

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

Dissertation

Diagnose einer invasiven Candidiasis bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz

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

Vorgelegt der medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefanie Kley, geb. Forster

aus Berlin

Datum der Promotion: 18. September 2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Zusammenfassung	IX
Abstract	XI
1 Einleitung	1
1.1 Invasive Candidiasis	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Diagnostik	3
1.1.3 Therapie	9
1.2 Risikofaktor Anastomoseninsuffizienz	14
1.3 Problemstellung und Zielsetzung	15
2 Methodik	16
2.1 Studiendesign	16
2.2 Patientengruppe	16
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.2.2 Patientenauswahl	16
2.2.3 Patientencharakteristik	19
2.3 Diagnostik	21
2.3.1 Mikrobiologische Befunde	22
2.3.2 Histopathologische Befunde	24
2.4 Statistik	25

3	Ergebnisse	27
3.1	Patientencharakteristik	27
3.1.1	Erkrankungsschwere	30
3.1.2	Sterblichkeit	33
3.1.3	Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven Candidiasis	33
3.1.4	Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz	34
3.1.5	Intensivaufenthalt	34
3.1.6	Therapie	35
3.1.7	Revisionen	35
3.2	Diagnostik	37
3.2.1	Mikrobiologische Befunde	38
3.2.2	Histopathologische Befunde	40
3.3	Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Candida-Nachweis im histopathologischen Untersuchungsmaterial	42
3.4	Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Candida-Nachweis im intraabdominellen Abstrich	45
3.5	Vergleich der Patientengruppen mit Anastomoseninsuffizienz im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt	48
3.6	Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Revisionseingriff	51
3.7	Risikofaktoren für einen weiteren Revisionseingriff	54
3.8	Überblick über Patienten mit Rektumstumpfsuffizienz	55
4	Diskussion	58
4.1	Patientencharakteristik	58
4.1.1	Mortalität	58
4.1.2	Candida-Spezies	62
4.1.3	Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz	64
4.2	Diagnostik	66
4.2.1	Leitliniengerechte Diagnostik	66

Inhaltsverzeichnis

4.2.2 Candidämie	67
4.2.3 Mikrobiologische Befunde	69
4.2.4 Histopathologische Befunde.....	71
4.3 Risikofaktoren für Notwendigkeit eines Revisionseingriffes	74
4.3.1 Unabhängige Risikofaktoren für die Entscheidung zur Relaparatomie	75
4.3.2 Weitere Risikofaktoren für die Notwendigkeit eines Revisionseingriffes	76
4.4 Methodenkritik und Limitationen	78
5 Fazit und Ausblick.....	80
Anhang	82
Bildanhang.....	86
Literaturverzeichnis	89
Eidesstaatliche Versicherung.....	100
Lebenslauf.....	101
Danksagung	103

Abkürzungsverzeichnis

<i>AI</i>	Anastomoseninsuffizienz
<i>APACHE II</i>	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
<i>BDG</i>	Beta-1,3-D-Glucan
<i>BK</i>	Blutkultur
<i>bzgl.</i>	bezüglich
<i>bzw.</i>	beziehungsweise
<i>CAM-ICU</i>	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
<i>Cand. spp.</i>	Candida Spezies
<i>cfu</i>	colony-forming unit
<i>DNS</i>	Desoxyribonukleinsäure
<i>ESCMID</i>	Europäische Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten
<i>GI</i>	Gastrointestinal
<i>IC</i>	Invasive Candidiasis
<i>ICD-10</i>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
<i>IDSA</i>	Infectious Diseases Society of America
<i>IQR</i>	Interquartilsabstand
<i>ITS</i>	Intensivstation
<i>k. A.</i>	keine Angabe
<i>MIBI</i>	Mikrobiologie / Mikrobiologisch
<i>OP</i>	Operation
<i>PACU</i>	Post Anesthesia Care Unit
<i>PAS</i>	Perjodsäure-Schiff
<i>PCR</i>	Polymerase Chain Reaction
<i>SAP</i>	Krankenhausinformationssystem
<i>SAPS II</i>	Simplified Acute Physiology Score
<i>SD</i>	Standard Deviation / Standardabweichung
<i>SOFA</i>	Sepsis-related organ failure assesement score
<i>spp.</i>	Spezies
<i>Staph.</i>	Staphylokokkus

Abkürzungsverzeichnis

<i>TISS</i>	Therapeutic Intervention Scoring System
<i>vs.</i>	versus
<i>z. B.</i>	zum Beispiel
<i>ZP</i>	Zeitpunkt
<i>ZVK</i>	Zentralvenöser Katheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Konzept der antimykotischen Therapie (in Anlehnung an Eggimann 2011 (26)).....	10
Abbildung 2: Abschnitte des Duodenums (in Anlehnung an Schünke 2015 (72)).....	18
Abbildung 3: Patienteneinschluss.....	27
Abbildung 4: Zeitliches Auftreten der Anastomoseninsuffizienz	28
Abbildung 5: Krankheitsschwere im Verlauf mittels Scores zum ZP 1, ZP 2 und ZP 3.....	31
Abbildung 6: Vorerkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko einer invasiven Candidiasis verbunden sind (1, 16, 25, 34)	34
Abbildung 7: Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen.....	35
Abbildung 8: Anzahl der Revisionseingriffe nach initialer Versorgung der Anastomoseninsuffizienz im Verlauf.....	36
Abbildung 9: Durchführung der diagnostischen Maßnahmen	37
Abbildung 10: Verteilung der nachgewiesenen Cand. spp. -Isolate.....	39
Abbildung 11: Verteilung der abdominell nachgewiesenen Bakterien	39
Abbildung 12: Probenanforderung des Operateurs bzgl. Histopathologie	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung einer nosokomialen Candida-Infektion in Anlehnung an die S1-Leitlinie „Diagnose und Therapie von Candida Infektion“ (16)	3
Tabelle 2: Beschreibung der Patientengruppe und Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven Candidiasis	29
Tabelle 3: Durchgeführte Diagnostik nach Leitlinienempfehlung	30
Tabelle 4: Intraoperativ gewonnene Abstriche in Abhängigkeit des Revisionseingriffs	40
Tabelle 5: Probenentnahmen zur histopathologischen Untersuchung bei	40
Tabelle 6: Vergleich der Patienten mit und ohne Nachweis von Candida spp. in der histopathologischen Probe bezüglich Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Therapie mit Antimykotika und durchgeführter Diagnostik.....	43
Tabelle 7: Krankheitsschwere der Patienten mit Nachweis von Candidia spp. in der histopathologischen Untersuchung im Verlauf.	44
Tabelle 8: Vergleich der Patientengruppen mit Candida positivem und negativem mikrobiologischen Abstrich bzgl. Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Therapie mit Antimykotika und durchgeführter Diagnostik	46
Tabelle 9: Vergleich der Patienten mit und ohne Nachweis von Pilzen im intraoperativen mikrobiologischen Abstrich im Verlauf bezüglich der Krankheitsschwere mittels Scoring-Systemen.....	47
Tabelle 10: Vergleich der Patientengruppen mit Anastomoseninsuffizienz im oberen bzw. unteren Gastrointestinaltrakt bzgl. Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Therapie mit Antimykotika und durchgeführter Diagnostik.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 11: Vergleich der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz im oberen bzw. unteren GI-Trakt bezüglich der Krankheitsschwere mittels Scoring-Systemen.....	50
Tabelle 12: Vergleich der Patientengruppen mit und ohne stattgefunderer Revisions-OP bzgl. Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Therapie mit Antimykotika, und durchgeführter Diagnostik	52
Tabelle 13: Vergleich der Patienten mit und ohne Revisionseingriff bezüglich der Krankheitsschwere mittels Scoring-Systemen.....	53
Tabelle 14: Risikofaktoren für die Notwendigkeit eines Revisionseingriffes nach Anastomoseninsuffizienz	54
Tabelle 15: Beschreibung der Patientengruppe mit Rektumstumpfsuffizienz bzgl. Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Therapie mit Antimykotika und durchgeführter Diagnostik.....	56
Tabelle 16: Vergleich der Patienten mit und ohne Rektumstumpfsuffizienz bezüglich der Krankheitsschwere mittels Scoring-Systemen.....	57
Tabelle 17: Angaben zur Mortalität bei Patienten mit einer Candida-Peritonitis in ausgewählten Studien	60
Tabelle 18: Ausgewählte Studien zur Häufigkeit der Candida-Spezies aus intraabdomineller Probe	63

Zusammenfassung

Einleitung:

Zunehmend häufiger und mit hoher Letalität verbunden treten auf Intensivstationen invasive Candidosen auf. Insbesondere nach Anastomoseninsuffizienz ist eine Candida-Peritonitis eine gefürchtete Komplikation. Jedoch stellt aufgrund des unspezifischen Krankheitsbildes eine zeitnahe und sichere Diagnostik weiterhin eine Herausforderung dar. Die vorliegende Studie untersucht die Wertigkeit der in den Leitlinien geforderten diagnostischen Mittel insbesondere unter der Berücksichtigung von histopathologischen Proben und ermittelt Risikofaktoren für die Notwendigkeit eines Revisionseingriffs.

Methodik:

Für diese Studie wurden Daten von Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz retrospektiv im Zeitraum von 01.01.2014 - 31.03.2017 auf der operativen Intensivstation der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin erhoben. Für die Diagnostik einer invasiven Candidiasis gemäß Leitlinie wurden Blutkulturen, intraoperativ gewonnene mikrobiologische Abstriche und histopathologische Proben zur mikroskopischen Diagnostik ausgewertet. Alle verwendeten Patientendaten wurden anhand der elektronischen Patientenakte und dem elektronisch geführten Patientendokumentensystem der Intensivstation erhoben. Die Patienten wurden hinsichtlich eines positiven Pilznachweises, der Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz und der Notwendigkeit eines Revisionseingriffes verglichen. Es wurde eine multivariate Analyse zur Ermittlung unabhängiger Risikofaktoren für einen Revisionseingriff durchgeführt.

Ergebnisse:

120 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz wurden in die Studie eingeschlossen. Die 30-Tagesmortalität betrug 0,83 %. Die leitliniengerechte Candidiasis-Diagnostik mittels Blutkultur, intraabdominellen Abstrichen und histopathologischer Gewebeprobe wurde in 68 %, 92 % und 83 % der Fälle eingehalten. Candida wurde bei 35% der Patienten intraabdominell nachgewiesen, insbesondere nach Eingriffen am oberen Gastrointestinaltrakt. Eine positive Blutkultur lag nur bei einem Patienten vor. Der mikrobiologische Nachweis von Pilzen im intraabdominellen Abstrich, nicht aber in der

Zusammenfassung

histopathologischen Probe, war assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität. Unabhängige Risikofaktoren für einen erneuten operativen Revisionseingriff waren die Notwendigkeit einer Dialyse und der Nachweis von Bakterien im intraabdominellen Abstrich. Ein intraabdomineller Pilznachweis konnte nicht als Risikofaktor identifiziert werden.

Schlussfolgerung:

Der Goldstandard der histopathologischen Probe zur Diagnostik einer Candida-Peritonitis muss aufgrund der limitierten Aussagekraft hinsichtlich Mortalität, Morbidität und insbesondere zur Beurteilung eines invasiven Wachstums angezweifelt werden. Selbst nach erneuter Befundung durch einen Pathologen im Rahmen der Studie konnte nicht zwischen oberflächlicher Besiedlung und invasivem Wachstum differenziert werden. Der Stellenwert dieses Verfahrens ist unter Berücksichtigung des Risikos und der Invasivität im Rahmen der Probeentnahme kritisch zu hinterfragen und möglicherweise durch eine standardisierte Abnahmetechnik und Methodik zu verbessern.

Abstract

Introduction:

Invasive Candidiasis is an increasing and high mortality related burden at intensive care units. Candida peritonitis is a serious complication, especially after anastomotic leak. Due to unspecific symptoms a prompt and safe diagnostic is still challenging. This study aims to investigate the value of diagnostic procedures for invasive Candidiasis according to current guidelines in particularly regarding histopathological tissue sampling and identifies risk factors for the need of reoperation.

Methods:

Data of patients suffering from an anastomotic leak were assessed retrospectively between 01.01.2014 and 31.03.2017 at the operative intensive care unit from the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Blood cultures, intraabdominal swabs for microbiological diagnosis and histopathological tissue samples for microscopic diagnosis were evaluated as diagnostic tools for an invasive Candidiasis according to current guidelines. Data were collected from the electronic patient record and the electronic patient data management system used at the intensive care unit. Patients were compared regarding intraabdominal fungal detection, the localisation of the anastomotic leak and the necessity of reoperation. A multivariate analysis was performed to detect independent risk factors for the need of relaparotomy.

Results:

120 Patients with anastomotic leak were included in this study. The 30-day mortality was 0,83%. Blood cultures, intraabdominal swabs and tissue samples were realised in 68 %, 92 % and 83 % according to current guidelines for diagnosis of invasive Candidiasis. Candida was detected intraabdominally in 35 % of the patients, especially after anastomotic leak at the upper gastrointestinal tract. Only one patient had a fungal positive blood culture. The microbiological detection of candida in intraabdominal swabs, but not the microscopic proof of candida in tissue samples, was associated with higher morbidity and mortality. Independent risk factors for the necessity of reoperation were the need of haemodialysis and bacterial detection in intraabdominal swabs. Intraabdominal fungal detection could not be identified as an independent risk factor.

Abstract

Conclusion:

Tissue samples as the gold standard for diagnosis of Candida peritonitis show limited value regarding morbidity, mortality and especially for the assesment of invasive abdominal growth. Even after a re-assesment by a pathologist in the context of the study the discrimination between superficial and invasive growth is not feasible. Considering the risk and invasiveness of retrieving the tiusse sample, the weight of this diagnostic tool should be regarded critically. There might be an improvement by standardized procedures and methods for specism collection.

1 Einleitung

1.1 Invasive Candidiasis

1.1.1 Definition

Invasive Pilzkrankungen werden auf operativen und nicht operativen Intensivstationen bei schwer kranken Patienten zunehmend häufiger diagnostiziert (1). Laut der Punkteprävalenzstudie EPIC II, durchgeführt auf 1265 Intensivstationen, waren 51,4 % aller Intensivpatienten an einer Infektion erkrankt. *Candida* war nach *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas* spp. das dritthäufigste nachgewiesene Pathogen (2). 10 % der Blutstrominfektionen werden durch Pilze verursacht (3). Bei Patienten mit abdominalen Infektionen wurde in 16,8 % der Fälle *Candida* Spezies (*Cand.* spp.) nachgewiesen, andere Pilze wie *Aspergillus* spp. spielen bei abdominalen Infektionen lediglich eine untergeordnete Rolle (4). Die Letalität invasiver Mykosen ist trotz diagnostischer und therapeutischer Fortschritte weiterhin hoch und liegt zwischen 30-52 % (5-10). Abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung schwankt die Mortalitätsrate zwischen 25 % bei tiefer Gewebe-Candidiasis und 40 % bei Candidämie (11). Ohne frühzeitige antimykotische Therapie und Fokuskontrolle kann die Mortalität bei Candidämie insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen eines septischen Schocks bis zu 97,6 % erreichen (12). Jährlich sterben mehr als 50.000 Patienten an den Folgen einer invasiven Candidiasis (13).

Cand. spp. sind weit verbreitet und kolonisieren den Darm, die Haut und den Urogenitaltrakt des Menschen (14). Als opportunistische Keime führen sie lediglich aufgrund einer gestörten Standortflora, z. B. nach stattgefundenener Antibiotikatherapie oder eingeschränkter Immunabwehr, zu Infektionen (1). Diese können sowohl endogenen oder seltener auch exogenen Ursprungs durch Übertragung aus externen Quellen sein (15). *Cand.* spp. können oberflächliche Infektionen hervorrufen, die in der Regel mild verlaufen, z. B. vulvovaginale oder oropharyngeale Candidosen; aber auch Blutstrominfektionen und tiefe Gewebeeinfektionen, die häufig mit einem schweren Verlauf assoziiert sind, sind möglich (1, 16). Letztere, die sogenannten invasiven Candidosen werden in drei Gruppen unterteilt (16): Candidämie, tiefe Gewebecandidiasis und chronisch disseminierte Candidiasis.

Da die chronisch disseminierte Candidiasis, auch hepatolienale Candidiasis genannt, sich auf eine Besiedlung von Leber und Milz bei nahezu ausschließlich hämatologischen Patienten findet (17), wird von den meisten Autoren lediglich eine Unterscheidung

Einleitung

zwischen Candidämie und tiefer Gewebeinfektion, einer sogenannten deep-seated Candidiasis, getroffen (18). Eine primäre Candidämie liegt vor, wenn *Cand. spp.* im Blut nachgewiesen wurde ohne bekannten Infektfokus anderenorts (19). Eine Candidämie kann isoliert oder durch hämatologische Streuung kombiniert mit einer Gewebecandidose auftreten. Ebenso ist eine isolierte tiefe Organcandidiasis möglich, ohne gleichzeitigen Nachweis einer Candidämie (8, 20, 21). Es ist anzunehmen, dass letztgenannte Form in 32 - 50 % der Fälle vorliegt und folglich eine Diagnose durch Blutkulturen nicht gelingt (8, 21). Diese Gewebekandidosen können z.B. als Infektionen von Knochen, Augen, Muskeln, Gelenken oder zentralem Nervensystem vorliegen und entstehen meist durch vorausgegangene, nicht diagnostizierte Blutstrominfektionen (13). Umgekehrt können tiefe Gewebeinfektionen auch durch direkte Invasion von Pilzen, z. B. bei aufsteigender renaler Candidiasis oder intraabdominellen Candidainfektionen, in steriles Gewebe entstehen (13). Diese Infektionen können lokalisiert bleiben oder zu einer sekundären Candidämie führen (13). In einer prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit Candidämie wurde eine sekundäre Candidämie abdominellen Ursprungs in 6 % der Patienten nachgewiesen. Diese Patienten waren, verglichen mit katheterassozierten oder primären Candidämien, von einer deutlich höheren Mortalität betroffen (19). Die häufigste Form der tiefen Gewebeinfektion ist die Candida-Peritonitis oder auch die intraabdominelle Candidiasis (22), welche vorrangig Gegenstand dieser Arbeit ist. *Candida spp.*, die als Teil der Darmflora den Gastrointestinal (GI)- Trakt kolonisieren, können nach abdominalchirurgischen Eingriffen, Perforationen des GI-Traktes oder Anastomoseninsuffizienz ins Peritoneum eindringen und eine Peritonitis hervorrufen (13, 23). Abhängig von den individuellen Konditionen des Patienten und den chirurgischen Umständen kann eine rasche Elimination des Keimes erfolgen oder auch eine Peritonitis und ggf. eine sekundäre Candidämie entstehen (1). Auf chirurgischen Intensivstationen ist die Candida-Peritonitis eine der häufigsten Formen einer invasiven Candidiasis (1). 70 - 90 % aller Pilzinfektionen werden durch *Cand. spp.*, lediglich 10 - 20 % durch Aspergillen verursacht (1). Weltweit war bislang in zwei Dritteln der Fälle *Candida albicans* die am häufigsten nachgewiesene Spezies. Jedoch war in den letzten Jahrzehnten eine Zunahme der non-*albicans* Stämme zu verzeichnen, insbesondere *Cand. glabrata*, *Cand. krusei*, *Cand. tropicalis* und *Cand. parapsilosis* (1). Die Virulenz der verschiedenen *Cand. spp.* wird in Studien widersprüchlich bewertet. Während eine Candidämie, verursacht durch *Cand. krusei*, *Cand. tropicalis* oder *Cand. glabrata* mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (3), konnte in zwei großen prospektiven Studien bei

Einleitung

Patienten mit invasiver Candidiasis keine Assoziation zwischen Sterblichkeit und Candida-Spezies hergestellt werden (8, 11).

1.1.2 Diagnostik

Die Diagnose und das Management von Pilzinfektionen stellen eine Herausforderung dar, insbesondere da das klinische Erscheinungsbild unspezifisch ist (24). Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven Candidiasis wurden in zahlreichen Studien entwickelt und sind vielfältig (1). Immunsupprimierte Patienten gelten als Hauptrisikogruppe für die Entwicklung einer invasiven Pilzkrankung. Vor allem Patienten mit Neutropenie sind besonders gefährdet, da die Abwehr von Pilzen insbesondere auf zellulärer Ebene stattfindet (14). Neben Alter des Patienten, Diabetes Mellitus, mechanischer Beatmung, Pankreatitis oder stattgefundenen chirurgischen Eingriffe (1) werden weitere wichtige Risikofaktoren in Tabelle 1 abgebildet.

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung einer nosokomialen Candida-Infektion in Anlehnung an die S1-Leitlinie „Diagnose und Therapie von Candida Infektion“ (16)

unabhängige Risikofaktoren	weitere Risikofaktoren
Behandlung mit Breitspektrum-Antibiotika \geq 2 Wochen	akute und chronische Graft- vs. -Host Erkrankung nach allogener Blutstammzelltransplantation
ZVK oder arterieller Katheter	Parenterale Ernährung
Kolonisierung mit Candida-Spezies \geq 2 Körperregionen	Hoher Bedarf an Bluttransfusionen (Menge nicht gut belegt)
Hämodialyse	Hoher "morbidity score" (APACHE II/III \geq 20)
akutes Nierenversagen	Granulozytopenie
	Aufenthalt auf der ITS \geq 9 Tage
	Kontrollierte Beatmung \geq 10 Tage
	Immunsuppressive Therapie
	Frühgeborene mit Geburtsgewicht \leq 1000 g

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, ITS: Intensivstation, ZVK: zentraler Venenkatheter

Einer invasiven Candidiasis geht häufig eine erhebliche Besiedlung der Haut oder des Gastro- oder Urogenitaltraktes mit Pilzen voraus (25). Die Kolonisation mit Pilzen spielt somit eine Schlüsselrolle in der Pathogenese einer invasiven Candidiasis (14, 26).

Einleitung

1994 wurden von Pittet et al. der Candida-Kolonisationsindex entwickelt um das Ausmaß einer Besiedelung anhand mikrobiologischer Screenings zu beurteilen (27). Der Index legt das Verhältnis der tatsächlich mit Candida kolonisierten zu der Summe aller abgestrichenen Körperstellen fest. Ein Cut-off von $\geq 0,5$ wurde mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 % und 69 % ermittelt um eine Unterscheidung zwischen Kolonisation und invasiver Candidiasis treffen zu können. Der korrigierte Kolonisationsindex berücksichtigt eine schwere Kolonisation ($\geq 10^5$ cfu/ml) und erreicht bei einem Schwellenwert von $\geq 0,4$ eine Sensitivität als auch Spezifität von 100 % (27). Bei Patienten, die eine präemptive Therapie anhand eines korrigierten Kolonisationsindex $\geq 0,4$ erhielten, traten signifikant weniger invasive Candidainfektionen auf (28). Jedoch ist die klinische Implementierung des Kolonisationsindex schwierig, da er sowohl arbeits- als auch kostenintensiv ist (26, 29).

Der Candida-Score wurde 2006 von Leon et al. als Prädiktor hinsichtlich des Auftretens einer invasiven Candidiasis entwickelt (30). Dieser setzt sich aus vier Parametern zusammen: multifokale Kolonisation mit *Cand. spp.*, chirurgischer Eingriff, parenterale Ernährung und schwere Sepsis, (letzter Punkt geht doppelt in die Wertung ein). Die Sensitivität lag bei 81 % und Spezifität bei 74 % (30). In einer prospektiven Studie der gleichen Forschungsgruppe konnte ein Score ≥ 3 mit einer Sensitivität und Spezifität von 77,6 % und 66,2 % eine invasive Candidiasis detektieren. Zudem war der Candida-Score in Sensitivität, Spezifität, negativem und positivem Vorhersagewert dem Kolonisationsindex überlegen (31). Der größte Nutzen dieser klinischen Scores könnte der hohe negative Vorhersagewert darstellen, mithilfe dessen Patienten mit niedrigem Risiko einer invasiven Candidiasis identifiziert oder diese Erkrankung ausgeschlossen werden kann (11, 31).

Allerdings sind Kolonisations-Index und Candida-Score vor allem für die Risikoeinschätzung der Entwicklung einer Candidämie geeignet, der Nutzen bei komplizierten intraabdominellen Infektionen ist ungewiss (32). Prädiktoren für einen Candida-Nachweis in peritonealer Flüssigkeit entwickelten Dupont et al. 2003 anhand einer retrospektiven Studie (33). Als Risikofaktoren wurden weibliches Geschlecht, der obere Gastrointestinaltrakt als Infektfokus, perioperatives Kreislaufversagen und eine vorausgehende Antibiotika-Therapie ermittelt. Liegen mindestens drei dieser Risikofaktoren vor, beträgt die Sensitivität und Spezifität eines abdominalen Candidanachweises anhand dieser Faktoren 84 % und 50 %, der negative Vorhersagewert liegt bei 72 % (33). Als weitere spezifische Risiken für die Entwicklung

Einleitung

einer intraabdominellen Candidainfektion gelten neben wiederholten abdominellen Eingriffen auch Anastomoseninsuffizienzen (34).

Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer invasiven Candidiasis zu identifizieren, bleibt eine Herausforderung. Es wird empfohlen die genannten Risikofaktoren und Vorhersagemodelle zu nutzen, um insbesondere anhand des negativen prädiktiven Wertes eine invasive Candidiasis auszuschließen (35). Die in den Leitlinien geforderten Maßnahmen zur Diagnostik einer invasiven Candidiasis, vorrangig der mikrobiologische Nachweis anhand Blutkulturen und intraabdomineller Abstriche sowie der mikroskopische Nachweis in Gewebeproben, wird im Folgenden näher beschrieben (16, 20, 36).

1.1.2.1 Mikrobiologische Diagnostik

1.1.2.1.1 Blutkulturen

Sobald in einer einzigen peripheren oder aus einem zentralen Venenkatheter (ZVK) abgenommene Blutkultur *Cand. spp.* isoliert wird, liegt eine Candidämie vor (20). Die Europäische Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ESCMID) empfiehlt drei aerobe und drei anaerobe Blutkulturflaschen mit je 10 ml Blut aus einer peripheren Venenpunktion zu entnehmen (20). Bei Verdacht auf eine Blutstrominfektion sollte dies täglich erfolgen. Die Inkubationszeit sollte mindestens fünf Tage betragen und die Anwendung automatisierter Blutkultursysteme wird empfohlen (20). Unter Einhaltung dieser Empfehlungen ist mit einer Sensitivität von 50 - 75 % zu rechnen (20). Zudem wird der Gebrauch spezieller Blutkulturflaschen mit Pilznährmedien, wie BACTEC Myco/Flytic oder BACT/ALERT FAN, empfohlen. Dafür müsste zu jedem Blutkultur-Set eine weitere Flasche entnommen werden (16). Eine Überlegenheit gegenüber den konventionellen Blutkultursystemen hinsichtlich Sensitivität und Kosteneffizienz konnte bislang nicht bewiesen werden (35). Im Anschluss ist eine Speziesidentifizierung erforderlich. Durch die Anwendung der MALDI-TOF- (Matrix-unterstützte Laserdesorptions/Ionisations-Flugzeit-) Massenspektrometrie ist eine Speziesidentifizierung innerhalb 10 - 120 Minuten nach dem Wachstum einer Pilz-Kolonie möglich (25). Die Sensitivität und Spezifität liegen bei 94 % und 100 % (37). Eine alternative Methode stellt die Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung mit Peptid-Nukleinsäure (PNA-Fish) dar. Eine Identifizierung ist nach 30 - 90 Minuten möglich (25, 37). Anhand dieser Methoden können *Cand. albicans*, *Cand. glabrata*, *Cand. parapsilosis*, *Cand.*

topicalis und *Cand. krusei* von anderen *Candida* Arten abgegrenzt werden. Eine Unterscheidung innerhalb dieser fünf Arten ist jedoch nicht möglich (16, 25). Bei jedem Auftreten einer invasiven Candidiasis wird für eine adäquate antimykotische Therapie zudem eine Empfindlichkeitstestung mit Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration empfohlen (16, 20). Methoden, die dafür herangezogen werden können, wurden vom amerikanischen Clinical and Laboratory Standards Institute oder dem europäischen EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) entwickelt (36). Da die untere Detektionsgrenze mittels Blutkultur bei mindestens einer Kolonie bildenden Einheit pro Milliliter (cfu/ml) liegt, ist der Nachweis von *Candida* bei niedriger Keimlast nicht möglich (36). Weitere Einschränkungen ergeben sich, wenn eine Candidämie nur intermittierend vorliegt oder zum Zeitpunkt der Blutentnahme der Pilz den Blutstrom bereits verlassen hat (38). Für die Diagnostik von Gewebeeinfektionen ohne begleitende Candidämie sind Blutkulturen lediglich von limitierter Aussagekraft (21), und bei *Candida*-Peritonitis selten hilfreich für die Diagnostik (39).

Im Falle einer Candidämie sollte eine transösophageale Echographie sowie eine Fundoskopie zur Beurteilung einer weiteren Organbeteiligung durchgeführt werden (40).

1.1.2.1.2 Kultureller Nachweis aus anderen Proben

Die aktuellen Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) und der ESCMID konzentrieren sich vor allem auf die Diagnostik der Candidämie. Es existieren nur knappe Empfehlungen hinsichtlich der Diagnostik anderer Formen einer invasiven Candidiasis, insbesondere der *Candida*-Peritonitis (41).

Als weitere Untersuchungsmaterialien neben Blut können auch Proben mit Pleura- oder Gelenkflüssigkeit, Liquor oder peritoneale Proben kultiviert und angezüchtet werden (14). Von lediglich geringer Aussagekraft sind primär unsterile Proben wie Sputum, Urin, oberflächliche Wundabstriche oder Drainageflüssigkeiten (14, 36). Die Proben sollten steril abgenommen und zur zügigen Weiterverarbeitung innerhalb weniger Stunden ins Labor gebracht werden, um eine Überwucherung mit anderen Organismen zu vermeiden (14, 20, 42). Diese Kriterien werden als Schlüsselfaktoren für eine korrekte Diagnose betrachtet (37). Zudem sollte ausreichend Volumen (mindestens ein Milliliter) gesammelt werden, um eine möglichst hohe Keimlast zu erreichen (37, 39). Es ist außerdem ausschlaggebend, dass die abgenommene Probe den Infektionsherd ausreichend repräsentiert (39). Das weitere Prozedere hinsichtlich Bebrütungsdauer und Speziesidentifizierung verläuft analog zum Umgang mit Blutkulturen (35).

Einleitung

1.1.2.2 Histopathologische Diagnostik

Wird in intraabdominellen Abstrichen *Candida* kulturell nachgewiesen, ist eine Differenzierung zwischen Kolonisation und Infektion schwierig (43). Der Nachweis könnte auf eine Infektion im Sinne einer *Candida*-Peritonitis hindeuten, beweisend ist allerdings der histopathologische Nachweis in einer intraabdominellen Gewebebiopsie (43, 44). Für die Diagnostik einer *Candida*-Peritonitis gilt der histopathologische Nachweis im intraabdominellen Gewebe somit als Goldstandard (45). Tiefe Gewebeproben sind eine Herausforderung vor allem bei instabilen Patienten, insbesondere bei erhöhtem Blutungsrisiko (1). Für die korrekte Diagnose ist eine für die Infektion repräsentative Probe erforderlich. (39).

Gewebe für die histopathologische Untersuchung sollte fixiert und Spezialfärbungen wie Silber-Grocott- Färbung oder Perjodsäure-Schiff (PAS)-Färbung zur mikroskopischen Untersuchung durchgeführt werden (20). Anhand der Morphologie kann jedoch keine abschließende Speziesidentifikation erfolgen (20).

1.1.2.3 Nicht-kulturelle Nachweismethoden

Neben mikrobiologischen und histopathologischen diagnostischen Verfahren sollte zudem eine direkte Mikroskopie des Probenmaterials erfolgen, um eine schnelle Diagnose zu ermöglichen (37). Des Weiteren stehen immunserologische und molekulargenetische Verfahren wie z. B. der Antigen-Antikörper- oder 1,3-beta-D-Glukan (BDG)-Test sowie der Nachweis von Pilz-DNS mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zur Verfügung (14). Inwieweit nicht-kulturelle Nachweismethoden zur Diagnostik einer abdominalen Candidiasis geeignet sind, ist aufgrund der mangelnden bisherigen Datenlage nicht geklärt (18).

1,3-beta-D-Glukan-Test

1,3-beta-D-Glukan (BDG) ist ein Bestandteil der Zellwand von *Cand. spp.*, *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis jiroveci* und weiterer pathogener Pilze, ausgenommen *Cryptococcus*, *Blastomyces* und *Mucorales* (18, 36). Allerdings führt das ubiquitäre Vorkommen in der Umwelt von BDG zu falsch positiven Ergebnissen und ist nicht spezifisch für *Cand. spp.*, sondern vielmehr ein Breitspektrummarker einer invasiven Mykose (24, 25). Es wird z. B. bei Hämodialyse, schwerer Mukositis, bakterieller Sepsis, Antibiotikatherapie oder nach Gabe von Albumin, Immunglobulinen oder Transfusion von Blutprodukten nachgewiesen (25).

Einleitung

Die Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Diagnostik bei Candidämie liegt bei 93 % bzw. 94 % und einem negativen Vorhersagewert von 99 % (46). Zur Diagnostik einer intraabdominellen Candida-Infektion beträgt die Sensitivität jedoch lediglich 65 - 77 %, die Spezifität 57 - 78 % bei einem Cut-off Wert von $> 80\text{pg/ml}$ (47, 48). Diese ungenügende Performance bei Verdacht auf eine abdominelle Candidainfektion kann durch Kombination des BDG-Tests mit dem Keimschlauchtest deutlich verbessert werden (Sensitivität 90,3%, Spezifität 42,1%, neg. Vorhersagewert 96,6%) (48). Die Diagnose einer Candida-Peritonitis mittels BDG ist bis zu fünf Tage vor einem kulturellen Nachweis möglich (47). Jedoch werden die Proben häufig in spezielle externe Labore geschickt, was den Vorteil der schnelleren Umschlagszeit im Vergleich zu Kulturen nivelliert (18). Die größte Schwäche an der Diagnostik mittels BDG liegt in der niedrigen Spezifität und der hohen Anzahl an falsch positiven Ergebnissen (36). Daher wird vielmehr empfohlen den ausgezeichneten negativen Vorhersagewert zum Ausschluss einer invasiven Candidiasis oder zur Beendigung einer antimykotischen Therapie zu nutzen (20, 35). Zu klären bleibt außerdem, wo der beste Cut-off Wert für ein positives Ergebnis liegt, wie viele Folgetests für Sicherung der Diagnose erforderlich sind und in welchen Abständen diese Tests durchgeführt werden sollten (36).

