CCM.0b013e31819efac0.

- 24 Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and clinical risk management* 2014;95-105. doi:10.2147/TCRM.S40160
- 25 Füssle R. Invasive fungal infections in critically- ill patients. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*. 2012;(53(10)):523-537.
- 26 Gaspar GG, Meneguetti MG, Auxiliadora-Martins M, Basile-Filho A, Martinez R. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2015;1:77-82. doi:10.1590/0037-8682-0292-2014
- 27 Uekötter A, Brinkrolf P, Hahnenkamp K. Invasive Pilzinfektionen. *Intensivmed.up2date*. 2013;09(03):205-216. doi:10.1055/s-0033-1344581.
- 28 Das I, Nightingale P, Patel M, Jumaa P. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2011;11: e759-63. doi:10.1016/j.ijid.2011.06.006
- 29 Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Annals of intensive care* 2011;37. doi:10.1186/2110-5820-1-37
- 30 Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, Sanguinetti M, Bisio F, Posteraro B, Soro O, Cauda R, Viscoli C, Tumbarello M. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2007;3:325-331. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2007.01.005
- 31 Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, Rangel-Frausto MS, Rinaldi MG, Saiman L, Wiblin RT, Wenzel RP. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis*. 2001;33(2):177-186. doi:10.1086/321811.
- 32 Alexander BD, Pfaller MA. Contemporary Tools for the Diagnosis and Management of Invasive Mycoses. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43(Supplement_1):S15-S27. doi:10.1086/504491.

- 33** Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, Jensen HE, Lass-Flörl C, Richardson MD, Akova M, Bassetti M, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Garbino J, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Roilides E, Viscoli C, Ullmann AJ. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:9-18. doi:10.1111/1469-0691.12038.
- 34** Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbin J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Castagnola E, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Lass-Flörl C, Petrikos G, Richardson D, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:19-37. doi:10.1111/1469-0691.12039.
- 35** Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol.* 2007;45(11):3546-3548. doi:10.1128/JCM.01555-07.
- 36** Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20013;6:513-520. doi:10.1111/1469-0691.12180
- 37** Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of Candida CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol.* 2011;49(8):2879-2883. doi:10.1128/JCM.00609-11.
- 38** Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, Waele JJ de, Garnacho-Montero J, Kanj SS, Machado FR, Montravers P, Sakr Y, Sanguinetti M, Timsit J-F, Bassetti M ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive care medicine* 2019;6:789-805 doi:10.1016/j.ijid.2011.06.006
- 39** Clancy CJ, Nguyen MH. Non-Culture Diagnostics for Invasive Candidiasis: Promise and Unintended Consequences. *J Fungi (Basel).* 2018;4(1). doi:10.3390/jof4010027.

- 40 Hof H, Heinz W. *Kompendium Medizinische Mykologie: Ein Rat für Klinik, Praxis und Labor*: Aesopus Verlag e.K., Linkenheim- Hochstetten; 2010.
- 41 Prażyńska M, Bogiel T, Gospodarek-Komkowska E. In vitro activity of micafungin against biofilms of *Candida albicans*, *Candida glabrata*, and *Candida parapsilosis* at different stages of maturation. *Folia microbiologica* 2018;2:209-216. doi:10.1007/s12223-017-0555-2
- 42 Ainsworth SB, ed. *Neonatal formulary 7: Drug use in pregnancy and the first year of life*. 7 edition. Chichester, West Sussex, Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc; 2014.
- 43 Verma A, Auzinger G, Kantecki M, Campling J, Spurden D, Percival F, Heaton N. Safety and Efficacy of Anidulafungin for Fungal Infection in Patients With Liver Dysfunction or Multiorgan Failure. *Open forum infectious diseases* 2017;1:1-5. doi:101093/ofid/ofw241
- 44 Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, Filler SG, Fisher JF, Kullberg B-J, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, mRex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(5):503-535. doi:10.1086/596757.
- 45 Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Donnelly JP, Garbino J, Groll AH, Hope WW, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Cuenca-Estrella M. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 7:53-67. doi:10.1111/1469-0691.12041.
- 46 Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *The New England journal of medicine* 2007;24:2472-2482. doi:10.1056/NEJMoa066906