Antigen- Antikörper- Tests

Der Nachweis von Candida-Antigen oder -Antikörper stellt ein weiteres diagnostisches Verfahren dar. Aufgrund der schnellen Antigen-Clearance aus dem Serum und der eingeschränkten Aussagekraft eines Antikörpernachweises bei immunkompromittierten Patienten wird eine Kombination der beiden Tests empfohlen (36). Die Sensitivität und Spezifität beträgt bei kombiniertem Antigen-Antikörpertest 83 % und 86 % (49). Die Empfehlungen für dieses Testverfahren sind schwach und stützen sich vor allem auf den hohen negativen Vorhersagewert von $> 85\%$ zum Ausschluss einer invasiven Candidiasis (20, 35).

Polymerase Kettenreaktion (PCR)

Die Sensitivität und Spezifität einer invasiven Candidiasis mittels PCR aus Blutproben liegt bei 95 % und 92 % (50). Einen erheblichen Vorteil bietet die Zeitersparnis des diagnostischen Verfahrens und dem möglichen früheren Therapiebeginn (36). Jedoch ist der Nutzen zur Diagnostik einer invasiven Candidiasis ohne Candidämie bislang noch nicht geklärt (35). Zudem fehlen eine umfassende klinische Validierung und

Einleitung

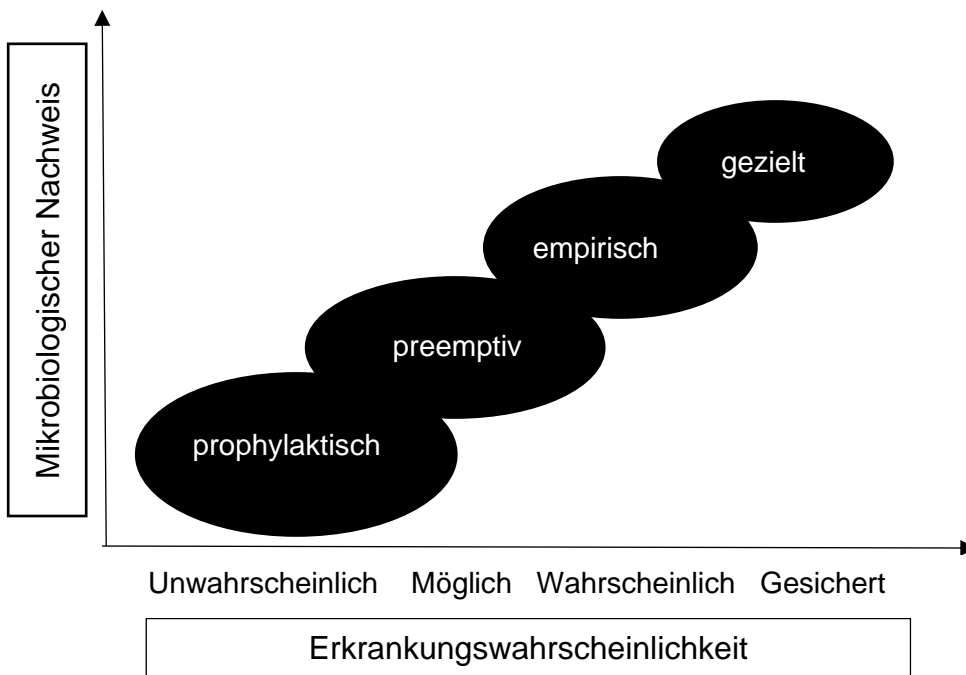
Standardisierung (16, 35, 36). Dieses Verfahren steht aufgrund mangelnder kommerziell verfügbarer Tests nur wenigen spezialisierten Laboren und meist nur zu Studienzwecken zur Verfügung (1).

1.1.3 Therapie

Die Therapie einer invasiven Candidiasis besteht aus drei Säulen: konservative Maßnahmen (Entfernung von Fremdmaterial, wie z.B. ZVK oder Blasenkatheter), medikamentöse Therapie und eine chirurgische Fokussanierung (45). Eine Therapieverzögerung bei invasiver Candidiasis, insbesondere bei Candidämie geht mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher (12, 51). Eine frühzeitige Therapie ist allerdings aufgrund diagnostischer Schwierigkeiten wie der niedrigen Sensitivität von Blutkulturen, der mehrtägigen Bebrütung der Proben und der unspezifischen Symptome einer invasiven Candidiasis oft nicht möglich (36). Für eine bessere Vergleichbarkeit des Therapiemanagements schlug die ESCMID folgende Terminologie vor (Abbildung 1) (35):

Prophylaktische Therapie:	Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven Candidiasis
Präemptive Therapie:	Patienten mit Risikofaktoren und positiven Biomarkern, z. B. BDG oder Antigen-Antikörpertest
Empirische Therapie:	Patienten mit Risikofaktoren, Zeichen und Symptomen einer Infektion, z. B. persistierendes Fieber trotz Antibiose, unabhängig von Biomarkern
Gezielte Therapie:	Therapie bei gesicherter invasiver Candidiasis anhand eines mikrobiologischen Nachweises, z. B. Blutkultur

Abbildung 1: Konzept der antimykotischen Therapie (in Anlehnung an Eggimann 2011 (26))



1.1.3.1 Prophylaktische Therapie

Eine routinemäßige antimykotische Prophylaxe wird von der europäischen Gesellschaft ESCMID bei kritisch kranken Patienten nicht empfohlen (35). Zwar konnte in einer Metaanalyse durch eine prophylaktische Therapie mit Fluconazol die Inzidenz einer invasiven Candidiasis reduziert werden, ein Überlebensvorteil bestand allerdings nicht (52). In einer multizentrischen, placebokontrollierten Studie anhand Patienten mit spezifischen Hochrisikofaktoren einer invasiven Candidiasis führte eine prophylaktische Therapie mit Caspofungin zu keiner Reduktion der Erkrankungsinzidenz (53). Keine der bisher durchgeführten Studien konnte eine Mortalitätsreduktion durch eine prophylaktische Therapie beweisen (40). Die Leitlinien der IDSA empfehlen eine prophylaktische Therapie bei Hochrisikopatienten, ohne diese jedoch genauer zu definieren (36). Um eine unnötige und zu großzügige Anwendung einer antimykotischen Prophylaxe zu verhindern, ist es erforderlich Patienten zu identifizieren, die von einer solchen Therapie profitieren. Jedoch ist es bis heute nicht vollständig geklärt, nach welchen geeigneten Kriterien diese Zielgruppe ausgewählt werden soll (25).

Einleitung

1.1.3.2 Präemptive Therapie

Aufgrund der unzureichenden Studienlage und nicht eindeutiger Kriterien für den Beginn einer präemptiven Therapie getriggert durch Biomarker, werden von der amerikanischen Gesellschaft IDSA keine Empfehlungen diesbezüglich herausgegeben (36). Auch die ESCMID nimmt von einer präemptiven Therapie bei kritisch kranken Patienten aus denselben Gründen Abstand (35). Der negative Vorhersagewert des BDG kann zum Ausschluss einer invasiven Candidiasis herangezogen werden, zur Bestätigung kann ein erhöhter BDG-Wert zum aktuellen Zeitpunkt nicht genutzt werden (20).

1.1.3.3 Empirische Therapie

Die Fachgesellschaften ESCMID als auch IDSA empfehlen eine empirische Therapie bei kritisch kranken Patienten im septischen Schock mit Multiorganversagen und Risikofaktoren für eine invasive Candidiasis (35, 36).

Jedoch stellte eine randomisierte placebokontrollierte Studie mit 251 Patienten den Nutzen einer empirischen Therapie selbst bei schwer kranken Patienten in Frage (54). Eingeschlossen wurden Patienten, die aufgrund einer Sepsis auf der Intensivstation behandelt wurden, mit Candida kolonisiert waren und unter einem Multiorganversagen litten. Eine empirische Therapie mit Micafungin zeigte zwar eine Reduktion der neu aufgetretenen invasiven Pilzinfektionen, ein Überlebensvorteil bestand allerdings nicht (54). Ebenso konnte bei Patienten mit Fieber trotz Breitbandantibiose, APACHE II \geq 16 und ZVK kein besseres Outcome durch eine empirische Fluconazol-Therapie nachgewiesen werden (55). Zudem sollte aufgrund der hohen Kosten, möglicher Nebenwirkungen und Toxizität sowie der Entwicklung von Resistenzen ein leichtfertiger Einsatz von Antimykotika vermieden werden (36).

1.1.3.4 Gezielte Therapie

Jeder Nachweis einer Candidämie, selbst bei asymptomatischen Patienten, sollte antimykotisch therapiert werden (40). Insbesondere bei kritisch kranken Patienten wird primär eine Therapie mit einem Echinocandin empfohlen (40), alternativ ist eine Therapie mit Fluconazol bei nicht schwer kranken Patienten zu erwägen (36). Bei unkomplizierter Candidämie wird eine Therapiedauer von 2 Wochen nach Auftreten der ersten negativen Blutkultur empfohlen (40). Werden Pilze aus Proben von sterilem Gewebe oder steriler Flüssigkeit, z. B. bei Befall von Knochen und Gelenken, Endokarditis, Meningitis, oder

bei okulärem Befall isoliert, ist eine gezielte Therapie unerlässlich (20, 36, 40). Candida-Wachstum im Respirationstrakt ist üblicherweise durch eine Kolonisation bedingt und erfordert nur selten eine antimykotische Therapie (36, 40). Ebenso ist bei asymptomatischer Candidurie keine Therapie notwendig (36, 40).

1.1.3.5 Besonderheiten bei abdomineller Candidiasis

Bei Patienten nach kürzlich stattgefundenem abdominalchirurgischem Eingriff und wiederholten GI-Perforationen oder Anastomoseninsuffizienzen konnte durch eine prophylaktische Fluconazol-Therapie eine Reduktion der intraabdominellen Candidiasis erreicht werden (56). Senn et al. zeigten 2009 durch die prophylaktische Gabe von Caspofungin bei gleichem Patientenkontext ebenso eine Reduktion der abdominellen Candida-Infektionen (57). Eine Mortalitätsreduktion durch eine antimykotische Prophylaxe konnte bei dieser Risikopopulation jedoch nicht bewiesen werden (56, 58). Dennoch wird in den Leitlinien der ESCMID eine Prophylaxe mit Fluconazol bei Patienten mit kürzlich stattgefundener Abdominalchirurgie und wiederholter GI-Perforation oder Anastomoseninsuffizienz empfohlen (40). Eine empirische Therapie sollte bei Patienten mit klinischen Zeichen einer abdominellen Infektion und signifikanten Risikofaktoren, wie kürzliche abdominelle OP, Anastomoseninsuffizienz oder nekrotisierender Pankreatitis erfolgen (36). Jedoch konnte eine empirische Therapie mit Miconazole bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen keine Reduktion einer invasiven Candidiasis belegen (59). 80 % der Patienten mit Peritonitis sind mit *Cand. spp.* kolonisiert (29). Durch Risikofaktoren wie eine Breitbandantibiose, eine parenterale Ernährung oder ein Nierenersatzverfahren wird die Entstehung einer invasiven Infektion begünstigt (29). Die klinische Relevanz eines Candida-Nachweises in peritonealer Flüssigkeit wird weiterhin kontrovers diskutiert und eine Differenzierung zwischen Kolonisation und Infektion ist schwierig (43). Die Diagnostik einer Candida-Peritonitis sollte deshalb bevorzugt anhand intraoperativ steril abgenommener Proben erfolgen (43). Beweisend ist der histopathologische Nachweis von Pilzen im Gewebe (44). Positive Kulturen aus Drainagen, insbesondere wenn diese länger als 24 Stunden platziert sind, und oberflächliche Wundabstriche sollten als Kolonisation betrachtet und nicht therapiert werden (34, 36, 37). Wird bei gleichzeitigem Vorliegen einer Infektion in steril abgenommenen abdominellen Proben *Cand. spp.* nachgewiesen, ist eine gezielte Therapie empfohlen (9, 34, 36). Allerdings wird keine routinemäßige Therapie bei

Einleitung

ambulant erworbener Peritonitis empfohlen, wenn eine schnelle und unkomplizierte Fokussanierung möglich ist (43).

Hinsichtlich eines frühzeitigen Therapiebeginns bei Candida-Peritonitis konnte bis vor Kurzem kein Überlebensvorteil gezeigt werden (60). In einer aktuellen Studie von Lagunes et al. aus dem Jahr 2016 ging ein verzögerter Therapiebeginn von mehr als 24 Stunden nach Diagnose einer intraabdominellen Candidiasis mit einer fünffach erhöhten Mortalität einher (41). In einer weiteren Candida-Peritonitis-Studie war ein verspäteter antimykotischer Therapiebeginn lediglich bei weniger schwer erkrankten Patienten mit Sepsis-related organ failure assessment score (SOFA) < 7 mit einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden (61). Die Therapiedauer wird nicht konkret festgelegt, sondern hängt von der Qualität der chirurgischen Sanierung und des klinischen Ansprechens ab (36). Blot et al. empfehlen eine Therapiedauer bei intraabdomineller Candidiasis analog zur Therapiedauer bei Candidämie von 2-3 Wochen (43).

Fokuskontrolle

Neben einer antimykotischen Therapie spielt die Sanierung des zugrundeliegenden Infektfokus einer invasiven Candidiasis eine Schlüsselrolle für eine erfolgreiche Therapie (29), da eine unzureichende Fokuskontrolle mit einer erhöhten 30-Tagesmortalität bei invasiver Candidiasis einhergeht (7). So zeigte Kollef et al. bei 225 Patienten im septischem Schock und gleichzeitigem Vorhandensein einer Candidämie eine Krankenhaussterblichkeit von 56 %, wenn innerhalb von 24h nach Auftreten des Schocks eine adäquate antimykotische Therapie erfolgte und eine Fokuskontrolle (Entfernung des ZVKs, Abszess-Drainage) stattfand (12). Fehlten jedoch diese beiden Maßnahmen stieg die Mortalität auf 97 % an (12). Auch bei intraabdomineller Candidiasis ist eine frühzeitige Fokuskontrolle mit besseren Überlebensraten assoziiert (22). Dies geht aus einer multizentrischen retrospektiven Studie von Bassetti et al. aus dem Jahr 2015 hervor (60). Fehlt eine adäquate Fokuskontrolle bei Patienten mit intraabdomineller Candidiasis im septischen Schock, konnte die Mortalität durch eine antimykotische Therapie nicht beeinflusst werden (60). Die besten Überlebenswahrscheinlichkeit hatten Patienten, bei denen beide Therapiesäulen angewandt wurden (60). In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2015 bei Patienten mit schwerer Sepsis aufgrund einer Pilz-Peritonitis konnte kein Überlebensvorteil mittels antimykotischer Therapie gezeigt werden. Ob eine chirurgische Fokussanierung der zugrundeliegenden Peritonitis erfolgte, geht aus der

Studie nicht hervor, sodass die Mortalität von 44 % auf dieser fehlenden Maßnahme begründet sein könnte (62).

Sowohl in den Leitlinien der IDSA als auch der ESCMID wird, sofern durchführbar, eine frühzeitige Fokuskontrolle bei allen kritisch kranken Patienten mit invasiver Candidiasis empfohlen (35, 36). Eine adäquate Fokuskontrolle sollte innerhalb von 48 Stunden nach Diagnose der intraabdominellen Candidainfektion erfolgen und beinhaltet folgende Maßnahmen: Abszessdrainage, Debridement von infiziertem und nekrotischem Gewebe, Kompartimentsanierung, Spülung bei persistierender mikrobieller Kontamination sowie die chirurgische Korrektur der zugrunde liegenden Pathologie (7, 22, 29).

1.2 Risikofaktor Anastomoseninsuffizienz

Eine Anastomoseninsuffizienz nach chirurgischen Eingriffen am Gastrointestinaltrakt stellt eine schwerwiegende postoperative Komplikation mit einer erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrate dar (63-65). Insuffizienzen treten in 4,8 % der Fälle nach abdominalchirurgischen Eingriffen auf (63) und können bei transthorakaler Ösophagusresektion in bis zu 30 %, nach kolorektaler Resektion in bis zu 26 % der Fälle vorliegen (66). Die Inzidenz, Prävention und das Management schwankt aufgrund zahlreicher verschiedener Definitionen einer Anastomoseninsuffizienz erheblich (65). In einem Review wurden anhand von 79 Studien 56 verschiedenen Definitionen ermittelt (64). Eine internationale Expertengruppe definierte 2015 eine Anastomoseninsuffizienz als „einen Defekt der Integrität einer chirurgischen Verbindung zwischen zwei Hohlorganen mit Kommunikation zwischen intra- und extraluminalen Kompartimenten“ (65). Als Risikofaktoren für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz gelten neben intraoperativen Faktoren wie metabolische Azidose, Sauerstoffsättigung < 90 % für mehr als fünf Minuten, intraoperative Hypotension oder Transfusion, auch patientenspezifische Faktoren wie unter anderem das Alter, Diabetes, Nikotinabusus, vorausgegangene Radiochemotherapie oder Arteriosklerose (65). Zudem gilt ein intraabdomineller Pilznachweis als Risikofaktor für die Entstehung von Fasziendehiszenzen und Anastomoseninsuffizienzen (62).

Für die Entstehung einer Candida-Peritonitis spielt neben chirurgischen Risikofaktoren wie rezidivierende abdominelle Operationen oder Perforationen des GI-Traktes ohne frühzeitige Therapie, auch das Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz eine wichtige Rolle (45). Schon 1989 wurden von Calandra et al. eine Anastomoseninsuffizienz als

Risikofaktor für die Entstehung einer intraabdominellen Candida-Infektion beschrieben (67). Im Rahmen einer Anastomoseninsuffizienz besteht die Gefahr, dass Pilze durch Translokation aus dem GI-Trakt ins Peritoneum übertreten und eine Peritonitis verursachen, diese wiederum könnte sekundär zu einer Candidämie führen (13). Eine abdominelle Operation im Allgemeinen stellt aufgrund mehrerer Faktoren ein Risiko für die Entwicklung einer Candida-Peritonitis dar: Bei Eingriffen am GI-Trakt erfolgt eine direkte Verletzung natürlicher Abwehrbarrieren und die Verschmutzung des abdominellen Kompartiments; häufig werden intravenöse Katheter, Urin-Katheter oder Drainagen platziert; postoperativ kann ein Ileus und parenterale Ernährung zu Zottenatrophie führen (45). Dies ermöglicht ebenso wie eine Darmischämie die Translokation von Pilzen und Bakterien (45). Laut Montravers kann eine Anastomoseninsuffizienz als klinischer Marker mit hoher Sensitivität und Spezifität für das Auftreten einer Candida-Peritonitis herangezogen werden, da das Risiko hinsichtlich der Entstehung dieser Erkrankung bei über 35 % liegt (23).

1.3 Problemstellung und Zielsetzung

Aufgrund der hohen Mortalität bei Candida-Infektionen und gleichzeitig schwieriger Diagnostik dieser Erkrankung befasst sich die vorliegende retrospektive Studie insbesondere mit den in den Leitlinien empfohlenen diagnostischen Untersuchungen. Ziel dieser Datenanalyse ist die Beantwortung folgender Fragen:

- Wurde in mehr als 70 % der Fälle eine leitliniengerechte Diagnostik der invasiven Candidiasis durchgeführt?
- Ist der histopathologische oder kulturelle Nachweis von Pilzen im abdominellen Präparat bei sekundärer postoperativer Peritonitis mit einer vermehrten Krankheitsschwere und Mortalität verbunden?
- Steigt das Risiko für eine erneute Laparotomie mit dem Nachweis einer intraabdominellen Candidiasis?
- Ist eine Candida-Peritonitis infolge von Anastomoseninsuffizienzen häufiger nach Eingriffen am oberen als am unteren Gastrointestinaltrakt nachzuweisen?

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Beobachtungsstudie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Es wurden im Zeitraum vom 01.01.2014 – 31.03.2017 alle Patienten mit der Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz nach Operation am Gastrointestinaltrakt oder Pankreas und postoperativem Aufenthalt auf einer Intensivstation betrachtet.

2.2 Patientengruppe

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Am Campus Benjamin Franklin der Charité - Universtitätsmedizin Berlin existieren zwei interdisziplinäre internistische Intensivstationen, welche kardiologisch und nephrologisch geführt werden. Des Weiteren verfügt die Klinik über eine anästhesiologisch geführte interdisziplinäre operative Intensivstation mit 34 Betten (Station S44i) sowie eine ebenso anästhesiologisch geführte Kurzzeitintensivstation - Post Anesthesia Care Unit (PACU) - mit neun Betten.

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Aufenthalt auf der operativen Intensivstation Station 44i oder PACU (fortan werden beide Stationen unter „Intensivstation“ (ITS) zusammengefasst)
- Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz K91.82 oder K91.83 nach ICD-10 2017 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems in der Version 2017)
- Zeitpunkt der Anastomoseninsuffizienz zwischen 01.01.2014 und 31.07.2017

Die Studie wurde durch den Ethikausschuss Campus Benjamin Franklin der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligt (Antragsnummer: EA4/050/19). Eine schriftliche Einverständniserklärung war aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht erforderlich.

2.2.2 Patientenauswahl

Die Patientengruppe wurde mittels einer Abfrage aus dem Krankenhausinformationssystem SAP, der gängigen Software zum Patientenmanagement an der Charité, ermittelt. Es wurden mithilfe einer Suchmaske aus SAP alle Patienten anhand der Fallnummer gefiltert, die zwischen dem 01.01.2014 und

31.07.2017 auf der Intensivstation S44i oder PACU behandelt wurden und gleichzeitig die Diagnose K91.82 oder K91.83., nach ICD-10 codiert, erhalten hatten. Die ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) ist eine „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (68) in der 10. Revision. Sie dient der Verschlüsselung von Diagnosen im ambulanten und stationären Bereich und ist Grundlage für das Abrechnungssystem DRG (Diagnosis Related Groups). Für die Untersuchung wurde die ICD-10 in der Version 2017 herangezogen. Kapitel XI (K00-K93) klassifiziert die Erkrankungen am Verdauungstrakt. Die Krankheiten des Verdauungssystems nach medizinischen Maßnahmen sind unter K91 gegliedert. Aufgrund des Risikofaktors Anastomoseninsuffizienz für die Entstehung einer invasiven Candidiasis (67), wurden folgende ICD-10 Diagnosen als Einschlusskriterien ausgewählt:

K91.82: Insuffizienzen von Anastomosen und Nähten nach Operationen am Pankreas

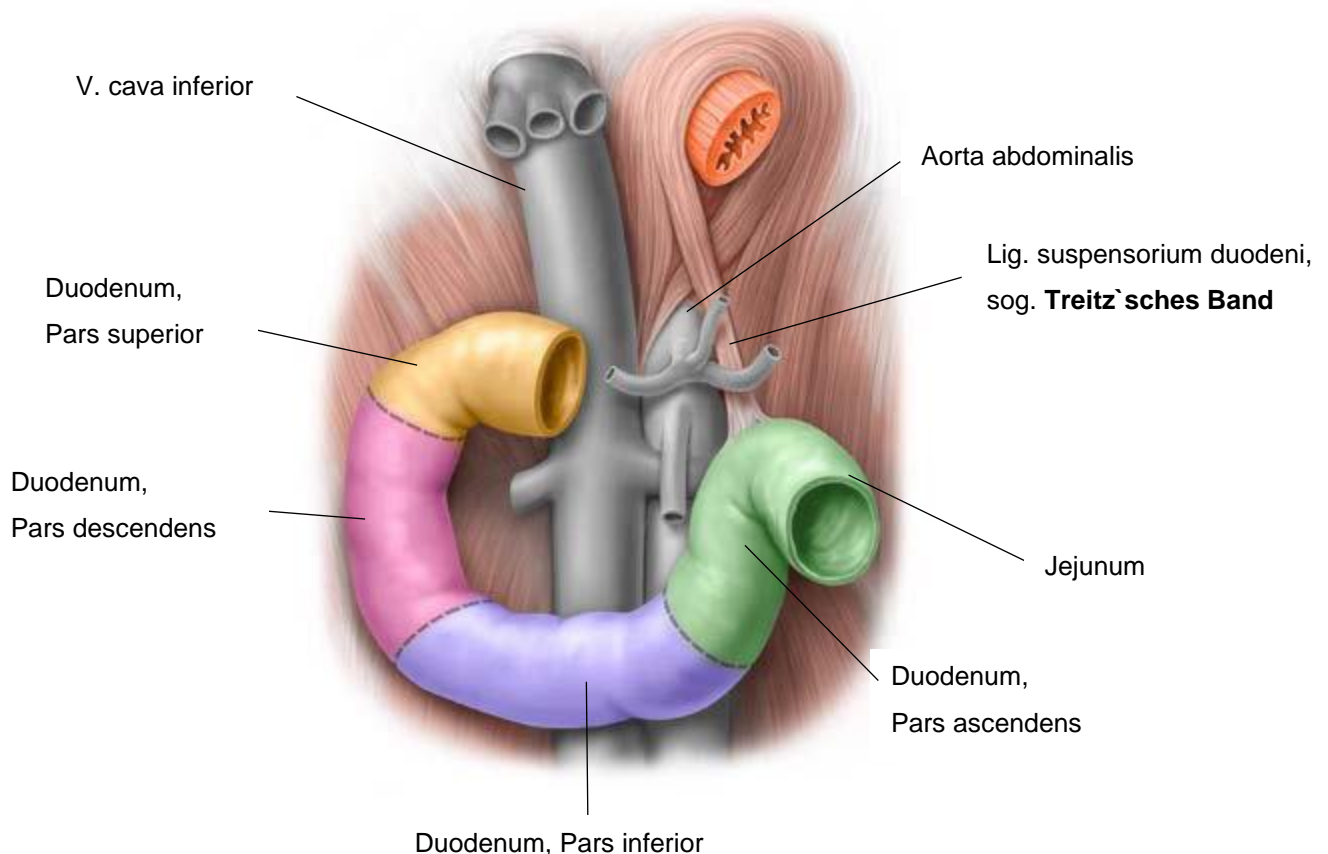
K91.83: Insuffizienzen von Anastomosen und Nähten nach Operationen am sonstigen Verdauungstrakt, Insuffizienzen von Anastomosen und Nähten nach Operationen an: Anus, Darm, Magen, Ösophagus, Rektum (69)

Anhand dieser Abfrage wurden 130 Fälle ermittelt, die im Zuge der Behandlung einer Anastomoseninsuffizienz nach K91.82 / K91.83 auf die Intensivstation aufgenommen wurden. Patienten mit einer Rektumstumpfsuffizienz wurden von der gesamten Patientengruppe ausgeschlossen und separiert betrachtet, da bei diesen Patienten keine kontinuierliche Darmpassage vorlag. Jeder Patient wurde während eines Krankenhausaufenthaltes nur einmal in die Studie eingeschlossen, selbst wenn während eines Aufenthaltes mehrere Insuffizienzen auftraten. Wurde er jedoch aus dem Krankenhaus entlassen und lag ein minimaler Zeitraum von sechs Monaten bis zur erneuten Aufnahme in das Krankenhaus vor, konnte der Patient als neuer Fall in die Studie eingeschlossen werden, vorausgesetzt, dass bei erneutem Aufenthalt auf der Intensivstation die Anastomoseninsuffizienz an anderer Lokalisation vorlag. Patienten, bei denen z. B. eine Anastomoseninsuffizienz nach Hemikolektomie auftrat, wurden bei Wiedervorstellung nach mehr als sechs Monaten und erneutem Auftreten einer Insuffizienz im Rahmen der Kontinuitätswiederherstellung als neuer Fall in die Studie aufgenommen.

Der Studieneinschluss erfolgte bei Aufnahme auf die Intensivstation aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz. Patienten, die bereits auf der Intensivstation lagen, wurden eingeschlossen, sobald die Diagnose Anastomoseninsuffizienz getroffen wurde. Dieser

Stichtag wird als „Zeitpunkt 1“ (ZP 1) bezeichnet. Die Patienten wurden nach sieben und 14 Tagen nach Aufnahme auf die ITS bzw. der Diagnose Anastomoseninsuffizienz erneut untersucht, definiert als „Zeitpunkt 2“ (ZP 2) und „Zeitpunkt 3“ (ZP 3). Soweit die Daten bekannt waren, wurde erfasst, wann die zugrunde liegende Operation, bei der die Anlage der Anastomose erfolgte, stattfand und um welche Art Operation, z. B. Sigmaresektion, es sich handelte. Wie in mehreren Studien beschrieben, variiert die Keimbesiedlung innerhalb des Gastrointestinaltraktes erheblich (58, 70). Deshalb wurde die Lokalisation der Insuffizienz erfasst. Die Einteilung erfolgte in oberen und unteren Gastrointestinaltrakt. Als anatomische Grenze wurde das Treitz'sche Band gewählt (71), wie in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Abschnitte des Duodenums (in Anlehnung an Schünke 2015 (72))



Ansicht von ventral. Das Lig. Suspensorium Duodeni, das sogenannte Treitz'sche Band stellt die anatomische Grenze zwischen Duodenum und Jejunum dar. (72)

Die diagnostischen Maßnahmen bezüglich einer invasiven Candidiasis beliefen sich auf intraoperativ gewonnene peritoneale Proben zur histopathologischen Beurteilung, sowie Kulturen intraabdomineller Abstriche und Blutkulturen. Da die beiden erstgenannten

diagnostischen Verfahren nur im Rahmen einer invasiven Maßnahme stattfinden konnten, wurde ermittelt, ob zum Zeitpunkt der Anastomoseninsuffizienz ein operatives oder konservatives Vorgehen, z. B. mittels Vakuumverband-Anlage im Rahmen einer Rektoskopie bei sehr tief-sitzenden Anastomosen oder interventionell, z. B. mittels Stent-Einlage im Rahmen einer Ösophagogastroskopie bei Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagusresektion, durchgeführt wurde. In der ersten Hälfte des Studienzeitraumes wurden Insuffizienzen, die nach Ösophaguschirurgie auftraten, vorrangig mit Stents therapiert. Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes fand ein Verfahrenswechsel hin zur endoskopischen Vakuum-Therapie statt. Nach Klinikstandard wurde bislang bei endoskopischen Interventionen keine Diagnostik bezüglich einer Pilzinfektion durchgeführt.

Erfolgte nach der Operation oder konservativen Therapie im Rahmen der Anastomoseninsuffizienz eine weitere Relaparotomie, so wurden alle folgenden Operationen als Revisionseingriffe bzw. Relaparotomien bezeichnet. Es wurde erfasst ob und wie viele dieser Revisionseingriffe erfolgten und in welchem zeitlichen Abstand zur Anastomoseninsuffizienz diese durchgeführt wurden. Alle Eingriffe wurden bedarfsadaptiert „on demand“ durchgeführt, außer im Falle einer bereits bei Anastomosenanlage drohenden Ischämie oder dem Vorhandensein von Bauchtöchern.

2.2.3 Patientencharakteristik

Folgende Stammdaten wurden aus dem elektronischen Patientendatenmanagementsystem COPRA 5, welches zur Dokumentation der Behandlung und Pflege auf der Intensivstation genutzt wird, erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Liegedauer auf S44i / PACU nach Aufnahme aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz bis Entlassung auf Normalstation
- Mortalität auf Intensivstation
- Mortalität im Krankenhaus

Des Weiteren erfolgte die Erfassung von Vorerkrankungen und Komorbiditäten aus dem Patientenmanagementsystem SAP, die ein erhöhtes Risiko für eine invasive Candidiasis darstellen. Wie in der Literatur mehrfach beschreiben, wurden folgende Erkrankungen nach ICD-10, Version 2017 berücksichtigt (1, 16, 34, 73):

Methodik

- Diabetes mellitus: E.10. - E.14.
- Herzinsuffizienz: I50.04, I50.05, I50.13, I50.14
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung: J44.
- Leberzirrhose: K74.3 – K74.6, K70.3, K70.4, K71.7
- akute Pankreatitis: K85.0 – K85.3, K85.8, K85.9
- chronische Niereninsuffizienz (Stadium III und IV): N18.4, N18.5

Die genauen Bezeichnungen der Diagnosen sind dem Anhang zu entnehmen. Neben den bereits genannten Begleiterkrankungen sind weitere Faktoren bekannt, die mit einem erhöhten Risiko einer invasiven Candidiasis einhergehen (16, 24, 74, 75). Im Rahmen der Studie wurden folgende Faktoren berücksichtigt und bei Studieneinschluss sowie täglich während des Intensivaufenthaltes ermittelt:

- Durchführung einer parenteralen Ernährung (ja / nein)
- Vorhandensein eines ZVK (ja / nein)
- Notwendigkeit einer Dialyse (als Indikator eines akuten Nierenversagens) (ja / nein)
- Vorhandensein einer Steroidtherapie mit Prednisolon über der Cushing-Schwelle (> 7,5mg / Tag)

Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie wurde unabhängig von chronischer oder akuter Genese erfasst, da lediglich das Vorhandensein einer Dialyse als Risiko für eine invasive Candidiasis diskutiert wird (76). Zudem wurden ab Studieneinschluss für jeden Patienten bis zur Entlassung auf Normalstation täglich folgende Werte erhoben:

- Vorhandensein einer antimykotischen Therapie (ja / nein, eingeschlossen wurden Caspofungin, Micafungin, Anidulafungin, Fluconazol, Voriconazol, Amphotericin B), Initiierung der antimykotischen Therapie innerhalb von 48 Stunden nach Studieneinschluss (ja / nein), Therapiedauer während des Intensivaufenthaltes (in Tagen)
- Einsatz von Vasokonstriktoren (ja / nein, Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin): Ein septischer Schock lag dann vor, wenn im Rahmen einer Sepsis die Notwendigkeit eines Vasopressors bestand um einen mittleren Blutdruck von ≥ 65 mmHg oder einen systolischen Blutdruck von ≥ 90 mmHg in Abwesenheit einer Hypovolämie aufrecht zu halten (77).
- Scores zur Beurteilung der Krankheitsschwere:
 - o SOFA: Sepsis-related organ failure assessment score, ein Score zur Beurteilung des Organversagens bei Sepsis (78).

- APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, allgemeines Maß für die Erkrankungsschwere und die Überlebenschancen von Intensivpatienten (79, 80).
- SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, Score zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes von Patienten und zur Abschätzung der Krankenhausmortalität (81).
- TISS: Therapeutic Intervention Scoring System, System zur Abschätzung des Therapie- und Pflegeaufwandes auf Intensivstationen (82).
- CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, ermöglicht die Beurteilung eines Delirs bei kritisch kranken Patienten (83).