- 47** Gauthier GM, Nork TM, Prince R, Andes D. Subtherapeutic ocular penetration of caspofungin and associated treatment failure in *Candida albicans* endophthalmitis. *Clinical Infectious Diseases* 2005;3:e27-8. doi:10.1086/431761
- 48** Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2002;6:1773-1780. doi:10.1128/AAC.46.6.1773-1780.2002
- 49** Field, Marilyn J.; Lohr, Kathleen N. Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use: National Academies Press (US); Washington (DC), 1992. doi:10.17226/1863.
- 50** Schütte U. Leitlinien und Versorgungsforschung. *Dtsch Med Wochenschr.* 2011;136(19):1021-1026. doi:10.1055/s-0031-1275837.
- 51** Vivantes-Netzwerk für Gesundheit GmbH. Vivantes: Qualitätsmanagement. [Aktuelle Referenzberichte (2014)]. (Accessed September 8, 2014, at [https://www.vivantes.de/unternehmen/qualitaetsmanagement/qualitaetsberichte/.](https://www.vivantes.de/unternehmen/qualitaetsmanagement/qualitaetsberichte/))
- 52** Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50. doi:10.1093/cid/civ933.
- 53** Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270(24):2957-2963. doi:10.1001/jama.270.24.2957.
- 54** Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med.* 1974;2(2):57-60.
- 55** WIKIPEDIA Die freie Enzyklopädie: Therapeutic Intervention Scoring System. (Accessed August 8, 2018 at https://de.wikipedia.org/wiki/Therapeutic_Intervention_Scoring_System.)

- 56** Vincent, J.-L.; Moreno, R.; Takala, J.; Willatts, S.; Mendonça, A. de; Bruining, H.; Reinhart, C. K.; Suter, P. M.; Thijs, L. G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710. doi:10.1007/BF01709751.
- 57** Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829.
- 58** Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisso, C, Beale R, Calandra T, Dhainau, J-F, Gerlach H, Harvey M, Marin, JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent J-L. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive care medicine* 2008;1:17-60. doi:10.1007/s00134-007-0934-2
- 59** Mellinshoff SC, Hartmann P, Cornely FB, Knauth L, Köhle F, Köhler P, Krause C, Kronenberg C, Kranz S-L, Menon V, Müller H, Naendrup J-H, Pützfeld S, Ronge A, Rutz J, Seidel D, Wisplinghoff H, Cornely OA. Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(8):1563-1571. doi:10.1007/s10096-018-3285-8.
- 60** Leroy O, Bailly S, Gangneux J-P, Mira J-P, Devos P, Dupont H, Montravers P, Perrigault P-F, Constantin J-M, Guillemot D, Azoulay E, Lortholary O, Bensoussan C, Timsit J-F. Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AmarCAND 2 study. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):2. doi:10.1186/s13613-015-0103-7.
- 61** Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):1739-1746. doi:10.1093/cid/cis305.
- 62** Murri R, Giovannenze F, Camici M, Torelli R, Ventura G, Scoppettuolo G, Sanguinetti M, Cauda R, Fantoni M. Systematic clinical management of patients with candidemia improves survival. *J Infect.* 2018;77(2):145-150. doi:10.1016/j.jinf.2018.03.011.

- 63** Charles EP, Doise JM, Quenot JP, Aube H, Dalle F, Chavane, P, Miles, N, Aho LS, Portier H, Blettery B. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med.* 2003;29(12):2162-2169. doi:10.1007/s00134-003-2002-x.
- 64** Vena A, Bouza E, Valerio M, Padilla B, Paño-Pardo JR, Fernández-Ruiz M, Díaz Martín A, Salavert M, Mularoni A, Puig-Asensio M, Muñoz P. Candidemia in non-ICU surgical wards: Comparison with medical wards. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0185339. doi:10.1371/journal.pone.0185339.
- 65** Vasiliu ECZ, Zarnescu NO, Costea R, Neagu S. Review of Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990)* 2015;4:319-326.
- 66** Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, Willinger B, Hamal P, Sendid B, Velegraki A, Kibbler C, Meis JF, Sabino R, Ruhnke M, Arikan-Akdagli S, Salonen J, Dóczy I. Invasive Candida infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006-2008). *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015;1:87.e1-87.e10. doi:10.1016/j.cmi.2014.08.011
- 67** Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clinical Infectious Diseases* 2012;8:1110-1122. doi:10.1093/cid/cis021
- 68** Mellinghoff SC, Hoenigl M, Koehler P, Kumar A, Lagrou K, Lass-Flörl C, Meis JF, Menon V, Rautemaa-Richardson R, Cornely OA. EQUAL Candida Score: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of Clinical Candidaemia Management. *Mycoses* 2018;5:326-330. doi:10.1111/myc.12746
- 69** Shander A, Javidroozi M, Lobel G. Patient Blood Management in the Intensive Care Unit. *Transfusion medicine reviews* 2014;4:264-271. doi:10.1016/j.tmr.2017.07.007