In die statistische Analyse gingen die Werte zum ZP 1, ZP 2 und ZP 3 ein, vorausgesetzt, der Patient befand sich zum Untersuchungszeitpunkt noch auf der Intensivstation. Wurde der Patient von der Intensivstation entlassen, erfolgte keine Erhebung der genannten Daten auf Normalstation. Erfolgte eine Wiederaufnahme auf die Intensivstation, nachdem der Patient bereits auf Normalstation verlegt wurde, wurde das Zeitintervall bis zur Wiederaufnahme sowie die anschließende Liegedauer auf der Intensivstation dokumentiert. Ebenso wurde auch bei einer weiteren Entlassung und Wiederaufnahme auf die Intensivstation verfahren.

2.3 Diagnostik

Für die Diagnostik einer invasiven Candidiasis standen mikrobiologische sowie histopathologische Befunde zur Verfügung. Für die Studie wurden die Befunde ausgewertet, die ausgehend vom Stichtag für die nächsten 30 Tage erhoben wurden. Im Folgenden werden die etablierten diagnostischen Methoden der Charité – Universitätsmedizin Berlin, am Standort Benjamin Franklin beschrieben. Während des Beobachtungszeitraums standen keine molekularbiologischen Methoden wie Antigen-Antikörpertest oder der Nachweis von 1-3 beta-D-Glucan zur Verfügung. Auch fand das Verfahren der Polymerasekettenreaktion bislang keine regelhafte Anwendung.

2.3.1 Mikrobiologische Befunde

2.3.1.1 Blutkulturen

Am Campus Benjamin Franklin der Charité - Universitätsmedizin Berlin wird das Blutkultursystem BACTEC® verwendet. Als Standardnährmedien dienen Columbia Blutagar, welcher als das am häufigsten verwendete Erstisolierungs-Medium in vielen europäischen Ländern Anwendung findet (84), außerdem die Weiterentwicklung CNA-Blutagar, welcher mit Colistin und Nalidixinsäure zur selektiven Isolierung grampositiver Bakterien angereichert ist (85), des Weiteren der mit Gallensalzen versetzte MacConkey-Agar, der der Isolierung von Enterobacteriaceae und anderen gram-negativen Stäbchen dient (86), sowie Kochblutagar für die Isolierung anspruchsvoller Organismen (87). Blutkulturen wurden als aerobe und anaerobe Pärchen abgenommen. Die Bebrütungsdauer der Blutkulturflaschen beträgt fünf Tage. Als spezielles Nährmedium für Pilzkulturen wird Sabouraud-Agar eingesetzt, der durch den hohen Anteil an Glucose und den niedrigen pH-Wert vorteilhaft für das Wachstum von Pilzen ist (88). Hier liegt die Bebrütungsdauer bei 14 Tagen. Im Klinikstandard war bislang der Gebrauch spezieller Nährmedien für Pilzkulturen nicht regelhaft etabliert. Die Speziesidentifizierung erfolgte routinemäßig mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie (89). Zudem erfolgte die Differenzierung auch mikroskopisch anhand morphologischer Kriterien sowie aufgrund spezieller biochemischer Eigenschaften. Die Grenzwerte bezüglich der Empfindlichkeit einzelner Spezies lehnen sich an die Empfehlungen des „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST) an.

Im Rahmen der Studie wurde erfasst, ob Blutkulturen zum ZP 1, eingeschlossen 24 Stunden vor oder nach diesem Stichtag, abgenommen wurden. Im Gegensatz zu den intraabdominellen Abstrichen sowie den histopathologischen Probeentnahmen bedarf eine Blutkulturentnahme keiner invasiven Maßnahme. So wurde auch die Abnahme von Blutkulturen unabhängig von einem operativen Eingriff im gesamten Beobachtungszeitraum erfasst. Zudem wurde die Gesamtzahl der abgenommenen Blutkulturpärchen pro Patient im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen erhoben. Trat eine positive Blutkultur auf, so wurde anhand des zeitlichen Abstandes zum Auftreten der Anastomoseninsuffizienz, sowie dem klinischen Zustand des Patienten und dem gleichzeitigen Vorhandensein einer positiven Pilz-Diagnostik zwischen einer primären, katheterassoziierten Candidämie und einer sekundären Candidämie abdominalen Ursprungs unterschieden.

2.3.1.2 Abdominelle Abstriche

Im Rahmen der Studie wurden ausschließlich intraoperativ gewonnene, sterile Abstriche ausgewertet. Oberflächliche Wundabstriche oder Drainagesekret wurden nicht berücksichtigt. Nach aktuellem Klinikstandard erfolgte keine routinemäßige Abnahme von Abstrichen an verschiedenen Lokalisationen zur Ermittlung einer Candida-Kolonisation. Die im Rahmen einer abdominalen OP gewonnenen Abstriche wurden in einem geeignetem Entnahme- und Transportröhrchen (eSwab™) eingeschickt. Es erfolgte die Anzüchtung auf Chromagar, Sabouraud-Glucose-Agar oder in Sabouraud-Bouillon zur Kultivierung von Hefen oder Schimmelpilzen (90, 91) und eine sieben tägige Bebrütung. Die Speziesidentifizierung wurde parallel zum Verfahren bei Blutkulturen mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie durchgeführt.

Im Rahmen der Studie wurden alle intraoperativen Abstriche innerhalb des Beobachtungszeitraums von 30 Tagen nach der Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz eingeschlossen. Zudem wurde nach Speziesdifferenzierung der Candida-Stamm dokumentiert. Es wurden außerdem die Gesamtanzahl der gewonnenen Abstriche, sowie der zeitliche Zusammenhang der Abstriche zur Operation im Rahmen der Anastomoseninsuffizienz, bzw. einer folgenden Revision hergestellt. Anhand der intraabdominellen Abstriche wurde auch der kulturelle Nachweis von Bakterien ermittelt. Jeder Erreger wurde pro Patient nur einmal gezählt. Zugunsten einer übersichtlichen Darstellung wurden die nachgewiesenen Bakterien gruppiert und in folgende Blöcke zusammengefasst:

- Gramnegative Enterobakterien: *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella* spp., *Morganella* spp., *Pantoea species*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*
- Enterokokken: *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus raffinosus*
- Anaerobier: *Bacteroides* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Parabacteroides distasonis*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Prevotella* spp., *Propionibacterium*, *Veillonella parvula*
- Streptokokken
- Staphylokokken: inkl. *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*

- sonstige: Bacillus cereus, Comamonas testosteroni, Corynebacterium tuberculoostaticum, Gemella haemolysans, Geotrichum candidum, Lactobacillus spp., Neisseria subflava, Stenotrophomonas maltophilia

2.3.2 Histopathologische Befunde

Es wurde ermittelt, ob bei der Operation im Rahmen der Anastomoseninsuffizienz oder bei einem folgenden Revisionseingriff eine histopathologische Probe entnommen wurde. Erfolgte eine intraoperative Abnahme und die anschließende Aufarbeitung durch die Pathologie, wurde zwischen folgenden vier Kategorien hinsichtlich der Diagnostik einer invasiven Candidiasis unterschieden:

1. Material an Pathologie gesendet, allerdings ungeeignet zur Beurteilung einer Pilzbesiedlung (z. B. Probeexzision des Magens, unabhängig der Anastomoseninsuffizienz).
2. Nachuntersuchung des Präparates im Rahmen der Studie durch Pathologen, da bislang bei dem eingegangenen Präparat keine Stellung bezüglich einer Pilzbesiedlung vorgenommen wurde.
3. Einsendung der Probe ohne explizite Anforderung einer Pilz-Diagnostik seitens der Chirurgie. Der Pathologe nahm dennoch Stellung zu einer möglichen Pilzbesiedlung.
4. Explizite Fragestellung nach Pilzbesiedlung im Rahmen einer Pilz-Probe (Pilz-PE).

Wurden bei einer Operation mehrere Proben unterschiedlicher „Kategorien“ hinsichtlich der Qualität einer Pilz-Diagnostik eingeschickt, so wurde in die Probe in die Studie aufgenommen, die für eine Pilz-Diagnostik am geeignetsten war.

Alle Proben wurden makroskopisch von einem Pathologen untersucht. Hierfür wurde das Gewebe in Formalin fixiert und in Paraffin gebettet. Es erfolgte eine Standardfärbung mit Hämatoxylin-Eosin (HE-Färbung). Zudem wurde eine histologische Untersuchung durchgeführt, die von insgesamt zwei Pathologen vorgenommen wurde. Proben, die als Pilz-PE eingeschickt wurden (Kategorie 4), wurden grundsätzlich mit Perjodsäure gefärbt (Perjodsäure-Schiff-Färbung). Zur besseren Darstellung der Pilzbestandteile wurde ggf. eine Versilberung mittels Grocott-Färbung ergänzt. Diese Spezialfärbungen wurden auch durchgeführt, wenn seitens des Pathologen der Verdacht auf eine Pilzbesiedlung bestand, selbst wenn der Einsender des Präparats nicht explizit eine Pilzdiagnostik angefordert hatte (Kategorie 3). Im Rahmen der Studie wurden alle Befunde durch einen weiteren Pathologen erneut gesichtet. Lagen Präparate vor, die für eine Pilzdiagnostik

geeignet waren, aber bislang keine Stellung zu einer möglichen Pilzbesiedlung genommen wurde, wurden diese Präparate erneut mit der Fragestellung einer invasiven Candidiasis von einem Pathologen gesichtet und falls erforderlich, wurde eine Spezialfärbung ergänzt. Es erfolgte anschließend eine erneute Befundung (Kategorie 2). Eine Pilz-Probe wurde „Pilz positiv“ bewertet, falls Pilze überhaupt und unabhängig von der aufgetretenen Anzahl im eingesandten Material nachgewiesen wurden. Die Beschreibung des Pathologen erfolgte deskriptiv. Je nach Beschaffenheit der Probe konnte entweder lediglich eine Aussage über das Vorhandensein von Pilzen oder aber auch über infiltratives Wachstum getroffen werden. Es erfolgte keine Speziesdifferenzierung anhand des histologischen Präparates.

2.4 Statistik

Die Primärdaten wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft Office Excel 2007) gesammelt und strukturiert. Die statistische Auswertung erfolgte anhand des Programms SPSS (IBM SPSS Statistics 25). Kategoriale Variablen wurden in absoluten Zahlen und deren Verteilung in Prozent angegeben. Die Überprüfung der Variablen auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Die Häufigkeiten wurden als Mittelwert und Standardabweichung bei normalverteilten Variablen oder Median, Interquartilsabstand (IQR, (25 % / 75 %- Quartile)) bei nicht normalverteilten Variablen angegeben. Aufgrund der ungleichen Verteilung hinsichtlich der Normalverteilung bei SAPS II, SOFA, APACHE II und TISS zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3 wurde zu Gunsten einer besseren Übersicht der Mittelwert in den Tabellen angegeben. Die Patienten wurden nach klinischen Kriterien in Gruppen aufgeteilt und verglichen. Es fanden vier Vergleiche hinsichtlich folgender Merkmale statt:

1. Patienten mit und ohne Candida-Nachweis im histopathologischen Untersuchungsmaterial
2. Patienten mit und ohne Candida-Nachweis im intraabdominellen Abstrich
3. Patienten mit Anastomoseninsuffizienz im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt
4. Patienten mit und ohne Revisionseingriff

Die Signifikanzprüfung zwischen diesen Gruppen erfolgte über den Chi-Quadrat-Test nach Pearson bei nominal skalierten Variablen. Lag in mehr als 20 % der Zellen die erwartete Häufigkeit unter 5, wurde der exakte Test nach Fisher ausgeführt. Bei nicht

Methodik

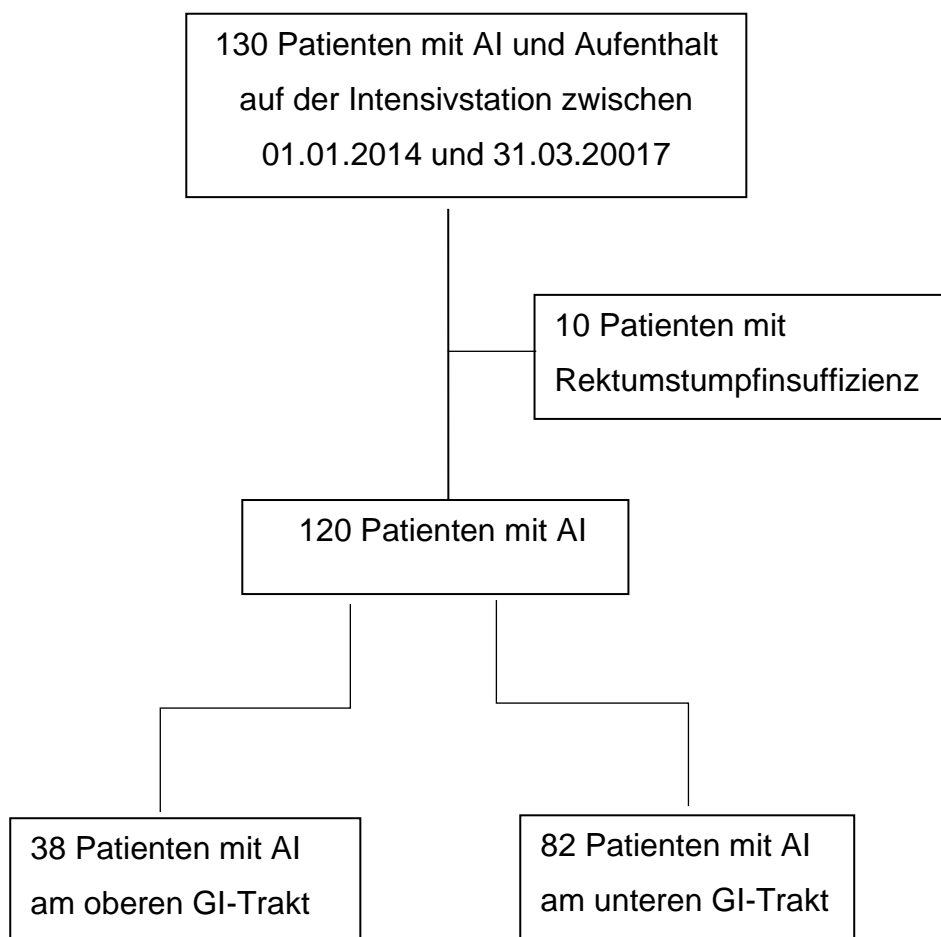
normalverteilten intervallskalierten Daten wurde ein Zusammenhang anhand des Mann-Whitney-U-Tests geprüft. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde als signifikant definiert. Des Weiteren erfolgte eine multivariate Analyse hinsichtlich der Faktoren, die Einfluss auf die Notwendigkeit eines weiteren operativen Eingriffes haben könnten. Die Analyse wurde anhand des „Allgemeinen Linearen Modells“ durchgeführt (92). Eingang in die multivariate Analyse fanden Parameter, die entweder in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des zu untersuchenden Ereignisses zeigten oder die aufgrund klinischer Aspekte als relevante Faktoren eingeschätzt wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Im Zeitraum vom 01.01.2014. bis 31.03.2017 wurden auf der Intensivstation S44i oder PACU aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz 130 Patienten behandelt. 120 Patienten erlitten eine Insuffizienz im oberen und mittleren GI-Trakt, zehn Patienten erlitten eine Insuffizienz des Rektumstumpfes (siehe Abbildung 3). Die Patienten mit einer Rektumstumpfinduffizienz wurden als eigene Patientengruppe gesondert betrachtet (siehe 3.8).

Abbildung 3: Patienteneinschluss



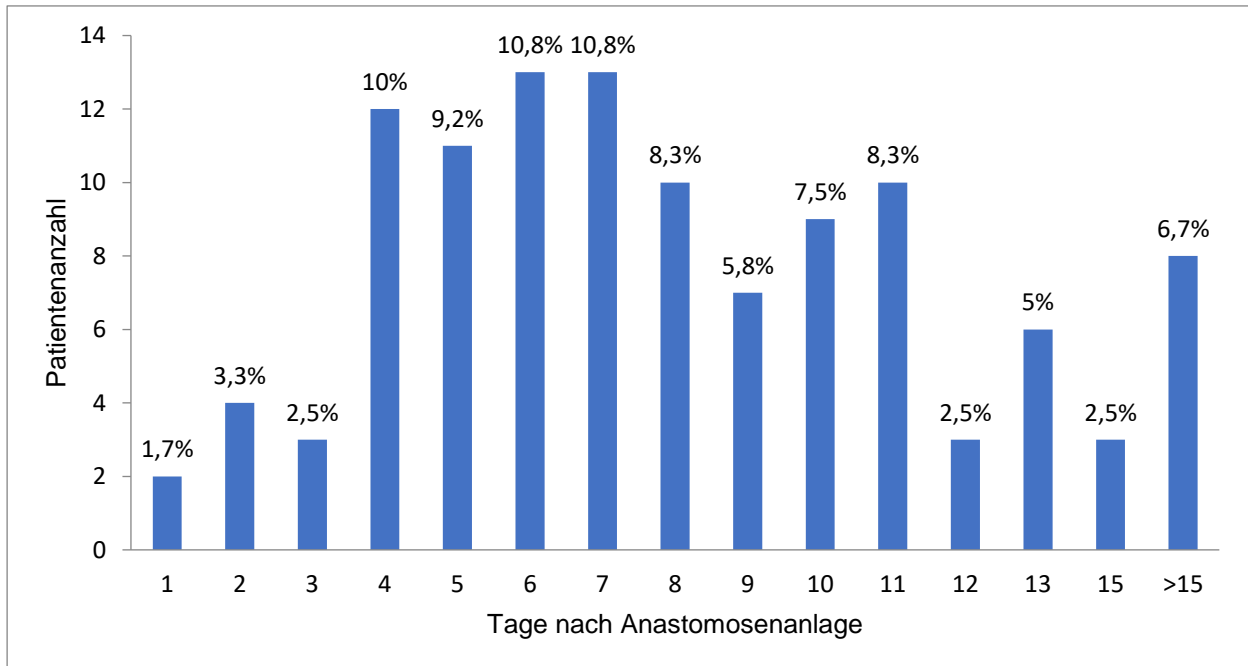
AI: Anastomoseninsuffizienz, oberer GI-Trakt: oberer Gastrointestinaltrakt bis Treitz'sches Band, unterer GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt distal des Treitz'schen Bands

51 Frauen und 69 Männer erlitten in diesem Zeitraum eine Anastomoseninsuffizienz, das Alter betrug im Median 65 Jahre (IQR 57 / 74). Nach Krankenhausentlassung und Wiederaufnahme nach frühestens sechs Monaten aufgrund einer

Ergebnisse

Anastomoseninsuffizienz anderenorts wurden drei Patienten mehrfach in die Studie eingeschlossen. Eine Anastomoseninsuffizienz trat im Median sieben Tage nach Anastomosenanlage auf (IQR 5 / 11) Tagen (siehe Abbildung 4). Die Spannweite lag bei 73. In sechs Fällen war die primäre Anlage der Anastomose aufgrund fehlender Daten bei extern durchgeführter OP unbekannt.

Abbildung 4: Zeitliches Auftreten der Anastomoseninsuffizienz



Auftreten der Anastomoseninsuffizienz in Tagen nach Anlage der Anastomose. Prozentangaben auf gesamte Patientengruppe n=120 bezogen.

Eine Übersicht über die Patientencharakteristik und die nach Leitlinien empfohlene durchgeführte Diagnostik wird in Tabelle 2 und 3 dargestellt.

Tabelle 2: Beschreibung der Patientengruppe und Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven Candidiasis

Patientencharakteristik			
Patientenanzahl	n=120		
Alter (Median in Jahren)	65		
Geschlecht männlich, n (%)	69 (57,5)		
Aufenthalt ITS (Median in Tagen)	5		
erneute Aufnahme ¹ , n (%)	24 (20)		
Liegedauer bei erneuter Aufnahme, (Median in Tagen)	4		
Tage bis erneuter Aufnahme ² (Median)	3		
Revisionseingriff ³ , n (%)	53 (44,2)		
Erkrankungsschwere:	ZP 1	ZP 2	ZP 3
Patientenanzahl	n=120	n=48	n=35
Vasokonstriktoren-Einsatz ⁴ , n (%)	76 (63,3)	18 (37,5)	9 (25,7)
SOFA (Mittelwert)	5,64	5,96	6,42
APACHE II (Mittelwert)	15,97	18,61	21,1
SAPS II(Mittelwert)	39,6	42,96	46,68
TISS (Mittelwert)	31,87	36,3	35,77
CAM ICU positiv, n (%)	9 (7,5)	6 (5)	7 (5,8)
Risikofaktoren⁵:			
parenterale Ernährung, n (%)	78 (65)		
ZVK, n (%)	102 (85)		
Dialyse, n (%)	13 (10,8)		
Steroide, n (%)	6 (5)		
Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko ⁶ , n (%)	55 (45,8)		
Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz:			
oberer GI-Trakt ⁷ , n (%)	38 (31,7)		
unterer GI-Trakt, n (%)	82 (68,3)		
Therapie:			
Antimykotische Therapie ⁸ , n (%)	64 (53,3)		
Therapiebeginn innerhalb 48h ⁹ , n (%)	53 (44,2)		
Therapiedauer (Median in Tagen)	6,5		

¹erneute Aufnahme auf ITS nach Entlassung (jede Wiederaufnahme, unabhängig vom Zeitpunkt), ²Zeitintervall zwischen Entlassung von ITS bis zur Wiederaufnahme in Tagen, ³erneuter Eingriff nach initialer OP im Rahmen der AI, ⁴der Einsatz von Vasokonstriktoren erfüllt nach der S3- Sepsis- Leitlinie die Kriterien eines septischen Schocks, ⁵Risikofaktoren für das Entstehen einer invasiven Candidiasis, ⁶Vorerkrankungen, die ein erhöhtes Risiko einer invasiven Candidiasis darstellen, ⁷oberer GI-Trakt bis Treitz-Band, ⁸Antimykotische Therapie bis zur Entlassung von ITS, ⁹Therapie innerhalb von 48 Stunden nach Studieneinschluss

Abkürzungen: AI: Anastomoseninsuffizienz, APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt, ITS: Intensivstation, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, SOFA: Sepsis-related organ failure assessment score, TISS: Therapeutic Intervention Scoring System, ZP 1: Zeitpunkt 1 (≙Studieneinschluss), ZP 2: 7 Tage nach Studieneinschluss, ZP 3: 14 Tage nach Studieneinschluss, ZVK: zentraler Venenkatheter

Tabelle 3: Durchgeführte Diagnostik nach Leitlinienempfehlung

Diagnostik	
Patientenanzahl	n = 120
Durchgeführte OP ¹ , n (%)	110 (91,7)
Histopathologische Probe	
entnommene PE, n (%)	91 (75,8)
Candida-positive PE, n (%)	12 (10)
Candida-positive PE zum ZP 1, n (%)	5 (4,17)
Intraabdomineller Abstrich	
entnommener MIBI-Abstrich, n (%)	101 (84,2)
Candida-positiver MIBI-Abstrich, n (%)	38 (31,7)
Candida-positiver MIBI-Abstrich zum ZP 1, n (%)	30 (25)
Blutkultur	
Blutkulturentnahme, n (%)	82 (68,3)
BK +/-24h zur AI entnommen, n (%)	58 (48,3)
Anzahl Candida-positiver BK, n (%)	1 (0,8)
bakterieller Erregernachweis ² , n (%)	95 (79,2)

¹durchgeführte OP während des Studienzeitraums im Rahmen der AI, ²Nachweis von Bakterien im intraabdominellen Abstrich

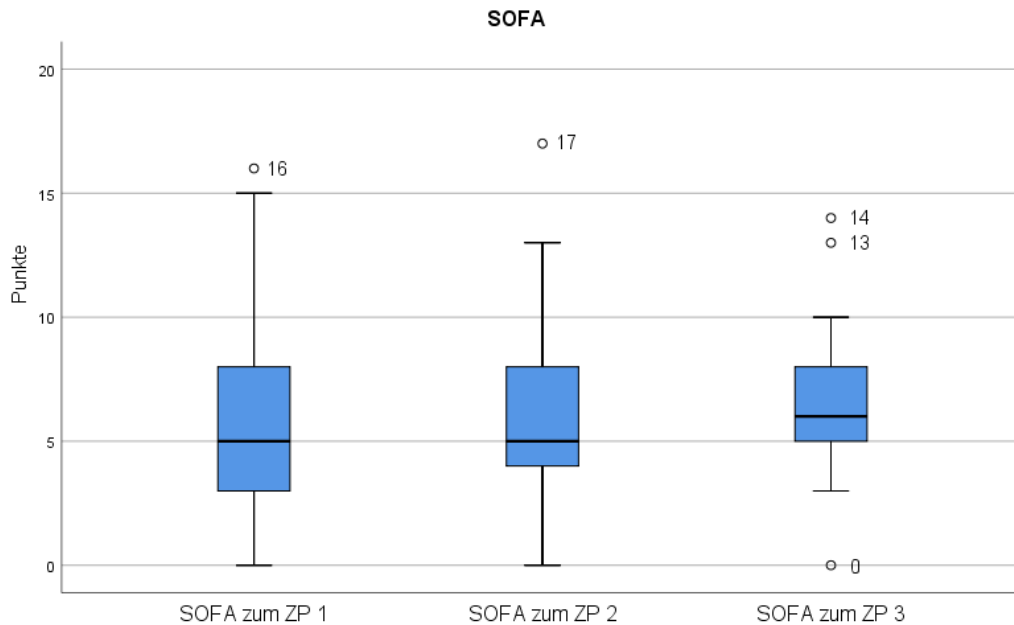
Abkürzungen: AI: Anastomoseninsuffizienz, BK: Blutkultur, MIBI-Abstrich: intraabdomineller Abstrich für mikrobiologische Diagnostik, OP: Operation, PE: histopathologische Probeentnahme, ZP 1: Zeitpunkt 1 (≙Studieneinschluss)

3.1.1 Erkrankungsschwere

Bei Studieneinschluss wiesen 76 Patienten einen instabilen Kreislauf auf und wurden mit Noradrenalin behandelt. Zwölf Patienten entwickelten ein akutes Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Der SOFA-Score betrug im Mittel 5,6 (SD 3,8). Der APACHE II-Score betrug bei Studieneinschluss im Mittel 16 Punkte (SD 7,7) der SAPS II-Score im Mittel 39,6 Punkte (SD 17). Bei 7,5 % der Patienten wurde bei Studieneinschluss ein Delir festgestellt. Der Pflegeaufwand mittels TISS betrug im Mittel 31,9 Punkte (SD 9,4). Die Erkrankungsschwere nahm während des Beobachtungszeitraums, wie in Abbildung 5 dargestellt, zu.

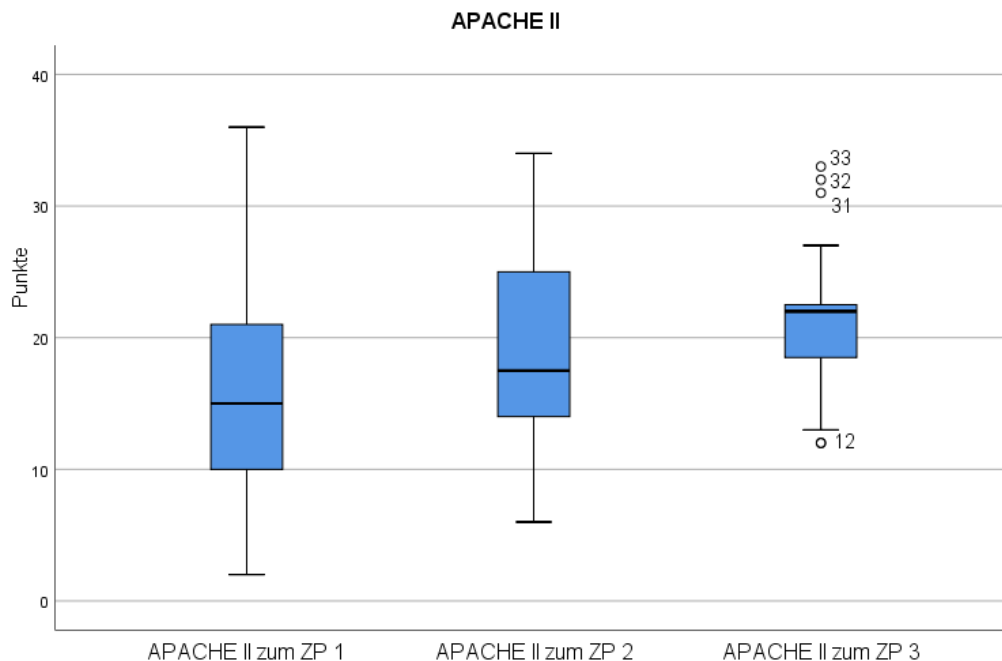
Ergebnisse

Abbildung 5: Krankheitsschwere im Verlauf mittels Scores zum ZP 1, ZP 2 und ZP 3



Median und Interquartilsabstand: ZP 1: SOFA 5 (3/8), ZP 2: SOFA 5 (4/8), ZP 3: SOFA 6 (5/8)

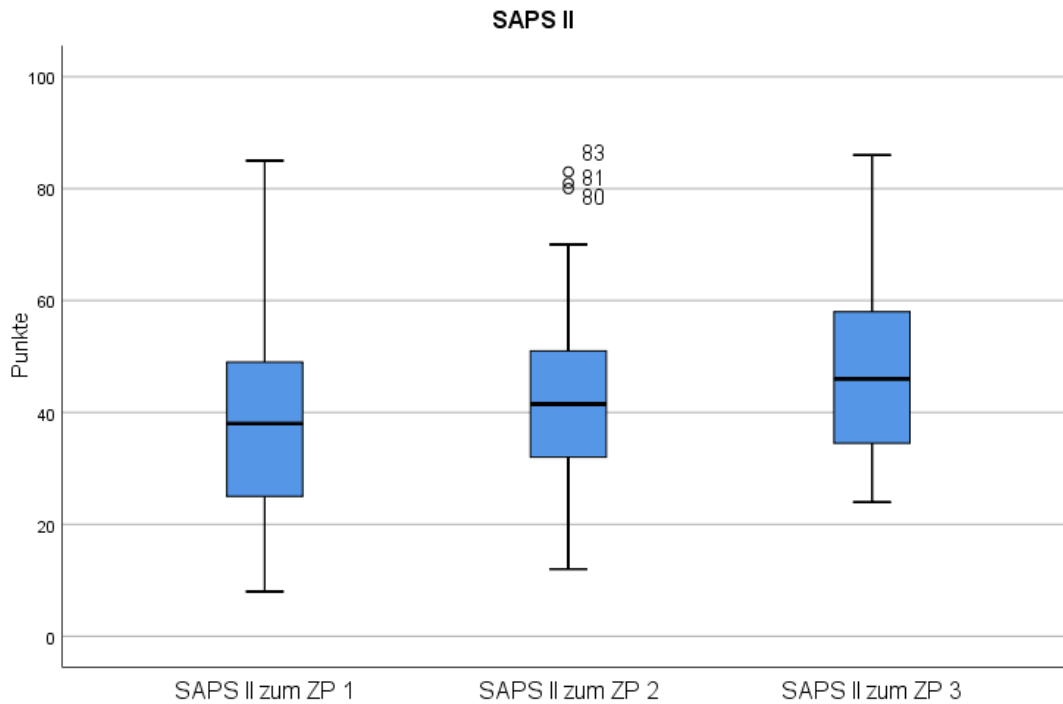
Abkürzungen: SOFA: Sepsis-related organ failure assessment score, ein Score zur Beurteilung des Organversagens bei Sepsis. ZP 1: Zeitpunkt 1 ($\hat{=}$ Studieneinschluss), ZP 2: 7 Tage nach Studieneinschluss, ZP 3: 14 Tage nach Studieneinschluss.



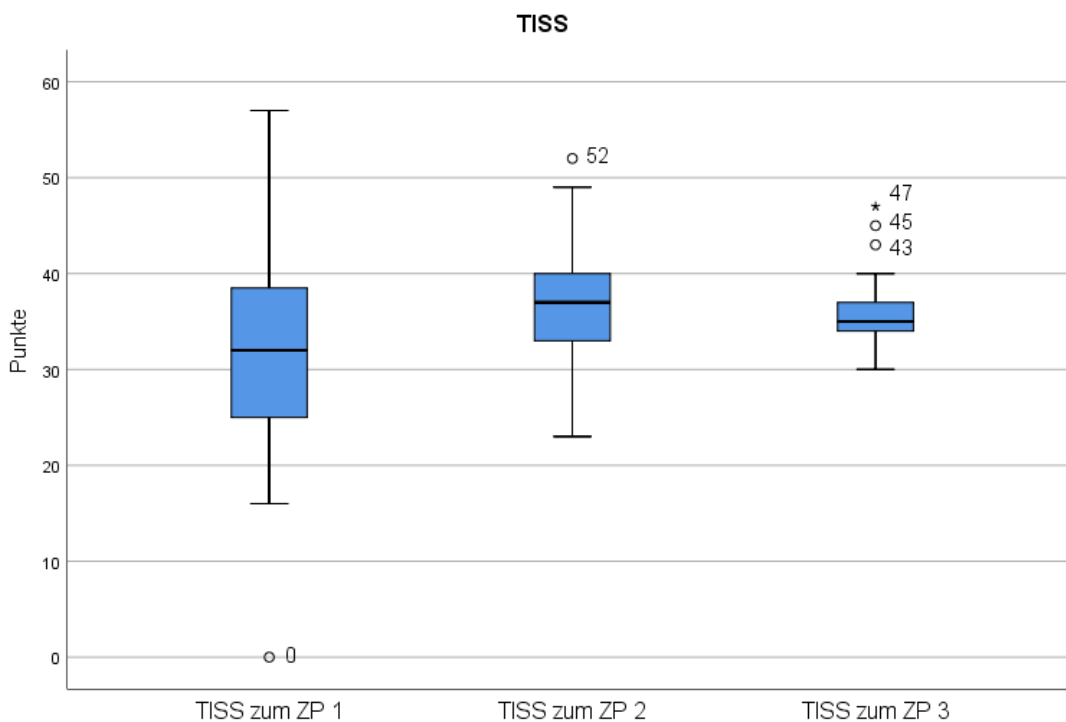
Median und Interquartilsabstand: ZP 1: APACHE II 15 (10/21), ZP 2: APACHE II 17,5 (13,75/25), ZP 3: APACHE II 22 (18/23)

Abkürzungen: APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, allgemeines Maß für die Erkrankungsschwere und die Überlebenschancen von Intensivpatienten. ZP 1: Zeitpunkt 1 ($\hat{=}$ Studieneinschluss), ZP 2: 7 Tage nach Studieneinschluss, ZP 3: 14 Tage nach Studieneinschluss.

Ergebnisse



Median und Interquartilsabstand: ZP 1: SAPS II 38 (25/49,5), ZP 2: SAPS II 41,5 (31,5/51), ZP 3: SAPS II 46 (34/59)
 Abkürzungen: SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, Score zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes von Patienten und zur Abschätzung der Krankenhausmortalität. ZP 1: Zeitpunkt 1 ($\hat{=}$ Studieneinschluss), ZP 2: 7 Tage nach Studieneinschluss, ZP 3: 14 Tage nach Studieneinschluss



Median und Interquartilsabstand: ZP 1: TISS 32 (25/39), ZP 2: TISS 37 (33/40), ZP 3: TISS 35 (34/37)
 Abkürzungen: TISS: Therapeutic Intervention Scoring System, System zur Abschätzung des Therapie- und Pflegeaufwandes auf Intensivstationen. ZP 1: Zeitpunkt 1 ($\hat{=}$ Studieneinschluss), ZP 2: 7 Tage nach Studieneinschluss, ZP 3: 14 Tage nach Studieneinschluss

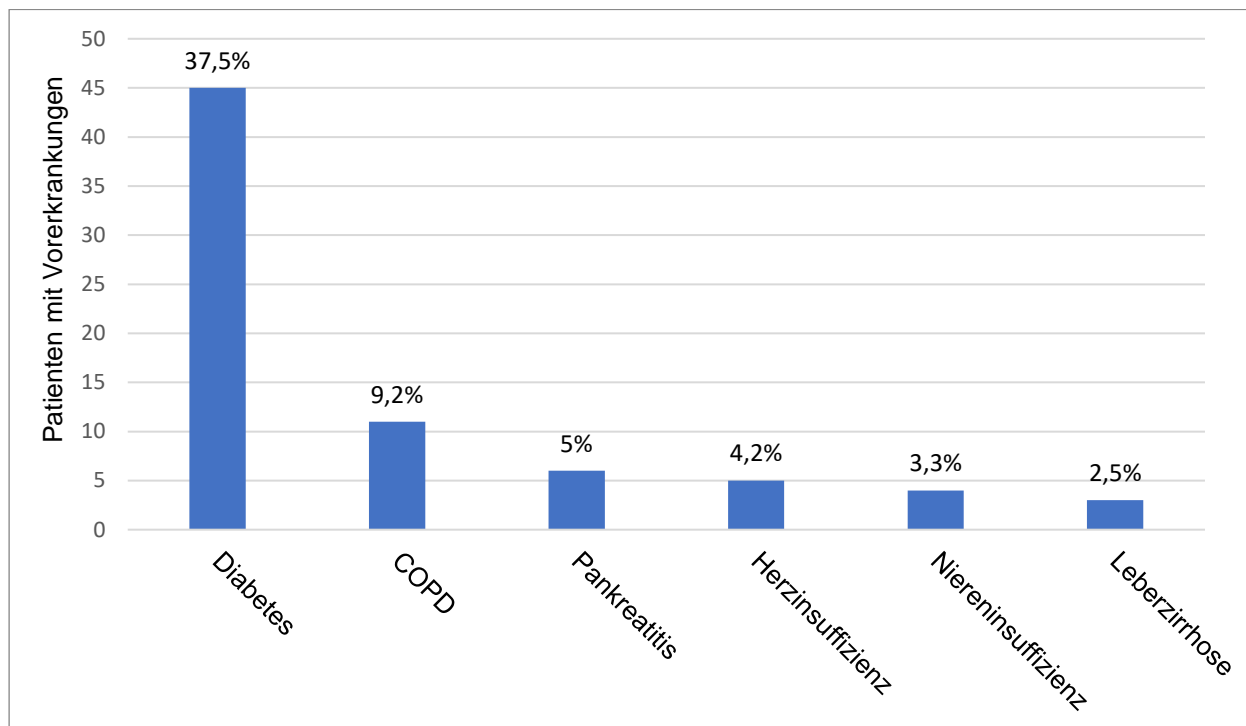
3.1.2 Sterblichkeit

Die 30-Tagesmortalität betrug 0,83 %. Es ist lediglich ein Patient innerhalb von 30 Tagen verstorben. Während des gesamten Krankenhausaufenthaltes sind 3 Patienten verstorben, die Krankenhausmortalität betrug 2,5 %. Bei einem dieser Patienten wurden histopathologisch Pilze nachgewiesen, somit liegt die Mortalitätsrate in dieser Gruppe bei 8,3 % (1/12). Bei allen drei Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes verstorben sind, wurden im mikrobiologischen Abstrich Candida kultiviert. Die Mortalitätsrate in dieser Gruppe lag bei 7,9 % (3/38) und war signifikant höher als bei Patienten ohne Candida-Nachweis im Abstrich ($p=0,03$).

3.1.3 Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven Candidiasis

Eine parenterale Ernährung erfolgte bei 78 Patienten, die im Median fünf Tage (IQR 2 / 17,25) durchgeführt wurde. 85 % der Patienten waren während ihres Intensivaufenthaltes mit einem ZVK versorgt. Die mediane Liegedauer der ZVK betrug sechs Tage (IQR 3 / 21,5). Bei 13 Patienten war eine Dialyse erforderlich. Ein Patient war aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz vorbestehend dialysepflichtig, bei zwölf Patienten trat im Rahmen der Erkrankung eine akute Niereninsuffizienz mit Nierenersatztherapie auf. Es zeigte sich in den statistischen Berechnungen kein Unterschied hinsichtlich der Signifikanz, ob nur die Patienten mit akuter Dialysepflicht oder die gesamte Gruppe betrachtet wurde. Eine Steroidtherapie mit Prednisolon $> 7,5$ mg/d wurde in sechs Fällen durchgeführt. 55 Patienten waren von mindestens einer Vorerkrankung betroffen, die ein erhöhtes Risiko einer invasiven Candidiasis darstellen. Diabetes Mellitus (45 Patienten) war gefolgt von COPD (elf Patienten) die häufigste Vorerkrankung. Die Verteilung der Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko einer invasiven Candidiasis verbunden sind, ist in Abbildung 6 dargestellt. Zusammengefasst war bei 109 der 120 Patienten (90,8 %) mindestens ein Risikofaktor für den Erwerb einer invasiven Candidiasis vorhanden.

Abbildung 6: Vorerkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko einer invasiven Candidiasis verbunden sind (1, 16, 25, 34)



Gesamte Patientenzahl n = 120, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

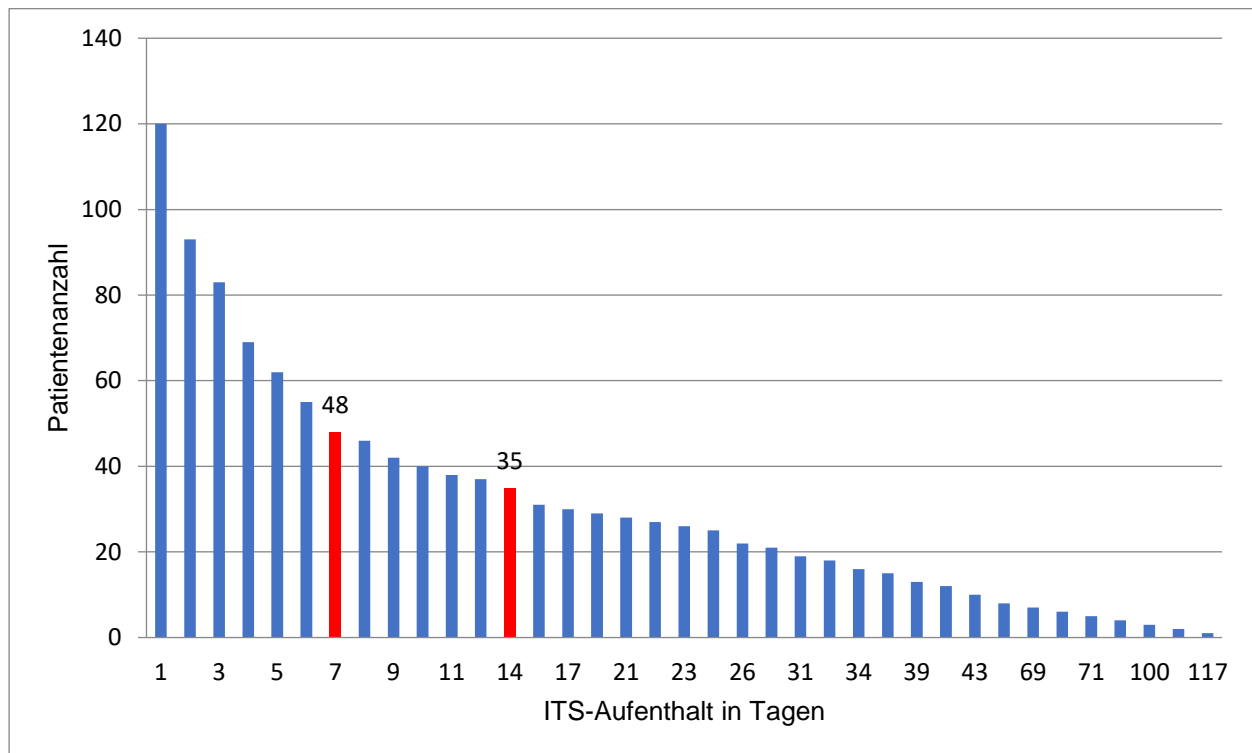
3.1.4 Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz

68,3 % der Anastomoseninsuffizienzen traten im unteren GI-Trakt distal des Treitz'schen Bandes auf. 31,7 % der Insuffizienzen lagen im oberen GI-Trakt. Insuffizienzen am oberen GI-Trakt traten am häufigsten nach Ösophagusresektion auf (n=17), gefolgt von Insuffizienzen am Duodenum (n=9). Insuffizienzen am Magen, nach Pyloroplastik oder Magenresektion lagen in fünf Fällen vor, biliodigestive Anastomosen waren in vier Fällen auffällig und in zwei Fällen nach Pankreatikostomie. Am unteren GI-Trakt waren die Insuffizienzen am Kolon (n=57) häufiger als am Duodenum (n=25).

3.1.5 Intensivaufenthalt

Der mittlere Aufenthalt auf der Intensivstation bis zur Entlassung auf die Normalstation lag bei fünf Tagen im Median (IQR 3 / 16,75), im Mittel bei 14 Tagen. Die Verweildauer lag zwischen einem und 117 Tagen. Am siebten Tag nach Studieneinschluss lagen noch 48, am 14. Tag noch 35 Patienten auf der Intensivstation (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen



Gesamte Patientenzahl n=120, ITS: Intensivstation

In 24 Fällen (20 %) erfolgte nach erster Entlassung auf die Normalstation eine erneute Aufnahme auf die Intensivstation. Die Wiederaufnahme erfolgte im Median nach drei Tagen, die Liegedauer bei erster Wiederaufnahme betrug dann 3,5 Tage. Vier Patienten wurden nach erneuter Entlassung abermals auf die Intensivstation aufgenommen, ein einziger Patient wurde noch zwei weitere Male wiederaufgenommen.

3.1.6 Therapie

Bei 53,3 % der Patienten wurde eine antimykotische Therapie bis zur Entlassung von der Intensivstation durchgeführt. Die Therapiedauer während des Aufenthaltes auf der Intensivstation lag im Median bei 6,5 Tagen (IQR 2 / 18,25). Bei 82,8 % dieser Patienten (n=53) wurde die Therapie bereits innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Anastomoseninsuffizienz begonnen. Vier Patienten erhielten erst bei Wiederaufnahme auf die Intensivstation eine antimykotische Therapie.

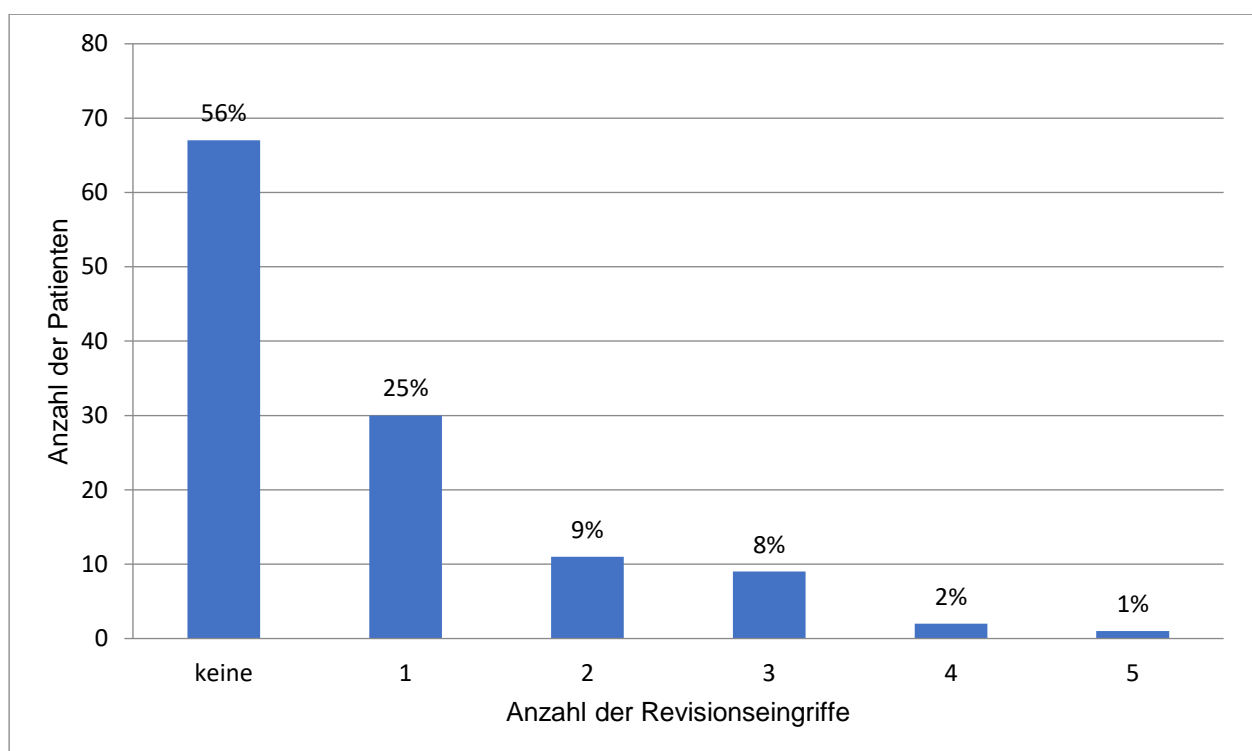
3.1.7 Revisionen

Im Rahmen der Diagnosestellung der Anastomoseninsuffizienz wurde bei 106 von 120 Patienten eine Indikation zur operativen Versorgung der Anastomoseninsuffizienz gestellt

Ergebnisse

(88,3 % Prozent). Vier von 120 Patienten wurden ausschließlich konservativ therapiert, bei zehn zunächst konservativ behandelten Patienten erfolgte im weiteren Verlaufe eine operative Therapie. Im Verlauf war nach initialer Versorgung der Anastomoseninsuffizienz bei insgesamt 53 Patienten ein weiterer operativer Eingriff im Sinne einer Revisions-OP erforderlich. In 30 Fällen war nur eine Revision erfolgt, bei 19 % der Patienten war mehr als eine Operation erforderlich (siehe Abbildung 8). Die durchschnittliche Anzahl an Revisionen pro Patient betrug 0,77.

Abbildung 8: Anzahl der Revisionseingriffe nach initialer Versorgung der Anastomoseninsuffizienz im Verlauf

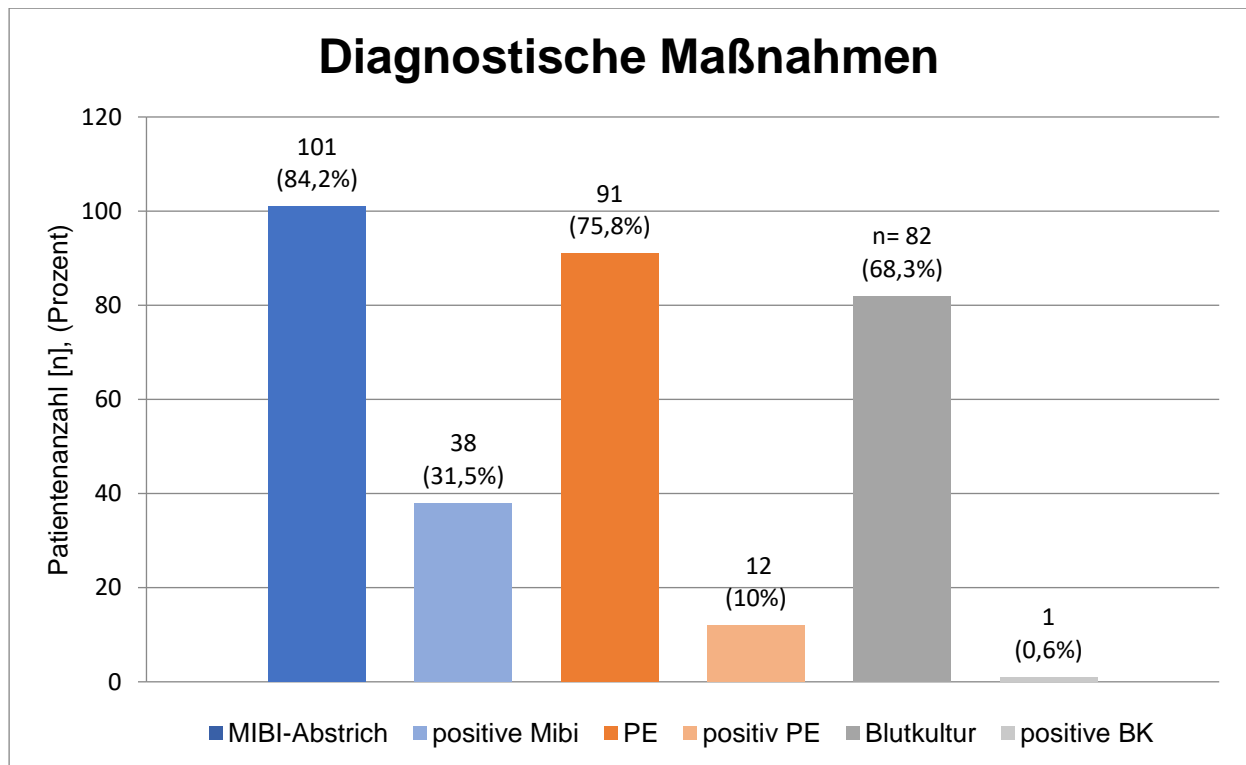


Gesamte Patientenzahl n = 120, AI: Anastomoseninsuffizienz

3.2 Diagnostik

In der Summe wurden bei 42 Patienten der 120 Patienten (35 %) *Candida* spp. nachgewiesen, entweder in einem mikrobiologischen Abstrich und / oder in einer histopathologischen Probe. Abbildung 9 zeigt die durchgeführte Diagnostik in der Übersicht.

Abbildung 9: Durchführung der diagnostischen Maßnahmen



Gesamtzahl der Patienten n = 120. „positiv“ im Sinne eines positiven *Candida*-Nachweis

Abkürzungen: BK: Blutkultur, MIBI-Abstrich: intraabdomineller Abstrich für mikrobiologische Diagnostik, PE: histopathologische Probeentnahme intraoperativ

Eine leitliniengerechte Diagnostik, also sowohl die Abnahme von Blutkulturen als auch eines intraabdominellen Präparates, lag bei 69 Patienten hinsichtlich abdomineller Abstriche und bei 60 Patienten hinsichtlich histopathologischer Gewebeproben vor. Werden nur die Patienten berücksichtigt, bei denen eine invasive Diagnostik durchgeführt wurde, wurde eine leitliniengerechte Diagnostik mittels Blutkultur und abdominellem Abstrich in 62,7 % und anhand Blutkultur und histopathologischem Abstrich in 55 % der Fälle durchgeführt.

3.2.1 Mikrobiologische Befunde

3.2.1.1 Blutkulturen

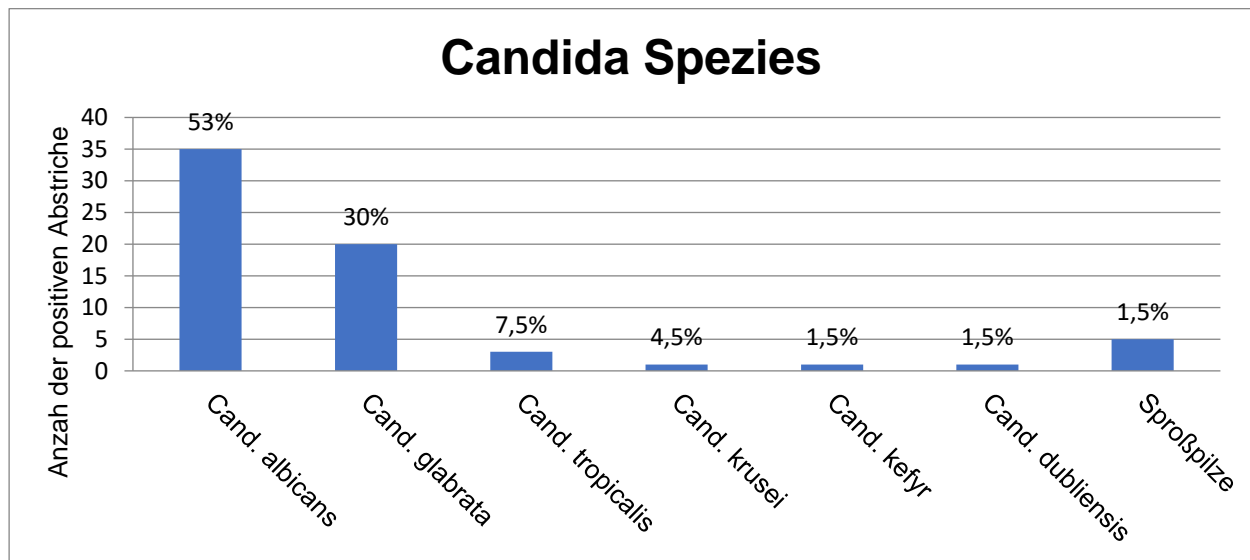
Bei 82 Patienten (68,3 %) erfolgte eine Blutkulturentnahme. Im Median wurden pro Patient zwei Blutkulturpärchen abgenommen (IQR 0 / 5,75). Der überwiegende Teil der Blutkulturen (bei 58 Patienten, 48,3 %) wurde am Tag der Diagnose der Anastomoseninsuffizienz abgenommen. In fünf Fällen wurde im Rahmen einer Folge-OP eine Blutkultur abgenommen, bei 19 Patienten (15,8 %) erfolgte die Blutkulturabnahme unabhängig von einer Operation nach klinischem Befund. Während des gesamten Beobachtungszeitraums von 30 Tagen nach Auftreten der Anastomoseninsuffizienz lag bei einem Patienten eine positive Blutkultur mit Pilznachweisen vor. In diesem Fall erfolgte der Nachweis von *Cand. krusei* in der Blutkultur 27 Tage nach Auftreten der Anastomoseninsuffizienz. Weitere sieben Folgekulturen blieben ohne Nachweis eines Pilzes. Im intraabdominellen Abstrich und der intraoperativ gewonnenen Biopsie wurde kein Pilz nachgewiesen.

3.2.1.2 Abdominelle Abstriche

Bei 110 Patienten bestand im Rahmen einer OP bei Diagnose der Anastomoseninsuffizienz oder im weiteren Verlauf im Zuge eines Revisionseingriffes die Möglichkeit einen abdominellen Abstrich zu gewinnen. Bei 91 dieser 110 Patienten (91,8 %) wurde ein Abstrich zur mikrobiologischen Untersuchung entnommen. Insgesamt wurden 168 Abstriche zur mikrobiologischen Untersuchung bei diesen 91 Patienten eingeschickt.

In 52 Abstrichen bei 38 Patienten wurden *Candida* spp. bzw. Sproßpilze ohne eine nähere Differenzierung nachgewiesen. Somit waren 31,7 % der Patientengruppe *Candida*-positiv. In den 52 Abstrichen lagen aufgrund von Mehrfachbesiedlung 66 *Candida*- bzw. Sprosspilze- Isolate vor. Die Mehrzahl der Pilznachweise (53 %) wurde als *Cand. albicans* spezifiziert. Non-*Candida albicans*-Isolate lagen in 26 (39,4 %) Proben vor. In der Non-*Albicans*-Gruppe wurde *Candida glabrata* in 20 Proben nachgewiesen. In fünf Isolaten wurden Sprosspilze identifiziert, die nicht genauer differenziert wurden. Andere Pilze außer *Candida* spp. wurden nicht nachgewiesen (siehe Abbildung 10).

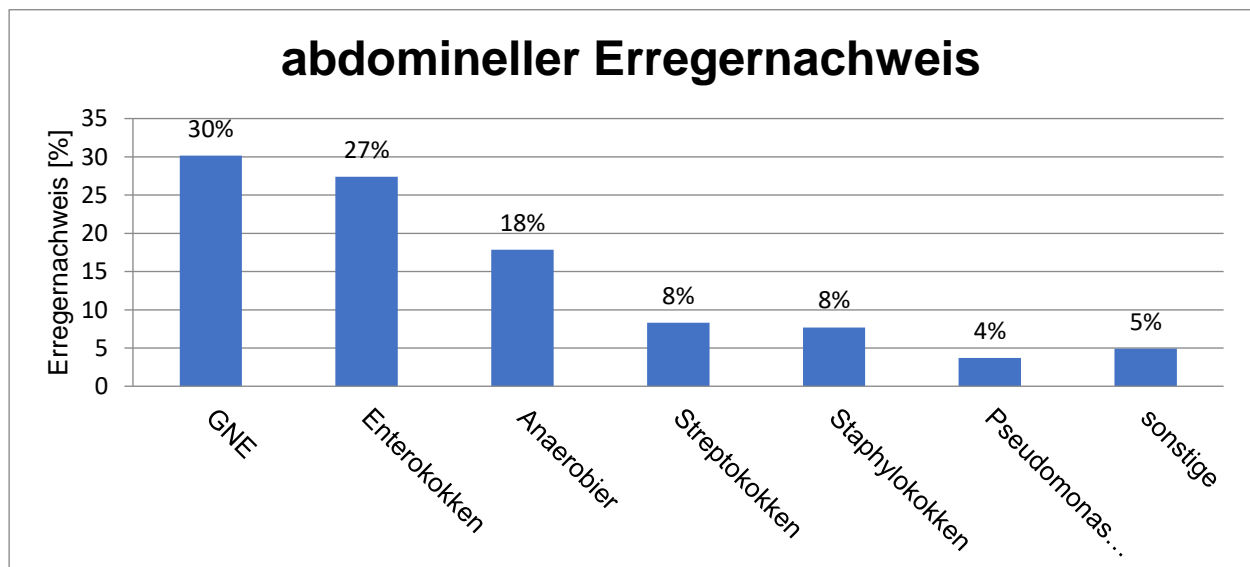
Abbildung 10: Verteilung der nachgewiesenen *Cand. spp.* -Isolate



Die Prozentangaben beziehen sich auf die Summe der Candida-Isolate (n=66). Sprosspilze wurden nicht näher differenziert.

Bei 95 Patienten wurden intraabdominell Bakterien nachgewiesen. Am häufigsten wurden *Escherichia coli* (41,7 % der Patienten), *Enterokokkus faecium* (32,5 %) und *Enterokokkus faecalis* (31,6 %) isoliert. *Staphylokokkus aureus* wurde lediglich bei fünf Patienten intraabdominell nachgewiesen (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Verteilung der abdominell nachgewiesenen Bakterien



Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der bakteriellen Isolate n=325. *Staph. aureus* gruppiert unter Staphylokokken. Jeder Erreger wurde pro Fall nur einmal gezählt. GNE: Gram negative Enterobakterien.

Bei 60 Patienten wurden in intraabdominellen Abstrichen lediglich Bakterien isoliert, bei 35 Patienten wurden sowohl Bakterien als auch Pilze und bei 3 Patienten wurden

Ergebnisse

ausschließlich Candida- Isolate nachgewiesen. 92 % der Patienten mit positivem Pilz-Nachweis waren gleichzeitig mit Bakterien besiedelt.

Bei Studieneinschluss lag bei 28,3 % der Patienten bereits ein Pilz-positiver mikrobiologischer Abstrich vor. Bei zunehmender Anzahl der Revisions-OPs lag keine Zunahme der Pilz-positiven Abstriche vor (siehe Tabelle 4). Im Mittel wurde 9,7 Tage nach Anlage der Anastomose Cand. spp. in intraabdominellen Abstrichen nachgewiesen.

Tabelle 4: Intraoperativ gewonnene Abstriche in Abhängigkeit des Revisionseingriffs

	OP ZP 1	1. Rev.	2. Rev.	3. Rev.	4. Rev.	5. Rev.
Patientenanzahl	n=106	n=53	n=23	n=12	n=3	n=1
Patienten mit entnommenem MIBI- Abstrich, n (%)	93 (87,7)	43 (81,1)	17 (73,9)	11 (91,7)	3 (100)	1 (100)
Candida-positive Abstriche, n (%)	30 (28,3)	16 (30,2)	6 (26,09)	3 (25)	0	0

MIBI: intraabdomineller Abstrich für mikrobiologische Diagnostik Rev: Revisions-OP, ZP: Zeitpunkt

3.2.2 Histopathologische Befunde

Bei 91 Patienten wurden in der Summe 139 histopathologische Proben entnommen. In vier von 120 Fällen wurden während einer OP mehr als eine Probe entnommen und zur weiteren Diagnostik in die Pathologie gesandt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Probenentnahmen zur histopathologischen Untersuchung bei Studieneinschluss und im Verlauf

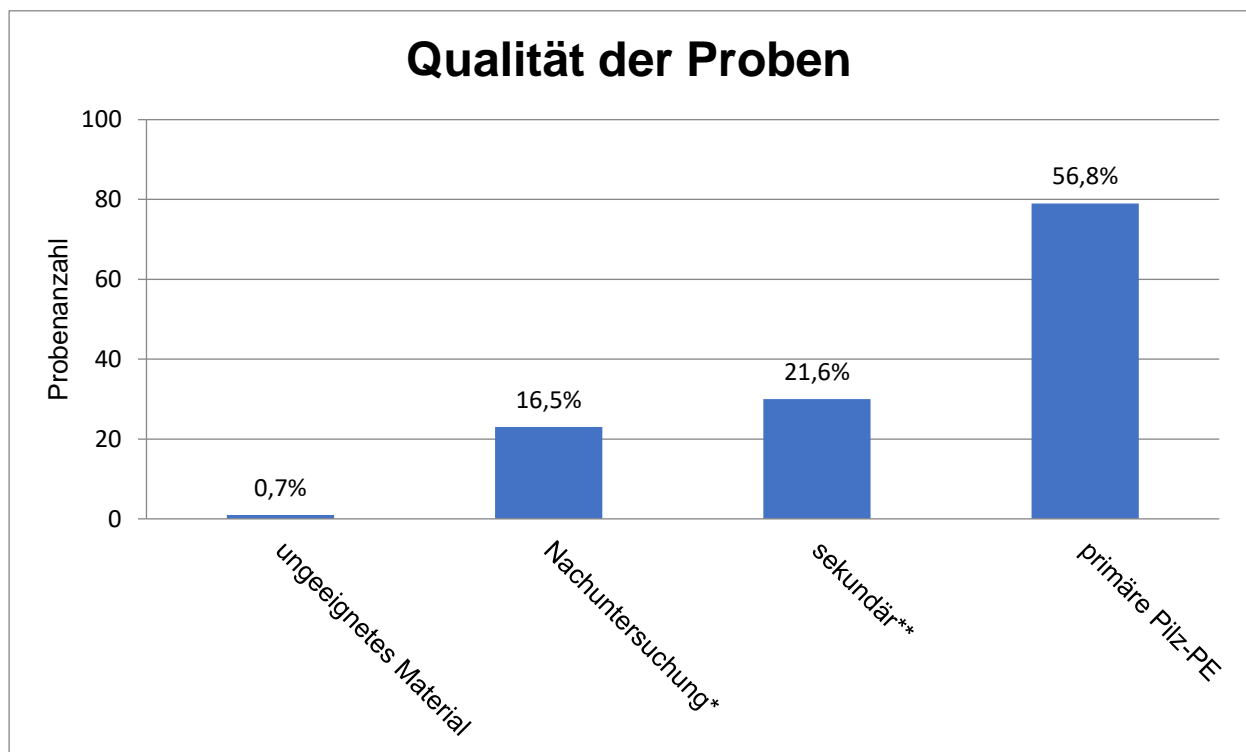
	OP ZP 1	1. Rev.	2. Rev.	3. Rev.	4. Rev.	5. Rev.
Patientenanzahl	n=106	n=53	n=23	n=12	n=3	n=1
keine Probe entnommen, n (%)	33 (31,1)	17 (32,1)	9 (39,1)	5 (41,7)	1 (33,3)	0
ungeeignetes Material, n (%)	1 (0,9)	0	0	0	0	0
Nachuntersuchung ¹ , n (%)	18 (17)	4 (7,5)	0	0	1 (33,3)	0
sekundär ² , n (%)	17 (16)	11 (21)	1 (4,3)	1 (8,3)	0	
primäre Pilz-PE, n (%)	37 (34,9)	21 (40)	13 (56,5)	6 (50)	1 (33,3)	1 (100)

n=Anzahl der Patienten mit durchgeführter OP. Mehrfachentnahmen während einer Operation wurden als eine Probenentnahme gewertet. AI: Anastomoseninsuffizienz. Rev: Revisionseingriff nach initialer Versorgung der AI. Abkürzungen: PE: Probeentnahme, ¹ Nachuntersuchung im Rahmen der Studie durch Pathologen, ² Befundung sekundär durch Pathologen ohne explizite Anforderung seitens der Chirurgie hinsichtlich einer Pilzbesiedlung

Ergebnisse

Von allen Einsendungen, die bei Operationen im Zusammenhang mit einer Anastomoseninsuffizienz abgenommen wurden, wurde in 56,8 % der Proben (n=79) explizit die histopathologische Diagnostik hinsichtlich einer Pilz-Besiedlung durch die Pathologie angefordert. Insgesamt wurde während des Beobachtungszeitraums in 78,7% der eingesandten Proben (109 Proben, zusammengenommen sind sekundäre und primäre Pilz-PE) eine Aussage über eine Pilz-Besiedlung getroffen. 23 Proben wurden im Rahmen der Studie durch einen Pathologen nachuntersucht. In keiner dieser Proben wurde im Nachgang ein bislang nicht diagnostizierter Pilz-Befall befundet. Abbildung 12 stellt dar, wie hoch der Anteil der Pilz-PEs an allen eingesandten Proben war.

Abbildung 12: Probenanforderung des Operateurs bzgl. Histopathologie



* Nachuntersuchung aus vorhandenem Material durch Pathologen im Rahmen der Studie

** Befundung sekundär durch Pathologen ohne explizite Anforderung einer Pilzdiagnostik

Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der abgenommenen histopathologischen Proben n=139

In 15 Proben konnten Pilze nachgewiesen werden. Diese Proben entfielen auf 12 Patienten. Somit wurde bei 10 % der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz mikroskopisch in abdominellen Biopsien Pilze nachgewiesen.