- 70** Kern WV. Management of Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis: progresses and challenges. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(4):346-358. doi:10.1097/QCO.0b013e32833bcc8a.
- 71** Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, Oda S, Takakura S, Kitagawa Y, Kohno S. Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):587-593. doi:10.1093/jac/dku414.
- 72** Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshal, JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38(2):367-374. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cb0cdc.
- 73** Antworth A, Collins CD, Kunapuli A,; Klein K, Carver P, Gandhi T, Washer L, Nagel JL. Impact of an antimicrobial stewardship program comprehensive care bundle on management of candidemia. *Pharmacotherapy.* 2013;33(2):137-143. doi:10.1002/phar.1186.
- 74** Oude L, Astrid ML, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Schlamm HAT, Oborska IT, Rex JH, Kullberg BJ. Ocular manifestations of candidemia. *Clinical Infectious Diseases* 2011;3:262-268. doi:10.1093/cid/cir355
- 75** Vena A, Muñoz P, Padilla B, Valerio M, Sanchez MI, Puig-Asensio M, Fortun J, Fernandez-Ruiz M, Merino P, Losa JE, Loza A, Rivas RA, Bouza E. Is routine ophthalmoscopy really necessary in candidemic patients? *PloS one* 2017;10:e0183485. doi:10.1371/journal.pone.0183485
- 76** Muñoz P, Vena A, Padilla B, Valerio M, Sanchez MI, Puig-Asensio M, Fortún J, Fernández-Ruiz M, Merino P, Losa JE, Loza A, Rivas RA, Bouza E. No evidence of increased ocular involvement in candidemic patients initially treated with echinocandins. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2017;2:141-144. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2017.02.014

- 77** Fernández-Cruz A, Cruz Menárguez M, Muñoz P, Pedromingo M, Peláez T, Solís J, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2015;8:1543-1549. doi:10.1007/s10096-015-2384z
- 78** Ruhnke M. Antifungal stewardship in invasive Candida infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 6:11-18. doi:10.1111/1469-0691.12622.
- 79** Bienvenu AL, Argaud L, Aubrun F, Fellahi JL, Guerin C, Javouhey E, Piriou V, Rimmele T, Chidiac C, Leboucher G. A systematic review of interventions and performance measures for antifungal stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(2):297-305. doi:10.1093/jac/dkx388.
- 80** Kato H, Yoshimura Y, Suido Y, Shimizu H, Ide K, Sugiyama Y, Matsuno K, Nakajima H. Mortality and risk factor analysis for Candida blood stream infection: A multicenter study. *J Infect Chemother.* 2019;25(5):341-345. doi:10.1016/j.jiac.2019.01.002.
- 81** Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent, J-L, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287. doi:10.1001/jama.2016.0287
- 82** Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M. Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Deutsches Ärzteblatt*;(29-30/2017).
- 83** Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, Martin-Loeches I, Leone M, Lupu M-N, Vincent J-L. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open forum infectious diseases* 2018;12:ofy313. doi:10.1093/ofid/ofy313

- 84** Grim SA, Berger K, Teng C, Gupta S, Layden JE, Janda WM, Clark NM. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(3):707-714. doi:10.1093/jac/dkr511.
- 85** Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. 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.* 2005;49(9):3640-3645. doi:10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005.
- 86** Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, Drenck N E, Christensen JJ, Johansen HK. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol.* 2011;49(9):3300-3308. doi:10.1128/JCM.00179-11.

VII. Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Cathleen Krebes, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung zur Einhaltung der leitlinienkonformen Diagnostik und Therapie bei Patienten mit Candidämie und deren Einfluss auf die Mortalität“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

VIII. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

IX. Publikationsliste

Andrey Tamarkin, Cathleen Krebs, Michael Kaak, Almudt Hundt, Felix Balzer, Klaus-Dieter Wernecke, Maria Deja: Guideline Adherence Study on Invasive Candidiasis (GASTON): Results from a multicentre clinical trial

Posterpräsentation auf dem European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2016, Amsterdam

X. Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Deja für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Erarbeitung und Korrektur der Monografie insbesondere in den letzten intensiven Wochen. Vielen Dank für die bereichernden Diskussionen und anspornende Kritik. Weiterhin danke ich meinem Betreuer Herrn Dr. Tamarkin für die Unterstützung bei der Datenerhebung und die Erarbeitung der statistischen Analysen, sowie das stets offene Ohr für alle Fragen und organisatorischen Dinge im Zusammenhang mit der Dissertation. Besten Dank auch an Michael Kaak für die Datenerhebung in der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Ein großer Dank gilt weiterhin Frau Dr. Graf und Frau Dr. Eberspächer für die Rekrutierung der Studienpatienten sowie Herrn Prof. Wernecke für die Durchführung der statistischen Analysen.

Außerdem möchte ich meinem ehemaligen Chefarzt Herrn Dr. Slama für die Ermunterung zur Anfertigung einer Promotion und den Kontakt zu Frau Prof. Deja danken.

Der größte Dank gilt meiner Familie. Ganz besonders danke ich meinem Ehemann, der mich anhaltend motivierte, seelisch, moralisch und tatkräftig unterstützte, mir viele Aufgaben und die Kinderbetreuung abnahm, damit Zeit blieb, an der Promotion zu arbeiten. Ich danke meinen beiden Söhnen für ihr Verständnis und meinen Eltern für ihre allgegenwärtige Unterstützung und Aufmunterung in schwierigen Phasen.