Im Median erfolgte elf Tage nach der Anastomosenanlage und 1,5 Tage nach Auftreten der Anastomoseninsuffizienz der positive Pilz-Nachweis. In fünf Fällen wurde bereits zum Zeitpunkt der Anastomoseninsuffizienz *Cand. spp.* histopathologisch nachgewiesen. Bei

drei Patienten gelang ein Pilz-Nachweis bei der ersten, in zwei Fällen im entnommenen Material während der zweiten operativen Revision. Bei zwei Patienten konnte bei bereits positivem Pilznachweis die Anastomoseninsuffizienz erst in einer folgenden OP gesichert werden. Eine weitere Speziesdifferenzierung erfolgte seitens der Pathologie nicht. Im Bildanhang finden sich Beispielbilder aus der histologischen Aufarbeitung bei Pilz-Infektion nach Anastomoseninsuffizienz.

3.3 Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Candida-Nachweis im histopathologischen Untersuchungsmaterial

Bei zwölf Patienten konnte in intraoperativ gewonnenen Proben mikroskopisch *Candida* spp. nachgewiesen werden. Diese Patienten hatten häufiger eine Insuffizienz im oberen GI- Trakt, wurden signifikant häufiger mit Antimykotika behandelt und es wurden signifikant häufiger Pilze im intraoperativen Abstrich nachgewiesen. Die Therapie war bei acht Patienten bei Eintreffen des positiven histopathologischen Befundes bereits initiiert, in einem Fall wurde sie bei Erhalt des Befundes begonnen. Bei einem Patienten wurde die Therapie mit einer Verzögerung von fünf, bei einem weiteren von sieben Tagen eingeleitet. Bezüglich der Risikofaktoren oder der Rate der durchgeführten Diagnostik unterschieden sich diese Patienten nicht. Patienten mit einem Nachweis von Pilzen in der histopathologischen Untersuchung wurden häufiger operativ revidiert, aber es bestand kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 6).

Bezüglich der Erkrankungsschwere mittels Scoring, der Rate des septischen Schocks und des Pflegeaufwands bestand zwischen den Patienten mit und ohne positiven Nachweis von Pilzen in der histopathologischen Untersuchung kein signifikanter Unterschied im Verlauf an Tag 7 und Tag 14 nach Studieneinschluss. (Siehe Tabelle 7).

Tabelle 6: Vergleich der Patienten mit und ohne Nachweis von Candida spp. in der histopathologischen Probe bezüglich Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Therapie mit Antimykotika und durchgeführter Diagnostik

	Patienten mit positiver Pilz-PE	Patienten mit negativer Pilz-PE	
Patientenanzahl	n=12	n=108	p
Alter (Jahren)	66,5	65	0,847
Geschlecht männlich, n (%)	5 (41,7)	64 (59,3)	0,242
Aufenthalt ITS (Median in Tagen)	10	4,5	0,324
erneute Aufnahme ¹ , n (%)	3 (25)	21 (19,4)	0,705
Revisionseingriff ² , n (%)	8 (66,7)	45 (41,7)	0,098
Risikofaktoren³:			
parenterale Ernährung, n (%)	9 (75)	69 (63,9)	0,538
ZVK, n (%)	12 (100)	90 (83,3)	0,209
Dialyse, n (%)	3 (25)	10 (9,3)	0,123
Steroide, n (%)	1 (8,3)	5 (4,6)	0,476
Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko ⁴ , n (%)	8 (66,7)	47 (43,5)	0,127
Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz:			
oberer GI-Trakt ⁵ , n (%)	7 (58,3)	31 (28,7)	0,05*
unterer GI-Trakt, n (%)	5 (41,7)	77 (71,3)	-
Diagnostik:			
entnommener MIBI-Abstrich, n (%)	10 (83,3)	91 (84,3)	1
Candida-positiver MIBI-Abstrich, n (%)	8 (66,7)	30 (27,8)	0,017*
Candida-positiver MIBI-Abstrich zum ZP 1, n (%)	6 (50)	24 (22,2)	0,071
Blutkulturentnahme, n (%)	9 (75)	73 (67,6)	0,75
BK +/- 24 h zur AI entnommen, n (%)	4 (33,3)	54 (50)	0,273
Anzahl Candida-positiver BK, n (%)	0	1 (0,9)	1
bakterieller Erregernachweis ⁶ , n (%)	10 (83,3)	85 (78,7)	1
Therapie mit Antimykotika:			
Antimykotische Therapie ⁷ , n (%)	11 (91,7)	55 (50,9)	0,007*
Therapiebeginn innerhalb 48 h ⁸ , n (%)	8 (66,7)	45 (41,7)	0,098
Therapiedauer (Median in Tagen)	9	6	0,36

¹erneute Aufnahme auf ITS nach Entlassung (jede Wiederaufnahme, unabhängig vom Zeitpunkt), ²erneuter Eingriff nach initialer OP im Rahmen der AI, ³Risikofaktoren für das Entstehen einer invasiven Candidiasis, ⁴Vorerkrankungen, die ein erhöhtes Risiko einer invasiven Candidiasis darstellen, ⁵oberer GI-Trakt bis Treitz-Band, ⁶Nachweis von Bakterien im intraabdominellen Abstrich, ⁷Antimykotische Therapie bis zur Entlassung von ITS, ⁸Therapie innerhalb von 48 h nach Studieneinschluss, * Signifikanzniveau $p \leq 0,05$, Signifikanztests: Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test nach Pearson, exakter Test nach Fisher, SPSS: IBM SPSS Statistics 25

Abkürzungen: AI: Anastomoseninsuffizienz, BK: Blutkultur, GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt, ITS: Intensivstation, MIBI-Abstrich: intraabdomineller Abstrich für mikrobiologische Diagnostik, OP: Operation, PE: histopathologische Probeentnahme, ZP 1: Zeitpunkt 1 ($\hat{=}$ Studieneinschluss), ZVK: zentraler Venenkatheter

Tabelle 7: Krankheitsschwere der Patienten mit Nachweis von Candida spp. in der histopathologischen Untersuchung im Verlauf.

Erkrankungsschwere	Patienten mit positiver Pilz-PE	Patienten mit negativer Pilz-PE	
ZP 1			
Patientenanzahl	n=12	n=108	p
SOFA (Mittelwert)	6,73	5,52	0,52
APACHE II (Mittelwert)	17	15,86	0,738
SAPS II (Mittelwert)	40,91	39,46	0,709
TISS (Mittelwert)	32,58	31,79	0,684
Vasokonstriktoren-Einsatz ¹ , n (%)	8 (66,7)	68 (63)	1
ZP 2			
Patientenanzahl	n=6	n=42	p
SOFA (Mittelwert)	6,67	5,85	0,622
APACHE II (Mittelwert)	18,17	18,68	0,987
SAPS II (Mittelwert)	45	42,65	0,513
TISS (Mittelwert)	34,83	36,53	0,667
Vasokonstriktoren-Einsatz ¹ , n (%)	2 (33,3)	16 (38,1)	1
ZP 3			
Patientenanzahl	n=6	n=29	p
SOFA (Mittelwert)	6,75	6,37	0,629
APACHE II (Mittelwert)	24,25	20,63	0,316
SAPS II (Mittelwert)	46	46,78	0,977
TISS (Mittelwert)	39,5	35,22	0,062
Vasokonstriktoren-Einsatz ¹ , n (%)	2 (33,3)	7 (24,1)	0,635

¹der Einsatz von Vasokonstriktoren erfüllt nach der S3- Sepsis- Leitlinie die Kriterien eines septischen Schocks, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$; Signifikanztest: Mann-Whitney-U-Test, SPSS: IBM SPSS Statistics 25

Abkürzungen: APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, SOFA: Sepsis-related organ failure assessment score, TISS: Therapeutic Intervention Scoring, System ZP 1: Zeitpunkt 1 (\cong Studieneinschluss), ZP 2: 7 Tage nach Studieneinschluss, ZP 3: 14 Tage nach Studieneinschluss

3.4 Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Candida-Nachweis im intraabdominellen Abstrich

Bei 38 von 120 Patienten (31,6 %) wurde im abdominellen Abstrich *Candida* spp. nachgewiesen (siehe Tabelle 8).

Patienten mit intraabdominellem *Candida*-Nachweis im mikrobiologischen Abstrich waren signifikant älter, häufiger Frauen, hatten häufiger positive intraabdominelle Pilznachweise in der Histopathologie und häufiger Bakterien intraabdominell. Sie wurden häufiger operativ revidiert, zeigten einen Trend zur höheren Erkrankungsschwere mittels Scoring bei Studieneinschluss, der sich im Verlauf auf der Intensivstation zum Zeitpunkt 2 und 3 nivellierte. Der Anteil der Patienten, die mit Vasokonstriktoren behandelt wurden, war bei Patienten mit bzw. ohne Nachweis von *Candida* spp. im intraabdominellen mikrobiologischen Abstrich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und 7 Tage danach nicht unterschiedlich. Nach 14 Tagen war der Anteil der Patienten, die mit Vasokonstriktoren behandelt wurden, in der Gruppe der Patienten ohne Nachweis von *Candida* spp. im abdominellen Abstrich höher im Vergleich zu den Patienten mit Nachweis von *Candida* im Abstrich (siehe Tabelle 9).

Tabelle 8: Vergleich der Patientengruppen mit Candida positivem und negativem mikrobiologischen Abstrich bzgl. Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Therapie mit Antimykotika und durchgeführter Diagnostik

	Patienten mit positivem Candida-Abstrich	Patienten mit negativem Candida-Abstrich	
Patientenanzahl	n=38	n=82	p
Alter (Jahren)	71	64	0,03*
Geschlecht männlich, n (%)	15 (39,5)	54 (65,9)	0,007*
Aufenthalt ITS (Median in Tagen)	7	4	0,109
erneute Aufnahme ¹ , n (%)	9 (23,7)	15 (18,3)	0,492
Revisionseingriff ² , n (%)	22 (57,9)	31 (37,8)	0,039*
Risikofaktoren³:			
parenterale Ernährung, n (%)	24 (63,2)	54 (65,9)	0,663
ZVK, n (%)	35 (92,1)	67 (81,7)	0,138
Dialyse, n (%)	4 (10,5)	9 (11)	1
Steroide, n (%)	2 (5,3)	4 (4,9)	1
Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko ⁴ , n (%)	18 (47,4)	37 (45,1)	0,818
Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz:			
oberer GI-Trakt ⁵ , n (%)	12 (31,6)	26 (31,7)	0,989
unterer GI-Trakt, n (%)	26 (68,4)	56 (68,3)	-
Diagnostik:			
entnommene PE, n (%)	32 (84,2)	59 (72)	0,144
Candida-positive PE, n (%)	8 (21,1)	4 (4,9)	0,017*
Candida-positive PE zum ZP 1, n (%)	3 (7,9)	2 (2,4)	0,325
Blutkulturentnahme, n (%)	24 (63,2)	58 (70,7)	0,407
BK +/- 24 h zur AI entnommen, n (%)	15 (39,5)	43 (52,4)	0,186
Anzahl Candida-positiver BK, n (%)	0	1 (1,2)	1
bakterieller Erregernachweis ⁶ , n (%)	35 (92,1)	60 (73,2)	0,018*
Therapie mit Antimykotika:			
Antimykotische Therapie ⁷ , n (%)	24 (63,2)	40 (48,8)	0,142
Therapiebeginn innerhalb 48 h ⁸ , n (%)	16 (42,1)	37 (45,1)	0,757
Therapiedauer (Median in Tagen)	10	6	0,221

¹erneute Aufnahme auf ITS nach Entlassung (jede Wiederaufnahme, unabhängig vom Zeitpunkt), ²erneuter Eingriff nach initialer OP im Rahmen der AI, ³Risikofaktoren für das Entstehen einer invasiven Candidiasis, ⁴Vorerkrankungen, die ein erhöhtes Risiko einer invasiven Candidiasis darstellen, ⁵oberer GI-Trakt bis Treitz-Band, ⁶Nachweis von Bakterien im intraabdominellen Abstrich, ⁷Antimykotische Therapie bis zur Entlassung von ITS, ⁸Therapie innerhalb von 48 h nach Studieneinschluss, * Signifikanzniveau $p \leq 0,05$; Signifikanztests: Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test nach Pearson, exakter Test nach Fisher, SPSS: IBM SPSS Statistics 25

Ergebnisse

Abkürzungen: AI: Anastomoseninsuffizienz, BK: Blutkultur, GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt, ITS: Intensivstation, MIBI-Abstrich: intraabdomineller Abstrich für mikrobiologische Diagnostik, OP: Operation, PE: histopathologische Probeentnahme, ZP 1: Zeitpunkt 1 (\triangleq Studieneinschluss), ZVK: zentraler Venenkatheter

Tabelle 9: Vergleich der Patienten mit und ohne Nachweis von Pilzen im intraoperativen mikrobiologischen Abstrich im Verlauf bezüglich der Krankheitsschwere mittels Scoring-Systemen

Erkrankungsschwere	Patienten mit positivem Candida-Abstrich	Patienten mit negativem Candida-Abstrich	
ZP 1			
Patientenanzahl	n=38	n=82	p
SOFA (Mittelwert)	6,49	5,26	0,088
APACHE II (Mittelwert)	18,53	14,78	0,009*
SAPS II (Mittelwert)	44,08	37,51	0,017*
TISS (Mittelwert)	34,55	30,6	0,033*
Vasokonstriktoren-Einsatz ¹ , n (%)	25 (65,8)	51 (62,2)	0,704
ZP 2			
Patientenanzahl	n=19	n=29	p
SOFA (Mittelwert)	5,37	6,37	0,451
APACHE II (Mittelwert)	17,53	19,37	0,402
SAPS II (Mittelwert)	39,53	45,37	0,289
TISS (Mittelwert)	34,58	37,52	0,085
Vasokonstriktoren-Einsatz ¹ , n (%)	6 (31,6)	12 (41,4)	0,493
ZP 3			
Patientenanzahl	n=14	n=21	p
SOFA (Mittelwert)	6,77	6,17	0,798
APACHE II (Mittelwert)	22,62	20	0,196
SAPS II (Mittelwert)	48,15	45,61	0,89
TISS (Mittelwert)	37,23	34,72	0,089
Vasokonstriktoren-Einsatz ¹ , n (%)	7 (50)	2 (9,5)	0,015*

¹der Einsatz von Vasokonstriktoren erfüllt nach der S3- Sepsis- Leitlinie die Kriterien eines septischen Schocks, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$; Signifikanztest: Mann-Whitney-U-Test, SPSS: IBM SPSS Statistics 25

Abkürzungen: APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, SOFA: Sepsis-related organ failure assessment score, TISS: Therapeutic Intervention Scoring, System ZP 1: Zeitpunkt 1 (\triangleq Studieneinschluss), ZP 2: 7 Tage nach Studieneinschluss, ZP 3: 14 Tage nach Studieneinschluss, ZP 1: Zeitpunkt 1 (\triangleq Studieneinschluss), ZP 2: 7 Tage nach Studieneinschluss, ZP 3: 14 Tage nach Studieneinschluss

3.5 Vergleich der Patientengruppen mit Anastomoseninsuffizienz im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt

Von einer Anastomoseninsuffizienz am oberen GI-Trakt waren signifikant häufiger Männer betroffen, die Patienten wurden signifikant länger auf der Intensivstation behandelt, wiesen eine höhere Wiederaufnahmerate auf die Intensivstation ebenso wie eine höhere Rate an Revisionseingriffen auf und es wurden signifikant häufiger Pilze im histopathologischen Präparat nachgewiesen. Zudem waren 43 % der abgenommenen Abstriche am oberen und 36 % der durchgeführten Abstriche am unteren GI-Trakt Candida-positiv. Bei Patienten mit einer Insuffizienz im unteren GI-Trakt wurden in mikrobiologischen Abstrichen signifikant häufiger Bakterien nachgewiesen. Die antimykotische Therapie wurde signifikant häufiger bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz im oberen GI- Trakt verabreicht. Zudem wurden diese Patienten signifikant häufiger parenteral ernährt und die ZVK-Rate war bei diesen Patienten höher. (siehe Tabelle 10).

Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz im oberen GI-Trakt erlitten signifikant häufiger Organversagen, nachgewiesen mittels SOFA-Score und boten häufiger einen septischen Schock bei Studieneinschluss. Ebenso war ein höherer Versorgungsaufwand mittels TISS-Score nachweisbar. Die Unterschiede bzgl. Schock und Organversagen waren im Verlauf an Tag 7 und Tag 14 nach Studieneinschluss nicht mehr nachweisbar.

Tabelle 10: Vergleich der Patientengruppen mit Anastomoseninsuffizienz im oberen bzw. unteren Gastrointestinaltrakt bzgl. Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Therapie mit Antimykotika und durchgeführter Diagnostik

	Patienten mit Anastomoseninsuffizienz am oberen GI-Trakt	Patienten mit Anastomoseninsuffizienz unteren GI-Trakt	
Patientenanzahl	n=38	n=82	p
Alter (Jahren)	68,5	64,5	0,113
Geschlecht männlich, n (%)	28 (73,7)	41 (50)	0,015*
Aufenthalt ITS (Median in Tagen)	11,5	3,5	0,001*
erneute Aufnahme ² , n (%)	12 (31,6)	12 (14,6)	0,031*
Revisionseingriff ³ , n (%)	23 (60,5)	30 (36,6)	0,014*
Risikofaktoren⁴:			
parenterale Ernährung, n (%)	31 (81,6)	47 (57,3)	0,01*
ZVK, n (%)	37 (97,4)	34 (89,5)	0,01*
Dialyse, n (%)	6 (15,8)	7 (8,5)	0,343
Steroide, n (%)	2 (5,3)	4 (4,9)	1
Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko ⁵ , n (%)	22 (57,9)	33 (40,2)	0,071
Diagnostik:			
entnommene PE, n (%)	29 (76,3)	62 (75,6)	0,933
Candida-positive PE, n (%)	7 (18,4)	5 (6,1)	0,05*
Candida-positive PE zum ZP 1, n (%)	3 (7,9)	2 (2,4)	0,325
entnommener MIBI-Abstrich, n (%)	28 (73,7)	73 (89)	0,032*
Candida-positiver MIBI-Abstrich, n (%)	12 (31,6)	26 (31,7)	0,989
Candida-positiver MIBI-Abstrich zum ZP 1, n (%)	8 (21,1)	22 (26,8)	0,497
Blutkulturentnahme, n (%)	33 (86,8)	49 (59,8)	0,003*
BK +/- 24 h zur AI entnommen, n (%)	23 (60,5)	35 (42,7)	0,069
Anzahl Candida-positiver BK, n (%)	1 (2,6)	0	0,317
bakterieller Erregernachweis ⁶ , n (%)	24 (63,2)	71 (86,6)	0,003*
Therapie:			
Antimykotische Therapie ⁷ , n (%)	34 (89,5)	30 (36,6)	<0,001*
Therapiebeginn innerhalb 48 h ⁸ , n (%)	29 (76,3)	24 (29,3)	<0,001*
Therapiedauer (Median in Tagen)	8	5	0,407

¹oberer GI-Trakt bis Treitz-Band, ²erneute Aufnahme auf ITS nach Entlassung (jede Wiederaufnahme, unabhängig vom Zeitpunkt), ³erneuter Eingriff nach initialer OP im Rahmen der AI, ⁴Risikofaktoren für das Entstehen einer invasiven Candidiasis, ⁵Vorerkrankungen, die ein erhöhtes Risiko einer invasiven Candidiasis darstellen, ⁶Nachweis von Bakterien im intraabdominellen Abstrich, ⁷Antimykotische Therapie bis zur Entlassung von ITS, ⁸Therapie innerhalb von 48 h nach Studieneinschluss, * Signifikanzniveau $p \leq 0,05$; Signifikanztests: Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test nach Pearson, exakter Test nach Fisher, SPSS: IBM SPSS Statistics 25

Ergebnisse

Abkürzungen: AI: Anastomoseninsuffizienz, BK: Blutkultur, GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt, ITS: Intensivstation, MIBI-Abstrich: intraabdomineller Abstrich für mikrobiologische Diagnostik, OP: Operation, PE: histopathologische Probeentnahme, ZP 1: Zeitpunkt 1 ($\hat{=}$ Studieneinschluss), ZVK: zentraler Venenkatheter

Tabelle 11: Vergleich der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz im oberen bzw. unteren GI-Trakt bezüglich der Krankheitsschwere mittels Scoring-Systemen

Erkrankungsschwere	Patienten mit Anastomoseninsuffizienz am oberen GI-Trakt	Patienten mit Anastomoseninsuffizienz am unteren GI-Trakt	
	ZP 1		
Patientenanzahl	n=38	n=82	p
SOFA (Mittelwert)	6,63	5,14	0,034*
APACHE (Mittelwert)	17,24	15,33	0,113
SAPS (Mittelwert)	41,92	38,43	0,144
TISS (Mittelwert)	36,05	29	<0,001*
Vasokonstriktoren-Einsatz ¹ , n (%)	29 (76,3)	47 (57,3)	0,045*
	ZP 2		
Patientenanzahl	n=21	n=27	p
SOFA (Mittelwert)	5,75	6,12	0,746
APACHE (Mittelwert)	19,75	17,73	0,218
SAPS (Mittelwert)	46,1	40,54	0,121
TISS (Mittelwert)	37,35	35,5	0,183
Vasokonstriktoren-Einsatz ¹ , n (%)	8 (38,1)	10 (37)	0,94
	ZP 3		
Patientenanzahl	n=18	n=17	p
SOFA (Mittelwert)	6,63	6,2	0,861
APACHE (Mittelwert)	21,5	20,67	0,545
SAPS (Mittelwert)	50,13	43	0,078
TISS (Mittelwert)	35,5	36,07	0,8
Vasokonstriktoren-Einsatz ¹ , n (%)	4 (22,2)	5 (29,4)	0,711

¹der Einsatz von Vasokonstriktoren erfüllt nach der S3- Sepsis- Leitlinie die Kriterien eines septischen Schocks, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$; Signifikanztest: Mann-Whitney-U-Test, SPSS: IBM SPSS Statistics 25

Abkürzungen: APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, SOFA: Sepsis-related organ failure assessment score, TISS: Therapeutic Intervention Scoring, System ZP 1: Zeitpunkt 1 ($\hat{=}$ Studieneinschluss), ZP 2: 7 Tage nach Studieneinschluss, ZP 3: 14 Tage nach Studieneinschluss

3.6 Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Revisionseingriff

53 von 120 Patienten mit der Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz wurden nach initialer operativer oder konservativer Versorgung der Insuffizienz erneut relaparotomiert (siehe Tabelle 12). Diese Patienten lagen signifikant länger auf der Intensivstation und wurden signifikant häufiger, frühzeitiger und länger antimykotisch therapiert. Der intraabdominelle mikrobiologische Abstrich war in der Gesamtheit aller operativen Eingriffe signifikant häufiger Candida-positiv. Zum Zeitpunkt der Anastomoseninsuffizienz bestand dieser Unterschied noch nicht. Bei Patienten mit Revisions-OPs wurden signifikant häufiger histopathologische Proben, Abstriche und Blutkulturen entnommen und eine bakterielle abdominale Besiedlung nachgewiesen. Die Risikofaktoren parenterale Ernährung, ZVK sowie eine Dialysepflicht lagen signifikant häufiger bei den Patienten vor, die sich einem Folgeeingriff unterziehen mussten. Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz im oberen Gastrointestinaltrakt unterzogen sich signifikant häufiger einer Revisions-OP.

Patienten mit Revisionseingriffen waren sowohl bei Studieneinschluss als auch im Verlauf am Zeitpunkt 2 und 3 schwerer erkrankt als die Patienten ohne weitere Operationen (siehe Tabelle 13).

Tabelle 12: Vergleich der Patientengruppen mit und ohne stattgefundener Revisions-OP bzgl. Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Therapie mit Antimykotika, und durchgeführter Diagnostik

	Patienten ohne weitere Revision	Patienten mit weiterer Revision	
Patientenanzahl	n=67	n=53	p
Alter (Mittelwert in Jahren)	65	67	0,897
Geschlecht männlich, n (%)	37 (55,2)	32 (60,4)	0,571
Aufenthalt ITS (Median in Tagen)	4	8	<0,001*
erneute Aufnahme ² , n (%)	7 (10,4)	17 (32,1)	0,003*
Risikofaktoren³:			
parenterale Ernährung, n (%)	37 (55,2)	41 (77,4)	0,012*
ZVK, n (%)	51 (76,1)	51 (96,2)	0,002*
Dialyse, n (%)	3 (4,5)	10 (18,9)	0,012*
Steroide, n (%)	3 (4,5)	3 (5,7)	1
Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko ⁴ , n (%)	29 (43,3)	26 (49,1)	0,529
Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz:			
oberer GI-Trakt ⁵ , n (%)	15 (22,4)	23 (43,4)	0,014*
unterer GI-Trakt, n (%)	52 (77,6)	30 (56,6)	-
Diagnostik:			
entnommene PE, n (%)	42 (62,7)	49 (92,5)	<0,001*
Candida-positive PE, n (%)	4 (6)	8 (15)	0,098
Candida-positive PE zum ZP 1, n (%)	3 (4,5)	2 (3,8)	1
entnommener MIBI-Abstrich, n (%)	48 (71,6)	53 (100)	<0,001*
Candida-positiver MIBI-Abstrich, n (%)	16 (23,9)	22 (41,5)	0,039*
Candida-positiver MIBI-Abstrich zum ZP 1, n (%)	16 (23,9)	14 (26,4)	0,75
Blutkulturentnahme, n (%)	36 (58,2)	43 (81,1)	0,007*
BK +/- 24 h zur AI entnommen, n (%)	34 (50,7)	24 (45,3)	0,552
Anzahl Candida-positiver BK, n (%)	0	1 (1,9)	0,442
bakterieller Erregernachweis ⁶ , n (%)	45 (67,2)	50 (94,3)	<0,001*
Therapie mit Antimykotika:			
Antimykotische Therapie ⁷ , n (%)	25 (37,3)	39 (73,6)	<0,001*
Therapiebeginn innerhalb 48 h ⁸ , n (%)	21 (31,3)	32 (60,4)	0,001*
Therapiedauer (Median in Tagen)	5	11	0,03*

¹ Revisions-OP: jede OP, die nach der Diagnose und initialer Versorgung der Anastomoseninsuffizienz erfolgte, ²erneute Aufnahme auf ITS nach Entlassung (jede Wiederaufnahme, unabhängig vom Zeitpunkt), ³Risikofaktoren für das Entstehen einer invasiven Candidiasis, ⁴Vorerkrankungen, die ein erhöhtes Risiko einer invasiven Candidiasis darstellen, ⁵oberer GI-Trakt bis Treitz-Band, ⁶Nachweis von Bakterien im intraabdominellen Abstrich, ⁷Antimykotische Therapie bis zur Entlassung von ITS, ⁸Therapie innerhalb von 48 h nach Studieneinschluss, * Signifikanzniveau $p \leq 0,05$; Signifikanztests: Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test nach Pearson, exakter Test nach Fisher, SPSS: IBM SPSS Statistics 25

Ergebnisse

Abkürzungen: AI: Anastomoseninsuffizienz, BK: Blutkultur, GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt, ITS: Intensivstation, MIBI-Abstrich: intraabdomineller Abstrich für mikrobiologische Diagnostik, OP: Operation, PE: histopathologische Probeentnahme, ZP 1: Zeitpunkt 1 ($\hat{=}$ Studieneinschluss), ZVK: zentraler Venenkatheter

Tabelle 13: Vergleich der Patienten mit und ohne Revisionseingriff bezüglich der Krankheitsschwere mittels Scoring-Systemen

Erkrankungsschwere	Patienten ohne weitere Revision	Patienten mit weiterer Revision	
ZP 1			
Patientenanzahl	n=67	n=53	p
SOFA (Mittelwert)	4,85	6,59	0,012*
APACHE II (Mittelwert)	15,77	16,22	0,804
SAPS II (Mittelwert)	38,73	40,67	0,354
TISS (Mittelwert)	30,06	34,11	0,029*
Vasokonstriktoren-Einsatz ¹ , n (%)	39 (58,2)	37 (69,8)	0,19
ZP 2			
Patientenanzahl	n=20	n=28	
SOFA (Mittelwert)	5,22	6,43	0,185
APACHE II (Mittelwert)	15,72	20,46	0,019*
SAPS II (Mittelwert)	41,39	43,96	0,796
TISS (Mittelwert)	34,83	37,25	0,162
Vasokonstriktoren-Einsatz ¹ , n (%)	6 (30)	12 (42,85)	0,364
ZP 3			
Patientenanzahl	n=11	n=24	
SOFA (Mittelwert)	5,89	6,64	0,623
APACHE II (Mittelwert)	20	21,55	0,654
SAPS II (Mittelwert)	48,67	45,86	0,48
TISS (Mittelwert)	33	36,91	0,006*
Vasokonstriktoren-Einsatz ¹ , n (%)	1 (9,1)	8 (33,3)	0,217

¹der Einsatz von Vasokonstriktoren erfüllt nach der S3- Sepsis- Leitlinie die Kriterien eines septischen Schocks, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$; Signifikanztest: Mann-Whitney-U-Test, SPSS: IBM SPSS Statistics 25

Abkürzungen: APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, SOFA: Sepsis-related organ failure assessment score, TISS: Therapeutic Intervention Scoring, System ZP 1: Zeitpunkt 1 ($\hat{=}$ Studieneinschluss), ZP 2: 7 Tage nach Studieneinschluss, ZP 3: 14 Tage nach Studieneinschluss

3.7 Risikofaktoren für einen weiteren Revisionseingriff

Ein unabhängiger Prädiktor für die Durchführung eines Folgeeingriffes war die Notwendigkeit einer Dialyse während des Intensivaufenthaltes. Ebenso war der intraabdominelle Nachweis von Bakterien ein unabhängiger Risikofaktor für einen Revisionseingriff. Weder die Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz, noch eine frühzeitige Therapie innerhalb von 48 Stunden oder das Vorhandensein eines positiven histopathologischen Pilznachweises konnte als unabhängiger Prädiktor identifiziert werden. Insbesondere die Erkrankungsschwere, gemessen am SOFA bei Studieneinschluss, stellt keinen unabhängigen Faktor hinsichtlich eines Revisionseingriffes dar (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Risikofaktoren für die Notwendigkeit eines Revisionseingriffes nach Anastomoseninsuffizienz

Risikofaktoren	p
Therapiebeginn innerhalb von 48 h ¹	0,843
Therapiedauer	0,003*
Dialyse	0,025*
Nachweis von Candida im MIBI-Abstrich	0,588
Nachweis von Candida in Pilz-PE	0,709
Nachweis von Bakterien im MIBI-Abstrich ³	<0,001*
SOFA am Aufnahmetag	0,35
AI am oberen GI-Trakt ²	0,887

¹Therapie mit Antimykotikum innerhalb von 48 h nach Diagnose der AI, ²oberer Gastrointestinaltrakt bis Treitz'sches-Band

Abkürzungen: AI: Anastomoseninsuffizienz, MIBI: intraabdomineller Abstrich für mikrobiologische Diagnostik, PE: histopathologische Probeentnahme, SOFA: Sepsis-related organ failure assessment score

3.8 Überblick über Patienten mit Rektumstumpfinsuffizienz

Im Folgenden werden einige Schlüsselmerkmale der Patienten mit Rektumstumpfinsuffizienz dargestellt. Wie bereits erwähnt wurden diese Patienten von der Studiengruppe aufgrund der fehlenden kontinuierlichen Darmpassage ausgeschlossen. Von den initial 130 Fällen mit einer diagnostizierten Anastomoseninsuffizienz lag bei 10 Fällen eine Insuffizienz des Rektumstumpfes vor. In drei Fällen wurde der offene Stumpf ausschließlich konservativ mittels Spülung oder Endo-VAC-Anlage im Rahmen einer Rektoskopie therapiert. Bei den verbliebenen sieben Fällen erfolgte eine chirurgische Intervention.

In dieser Gruppe trat weder eine positive Pilz-PE noch eine positive Blutkultur auf (siehe Tabelle 15). In insgesamt zwölf intraoperativ abgenommenen Abstrichen wurden in sieben Fällen *Cand. spp.* nachgewiesen: fünf *Cand. albicans*, ein *Cand. krusei* sowie ein undifferenzierter Sproßpilz. Diese sieben Abstriche verteilten sich auf vier Patienten (40 %). Zudem wurde bei sechs Patienten bakterielles Wachstum in abdominalen Abstrichen nachgewiesen. Am häufigsten wurde *E. coli* (40 % der Fälle), gefolgt von jeweils 20 % *E. faecium*, *E. faecalis* und *Staphylokokkus epidermidis* isoliert. Eine Mehrfachbesiedlung mit *Candida* und Bakterien lag in drei Fällen vor. In weiteren drei Fällen wurden ausschließlich Bakterien und in einem Fall lediglich *Candida* nachgewiesen. In drei Fällen wurde keine mikrobiologische oder histopathologische Diagnostik durchgeführt, da bei diesen Patienten keine invasive Therapie mit der Möglichkeit eines Abstriches oder eine Gewebeprobe vorlag. Im Vergleich mit den Patienten der Studiengruppe fällt auf, dass die Patienten mit Rektumstumpfinsuffizienz durchweg schwerer erkrankt waren, gemessen an den Scores zur Beurteilung der Erkrankungsschwere (siehe Tabelle 16).

Tabelle 15: Beschreibung der Patientengruppe mit Rektumstumpfinsuffizienz bzgl. Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Therapie mit Antimykotika und durchgeführter Diagnostik

Patientencharakteristik bei Rektumstumpfinsuffizienz	
Patientenanzahl	n=10
Alter (Jahren)	51
Geschlecht männlich, n (%)	5 (50)
Aufenthalt ITS (Median in Tagen)	6
erneute Aufnahme ¹ , n (%)	1 (10)
Revisionseingriff ² , n (%)	4 (40)
Risikofaktoren³:	
parenterale Ernährung, n (%)	8 (80)
ZVK, n (%)	8 (80)
Dialyse, n (%)	2 (20)
Steroide, n (%)	1 (10)
Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko ⁴ , n (%)	0 (0)
Diagnostik:	
entnommene PE, n (%)	6 (60)
Candida-positive PE, n (%)	0 (0)
entnommener MIBI-Abstrich, n (%)	7 (70)
Candida-positiver MIBI-Abstrich, n (%)	4 (40)
Blutkulturentnahme, n (%)	7 (70)
Anzahl Candida-positiver BK, n (%)	0 (0)
bakterieller Erregernachweis ⁵ , n (%)	6 (60)
Therapie:	
Antimykotische Therapie ⁶ , n (%)	2 (20)
Therapiebeginn innerhalb 48 h ⁷ , n (%)	0 (0)
Therapiedauer (Median in Tagen)	12,5

¹erneute Aufnahme auf ITS nach Entlassung (jede Wiederaufnahme, unabhängig vom Zeitpunkt), ²erneuter Eingriff nach initialer OP im Rahmen der AI, ³Risikofaktoren für das Entstehen einer invasiven Candidiasis, ⁴Vorerkrankungen, die ein erhöhtes Risiko einer invasiven Candidiasis darstellen, ⁵Nachweis von Bakterien im intraabdominellen Abstrich, ⁶Antimykotische Therapie bis zur Entlassung von ITS, ⁷Therapie innerhalb von 48 h nach Studieneinschluss
 Abkürzungen: AI: Anastomoseninsuffizienz, BK: Blutkultur, GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt, ITS: Intensivstation, MIBI-Abstrich: intraabdomineller Abstrich für mikrobiologische Diagnostik, PE: histopathologische Probeentnahme, ZP 1: Zeitpunkt 1 (\cong Studieneinschluss), ZP 2: 7 Tage nach Studieneinschluss, ZP 3: 14 Tage nach Studieneinschluss, ZVK: zentraler Venenkatheter

Tabelle 16: Vergleich der Patienten mit und ohne Rektumstumpfinsuffizienz bezüglich der Krankheitsschwere mittels Scoring-Systemen

Erkrankungsschwere	Mit RI	Ohne RI	
ZP 1			
Patientenanzahl	n=10	n=120	p
SOFA (Mittelwert)	5,33	5,64	0,018*
APACHE II (Mittelwert)	13,56	15,97	0,015*
SAPS II (Mittelwert)	32,67	39,6	0,194
TISS (Mittelwert)	32,11	31,87	<0,001*
ZP 2			
Patientenanzahl	n=5	n=48	p
SOFA (Mittelwert)	6	5,96	<0,001*
APACHE II (Mittelwert)	23,2	18,61	<0,001*
SAPS II (Mittelwert)	51,2	42,96	0,218
TISS (Mittelwert)	34,2	36,3	<0,001*
ZP 3			
Patientenanzahl	n=2	n=35	p
SOFA (Mittelwert)	8	6,42	0,004*
APACHE II (Mittelwert)	23,5	21,1	0,004*
SAPS II (Mittelwert)	59	46,68	0,69
TISS (Mittelwert)	41	35,77	0,004*

Signifikanzniveau $p \leq 0,05$; Signifikanztest: Mann-Whitney-U-Test, SPSS: IBM SPSS Statistics 25

Abkürzungen: APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, RI: Rektumstumpfinsuffizienz, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, SOFA: Sepsis-related organ failure assessment score, TISS: Therapeutic Intervention Scoring, System ZP 1: Zeitpunkt 1 (\cong Studieneinschluss), ZP 2: 7 Tage nach Studieneinschluss, ZP 3: 14 Tage nach Studieneinschluss

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Analyse an einem hochselektierten Patientengut bei 120 Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz nach viszeralchirurgischer Operation und sekundärer Peritonitis beobachteten wir eine niedrige Sterblichkeit. Eine Candida-Peritonitis war häufiger nach Eingriffen am oberen GI-Trakt nachzuweisen. Die Leitlinienempfehlungen für die Diagnostik mittels der Entnahme von Blutkulturen (68 %), intraabdominellen Abstrichen (92 %) und histopathologischen Proben (83 %) wurden besser als erwartet eingehalten. Der Nachweis von Candida spp. in der histopathologischen Probe war nicht assoziiert mit einer vermehrten Krankheitsschwere oder erhöhten Mortalität und wurde nicht als Entscheidungshilfe für die Notwendigkeit eines weiteren Revisionseingriffes herangezogen. Als unabhängige Risikofaktoren für einen erneuten operativen Revisionseingriff wurde nicht der SOFA als Marker für ein Mehrorganversagen, sondern lediglich die Notwendigkeit einer Dialyse und der Nachweis von Bakterien im intraabdominellen Abstrich ermittelt. Der mikrobiologische Nachweis von Pilzen im intraabdominellen Abstrich hatte Einfluss auf die Mortalität und Morbidität, wobei die Sterblichkeit bei diesen Patienten mit Nahtinsuffizienz mit nur 7,9 % niedrig ist.

4.1 Patientencharakteristik

4.1.1 Mortalität

In dieser Untersuchung beträgt die 30-Tagesmortalität für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Anastomoseninsuffizienz nach abdominalchirurgischem Eingriff lediglich 0,83 % und die Krankenhausmortalität 2,5 %. Für unsere Patienten mit Nachweis von Candida spp. in der histopathologischen Probe beträgt die 30-Tagesmortalität 8,3 %, für Patienten mit mikrobiologischem Nachweis von Candida spp. im intraabdominellen Abstrich 7,9 %. Die 30-Tagesmortalität bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz am Gastrointestinaltrakt wird in anderen Untersuchungen sehr unterschiedlich in Abhängigkeit von der Lokalisation der Insuffizienz im GI-Trakt angegeben (93-96). Die 30-Tagesmortalität bei Insuffizienz einer intrathorakalen Anastomose nach Ösophagusresektion lag zwischen sieben und acht Prozent (93, 94), wohingegen die Sterblichkeit bei Insuffizienz nach Kolektomie zwischen 6,8 % und 16,4% variiert (95, 96). Nach einer retrospektiven Studie von Turrentine et al. bei 2237 Patienten nach gastrointestinaler OP mit Anlage einer Anastomose betrug die 30-Tagesmortalität im Falle einer Anastomoseninsuffizienz bezogen auf den gesamten GI-Trakt 8,4 % (63).

Diskussion

In dieser Studie wurde eine Anastomosensinsuffizienz definiert als Defekt einer chirurgischen Naht mit Austritt von Magen- oder Darminhalt, diagnostiziert durch den Chirurgen intraoperativ, anhand radiologischer Befunde oder aufgrund des Vorliegens einer Fistel oder einer zweifach erhöhten Amylase im Pankreassekret verglichen mit dem Serum (63). Unsere Patienten wurden retrospektiv entsprechend der ICD-10 Codierung im Patientendokumentationssystem ausgewählt und eingeschlossen. Eine etablierte Definition einer Anastomoseninsuffizienz, insbesondere nach Schweregrad und Therapiebedarf, wie zum Beispiel von Rahbari et al. gefordert (97), konnte in unserer Untersuchung nicht angewandt werden.

Bei Patienten mit komplizierter intraabdomineller Infektion hingegen liegt die Krankenhausmortalität bei 36,3 % und somit signifikant höher im Vergleich zu Patienten mit Pneumonie oder anderen Infektionen auf der Intensivstation (4). In dieser Punkteprävalenzstudie wurden allerdings auch 63,7 % der Patienten im Rahmen einer Notfall-OP, z.B. wegen Perforation am Gastrointestinaltrakt, eingeschlossen. Ein Zusammenhang zwischen der Sterblichkeit und einem intraabdominellen Pilznachweis bestand bei den Patienten nicht (4). Bei Patienten mit Peritonitis und Candida-Nachweis in peritonealer Flüssigkeit schwanken die Angaben zur Mortalität zwischen 22 und 52 % (9, 10, 60-62, 98, 99), siehe Tabelle 17.

Tabelle 17: Angaben zur Mortalität bei Patienten mit einer Candida-Peritonitis in ausgewählten Studien

Autor	Design	n	Patientengruppe	Mortalität	Peritonitis Genese
Dupont et al. (10) Arch Surg 2002	retrosp	83	Peritonitis mit Candida-Nachweis im intraabdominellen Abstrich auf ITS	52 %	57,8 % Perforation, 26,5 % AI
Lee et al. (99) Diagn Microbiol Infect Dis 2002	retrosp	23	perforierter Magenulkus und Candida-Nachweis in peritonealer Flüssigkeit	21,70 %	primäre Perforation
Montravers et al. (9) Crit Care Med 2006	retrosp, MC	91	Peritonitis und Candida-Nachweis in peritonealer Flüssigkeit	37 % ¹ , 48 % bei nosokomialer Peritonitis	73 % Perforation, 21 % AI
Montravers et al. (98) Clin Microbiol Infect 2011	prosp, MC	93	Peritonitis und Candida-Nachweis in peritonealer Flüssigkeit	38 %	keine Aussage
Bassetti et al. (60) Intensive Care Med 2015	retrosp, MC	481	Intraabdominelle Candidiasis bei sekundärer oder tertiärer Peritonitis	27 % ¹ , ITS: 38,9 %	keine Aussage
Montravers et. al (61) Clin Microbiol Infect 2017	prosp, MC	279	Antimykotische Therapie bei Peritonitis	28,5 %	keine Aussage

¹Krankenhausmortalität

AI: Anastomosensuffizienz, ITS: Intensivstation, MC: Multizentrisch, prosp: prospektive Studie, retrosp: retrospektive Studie

In einer retrospektiven Studie von Lichtenstern et al. aus dem Jahr 2015 bei 283 Patienten mit Sepsis auf dem Boden einer Peritonitis wurde gezeigt, dass ein

mikrobiologischer Candida-Nachweis mit einer signifikant erhöhten Mortalität von 44 % assoziiert ist (62). In dieser Studie lag bei 70 % der Patienten eine postoperative Peritonitis vor und es wurden nicht nur intraabdominell steril gewonnene Abstriche berücksichtigt, sondern auch Patienten mit Candida-Nachweis aus Drainagen unklarer Liegedauer und Wundabstrichen (62). Die Patienten dieser Studie wiesen im Vergleich zu unseren Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation eine deutlich höhere Krankheitsschwere mit einem APACHE II von im Mittel 28 Punkten versus 15 Punkten auf und litten an einem Mehrorganversagen mit einem SOFA-Score von 12 versus 5 Punkten. Das bei Aufnahme bereits bestehende Mehrorganversagen könnte die Erklärung für eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu unserer Studie sein.

In den in Tabelle 17 genannten Studien bei Patienten mit Candida-Peritonitis wird nur in wenigen Fällen die Genese der Peritonitis angegeben. Eine Analyse hinsichtlich der Mortalität bei Patienten mit Perforation oder postoperativer Peritonitis wurde nicht durchgeführt (9, 10, 60-62, 98, 99). Ob die niedrigere Sterblichkeit in der vorliegenden Untersuchung aufgrund der ausgeschlossenen Patienten mit primärer Perforation, die im Rahmen von Notfall-Operationen versorgt werden, erklärt werden könnte, bleibt offen.

Zwar liegt die Mortalitätsrate in der vorliegenden Studie deutlich niedriger, jedoch konnte gezeigt werden, dass ein intraabdomineller kultureller Candida-Nachweis mit einer signifikant erhöhten Mortalität einhergeht. Auch Sandven et al. verzeichneten anhand einer prospektiven randomisierten und kontrollierten Studie bei 109 Patienten mit intraabdomineller Perforation aus dem Jahr 2002 eine signifikant erhöhte Mortalität wenn intraabdominell Pilze nachgewiesen wurden (58). Calandra et al. zeigten in einer prospektiven Studie bei 49 Patienten mit intraabdominellem Candida-Nachweis eine signifikant erhöhte Mortalität, wenn gleichzeitig Zeichen einer intraabdominellen Infektion vorlagen (67). 2015 stellten Dupont et al. anhand einer retrospektiven und prospektiven Studie an 442 Patienten mit sekundärer nicht-postoperativer Peritonitis eine dreifach erhöhte Mortalität bei gleichzeitigem Nachweis von *Cand. spp* intraabdominell fest (32). In der vorliegenden Studie ist der intraabdominelle Abstrich allerdings aufgrund der geringen Fallzahl und der insgesamt niedrigen Sterblichkeit als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität nur limitiert aussagekräftig.

Wird Candida bei unseren Patienten im histopathologischen Präparat nachgewiesen, ist die Mortalität zwar erhöht, jedoch besteht kein signifikanter Unterschied zu Patienten ohne mikroskopischen Nachweis im Gewebe. Ein Vergleich mit anderen Studien hinsichtlich der Mortalitätsrate bei Candida-Peritonitis mit histologischer Diagnostik einer

Gewebeprobe kann aufgrund der fehlenden Angaben in anderen Studien nicht durchgeführt werden. Allen Studien, die in dieser Arbeit betrachtet wurden, ist gemein, dass weder die Abnahme-Rate von histologischen Präparaten noch Nachweisraten oder Ergebnisse aus histopathologischen Untersuchungsmaterial genannt wurden.

4.1.2 Candida-Spezies

In den intraabdominellen Abstrichen wurde nach Speziesidentifizierung am häufigsten *Cand. albicans* (53 %) nachgewiesen. Der Anteil an non-*albicans* *Candida* spp. lag bei 39 %, an *Candida glabrata* bei 30 % der intraabdominellen Abstriche (siehe Tabelle 18). Wie in einem Review von sieben randomisierten Studien bei Patienten mit Candidämie und invasiver Candidiasis mit antimykotischer Therapie von Andes et al. beschrieben, wird in den vergangenen Jahren eine Verschiebung der mikrobiologischen Nachweise von *Candida albicans* spp. (43,7 %) zugunsten von non-*albicans* Stämmen wie *Cand. tropicalis* (18,3 %) und *Cand. glabrata* (10,7 %) beobachtet (6). Der vermehrte Nachweis von non-*albicans* Stämmen, insbesondere *Cand. glabrata* wird mit dem häufigen Einsatz von Fluconazol mit reduzierter Wirksamkeit gegen *Cand. glabrata* für Prophylaxe, preemptive Therapie und zur Therapie der nachgewiesenen Infektionen mit *Candida* spp. in Verbindung gebracht (39, 43). In unserer Klinik ist leitliniengetreu in der operativen Medizin keine Prophylaxe oder preemptive Therapie mit Fluconazol festgelegt. Für die gezielte Behandlung der invasiven Candidiasis bei kritisch kranken Patienten wird nach Leitlinie in der Regel primär mit die Gabe eines Echinocandin empfohlen, um eine inadäquate Therapie bei Patienten mit Infektionen, verursacht durch non-*albicans* Stämme, zu vermeiden (36, 40).

Tabelle 18: Ausgewählte Studien zur Häufigkeit der Candida-Spezies aus intraabdomineller Probe

Autor	Jahr	Design	n	Diagnose	Patienten mit Candida-nachweis intra-abdominell [%]	Pilznachweis nach spp. [%]					
						Cand. albicans	Cand. glabrata	Cand. tropicalis	Cand. krusei	Cand. kefyr	Cand. dubliens
vorliegende Studie	2019	retro	120	Anastomoseninsuffizienz	31,5	53	30	7,5	4,5	1,5	1,5
Dupont et al. (10)	2002	retrosp	83	Peritonitis mit Candida-Nachweis im intraabdominellen Abstrich	100	74	17	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Sandven et al. (58)	2002	RCT, MC	109	intraabdominelle Perforation	30,3	76	15	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dupont et al. (33)	2003	retrosp, MC	221	Peritonitis und ITS-Aufnahme	32,10	73	18	1	k. A.	k. A.	k. A.
Montravers et al. (9)	2006	retrosp, MC	91	Peritonitis mit Candida-Nachweis in peritonealer Flüssigkeit	100	66	16	5,3	2,1	k. A.	k. A.
De Ruyter et al. (70)	2009	prosp	221	kritisch kranke Patienten mit abdomineller Sepsis	19,9	59,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Montravers et al. (98)	2011	prosp, MC	93	Peritonitis mit Candida - Nachweis in peritonealer Flüssigkeit	100	58,3	20,4	2,8	8,3	4,6	k. A.
Bassetti et al. (60)	2015	retrosp, MC	481	Intraabdominelle Candidiasis bei Peritonitis	100	64	16	7	2	k. A.	k. A.
Knitsch et al. (59)	2015	RCT, MC	241	IAI (mit OP auf Icu)	11,2	48	11,1	7,4	k. A.	k. A.	7
Lichtenstern et al. (62)	2015	retrosp	283	Abdominelle Sepsis	29,7	81	38,9	14,2	8,3	1,2	k. A.
Montravers et al. (61)	2017	prosp, MC	279	Antimykotische Therapie bei Peritonitis	56,6	67	15,6	4,5	4,5	k. A.	k. A.
Lagunes et al. (7)	2017	retrosp, MC	258	Intraabdominelle Candidiasis	100	62,4	20,9	7,8	3,5	k. A.	k. A.

Pilznachweis den Originalarbeiten entnommen, z. T. anhand der Originalarbeiten berechnet, die Prozentangaben beziehen sich auf die Summe der Candida-Isolate, Cand.: Candida, k. A.: keine Angabe, n: Patientenzahl, MC: Multizentrisch, prosp: prospektive Studie, RCT: randomisiert kontrollierte Studie, retrosp: retrospektive Studie, spp.: Spezies

In der vorliegenden Studie wurden in 92 % der Patienten mit positivem Candida-Nachweis auch Bakterien intraabdominell nachgewiesen. Die Verteilung der nachgewiesenen Erreger ist vergleichbar mit anderen Peritonitis-Studien (4, 10, 22, 32). Am häufigsten werden gram-negative Enterobakterien, insbesondere *Escherichia coli* und *Klebsiella spp.* nachgewiesen, selten *Pseudomonas aeruginosa* (10, 22, 32). In der Gruppe der gram-positiven Erreger besteht eine hohe Nachweisrate von Enterokokken, seltener werden *Staph. aureus* intraabdominell nachgewiesen (4). Ein Nachweis von *Candida spp.* ohne Nachweis von Bakterien liegt in der vorliegenden Studie bei 8 % der Patienten und ist, wie in anderen Studien bei Patienten mit sekundärer Peritonitis (33), selten.

Montravers, et al. berichten eine ungewöhnlich hohe Rate von *Candida spp.* ohne gleichzeitigen Nachweis von Bakterien bei 43 % der Patienten mit intraoperativ makroskopisch diagnostizierter Peritonitis und intraabdominellen Pilznachweis (98). Hier waren sowohl Patienten mit ambulant als auch nosokomial erworbener Peritonitis eingeschlossen, wobei nicht ersichtlich ist, ob Patienten mit primärer Peritonitis ausgeschlossen waren (98). Für Patienten mit primärer Peritonitis werden hohe Raten von *Candida*-Monoinfektionen angegeben (27-88 %) (22, 100, 101). Für die kalkulierte Therapie von Patienten mit primärer Peritonitis und insbesondere bei Patienten mit hoher Krankheitsschwere sollte dies in Diagnostik und Therapie berücksichtigt werden.

4.1.3 Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz

Lag eine Anastomoseninsuffizienz am oberen GI-Trakt (bis zum Treitz'schen Band) vor, wurde im histopathologischen Präparat bei 18 % der Patienten *Candida spp.* nachgewiesen. Distal des Treitz'schen Bandes lag die Nachweisrate lediglich bei 6 % ($p = 0,05$). In einer prospektiven multizentrischen randomisierten Kontrollstudie in Norwegen bei 109 Patienten mit einer intraabdominellen Perforation wurden im oberen GI-Trakt sogar in 64 % der Fälle, im unteren GI-Trakt lediglich in 21 % Pilze nachgewiesen (58). Ebenso wurde in einer prospektiven Kohortenstudie bei 221 Patienten mit abdomineller Sepsis in 29 % der Perforationen am oberen GI-Trakt und 17 % nach Perforation am unteren GI-Trakt der Nachweis von *Candida spp.* dokumentiert (70). Bei Patienten mit perforierter Appendizitis wurde lediglich in 0-3,5% der Fälle *Candida spp.* nachgewiesen (58, 70). Aufgrund dieser niedrigen Rate wird postuliert, dass *Candida spp.* als Pathogen bei perforierter Appendizitis keine wichtige Rolle spiele und eine antimykotische Therapie nicht indiziert sei (70). Hervorzuheben ist, dass in den

genannten Studien der Pilz-Nachweis anhand intraoperativ gewonnener Flüssigkeiten mittels kultureller Anzucht gelang. Es erfolgte, im Gegensatz zu vorliegender Studie, keine histologische Untersuchung einer Biopsie (58, 70). Hinsichtlich der Diagnostik mittels intraabdominellen Abstrichs waren 43 % der abgenommenen Abstriche am oberen und lediglich 36 % der durchgeführten Abstriche am unteren GI-Trakt Candida-positiv, womit sich der bereits beschriebene häufigere Candida-Nachweis am oberen GI-Trakt bestätigt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Peritonitis mit Ursprung im oberen GI-Trakt ein unabhängiger Risikofaktor für einen Pilz-Nachweis in peritonealer Flüssigkeit ist (33). Der kulturelle Nachweis von Candida in einer peritonealen Probe und eine Peritonitis ausgehend vom oberen Gastrointestinaltrakt wurden von Montravers et al. als unabhängige Risikofaktoren für Mortalität bei nosokomialer Peritonitis identifiziert (9).

Als Ursache für eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Candida-Nachweis wird die erschwerte Fokussanierung am oberen GI-Trakt diskutiert (43). Im Gegensatz zu Anastomoseninsuffizienzen oder Perforationen am unteren GI-Trakt, ist eine Vorverlagerung oder Ausleitung der Perforation am oberen GI-Trakt zur sicheren Fokussanierung nicht möglich (10). Ob die Anwendung neuer Verfahren wie Stent-Implantationen zur Überbrückung der Leckage oder die Anlage von endoluminalen Vakuumverbänden die Fokussanierung und die Prognose verbessern, ist Gegenstand weiterer Forschung. Kassis et al. konnte bei thorakalen Anastomosen bereits eine deutlich geringere Mortalität von nur 4,4 % bei konservativem versus 11,6 % bei chirurgischem Vorgehen zeigen (94).

Zudem wurden weitere Risikofaktoren, die das Auftreten einer invasiven Candidiasis begünstigen (75), im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht. Zwar wurden Pilze im mikrobiologischen Abstrich oder in einer histopathologischen Probe häufiger bei Patienten mit ZVK, Steroidtherapie, oder Candidiasis-begünstigenden Begleiterkrankungen nachgewiesen, Handlungsempfehlungen lassen sich daraus aber nicht eindeutig ableiten. Intensivmedizinisch ergeben sich in unserer Untersuchung Hinweise, dass ein engmaschiges Monitoring bzgl. der Entwicklung von Organversagen, insbesondere Nierenversagen für Patienten mit Anastomoseninsuffizienz nach viszeralchirurgischem Eingriff, für die Therapiesteuerung genutzt werden kann, auch wenn ansonsten kein Mehrorganversagen vorliegt.

4.2 Diagnostik

Die Empfehlungen in den Leitlinien für die Diagnostik einer invasiven Candidiasis wurden besser als erwartet eingehalten. Bei etwa zwei Drittel der Patienten wurden Blutkulturen entnommen, bei über 90 % intraabdominelle Abstriche und bei über 80 % histopathologische Probeentnahmen durchgeführt.

4.2.1 Leitliniengerechte Diagnostik

Die Diagnostik der invasiven Candidiasis erfolgt nach der deutschen S1-Leitlinie mittels Blutkultur als wichtigster Nachweismethode bei Candidämie (16). Zudem wird ein histo- und zytopathologischer Nachweis im entzündeten bzw. betroffenen Gewebe gefordert. Eine Diagnosesicherung erfolgt durch den mikrobiologischen und histologischen Nachweis von Pilzen im Biopsat (16). Auch die europäische Gesellschaft ESCMID fordert eine Probeentnahme zur Diagnosesicherung, falls der dafür notwendige Eingriff und die Invasivität gerechtfertigt sind (20). Die amerikanische Gesellschaft für Infektionskrankheiten (Infectious Disease Society of America, IDSA) stellt die kulturelle Diagnostik, sowohl von Blutkulturen als auch die kulturelle Anzucht aus sterilen Flüssigkeiten oder Gewebe, in den Vordergrund. Ein histopathologischer Nachweis mittels mikroskopischer Untersuchung einer Biopsie wird nicht explizit gefordert (36).

In der vorliegenden Studie wurde bei 68 % der Patienten Blutkulturen entnommen.

In vielen Studien werden vorhandene intraabdominelle Abstriche (58), Candida-positive Blutkulturen (12) oder eine bereits gesicherte invasive Candidiasis (8, 9, 11, 32, 33, 67, 102) als Einschlusskriterien deklariert. Somit kann die Frage, ob eine leitliniengerechte Diagnostik hinsichtlich einer invasiven Candidiasis durchgeführt wurde, anhand dieser Studien nicht bewertet werden. De Ruyter beschreibt in einer prospektiven Kohortenstudie bei Patienten mit abdomineller Sepsis eine Abnahmerate von intraabdominellen Abstrichen oder auch aus Drainagen unmittelbar postoperativ von 92,5 %, und somit eine vergleichbare Rate zu der vorliegenden Studie (70). Ob Blutkulturen abgenommen wurden, ist jedoch unklar (70). In einer Punktprävalenz-Studie lag bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen lediglich in 67 % der Fälle eine mikrobiologische Diagnostik vor (4). Die Abnahme von histopathologischen Gewebeproben wird in den bisherigen Studien nicht angegeben bzw. nicht durchgeführt, so dass ein Vergleich zu unseren Daten nicht möglich ist.

In der vorliegenden Studie liegt eine leitliniengerechte Diagnostik mittels intraabdomineller Proben sowohl zur mikrobiologischen als auch histopathologischen Untersuchung in über 70 % der Fälle vor. Dies spiegelt die Relevanz und Notwendigkeit des intraabdominellen Keimnachweises, wie auch von Bassetti et al. gefordert (34), wider. Laut Clancy et al. beträgt die Sensitivität von Blutkulturen zur Diagnostik einer invasiven Candidiasis lediglich 50 % (21), allerdings sind hierfür standardisierte und regelmäßige Blutkulturabnahmen erforderlich (103). Eine Abnahmerate von lediglich 68 % wie in der vorliegenden Studie beschrieben, scheint demnach für eine adäquate Diagnostik unzureichend, wobei hier ein selektives Patientengut nach postoperativer Anastomoseninsuffizienz betrachtet wird.

Nicht-kulturelle Nachweismethoden wie BDG, Antigen-Antikörpernachweis oder PCR werden in den aktuellen Leitlinien mit unterschiedlicher Evidenz empfohlen (16, 20). Die genannten Testverfahren standen zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht zur Verfügung und wurden in der vorliegenden Studie nicht angewandt.

4.2.2 Candidämie

In der vorliegenden Studie wurde bei einer Blutkulturabnahmerate von 68 % bei einem einzigen Patienten *Candida* spp. nachgewiesen. Somit lag eine Candidämie in 0,83 % der Patienten vor. Bei diesem Patienten wurde weder *Cand.* spp. in intraabdominellen Abstrichen noch im Biopsat nachgewiesen, sodass die Candidämie-Rate bei nachgewiesener *Candida*-Peritonitis bei 0 % lag. Es lagen 27 Tage zwischen der Anastomoseninsuffizienz und der positiven Blutkultur. Aufgrund des langen zeitlichen Abstandes zum abdominalen Fokus, keinem weiteren *Candida*-Nachweis intraabdominell und dem Vorliegen einer einzigen positiven Blutkultur sowie multiplen negativen Folgekulturen, ist am ehesten von einer primären Candidämie im Rahmen einer Katheterinfektion als einer sekundären Infektion abdominaler Ursache auszugehen.

In einer prospektiven multizentrischen Observationsstudie auf 87 französischen Intensivstationen wurden 835 Patienten mit vermuteter oder gesicherter invasiver Candidiasis betrachtet, die eine systemische antimykotische Therapie erhalten hatten. In diesem vorselektierten Patientengut lag die Candidämie-Rate bei 18,4 % (11). In einer post-hoc Analyse aus der genannten „AmarCAND2“-Studie wurden die Patienten extrahiert, bei denen eine gesicherte oder vermutete *Candida*-Peritonitis vorlag. In dieser Patientengruppe lag nur in einem Prozent der Fälle eine Candidämie vor (61).

Verglichen mit einer retrospektiven Studie von Dupont et al, die Patienten mit gesicherter Candida-Peritonitis und Intensivaufenthalt betrachtet, lag der Candidämie-Anteil bei sechs Prozent und war mit erhöhter Mortalität assoziiert (10). Eine ähnlich niedrige Candidämie-Rate von 4,7 % wurde 2016 bei Patienten mit gesicherter intraabdomineller Candidiasis dokumentiert (7). Bassetti et al. stellten 2015 in einer großen retrospektiven multizentrischen Studie an Patienten mit intraabdomineller Candidiasis eine begleitende Candidämie von 14 % und damit im Zusammenhang eine erhöhte Mortalität fest (60). Deutlich höher verzeichnete Montravers et al. in der Vorgängerstudie AmarCAND aus dem Jahr 2011 eine Candidämie bei 28 % der Patienten mit gesicherter intraabdomineller Candidiasis (98). Über ein standardisiertes Vorgehen und Häufigkeit der Abnahme von Blutkulturen ist nichts bekannt. Ein Mortalitätsunterschied bestand nicht zwischen Patienten mit Candida-Peritonitis und gleichzeitiger Candidämie (98).

Die Sensitivität von Blutkulturen zur Diagnostik einer invasiven Candidiasis schwankt nach Autopsie-Studien zwischen 21 und 71 % (21). Um eine Sensitivität von 71 % zu erreichen, sind tägliche Blutkulturabnahmen und zusätzlich Entnahmen bei Fieberepisoden erforderlich (103). Da in der vorliegenden Studie kein standardisiertes Vorgehen zur Entnahme von Blutkulturen vorlag, könnte dies ein Grund für die niedrige Candidämie-Rate sein. Zudem hängt die Sensitivität von Blutkulturen stark von der Form der invasiven Candidiasis, aber auch von der Candida-Spezies ab (35).

Während Blutkulturen die Diagnose einer Candidämie ermöglichen, können die Ergebnisse bei Patienten mit tiefer Gewebe-Candidiasis negativ ausfallen, da diese Form der Candidiasis auch ohne Candidämie vorliegen kann oder lediglich eine transiente Blutstrominfektion vorlag und das Pathogen zum Zeitpunkt der Blutentnahme bereits die Blutbahn verlassen hatte (13, 21). Auch diese Faktoren können bei der vorliegenden Studie bei Patienten mit Candida-Peritonitis eine Rolle spielen. Zudem wurden weder die infizierten Katheterspitzen eines ZVKs eingeschickt (31), noch wurden spezielle Blutkulturflaschen zur Anzucht von Pilzen, z.B. BACTEC Myco/F Lytic, verwendet (35). Aus der vorliegenden Studie geht zudem nicht hervor, ob zum Zeitpunkt der Blutkulturentnahme bereits eine antimykotische Therapie begonnen und somit eine mögliche Candidämie bereits therapiert wurde. Anhand der vorliegenden Untersuchung wird die niedrige Sensitivität der Blutkulturen bei abdomineller Candidiasis deutlich. Für eine bessere Diagnostik ist ein standardisiertes Vorgehen erforderlich.

4.2.3 Mikrobiologische Befunde

In der vorliegenden Studie lag der Candida-Nachweis anhand intraoperativ gewonnener Abstriche mittels kultureller Anzucht bei 31,7 % der Patienten mit sekundärer Peritonitis. Es waren signifikant häufiger Frauen betroffen. Bereits 2003 beschrieb Dupont neben dem weiblichen Geschlecht drei weitere unabhängige Risikofaktoren für den Nachweis von Pilzen in peritonealer Flüssigkeit bei schwer kranken Patienten auf Intensivstation mit Peritonitis: Peritonitis ausgehend vom oberen GI-Trakt, intraoperatives Kreislaufversagen und vorausgehende antibiotische Therapie (33). In der genannten Studie lag der Anteil von Candida-positiven intraabdominellen Abstrichen ähnlich hoch bei 32,1 % (33). De Ruiter et al. berichten in einer prospektiven Studie von einem Anteil von 19,9 % an Candida-positiven Nachweisen bei 221 Patienten mit abdomineller Sepsis (70). In einer retrospektiven Studie von Lichtenstern et al. lag eine Candida-assoziierte Peritonitis bei 29,7 % der insgesamt 283 Patienten mit septischer Peritonitis vor, allerdings waren hierbei auch positive Wundabstriche sowie Abnahmen aus Drainagen eingeschlossen (62). In intraoperativ steril gewonnenen Proben wurde lediglich bei 14,8% der Patienten Candida nachgewiesen (62). Bei Patienten mit komplizierter nicht-postoperativer intraabdomineller Infektion wurde lediglich in 13,4 % Pilze in peritonealer Flüssigkeit nachgewiesen (32). Wird ausschließlich ein Studienkollektiv mit nosokomialer Peritonitis nach Perforation oder Anastomoseninsuffizienz untersucht, liegt der Candida-Nachweis in intraabdomineller Flüssigkeit ähnlich wie bei der vorliegenden Studie zwischen 21-45 % (9, 58, 59). Die Erweiterung des diagnostischen Verfahrens um die histopathologische Untersuchung peritonealer Proben erhöht in unserer Studie die Gesamtzahl der abdominellen Candida-Nachweise von 31,5 % der Patienten mit kulturellem Nachweis auf 35 % der Patienten insgesamt. Die Variabilität der Candida-Peritonitis-Inzidenzen könnte in den unterschiedlichen Zusammensetzungen der Patientengruppen der einzelnen Studien begründet liegen. Wie bereits erwähnt ist zum Beispiel je nach Lokalisation der Peritonitis mit unterschiedlichen Häufigkeiten eines Candidanachweises zu rechnen (70). Zudem sind die Pilz-Nachweismethoden in den Studien nicht einheitlich oder zumeist nicht genauer benannt. Wie von der ESCMID gefordert, sollten die Flüssigkeiten intraoperativ aseptisch gewonnen und kleine Probenmengen aufgrund erhöhter Fehleranfälligkeit vermieden werden. Die Proben sollten mindestens 1ml Flüssigkeit beinhalten, nicht fixiert werden, sondern feucht bleiben und eine Diagnostik mit Pilz-selektiven Medien durchgeführt werden (20, 34). Bei Sandven et al. (58) wie auch in unserer Studie, wurde Sabouraud-Agar, so in einem

Review zu Candida-Peritonitis von Hasibeder et al. empfohlen (104), für die mikrobiologische Diagnostik verwendet, wohingegen aus anderen Studien nicht konkret hervor geht, ob geeignete Nachweismethoden eingesetzt wurden.

Mussten sich die Patienten einer erneuten Laparotomie unterziehen, stiegen die Abnahmefrequenzen der intraabdominellen Abstriche. Ab der 4. Revision wurde bei allen Patienten eine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt. Dies spiegelt die Relevanz einer expliziten Candida-Diagnostik bei Wiederholungseingriffen wider, da diese Patientengruppe als Hochrisikopopulation für die Entwicklung einer intraabdominellen Candidiasis betrachtet werden kann (7, 60). Gleichzeitig werden Patienten mit Pilz-Nachweis in peritonealer Flüssigkeit signifikant häufiger revidiert (32). Dies konnte auch in der vorliegenden Studie bewiesen werden. Somit liegt ein erhöhtes Risiko einer erneuten Laparotomie on demand in dieser Patientengruppe vor. Als unabhängiger Risikofaktor für eine Revisions-OP konnte der kulturelle abdominelle Candida-Nachweis allerdings nicht bestätigt werden.

Anhand der vorliegenden Studie ist der Nachweis von Candida in peritonealer Flüssigkeit mit einer vermehrten Krankheitsschwere assoziiert. Sowohl SAPS II und APACHE II, jedoch nicht der SOFA Score, als auch TISS als Aufwandsscore sind bei Patienten mit kulturell nachgewiesenen Pilzen zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation signifikant erhöht. Dupont et al. bestätigen in ihrer Untersuchung bei Patienten mit nicht-postoperativer komplizierter sekundärer intraabdomineller Infektion im Vergleich von Patienten mit und ohne abdominellem Pilznachweis den Zusammenhang der Krankheitsschwere mit einem positiven Pilznachweis (32). Ebenso lag bei Patienten mit spontaner Pilz-Peritonitis bzw. abdomineller Sepsis mit intraabdominellem Pilz-Nachweis eine erhöhte Krankheitsschwere nach APACHE II im Vergleich zu Patienten mit spontaner bakterieller Peritonitis bzw. abdomineller Sepsis ohne Pilznachweis vor (62, 105).

Eine direkte Mikroskopie wird von den Leitlinien der ESCMID als auch der deutschen S1-Leitlinie zur Diagnose und Therapie von Candida-Infektionen (16, 20, 35) und einigen weiteren Autoren empfohlen (60, 106). Als wesentlicher Vorteil ist die Zeitersparnis bis zum Vorliegen des Ergebnisses im Vergleich zum kulturellen Nachweis zu nennen (36). Dupont et al. konnten in einer retrospektiven Studie bei 83 Intensivpatienten mit Peritonitis und kulturellem Nachweis von Candida spp. aus intraoperativ gewonnener, peritonealer Flüssigkeit in 36 % der Patienten Pilze direkt mikroskopisch nachweisen. Diese Patienten mit direktem Nachweis von Candida spp. wurden häufiger

relaparotomiert (70 % vs. 43,4 %), die Peritonitis ging häufiger vom oberen GI-Trakt aus (56,7 % vs. 28,3 %) und die Patienten litten häufiger an Candidämien (13,3 % vs. 1,9 %) (10). Trotz einiger Limitationen, wie der eingeschränkten Sensitivität dieser Methode aufgrund kleiner Probenmengen oder dem Fehlen eines standardisierten Vorgehens, wird der Vorteil der direkten Mikroskopie heraus gestellt, da dies ein schneller verfügbares Verfahren im Vergleich zur kulturellen Anzucht bietet und anhand dieser Studie der mikroskopische Pilznachweis einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität darstellt (10). In einer weiteren Candida-Peritonitis-Studie wurde eine Mikroskopie in 84 % der Patienten durchgeführt, allerdings liegen keine Angaben vor, wie häufig ein Candida-Nachweis gelang (98). Auch an der Charité, Campus Benjamin Franklin wurde zum Zeitpunkt der Studie eine mikroskopische Diagnostik der Abstriche durchgeführt. Ergebnisse hierzu waren allerdings nicht verfügbar.

Der Nachweis von *Cand. spp.* in intraoperativ gewonnener Flüssigkeit bei Patienten mit Peritonitis ist mit Morbidität und Mortalität verknüpft und erscheint als Parameter zur Therapiesteuerung geeignet.

4.2.4 Histopathologische Befunde

In der vorliegenden Studie wurden neben abdominellen Abstrichen auch intraoperative Biopsate zur histopathologischen Diagnostik entnommen. Mittels dieses Verfahrens konnte bei 10 % der Patienten mit sekundärer Peritonitis nach Anastomoseninsuffizienz *Cand. spp.* intraabdominell nachgewiesen werden. Wie auch Sandven in einer Studie 2002 hinsichtlich der Eignung der diagnostischen Mittel beschreibt, ist es sinnvoll, wenn bereits bei intraoperativer Abnahme der Chirurg den Verdacht auf einen Pilzbefall äußert, um geeignete Anzuchtmedien oder Färbungen anzuwenden (58).

Es wurden 57 % der Proben mit der expliziten Fragestellung nach Pilzen in die Histologie gesandt. Zudem wurde in 22 % auch ohne explizite Fragestellung eine Aussage zu Pilzen vom Pathologen getroffen, sodass in 79 % der abgenommenen Biopsate eine Stellungnahme hinsichtlich einer Candida-Peritonitis vorlag - ein Ausdruck einer hohen Awareness hinsichtlich des Risikofaktor Anastomoseninsuffizienz für die Entwicklung einer abdominellen Candidiasis. Im Rahmen der Studie wurden alle Biopsate, bei denen bisher keine Aussage zu einer Pilzinfektion getroffen wurde, ausschließlich eines einzigen aufgrund unzureichenden Materials, erneut durch einen Pathologen gesichtet. Eine bislang nicht diagnostizierte Candidiasis lag nicht vor.

Die Durchführung einer histopathologischen Diagnostik am betroffenen Gewebe wird sowohl von der ESCMID als auch der S1-Leitlinie „Diagnose und Therapie von Candida Infektionen“ empfohlen (16, 20). Eine Biopsie mit histologischem Nachweis sichert die Diagnose einer invasiven Candidiasis (16). Die Proben sollen fixiert und Spezialfärbungen wie Silber-Grocott oder PAS-Färbungen durchgeführt werden (20). Jedoch fehlt leitlinienübergreifend eine Empfehlung, wie genau diese Biopsate beschaffen sein sollten. Eine Aussage über den Abnahmeort oder die Eindringtiefe wurde nicht getroffen (16, 20).

Bei den Biopsien zur Diagnostik einer invasiven Candidiasis handelte es sich in der vorliegenden Studie in der Regel um oberflächliche Auflagerungen meist von Darm oder anderen abdominalen Lokalisationen. Da die Probe nur oberflächliches Material enthält und überwiegend aus Fibrin besteht, gelegentlich auch mit Entzündungszellen und Detritus anhaftend, ist eine Unterscheidung zwischen Pilzbesiedelung und invasivem Wachstum anhand der Probenqualität schwierig. Um eine entsprechende Aussage diesbezüglich treffen zu können, wird seitens der Pathologie eine repräsentative Probe benötigt, die vitales Gewebe, z. B. Darmwand enthält. Diese sollte den Übergang vom nekrotischen zum vitalen Gewebe enthalten und eine maximale Tiefenausdehnung aufweisen, z. B. ein Darmresektat. Jedoch besteht auch hier die Gefahr, dass weder der Chirurg die geeignete Stelle reseziert noch der Pathologe im Rahmen der histopathologischen Aufbereitung den Ort des invasiven Wachstums präpariert, was aufgrund unterschiedlicher Erregerdichte eine niedrige Sensitivität zur Folge haben könnte (21). Keine der in dieser Studie abgenommenen Proben ist so beschaffen, dass eine Beurteilung bezüglich eines invasiven Wachstums im vitalen Gewebe möglich war. Die Qualität der Proben erfüllte die Anforderungen für die Diagnostik einer invasiven Gewebe-Candidiasis nicht.

Ein Vergleich mit anderen Studien, insbesondere bezüglich der Qualität der Proben, war aufgrund der fehlenden Datenlage nicht möglich.

In einer groß angelegten, multizentrischen Observationsstudie AmarCAND 2 in Frankreich wurden 835 Patienten eingeschlossen, die alle eine antimykotische Therapie bei vermuteter oder gesicherter invasiver Candidiasis erhalten hatten. Die invasive Candidiasis wurde in drei verschiedene Formen eingeteilt:

1. Candidämie
 - ≥ 1 positive Blutkultur
2. komplizierte intraabdominale Infektion

- Positive Mikroskopie oder Kultur einer peritonealen Probe (intraoperativ abgenommen) oder perkutan (ausgenommen Drainagen)

3. „deep-seated“ Candidiasis

- Nachweis in einem Organ (z.B. Knochen, Herzklappen) oder steriler Flüssigkeit (z.B. Liquor, Gelenkflüssigkeit) (11)

Anhand von Kulturen intraabdomineller Abstriche sowie Mikroskopie von abdominellen Gewebeproben wurden Patienten mit einer komplizierten intraabdominellen Infektion diagnostiziert. Aus der AmarCAND2-Studie geht allerdings nicht exakt hervor, welche peritonealen Proben zur Diagnostik einer komplizierten abdominellen Infektion genutzt wurden. Eine Unterscheidung zwischen Flüssigkeits- oder Gewebeproben wird nicht getroffen. Somit ist unklar, welches Verfahren, obwohl als Definitionskriterium gefordert, angewendet wurde. Rückschlüsse auf die genaue Durchführung der kulturellen Anzucht peritonealer Flüssigkeit oder der histopathologischen Untersuchung von Gewebe können nicht getroffen werden (11).

In der Leitlinie der ESCMID wird die histopathologische Untersuchung von betroffenem Gewebe als unerlässliche Untersuchung eingestuft, sofern die Möglichkeit einer Probenentnahme besteht (20) und die Invasivität gerechtfertigt ist (21). Die größte Sicherheit in der Diagnostik einer invasiven Pilz-Erkrankung wird durch die Anwesenheit von Pilzen im Gewebe mittels einer Biopsie erreicht (107). Dennoch wird weder in dieser Studie noch in bislang irgendeiner weiteren Candida-Peritonitis Studie dieses Verfahren nachvollziehbar angewandt (11).

In einer post-hoc Studie der AmarCAND 2 bei Patienten mit vermuteter oder gesicherter Candida-Peritonitis gelang ein direkter Pilz-Nachweis mittels Mikroskopie bei 21,5 % der Patienten mit gesicherter Candida-Peritonitis. Jedoch geht abermals nicht hervor, ob es sich bei der Mikroskopie um Flüssigkeit oder Gewebeproben handelte (61). Eine ähnlich hohe Rate positiver mikroskopischer Befunde lag in der vorliegenden Studie vor. Wurde in peritonealer Flüssigkeit Candida nachgewiesen, gelang ein mikroskopischer Nachweis in einer Biopsie bei 21,1 %.

Ebenso definieren Lagunes et al. in einer Studie aus dem Jahr 2017 eine intraabdominelle Candidiasis durch Pilznachweis, sowohl mittels Mikroskopie oder Wachstum in Kulturen von entzündetem oder nekrotischen intraabdominellen Proben, die während der Chirurgie entnommen oder perkutan aspiriert wurden (7). Auch hier ist zunächst unklar, ob es sich bei den Proben um Flüssigkeiten oder Gewebe handelt. Im folgenden Methodenteil wurde lediglich die kulturelle Anzucht, jedoch keine

histopathologische Untersuchung berichtet und wiederum keine Aussage zu Biopsaten getroffen (7).

In der vorliegenden Studie erhielten 91,6 % der Patienten mit histopathologisch gesichertem Candida-Nachweis eine antimykotische Therapie. Da „der Nachweis des Erregers im Kontext mit entzündetem Gewebe der sicherste Nachweis zur Abgrenzung einer Erkrankung von einer Kolonisation [ist]“ (14), scheint dies eine gerechtfertigte Therapie zu sein. In unserer Studie waren die Patienten mit positivem histopathologischen Pilznachweis weder bei Aufnahme auf die Intensivstation noch im weiteren Verlauf signifikant schwerer erkrankt als Patienten ohne diesen Nachweis. Ebenso war die Mortalität bei Patienten mit positiver Biopsie zwar erhöht, jedoch bestand kein signifikanter Unterschied zu Patienten ohne positiven Gewebenachweis. In der vorliegenden Untersuchung bestand also keine relevante Korrelation zwischen einem Candida-Nachweis im Gewebe und einer erhöhten Morbidität und Mortalität.

Des Weiteren wurde der Einfluss eines Pilz-Nachweises im Gewebe auf das Risiko einer Relaparotomie untersucht. Weder wurden diese Patienten signifikant häufiger revidiert, noch konnte in der multivariaten Analyse ein histopathologischer Pilznachweis als Risikofaktor für einen Revisionseingriff identifiziert werden. Das Vorliegen einer positiven Gewebeprobe trug nicht zur Entscheidung einer Revisions-OP bei. Die klinische Relevanz erscheint aufgrund dieser Ergebnisse insbesondere im Hinblick auf die Invasivität des Verfahrens und der Kosten limitiert.

4.3 Risikofaktoren für Notwendigkeit eines Revisionseingriffes

In der vorliegenden Studie anhand Patienten mit sekundärer Peritonitis aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz war bei 44,2 % der Patienten eine Relaparotomie erforderlich. In ähnlicher Größenordnung, nämlich bei 34 %, bewegt sich auch die Relaparotomierate bei Van Ruler aus dem Jahr 2012 bei Patienten mit sekundärer Peritonitis (108).

Bei Intensivpatienten mit intraabdomineller Candidiasis liegt die Rate der Patienten, die sich einer Re-Operation unterziehen mussten, deutlich höher bei 53-59 %, da in dieser Patientenpopulation eine adäquate Fokuskontrolle einen entscheidenden Therapiepfeiler darstellt (7, 10, 22). Neben chirurgischer Maßnahmen, um eine invasive Infektion zu kontrollieren und die optimale Funktion des Gewebes wiederherzustellen, ist neben der operativen Korrektur der zugrunde liegenden Pathologie auch eine Abszessdrainage als

adäquate Maßnahme zu betrachten (35). Ob letzteres Verfahren angewendet wurde, wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

Jüngere Daten belegen, dass eine Relaparotomie „on demand“ einer geplanten Relaparotomie selbst bei schwerer Peritonitis überlegen sein soll (109). In einer randomisierten multizentrischen Studie aus dem Jahr 2007, der RELAP-Studie, wurden Patienten mit schwerer Peritonitis (APACHE > 11), die bei klinischer Verschlechterung oder fehlender Verbesserung „on demand“ operiert wurden, mit Patienten verglichen, bei denen eine geplante Relaparotomie durchgeführt wurde (110). Es zeigte sich eine reduzierte, wenn auch nicht signifikante, Mortalitätsrate in der „on demand“-Gruppe mit 29 % vs 36 % ($p=0,22$) sowie eine signifikante Reduktion von Relaparotomien mit negativem intraoperativem Befund und somit unnötigen operativen Eingriffen in der „on demand“-Gruppe (110). Auch eine Metaanalyse von Lamme et al. verdeutlichte eine Mortalitäts-Reduktion bei „on demand“-Verfahren im Vergleich zu geplanter Relaparotomie, wiederum nicht signifikant (111). Eine Herausforderung stellt allerdings die Indikation der Relaparotomie im „on demand“-Verfahren dar. Es existieren bislang „keine klaren Entscheidungshilfen in der Auswahl der Patienten, die relaparotomiert werden müssen“ (109). Vielmehr unterliegt die Indikationsstellung einer subjektiven Bewertung von undefinierten klinischen Parametern; es fehlen objektive Kriterien, die zur Entscheidung einer Reoperation herangezogen werden könnten (109, 112). Eine Befragung von 858 Chirurgen verdeutlicht diese Problematik. Von 10 Faktoren, die Chirurgen als Entscheidungshilfen für eine Relaparotomie nutzten, korrelierten lediglich drei Faktoren mit der tatsächlichen Notwendigkeit einer Reoperation: diffuse Peritonitis, Infektionsherd vom oberen GI-Trakt ausgehend und das Vorliegen einer Leukozytose bzw. Leukopenie. Anhand der ausgewählten Kriterien lag eine Sensitivität von 92 %, aber eine Spezifität von 21 % für die Entscheidung zur Reoperation vor, es wurden demnach zahlreiche unnötige Eingriffe durchgeführt (113).

4.3.1 Unabhängige Risikofaktoren für die Entscheidung zur Relaparotomie

In der vorliegenden Studie wurden anhand einer multivariaten Analyse unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer Relaparotomie ermittelt. Ein andauerndes oder neu aufgetretenes Organversagen wurde in einer retrospektiven Studie von Van Ruler et al. als bester Indikator für eine persistierende abdominale Infektion und eine notwendige Relaparotomie beschrieben (114). So konnte auch in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass Patienten mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz signifikant häufiger

revidiert wurden. Das Nierenersatzverfahren wurde als unabhängiger Risikofaktor für einen Revisionseingriff ermittelt. In dieser Gruppe waren sowohl Patienten mit chronischer als auch akuter Dialysepflicht eingeschlossen, da auch in der Literatur nicht zwischen den beiden Formen unterschieden wird (114, 115). Der „Abdominal Reoperation Predictive Index“, entwickelt von Pusajo et al. 1993, umfasst 8 Faktoren, die signifikant mit dem Auftreten einer Relaparotomie assoziiert sind: Neben weniger gut definierten Variablen wie Bauchschmerzen, Veränderung der Bewusstseinslage und „Symptomen“ ab dem 4. postoperativen Tag, gelten auch Notfallchirurgie, Ileus ab dem 3. postoperativen Tag, Wundinfektion, respiratorisches Versagen und Nierenversagen als Prädiktoren (115). Dieser Index hat sich jedoch aufgrund fehlender Validierung an Patienten auf Intensivstation bislang nicht durchgesetzt (112).

Ein akutes Nierenversagen bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstation gilt als unabhängiger Prädiktor für Mortalität (116). Bei Patienten mit Peritonitis im Allgemeinen und insbesondere mit Pilz-Peritonitis ist ein akutes Nierenversagen mit erforderlicher Dialyse mit erhöhter Mortalität assoziiert (10). So konnte auch in einer retrospektiven Studie von Lichtenstern et al. ein Nierenersatzverfahren als unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit abdomineller Sepsis ermittelt werden (62).

Ein weiterer unabhängiger Risikofaktor, der aus der vorliegenden Studie hinsichtlich einer Relaparotomie hervorgeht, war der Nachweis von Bakterien in intraabdominellen Abstrichen. Entsprechend wurde in einer post-hoc Analyse der RELAP-Studie gezeigt, dass die Abwesenheit von Bakterienwachstum mit einer niedrigeren Relaparotomierate assoziiert ist (108). Wird im abdominellen Punktat eine bakterielle Mischflora nachgewiesen, spricht dies für eine sekundärer Peritonitis und unterstützt die Indikation zur Re-OP (117) und könnte somit als Entscheidungshilfe herangezogen werden.

4.3.2 Weitere Risikofaktoren für die Notwendigkeit eines Revisionseingriffes

Der APACHE II Score wird zur Beurteilung des Schweregrades einer Peritonitis herangezogen (< 10 milde Peritonitis, > 10 schwere Peritonitis) (110). Bei Aufnahme auf die Intensivstation lag kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des APACHE II zwischen den Patienten mit und ohne Revision vor. Patienten, die revidiert wurden, hatten jedoch einen signifikant höheren SOFA-Score bei Aufnahme auf die Intensivstation. In der multivariaten Analyse konnte ein erhöhter SOFA-Score als unabhängiger Risikofaktor für eine Revision jedoch nicht bestätigt werden. Im weiteren Intensivverlauf trat bei den Patienten, die relaparotomiert wurden, keine Verbesserung des SOFA oder APACHE II

auf. Diese ausbleibende klinische Verbesserung und anhaltende Krankheitsschwere könnte, wie beschrieben, als subjektives Kriterium zur Indikationsstellung einer Relaparotomie herangezogen worden sein.

In der univariaten Analyse wurden Patienten mit Anastomoseninsuffizienz am oberen GI-Trakt signifikant häufiger revidiert. Als unabhängiger Risikofaktor für einen erforderlichen Revisionseingriff konnte die Lokalisation der Anastomoseninsuffizienz jedoch nicht identifiziert werden. Ebenso gelang es Van Ruler 2007 nicht, den Ursprung einer sekundären Peritonitis am oberen oder unteren GI-Trakt als Prädiktor für eine Relaparotomie zu identifizieren (114). Zudem ist hinzuzufügen, dass im letzten Drittel des Untersuchungszeitraums der vorliegenden Studie ein Verfahrenswechsel bei Anastomoseninsuffizienzen am oberen GI-Trakt stattfand. Es wurden zunehmend seltener Stent-Implantationen, die häufig mit einer thorakoskopischen Drainagenanlage verbunden waren, zugunsten einer Endovac-Therapie durchgeführt. Durch Etablierung dieses konservativen Vorgehens an der Charité, Campus Benjamin Franklin konnte im Verlauf eine deutlich geringere Revisionsrate bei Insuffizienzen am oberen GI-Trakt verzeichnet werden.

60 % der Patienten, die im Verlauf relaparotomiert wurden, erhielten innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation eine antimykotische Therapie. So könnte man darauf schließen, dass anhand des intraoperativen Befundes nach initialer OP bei Anastomoseninsuffizienz und des klinischen Eindrucks unmittelbar im postoperativen Verlaufs die Patienten mit erhöhtem Risiko eines komplizierten Verlaufs und einer möglicherweise erforderlichen Revisions-OP identifiziert und folglich therapiert wurden. Dennoch war in 32 Fällen trotz frühzeitiger Therapie eine weitere Laparotomie erforderlich. Wie in einer retrospektiven, multizentrischen Kohortenstudie an Patienten mit intraabdomineller Candidiasis gezeigt wurde, ist eine adäquate Fokuskontrolle essenziell, um die Mortalität zu reduzieren (7). Die Überlebensraten sind am höchsten bei Patienten, die sowohl eine antimykotische als auch eine adäquate chirurgische Therapie erhalten haben. Wurde lediglich eines der beiden Verfahren angewendet, war die alleinige chirurgische Sanierung einer alleinigen antimykotischen Therapie überlegen (7). Dies bietet einen Erklärungsansatz, warum sich in der vorliegenden Studie 60 % der Patienten trotz antimykotischer Therapie zudem einer Revisions-OP unterziehen mussten.

Patienten, die nach Anastomoseninsuffizienz erneut relaparotomiert wurden, wurden zudem signifikant länger therapiert, als die Patienten ohne Relaparotomie. In der

multivariaten Analyse konnte die Therapiedauer als unabhängiger Risikofaktor für eine Revision ermittelt werden. Jedoch ist dieses Ergebnis möglicherweise durch die retrospektive Datenerhebung fehlerhaft. Es wurde lediglich erfasst, ob während des Intensivaufenthaltes eine antimykotische Therapie erfolgte. Da Patienten mit Revisionseingriff einen signifikant längeren Intensivaufenthalt hatten, konnte die Therapiedauer in diesem Zeitraum gemonitored werden. Wohingegen Patienten ohne Revisionseingriff früher die Intensivstation verließen. Ob auf peripherer Station die begonnene Therapie fortgeführt wurde, geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor und könnte zu einer Unterrepräsentation der Therapiedauer in dieser Gruppe führen. Eine inadäquate Fokuskontrolle bei sekundärer Peritonitis, insbesondere bei Patienten mit intraabdomineller Candidiasis, stellt einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte 30-Tagesmortalität dar (7). Dies verdeutlicht die Relevanz eines interdisziplinären Therapieansatzes gemeinsam mit Intensivmedizinern, Chirurgen und Mikrobiologen (7, 22) und die Notwendigkeit adäquater Entscheidungshilfen für die Indikation einer Relaparotomie. Wie in der vorliegenden Studie dargestellt wurde, konnten als solche weder ein histopathologischer oder mikrobiologischer Pilznachweis noch ein klinischer Score wie SOFA oder APACHE herangezogen werden, um eine Relaparotomie zur Fokussanierung zu indizieren. Lediglich ein Nierenersatzverfahren als alleiniges Organversagens und der bakterielle abdominelle Nachweis waren unabhängig mit einer Revisions-OP assoziiert.

4.4 Methodenkritik und Limitationen

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, die bei möglichen Schlussfolgerungen zu berücksichtigen sind. Zunächst ist das retrospektive, monozentrische Studiendesign zu nennen. Es könnten Fehler aufgrund ungenauer oder unzureichender Dokumentation aufgetreten sein. Das Einschlusskriterium Anastomoseninsuffizienz wurde anhand des ICD-10 Codes erfasst und durch Studium der OP-Protokolle und Arztbriefe verifiziert, um Fehlcodierungen auszuschließen. Zudem war die ausgewählte Patientenpopulation hoch selektiert. Rückschlüsse auf Patienten mit intraabdomineller Infektion anderer Genese als Anastomoseninsuffizienz, insbesondere Patienten mit primärer Perforation, sind nur eingeschränkt aussagekräftig. Eine Unterscheidung zwischen elektiver Aufnahme oder Notfall-Operation wurde nicht getroffen.

Diskussion

Das Weiteren wurden ausschließlich Patienten auf der chirurgischen Intensivstation und PACU untersucht. Allerdings lagen laut einer retrospektiven Studie bei Patienten mit nachgewiesener intraabdomineller Candidiasis lediglich 24 % der Patienten auf einer Intensivstation, der überwiegende Teil der Patienten auf Normalstationen (7). Diese Patienten wurden in der vorliegenden Studie nicht erfasst. Zudem entstanden durch Verlegungen und Wiederaufnahme auf Intensivstation Lücken in der Datenerhebung, da während des Aufenthaltes auf Normalstation keine Daten erfasst wurden. Insbesondere hinsichtlich der antimykotischen Therapiedauer können keine aussagekräftigen Rückschlüsse getroffen werden, da nicht bekannt ist, ob nach Verlassen der Intensivstation die Therapie fortgeführt wurde. Die Durchführung einer adäquaten Therapie von 10-14 Tagen (35) kann anhand der vorliegenden Studie somit nicht beurteilt werden.

Für die Diagnostik konnten nur vorhandene Nachweise mittels Blutkultur, intraabdominellen Abstrichen oder Biopsaten herangezogen werden. Ein Risikoscreening anhand etablierter Scores, wie des Candida-Scores (31) oder dem Candida-Kolonisationsindex, der als bedeutsames Mittel zur Risikoabschätzung einer invasiven Candidiasis herangezogen wird (16), konnte nicht berücksichtigt werden, da standardmäßig keine Abstriche vorgenommen wurden. Zudem konnten Biomarker wie BDG oder Candida-Antigen oder Antikörper nicht berücksichtigt werden, da sie während des Studienzeitraums nicht zur Verfügung standen.

Des Weiteren wurden Resistenztestungen zwar durchgeführt, jedoch im Rahmen der Studie nicht ausgewertet. Ebenso wurde eine direkte Mikroskopie der Abstriche durchgeführt, Ergebnisse allerdings nicht erfasst. Beide Informationen tragen jedoch wesentlich zur Therapieentscheidung bei. Diese nachzuvollziehen war im Rahmen der Studie somit nicht eindeutig möglich.

Aufgrund einer limitierten Patientenzahl von 120 Fällen waren die verschiedenen Untergruppen lediglich zwischen 12 und 53 Patienten stark. Möglicherweise beeinträchtigt die geringe „Power“ die Aussagekraft der aufgedeckten Gruppenunterschiede.

5 Fazit und Ausblick

Die vorliegende retrospektive monozentrische Studie zur Wertigkeit der Diagnostik einer invasiven Candidiasis bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz berücksichtigte Blutkulturen, die kulturelle Anzucht von Pilzen in intraabdominellen Abstrichen, sowie den histopathologischen Candida-Nachweis im abdominellen Biopsat. Blutkulturen wurden lediglich in 68 % der Fälle abgenommen, Abstriche zur mikrobiologischen Diagnostik in 92 % der Fälle und Biopsate in 83 % der Patienten. In 35 % der Patienten wurde Candida abdominell nachgewiesen. Nur ein Patient hatte eine positive Blutkultur.

Es wird deutlich, dass der bisherige Goldstandard der Blutkultur zur Diagnostik einer Candidämie hinsichtlich der schlechten Sensitivität bei Candida-Peritonitis eher nachrangig zu bewerten ist. Von größerer Bedeutung ist der Nachweis in peritonealer Flüssigkeit oder im histopathologischen Präparat. Jedoch ist der Goldstandard der histopathologischen Probe zur Diagnostik einer invasiven, abdominellen Candidiasis aufgrund dieser Studie zu überdenken.

Zwar lag in der vorliegenden Studie eine hohe Biopsierate vor, anhand der derzeitigen Methodik und Abnahmetechnik ist eine Beurteilung der Gewebeproben hinsichtlich eines invasiven Wachstums jedoch nicht möglich und das Ergebnis somit nur von limitierter Aussagekraft. Aufgrund mangelnder Empfehlungen bezüglich einer standardisierten Abnahmetechnik, bleibt offen, ob bessere Ergebnisse und eine Verbesserung der Entnahmeequalität mithilfe eines validierten und standardisierten Verfahrens zu erzielen wären. Ob die Entnahme eines Präparates mit kompletter Darmwand die Invasivität des Eingriffes gerechtfertigt, bleibt auch aufgrund der weiteren Ergebnisse der Studie zu hinterfragen. Es konnte nicht gezeigt werden, dass die Mortalität bei Patienten mit Candida-Nachweis im Biopsat signifikant erhöht war. Auch war keine erhöhte Krankheitsschwere, gemessen an SOFA, SAPS, APACHE II und TISS, mit einem histopathologischen Pilznachweis verbunden. Zudem war das Ergebnis einer histologischen Untersuchung als Entscheidungskriterium für einen Revisionseingriff von keiner hohen Relevanz.

So muss bei einem aufwendigen Verfahren die Wertigkeit der histopathologischen Probe in Frage gestellt werden. Um weiterhin den Nutzen und die Relevanz dieser Untersuchung darzulegen, sind randomisierte kontrollierte Studien erforderlich.

Fazit und Ausblick

Wie die vorliegende Studie darlegt, stellt die Diagnostik der Candida-Peritonitis weiterhin eine Herausforderung dar. Lediglich der kulturelle Nachweis von *Candida* spp. in peritonealer Flüssigkeit war mit erhöhter Mortalität, Morbidität und einer erhöhten Revisionsrate assoziiert. Dennoch erfordert auch dieses Verfahren eine invasive Maßnahme und ist mit einer langen Umschlagszeit verbunden. Vorrangiges Ziel prospektiver randomisierter kontrollierter Studien ist es neue diagnostische Methoden mit hoher Sensitivität und Spezifität, möglichst minimal-invasive Verfahren mit kurzer Umschlagszeit und der Möglichkeit einer Speziesidentifizierung und Resistenztestung zu entwickeln. Inwieweit nicht-kulturelle Verfahren wie BDG, Candida-Antigen- und Antikörpertest sowie PCR diese Kriterien erfüllen, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Anhang

Klassifizierung nach ICD-10, Version 2017:

E10. Diabetes mellitus, Typ 1

E10.0 Diabetes mellitus, Typ 1: mit Koma

E10.1 Diabetes mellitus, Typ 1: mit Ketoazidose

E10.2 Diabetes mellitus, Typ 1: mit Nierenkomplikationen

E10.3 Diabetes mellitus, Typ 1: mit Augenzkomplikaionen

E10.4 Diabetes mellitus, Typ 1: mit neurologischen Komplikaionen

E10.5 Diabetes mellitus, Typ 1: mit peripheren vaskulären Komplikaionen

E10.6 Diabetes mellitus, Typ 1: mit sonstigen näher bezeichneten
Komplikaionen

E10.7 Diabetes mellitus, Typ 1: mit multiplen Komplikaionen

E10.8 Diabetes mellitus, Typ 1: mit nicht näher bezeichneten Komplikaionen

E10.9 Diabetes mellitus, Typ 1: ohne Komplikaionen

E11. Diabetes mellitus Typ 2

E11.0 Diabetes mellitus, Typ 2: mit Koma

E11.1 Diabetes mellitus, Typ 2: mit Ketoazidose

E11.2 Diabetes mellitus, Typ 2: mit Nierenkomplikaionen

E11.3 Diabetes mellitus, Typ 2: mit Augenzkomplikaionen

E11.4 Diabetes mellitus, Typ 2: mit neurologischen Komplikaionen

E11.5 Diabetes mellitus, Typ 2: mit peripheren vaskulären Komplikaionen

E11.6 Diabetes mellitus, Typ 2: mit sonstigen näher bezeichneten
Komplikaionen

E11.7 Diabetes mellitus, Typ 2: mit multiplen Komplikaionen

E11.8 Diabetes mellitus, Typ 2: mit nicht näher bezeichneten Komplikaionen

E11.9 Diabetes mellitus, Typ 2: ohne Komplikaionen

E12. Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung

E12.0 Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung: mit
Koma

- E12.1 Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung: mit Ketoazidose
 - E12.2 Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung: mit Nierenkomplikationen
 - E12.3 Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung: mit Augenkomplikationen
 - E12.4 Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung: mit neurologischen Komplikationen
 - E12.5 Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung: mit peripheren vaskulären Komplikationen
 - E12.6 Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung: mit sonstigen näher bezeichneten Komplikationen
 - E12.7 Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung: mit multiplen Komplikationen
 - E12.8 Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung: mit nicht näher bezeichneten Komplikationen
 - E12.9 Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung: ohne Komplikationen
- E13. Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus
- E13.0 Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit Koma
 - E13.1 Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit Ketoazidose
 - E13.2 Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit Nierenkomplikationen
 - E13.3 Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit Augenkomplikationen
 - E13.4 Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit neurologischen Komplikationen
 - E13.5 Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit peripheren vaskulären Komplikationen
 - E13.6 Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit sonstigen näher bezeichneten Komplikationen
 - E13.7 Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit multiplen Komplikationen
 - E13.8 Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit nicht näher bezeichneten Komplikationen

E13.9 Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus: ohne Komplikationen

E14. Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus

E14.0 nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit Koma

E14.1 nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit Ketoazidose

E14.2 nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit Nierenkomplikationen

E14.3 nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit Augenkomplikationen

E14.4 nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit neurologischen
Komplikationen

E14.5 nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit peripheren vaskulären
Komplikationen

E14.6 nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit sonstigen näher
bezeichneten Komplikationen

E14.7 nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit multiplen Komplikationen

E14.8 nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: mit nicht näher bezeichneten
Komplikationen

E14.9 nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: ohne Komplikationen

I50.04 Rechtsherzinsuffizienz mit Beschwerden bei leichter Belastung, NYHA III

I50.05 Rechtsherzinsuffizienz mit Beschwerden in Ruhe, NYHA IV

I50.13 Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden bei leichter Belastung, NYHA III

I50.14 Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden in Ruhe, NYHA IV

J44. Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit

J44.0 Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren
Atemwege

J44.1 Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht
näher bezeichnet

J44.8 Sonstige näher bezeichnete chronische obstruktive Lungenkrankheit

J44.9 Chronische obstruktive Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet

K74.3 Primäre biliäre Zirrhose

K74.4 Sekundäre biliäre Zirrhose

K74.5 Biliäre Zirrhose, nicht näher bezeichnet

Anhang

K74.6 Sonstige und nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber

K70.3 Alkoholische Leberzirrhose

K70.4 Alkoholisches Leberversagen

K71.7 Toxische Leberkrankheit mit Fibrose und Zirrhose der Leber

K85.0 Idiopathische akute Pankreatitis

K85.1 Biliäre akute Pankreatitis

K85.2 Alkoholinduzierte akute Pankreatitis

K85.3 Medikamenten-induzierte akute Pankreatitis

K85.8 Sonstige akute Pankreatitis

K85.9 Akute Pankreatitis, nicht näher bezeichnet

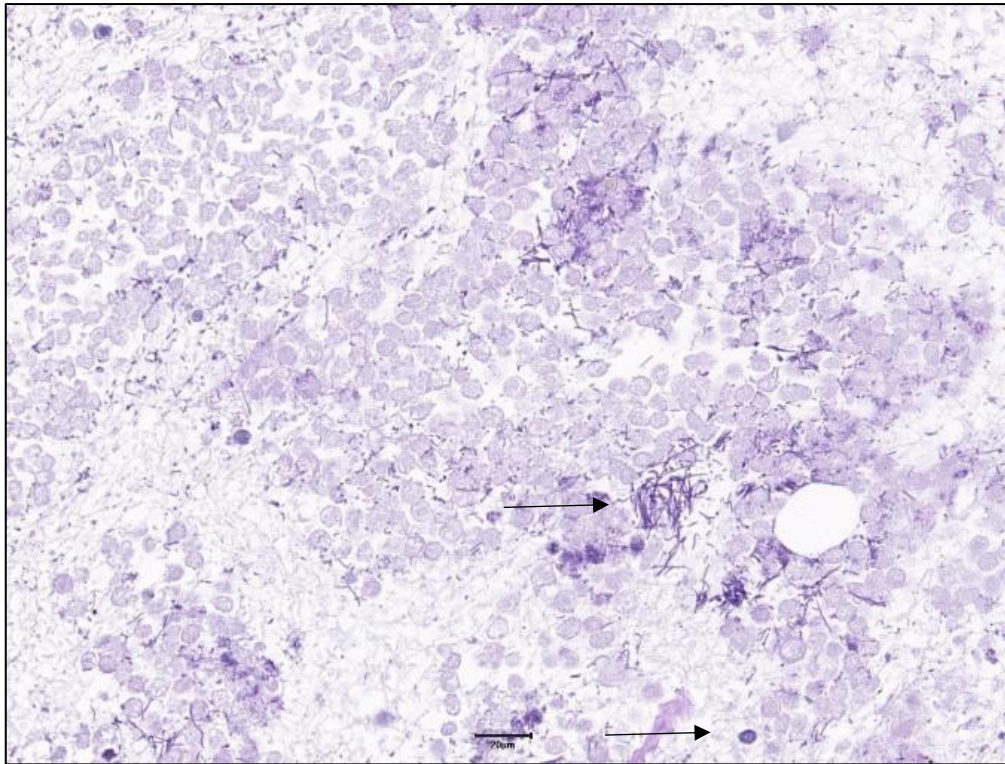
N18.4 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4

N18.5 Chronische Nierenkrankheit Stadium 5

Bildanhang

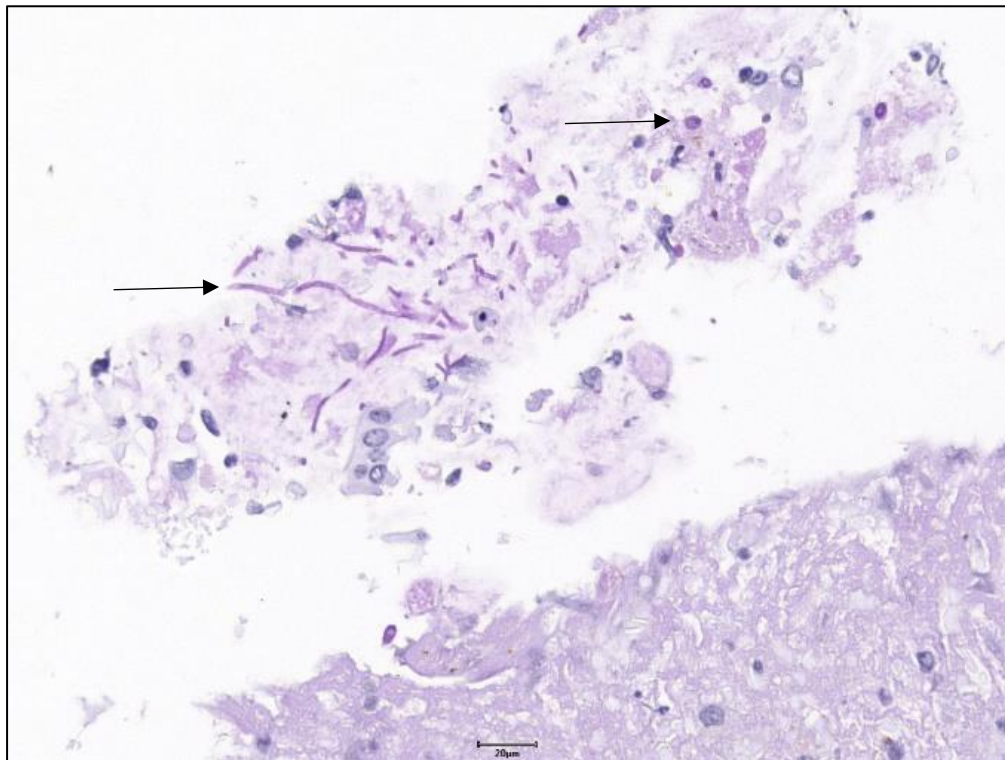
Vergrößerung der histopathologischen Präparate von intraabdominellen Proben bei Anastomoseninsuffizienz mit Pilznachweis

Bild a)



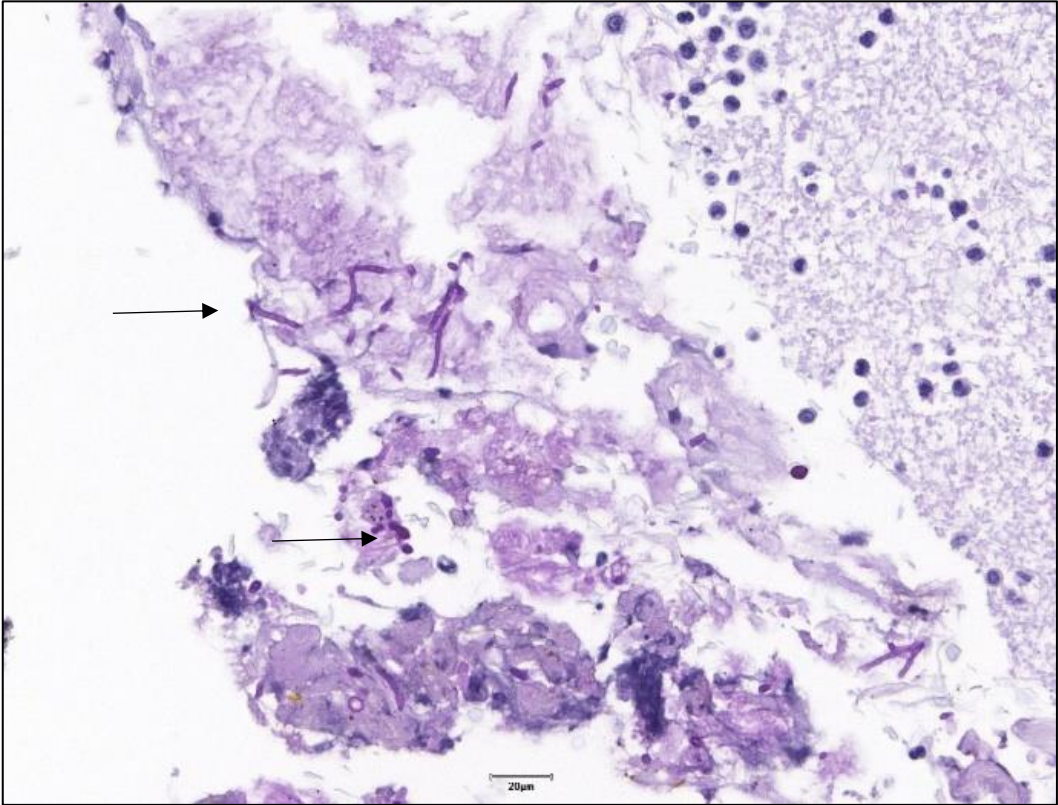
PAS-Färbung, 1 cm \cong 20µg, Pfeile zeigen auf Sporen und Hyphen

Bild b)



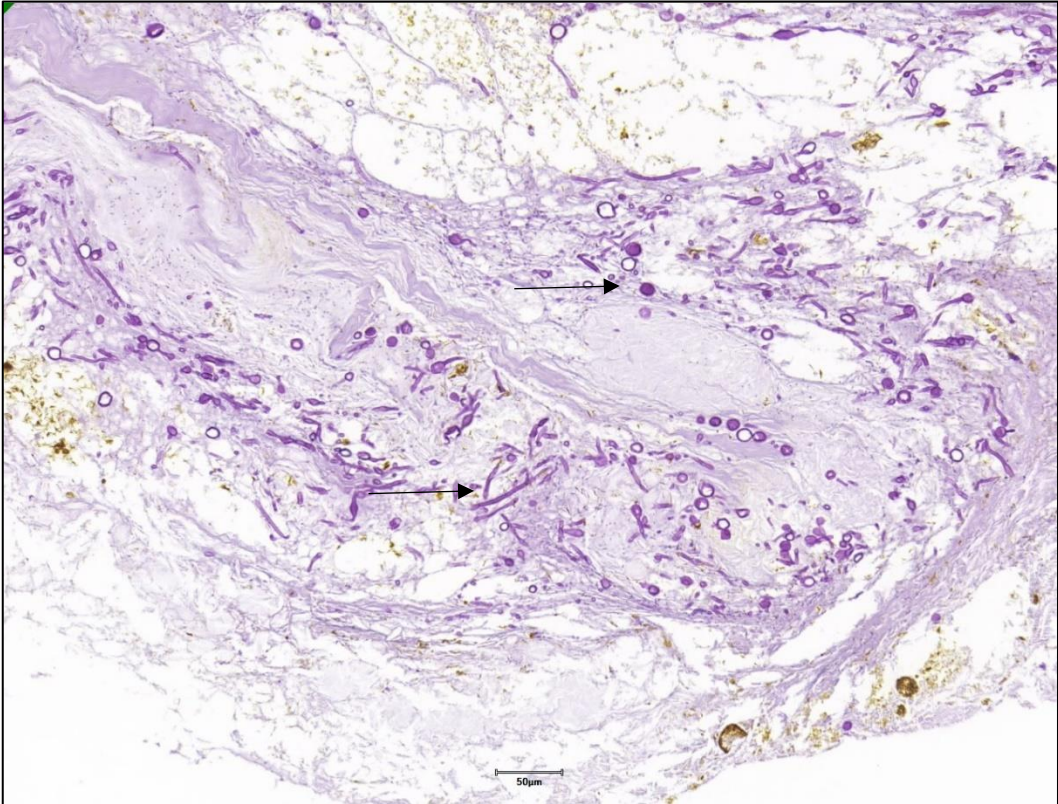
PAS-Färbung, 1 cm \cong 20µg, Pfeile zeigen auf Sporen und Hyphen

Bild c)



PAS-Färbung, 1 cm \cong 20µg, Pfeile zeigen auf Sporen und Hyphen

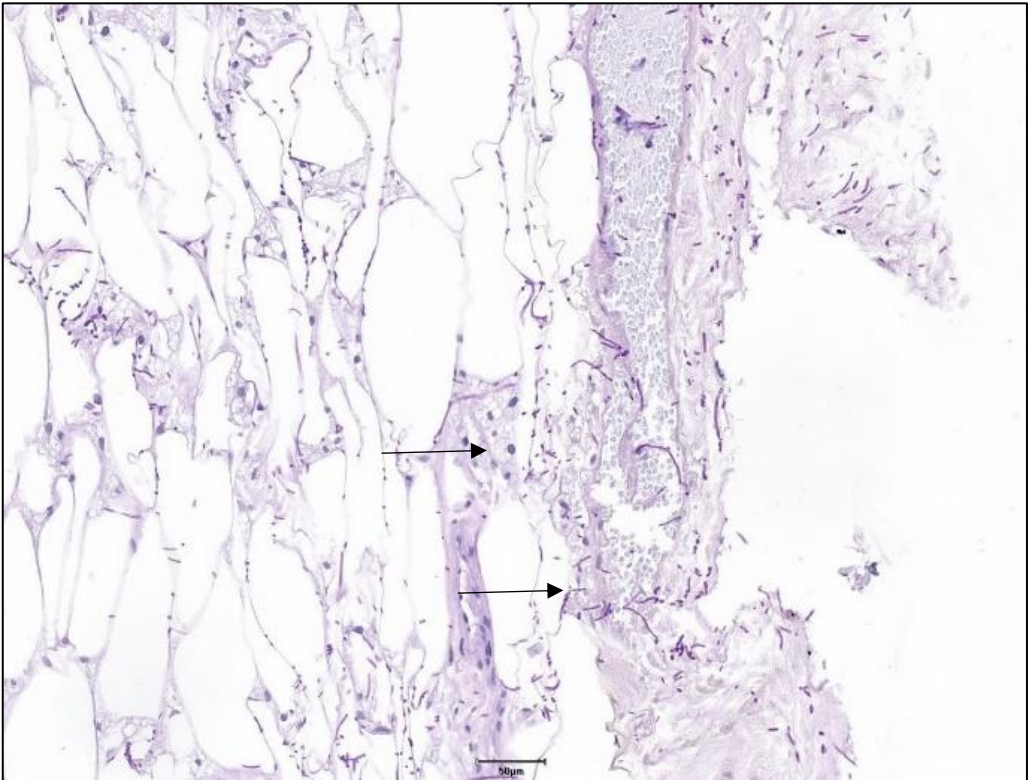
Bild d)



PAS-Färbung, 1 cm \cong 50µg, Pfeile zeigen auf Sporen und Hyphen

Bildanhang

Bild e)



PAS-Färbung, 1 cm \cong 50µg, Pfeile zeigen auf Sporen und Hyphen

Bild f)



Silber-Grocott Färbung, 1cm \cong 50µg, Pfeile zeigen auf Sporen

Literaturverzeichnis

1. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*. 2014;5(1):161-9.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K, Investigators EICo. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-9.
3. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309-17.
4. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, Marshall JC, Vanhems P, Barrera Groba C, Leone M, Vincent JL. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis*. 2014;14:420.
5. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(5):445-52.
6. 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. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):1110-22.
7. Lagunes L, Rey-Perez A, Martin-Gomez MT, Vena A, de Egea V, Munoz P, Bouza E, Diaz-Martin A, Palacios-Garcia I, Garnacho-Montero J, Campins M, Bassetti M, Rello J. Association between source control and mortality in 258 patients with intra-abdominal candidiasis: a retrospective multi-centric analysis comparing intensive care versus surgical wards in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(1):95-104.
8. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, 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):1612-8.
9. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, Hennequin C, Martin C. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med*. 2006;34(3):646-52.
10. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse JP, Mantz J, Desmots JM. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg*. 2002;137(12):1341-6.

11. Leroy O, Bailly S, Gangneux JP, Mira JP, Devos P, Dupont H, Montravers P, Perrigault PF, Constantin JM, Guillemot D, Azoulay E, Lortholary O, Bensoussan C, Timsit JF. Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AmarCAND 2 study. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):2.
12. 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):1739-46.
13. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445-56.
14. Grabein B, Kurzai O, Lichtenstern C, Petersen I, Ruhnke M, Weigand MA. Diagnostik invasiver Mykosen. 1st ed. Stuttgart: Ligatur; 2011. p1;12;40;4
15. Uekötter A, Brinkrolf P, Hahnenkamp K. Invasive Pilzinfektionen. *Intensivmedizin up2date*. 2013;09(03):205-16.
16. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, Glockner A, Heinz W, Hohl R, Horre R, Karthaus M, Kujath P, Willinger B, Presterl E, Rath P, Ritter J, Glasmacher A, Lass-Flörl C, Groll AH, German Speaking Mycological S, Paul-Ehrlich-Society for C. 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.
17. Füssle R. [Invasive fungal infections in critically-ill patients]. *Anästhesiologie Intensivmedizin*. 2012;53:523-37.
18. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(5):e01909-17.
19. Puig-Asensio M, Peman J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martin-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, Almirante B. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med*. 2014;42(6):1423-32.
20. 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, Group EFIS. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 7:9-18.
21. 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):1284-92.
22. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer BN, Simmons RL, Nguyen MH. Intra-Abdominal Candidiasis: The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153247.

23. Montravers P, Dupont H, Eggimann P. Intra-abdominal candidiasis: the guidelines-forgotten non-candidemic invasive candidiasis. *Intensive Care Med.* 2013;39(12):2226-30.
24. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, Muller E, Putensen C, Rotstein C, Sganga G, Venditti M, Zaragoza Crespo R, Kullberg BJ. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):55-62.
25. Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, Kullberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, Chakrabarti A, Kett D, Leon C, Ostrosky-Zeichner L, Sanguinetti M, Timsit JF, Richardson MD, Shorr A, Cornely OA. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1225-38.
26. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care.* 2011;1:37.
27. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994;220(6):751-8.
28. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 2004;32(12):2443-9.
29. Montravers P, Blot S, Dimopoulos G, Eckmann C, Eggimann P, Guirao X, Paiva JA, Sganga G, De Waele J. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. *Intensive Care Med.* 2016;42(8):1234-47.
30. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, Leon MA. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* 2006;34(3):730-7.
31. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, Balasini C, Utande-Vazquez A, Gonzalez de Molina FJ, Blasco-Navalproto MA, Lopez MJ, Charles PE, Martin E, Hernandez-Viera MA. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1624-33.
32. Dupont H, Guilbart M, Ntomba A, Perquin M, Petiot S, Regimbeau JM, Chouaki T, Mahjoub Y, Zogheib E. Can yeast isolation be predicted in complicated secondary non-postoperative intra-abdominal infections? *Crit Care.* 2015;19:60.
33. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med.* 2003;31(3):752-7.

34. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, Munoz P, Cristini F, Andoniadou A, Viale P, Rocca GD, Roilides E, Sganga G, Walsh TJ, Tascini C, Tumbarello M, Menichetti F, Righi E, Eckmann C, Viscoli C, Shorr AF, Leroy O, Petrikos G, De Rosa FG. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med.* 2013;39(12):2092-106.
35. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, De Waele JJ, Garnacho-Montero J, Kanj SS, Machado FR, Montravers P, Sakr Y, Sanguinetti M, Timsit JF, Bassetti M. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2019;45:789.
36. 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.
37. Candell FJ, Pazos Pacheco C, Ruiz-Camps I, Maseda E, Sanchez-Benito MR, Montero A, Puig M, Gilsanz F, Aguilar J, Matesanz M. Update on management of invasive candidiasis. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(6):397-406.
38. Lehmann C, Ruf BR, Jung N. FAQ Infektiologie: Antworten - prägnant und praxisnah. 1st ed. München: Elsevier; 2018.289
39. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-64.
40. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Castagnola E, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Lass-Flörl C, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ, Group EFIS. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:19-37.
41. Lagunes L, Borgatta B, Martin-Gomez MT, Rey-Perez A, Antonelli M, Righi E, Merelli M, Brugnaro P, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, Colombo AL, Luzzati R, Menichetti F, Munoz P, Nucci M, Scotton G, Viscoli C, Tumbarello M, Bassetti M, Rello J. Predictors of choice of initial antifungal treatment in intraabdominal candidiasis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):719-24.
42. Grabein B, Kurzai O, Lichtenstern C, Petersen I, Ruhnke M, Weigand MA. Diagnostik invasiver Mykosen. 1st ed. Stuttgart: Ligatur; 2011.44
43. Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. Candida peritonitis. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(2):195-9.

44. Glockner A, Cornely OA. [Invasive candidiasis in non-neutropenic adults : Guideline-based management in the intensive care unit]. *Anaesthetist*. 2013;62(12):1003-9.
45. Carneiro HA, Mavrakis A, Mylonakis E. Candida peritonitis: an update on the latest research and treatments. *World J Surg*. 2011;35(12):2650-9.
46. Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, Maviglia R, Fadda G, Sanguinetti M, Antonelli M. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1-->3)-beta-D-glucan assay, Candida score, and colonization index. *Crit Care*. 2011;15(5):R249.
47. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, Orasch C, Fluckiger U, Siegemund M, Zimmerli S, Calandra T, Bille J, Eggimann P, Marchetti O, Fungal Infection Network of S. beta-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(9):1100-9.
48. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Loza A, Zakariya I, Ubeda A, Parra M, Macias D, Tomas JI, Rezusta A, Rodriguez A, Gomez F, Martin-Mazuelos E. Contribution of Candida biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care*. 2016;20(1):149.
49. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care*. 2010;14(6):R222.
50. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2011;49(2):665-70.
51. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):25-31.
52. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005;33(9):1928-35.
53. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, Reboli A, Betts R, Barron MA, Schuster M, Judson MA, Revankar SG, Caeiro JP, Mangino JE, Mushatt D, Bedimo R, Freifeld A, Nguyen MH, Kauffman CA, Dismukes WE, Westfall AO, Deerman JB, Wood C, Sobel JD, Pappas PG. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis*. 2014;58(9):1219-26.
54. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B, Klouche K, Jaber S, Trouillet JL, Bruneel F, Argaud L, Cousson J, Meziani F, Gruson D, Paris A, Darmon M, Garrouste-Orgeas M, Navellou JC, Foucrier A, Allaouchiche B, Das V, Gangneux JP, Ruckly S, Maubon D, Jullien V, Wolff M. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-

- Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316(15):1555-64.
55. Schuster MG, Edwards JE, Jr., Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, Slotman G, Panzer H, Biswas P, Rex JH. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(2):83-90.
56. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, Chiolerio R, Pannatier A, Schilling J, Geroulanos S, Glauser MP, Calandra T. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 1999;27(6):1066-72.
57. Senn L, Eggimann P, Ksontini R, Pascual A, Demartines N, Bille J, Calandra T, Marchetti O. Caspofungin for prevention of intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):903-8.
58. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE. Significance of Candida recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med*. 2002;30(3):541-7.
59. Knitsch W, Vincent JL, Utzolino S, Francois B, Dinya T, Dimopoulos G, Ozgunes I, Valia JC, Eggimann P, Leon C, Montravers P, Phillips S, Tweddle L, Karas A, Brown M, Cornely OA. A randomized, placebo-controlled trial of preemptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis*. 2015;61(11):1671-8.
60. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Palacios-Garcia I, Luzzati R, Rosin C, Lagunes L, Rello J, Almirante B, Scotton PG, Baldin G, Dimopoulos G, Nucci M, Munoz P, Vena A, Bouza E, de Egea V, Colombo AL, Tascini C, Menichetti F, Tagliaferri E, Brugnaro P, Sanguinetti M, Mesini A, Sganga G, Viscoli C, Tumbarello M. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1601-10.
61. Montravers P, Perrigault PF, Timsit JF, Mira JP, Lortholary O, Leroy O, Gangneux JP, Guillemot D, Bensoussan C, Bailly S, Azoulay E, Constantin JM, Dupont H, Amar CSG. Antifungal therapy for patients with proven or suspected Candida peritonitis: Amarcand2, a prospective cohort study in French intensive care units. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(2):117 e1- e8.
62. Lichtenstern C, Herold C, Mieth M, Brenner T, Decker S, Busch CJ, Hofer S, Zimmermann S, Weigand MA, Bernhard M. Relevance of Candida and other mycoses for morbidity and mortality in severe sepsis and septic shock due to peritonitis. *Mycoses*. 2015;58(7):399-407.
63. Turrentine FE, Denlinger CE, Simpson VB, Garwood RA, Guerlain S, Agrawal A, Friel CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Jones RS. Morbidity, mortality, cost, and survival estimates of gastrointestinal anastomotic leaks. *J Am Coll Surg*. 2015;220(2):195-206.

64. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2001;88(9):1157-68.
65. Chadi SA, Fingerhut A, Berho M, DeMeester SR, Fleshman JW, Hyman NH, Margolin DA, Martz JE, McLemore EC, Molena D, Newman MI, Rafferty JF, Safar B, Senagore AJ, Zmora O, Wexner SD. Emerging Trends in the Etiology, Prevention, and Treatment of Gastrointestinal Anastomotic Leakage. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(12):2035-51.
66. Woeste G. [Anastomotic Leakage in the Gastrointestinal Tract: Surgical Versus Nonoperative Management]. *A/INS.* 2018;53(3):212-9.
67. Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet.* 1989;2(8677):1437-40.
68. DIMI Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. ICD 10 GM [cited 2018 07. Sep]. Available from: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/>.
69. DIMI Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2018 [cited 2018 07. Sep]. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2018/block-k90-k93.htm>.
70. de Ruiter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PH. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection.* 2009;37(6):522-7.
71. Maseda E, Rodriguez AH, Aguilar G, Peman J, Zaragoza R, Ferrer R, Llinares P, Grau S. EPICO 3.0. Recommendations on invasive candidiasis in patients with complicated intra-abdominal infection and surgical patients with ICU extended stay. *Rev Iberoam Micol.* 2016;33(4):196-205.
72. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Innere Organe: Prometheus - LernAtlas der Anatomie. 4. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.232
73. Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, Righi E, Merelli M, Ansaldi F, Trucchi C, Alicino C, Sartor A, Toniutto P, Wauters J, Laleman W, Tascini C, Menichetti F, Luzzati R, Brugnaro P, Mesini A, Raviolo S, De Rosa FG, Lagunes L, Rello J, Dimopoulos G, Colombo AL, Nucci M, Vena A, Bouza E, Munoz P, Tumbarello M, Losito R, Martin-Loeches I, Viscoli C. Clinical characteristics and predictors of mortality in cirrhotic patients with candidemia and intra-abdominal candidiasis: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2017;43(4):509-18.
74. 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):177-86.
75. Koch S, Haefner H, Huenger F, Haase G, Wildberger J, Lemmen SW. [Diagnostics and therapy for invasive fungal infections in an intensive care unit]. *Anaesthesist*. 2005;54(10):1047-64.
76. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, Kauffman CA, Kett D, Larsen RA, Morrison V, Nucci M, Pappas PG, Bradley ME, Major S, Zimmer L, Wallace D, Dismukes WE, Rex JH. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(4):271-6.
77. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Grundling M, John S, Kern W, Kreymann G, Kruger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stuber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T, German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI). [Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)]. *Anaesthesist*. 2010;59(4):347-70.
78. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
79. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
80. Wagner DP, Draper EA. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) and Medicare reimbursement. *Health Care Financ Rev*. 1984;Suppl:91-105.
81. 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):2957-63.
82. 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.
83. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370-9.
84. Becton Dickinson GmbH. BD Columbia Agar with 5% Sheep Blood 2013 [cited 2018 06 Sep]. Available from: <http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=8609>.

85. Becton Dickinson GmbH. BD Columbia CNA Agar with 5% Sheep Blood 2013 [cited 2018 06 Sep]. Available from: <http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=8610>.
86. Becton Dickinson GmbH. BD MacConkey II Agar 2014 [cited 2018 06 Sep]. Available from: <http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=8619>.
87. Becton Dickinson GmbH. BD Mueller Hinton Chocolate Agar 2011 [cited 2018 06 Sep]. Available from: <http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=8624>.
88. Becton Dickinson GmbH. BD Sabouraud Glucose Agar 2013 [cited 2018 06 Sep]. Available from: <http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=8625>.
89. SCHUBERT S, WIESER A. Molekulare Speziesdifferenzierung MALDI-TOF-MS in der mikrobiologischen Diagnostik [cited 2018 06 Sep]. Available from: https://www.biospektrum.de/blatt/d_bs_pdf&_id=1054304.
90. Becton Dickinson GmbH. BD Chromagar Candida Medium 2011 [cited 2018 06 Sep]. Available from: https://www.hygiene.uni-wuerzburg.de/fileadmin/03210000/user_upload/Gebrauchsanweisungen_Naehrmedien/BD_254106_CHROMagar_Candida.pdf.
91. Oxoid Handbuch. Sabouraud-Bouillon [cited 2018 06 Sep]. Available from: http://www.mibius.de/out/oxbaseshop/html/0/images/wysiwigpro/CM0147_sabouraud_bouillon.pdf.
92. Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 10 - Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. 7th ed. München: Addison Wesley; 2000.420
93. Kofoed SC, Calatayud D, Jensen LS, Jensen MV, Svendsen LB. Intrathoracic anastomotic leakage after gastroesophageal cancer resection is associated with reduced long-term survival. *World J Surg*. 2014;38(1):114-9.
94. Kassis ES, Kosinski AS, Ross P, Jr., Koppes KE, Donahue JM, Daniel VC. Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(6):1919-26.
95. Midura EF, Hanseman D, Davis BR, Atkinson SJ, Abbott DE, Shah SA, Paquette IM. Risk factors and consequences of anastomotic leak after colectomy: a national analysis. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(3):333-8.
96. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg*. 2014;101(4):424-32.
97. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tiret E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Buchler MW. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010;147(3):339-51.

98. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(7):1061-7.
99. Lee SC, Fung CP, Chen HY, Li CT, Jwo SC, Hung YB, See LC, Liao HC, Loke SS, Wang FL, Lee JC. *Candida* peritonitis due to peptic ulcer perforation: incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility to fluconazole and amphotericin B. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44(1):23-7.
100. Hwang SY, Yu SJ, Lee JH, Kim JS, Yoon JW, Kim YJ, Yoon JH, Kim EC, Lee HS. Spontaneous fungal peritonitis: a severe complication in patients with advanced liver cirrhosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(2):259-64.
101. Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Lopes S, Ribeiro G, Figueiredo P. Spontaneous fungal peritonitis: a rare but severe complication of liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(9):1010-6.
102. Dubler S, Laun M, Koch C, Hecker A, Weiterer S, Siegler BH, Rohrig R, Weigand MA, Lichtenstern C. The impact of real life treatment strategies for *Candida* peritonitis-A retrospective analysis. *Mycoses.* 2017;60(7):440-6.
103. Ness MJ, Vaughan WP, Woods GL. *Candida* antigen latex test for detection of invasive candidiasis in immunocompromised patients. *J Infect Dis.* 1989;159(3):495-502.
104. Hasibeder W, Halabi M. *Candida* peritonitis. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(4):470-81.
105. Lahmer T, Brandl A, Rasch S, Schmid RM, Huber W. Fungal Peritonitis: Underestimated Disease in Critically Ill Patients with Liver Cirrhosis and Spontaneous Peritonitis. *PLoS ONE.* 2016;11(7):e0158389.
106. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Munoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1813-21.
107. Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002;34(1):7-14.

108. van Ruler O, Kiewiet JJ, van Ketel RJ, Boermeester MA. Initial microbial spectrum in severe secondary peritonitis and relevance for treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(5):671-82.
109. van Ruler O, Boermeester MA. Surgical treatment of secondary peritonitis : A continuing problem. *Chirurg.* 2017;88(Suppl 1):1-6.
110. van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, Gooszen HG, Opmeer BC, de Graaf PW, Lamme B, Gerhards MF, Steller EP, van Till JW, de Borgie CJ, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *Jama.* 2007;298(8):865-72.
111. Lamme B, Boermeester MA, Reitsma JB, Mahler CW, Obertop H, Gouma DJ. Meta-analysis of relaparotomy for secondary peritonitis. *Br J Surg.* 2002;89(12):1516-24.
112. Lamme B, Mahler CW, van Till JW, van Ruler O, Gouma DJ, Boermeester MA. [Relaparotomy in secondary peritonitis Planned relaparotomy or relaparotomy on demand?]. *Chirurg.* 2005;76(9):856-67.
113. van Ruler O, Lamme B, de Vos R, Obertop H, Reitsma JB, Boermeester MA. Decision making for relaparotomy in secondary peritonitis. *Dig Surg.* 2008;25(5):339-46.
114. van Ruler O, Lamme B, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA. Variables associated with positive findings at relaparotomy in patients with secondary peritonitis. *Crit Care Med.* 2007;35(2):468-76.
115. Pusajo JF, Bumashny E, Doglio GR, Cherjovsky MR, Lipinszki AI, Hernandez MS, Egurrola MA. Postoperative intra-abdominal sepsis requiring reoperation. Value of a predictive index. *Arch Surg.* 1993;128(2):218-22.
116. Masewu A, Makulo JR, Lepira F, Amisi EB, Sumaili EK, Bukabau J, Mokoli V, Longo A, Nlandu Y, Engole Y, Ilunga C, Mosolo A, Ngalala A, Kazadi J, Mvuala R, Athombo J, Aliocha N, Akilimali PZ, Kilembe A, Nseka N, Jadoul M. Acute kidney injury is a powerful independent predictor of mortality in critically ill patients: a multicenter prospective cohort study from Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):118.
117. Knaebel HP, Seiler CM, Weigand MA, Buchler MW. [Current status of diagnostics and therapy of complicated intraabdominal infections]. *Zentralbl Chir.* 2007;132(5):419-26.

Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Stefanie Kley, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Diagnose einer invasiven Candidiasis bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Maria Deja für die Möglichkeit meine Dissertation über dieses Thema anzufertigen. Ich bedanke mich für ihre Unterstützung und konstruktive Betreuung während der Planung, der Datenerhebung und -auswertung sowie der Erstellung der Monographie. Ihre Begeisterung für die Intensivmedizin, die vielen intensiven Gespräche und ihr Vertrauen waren eine große Motivation. Ohne diesen Ansporn wäre die Fertigstellung der Arbeit sicher nicht denkbar gewesen.

Bedanken möchte ich mich auch bei PD Dr. Katharina Beyer für die Unterstützung und Beratung bei chirurgischen Fragestellungen. Durch ihre Expertise wurden spannende Diskussionen angeregt.

Außerdem gilt mein herzlicher Dank Dr. Iris Piwonski, die in mühsamer Arbeit allen histopathologischen Präparaten dieser Studie erneut ihre Aufmerksamkeit schenkte. Bei pathologischen Fragestellungen stand sie mit Rat und Tat zur Seite und hatte stets ein offenes Ohr.

Ich bedanke mich bei Herr Ahlborn, der mich durch seine fundierten IT-Kenntnisse bei der Datenerhebung unterstützte. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. Thomas Adam für all die Antworten auf meinen Fragen zur Mikrobiologie.

Besonders danke ich meinem Mann Hendrik, der mir während der gesamten Promotionszeit geduldig den Rücken freigehalten und mich liebevoll begleitet hat. Seine Motivation während aller Höhen und Tiefen war von unschätzbarem Wert. Auch meinen Eltern, Geschwistern und meiner gesamten Familie sowie meinen Freunden bin ich sehr dankbar für ihr offenes Ohr, ihre aufmunternde Unterstützung und ihr Vertrauen.